

Тимкина
Наталья Владимировна

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ НГЛТ-2
И АГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 НА ПАРАМЕТРЫ
КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ
2 ТИПА: КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Каропова Татьяна Леонидовна – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Белая Жанна Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение остеопороза и остеопатии, заведующая

Рымар Оксана Дмитриевна – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, главный научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 21 мая 2025 года в 14:00 на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, www.almazovcentre.ru)

Автореферат разослан: «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03),
кандидат медицинских наук, доцент

Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Число больных сахарным диабетом (СД) стремительно увеличивается во всем мире, приобретая масштабы пандемии. В «Алгоритмах по оказанию помощи больным СД» основное внимание направлено на профилактику и лечение осложнений диабета со стороны сердечно-сосудистой системы, почек и нервной системы (И.И. Дедов, 2023).

Тем не менее, СД оказывает негативное воздействие и на костно-мышечную систему через различные клеточные, сосудистые и иммунные механизмы. Известно, что СД как 1 типа, так и 2 типа является фактором риска низкотравматичных переломов, которые могут быть причиной длительной нетрудоспособности, инвалидности и смерти (N. Rasmussen et al., 2020). Важно отметить, что лекарственная терапия также может влиять на костное ремоделирование, что подчеркивает необходимость изучения костных эффектов современных сахароснижающих препаратов. Так, препараты группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (арГПП-1) могут обладать остеанаболическим эффектом за счет усиления экспрессии генов, ответственных за остеогенез, однако, прямых доказательств такого факта в настоящее время не получено (H.W. Hou, 2020, Hansen et al., 2024). Напротив, препараты из группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2) могут негативно влиять на костный обмен, вызывая нарушение кальций-фосфорного баланса и увеличивая риск падений вследствие гипотензии. Так, отрицательное влияние на кость было отмечено у низкоселективного представителя данной группы – канаглифлозина (G.I. Schacter et al., 2021). В то же время, несмотря на увеличение частоты переломов при использовании канаглифлозина в исследовании CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study, исследование по изучению сердечно-сосудистой безопасности канаглифлозина), последующие клинические исследования не выявили ухудшения костного обмена и повышения риска переломов при лечении различными по селективности иНГЛТ-2 (P. Jackuliak et al., 2019).

Частое использование иНГЛТ-2 и арГПП-1 у больных СД 2 типа и их приоритетное место при выборе сахароснижающей терапии (А.П. Мишарова и др., 2024, Д.Г. Гусенбекова и др., 2024) делают актуальным проведения исследований с целью изучения их плеiotропных эффектов и в отношении костного ремоделирования.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время не вызывает сомнений, что СД как 1 типа, так и 2 типа приводит к повышению риска переломов (G.I. Schacter et al., 2021). Однако, механизмы и факторы риска остеопороза при СД требуют уточнения. В настоящее время среди экспертов нет единого мнения относительно влияния сахароснижающих препаратов на костный метаболизм и риск низкотравматичных переломов, при этом особый интерес представляют данные о влиянии современных антигипергликемических препаратов, которые имеют кардио- и нефропротективный эффект.

Экспериментальные исследования о влиянии современных сахароснижающих препаратов на костное ремоделирование крайне немногочисленны. Так в системе PubMed с 2014 по 2024 год найдено 13 статей, описывающих результаты экспериментальных исследований о влиянии лираглутида и эксенатида на костное ремоделирования (in vivo и in vitro, в основном, с использованием клеточных линий и грызунов). Подобных экспериментальных работ о семаглутиде и дулаглутиде не было.

Экспериментальные исследования по изучению остеотропных эффектов иНГЛТ-2 крайне немногочисленны и описывают в основном результаты токсикологических исследований с использованием высоких доз препаратов (M. Tirmenstein et al., 2013). Найдено семь экспериментальных работ, в которых исследовали влияние иНГЛТ-2 на костную ткань. Прямых

сравнительных экспериментальных исследований иНГЛТ-2 и арГПП-1 в литературе не встречается.

Клинические данные о влиянии сахароснижающих препаратов на костную ткань в основном представлены ретроспективными исследованиями и мета-анализами, суммирующими результаты этих исследований. Найдено 15 клинических исследований, изучающих влияние иНГЛТ-2 и арГПП-1 на костную ткань, из них пять рандомизированных. Прямых сравнительных проспективных исследований по изучению иНГЛТ-2 и арГПП-1 в отношении костной ткани и риска переломов не проводилось.

Таким образом, результаты как экспериментальных, так и клинических исследований по оценке влияния сахароснижающих препаратов на костную ткань остаются весьма малочисленными и противоречивыми, а данная узкая область эндокринологии остается изученной не до конца.

Цель исследования

Установить влияние терапии агонистами рецепторов ГПП-1, ингибиторами НГЛТ-2 на костный обмен при сахарном диабете 2 типа в условиях эксперимента и в клинической практике с целью уточнения выбора данных групп препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа с учетом их действия на костное ремоделирование.

Задачи исследования

1. Оценить маркеры ремоделирования и гистоморфометрические характеристики костной ткани на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 разной степени селективности, агонистами рецепторов ГПП-1 у крыс в условиях экспериментального сахарного диабета 2 типа и при сочетании сахарного диабета 2 типа и менопаузы.
2. Оценить лабораторные маркеры костного ремоделирования, риск переломов, показатели минеральной плотности и качества костной ткани у больных сахарным диабетом 2 типа.
3. Изучить влияние терапии ингибиторами НГЛТ-2 разной степени селективности и агонистами рецепторов ГПП-1 на маркеры костного ремоделирования и минеральную плотность костной ткани у больных сахарным диабетом 2 типа.
4. Обосновать выбор препаратов из группы ингибиторов НГЛТ-2 или агонистов рецепторов ГПП-1 для лечения сахарного диабета 2 типа с учетом их влияния на костное ремоделирование.

Научная новизна

В ходе экспериментального исследования были уточнены особенности костного обмена при сахарном диабете 2 типа и при его сочетании с менопаузой, а именно, подтверждено снижение скорости костного обмена. В прямом сравнительном исследовании у крыс стока Wistar получены новые данные: установлено, что применение ингибиторов НГЛТ-2 разной степени селективности в условиях сахарного диабета 2 типа ассоциировано с активацией костной резорбции, тогда как при сочетании сахарного диабета и менопаузы применение как ингибиторов НГЛТ-2, так и агонистов рецепторов ГПП-1 не приводит к значимому изменению маркеров костного ремоделирования.

В клиническом исследовании были получены новые данные о том, что у больных сахарным диабетом 2 типа снижение качества костной ткани ассоциировано с нецелевым уровнем гликированного гемоглобина. Подтверждена гипотеза о нейтральном эффекте агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов НГЛТ-2 на костную ткань.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В экспериментальном исследовании продемонстрировано, что в условиях сахарного диабета 2 типа происходит угнетение костного ремоделирования. Кроме того, применение ингибиторов НГЛТ-2, независимо от степени селективности, у самцов с сахарным диабетом 2 типа ассоциировано с активацией костной резорбции. В то же время, применение низкоселективного ингибитора НГЛТ-2 канаглифлозина и агониста рецепторов ГПП-1 лираглутида у самок с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с менопаузой не приводит к значимым биохимическим и гистоморфометрическим изменениям костной ткани.

В клиническом исследовании продемонстрировано, что использование трабекулярного костного индекса у больных сахарным диабетом 2 типа позволяет в 11,0 раз (отношение шансов 11,0, 95% доверительный интервал 3,57-31,1, $p < 0,001$) повысить выявляемость нарушений костной ткани по сравнению с использованием в диагностике только оценки минеральной плотности костной ткани. Дополнительно подтверждено, что снижение качества костной ткани у больных сахарным диабетом 2 типа пропорционально выраженности гипергликемии.

Маркеры костного ремоделирования, параметры кальций-фосфорного обмена, также как показатели минеральной плотности и качества костной ткани у больных сахарным диабетом 2 типа не претерпевают значимых изменений на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов ГПП-1 через 12 месяцев лечения. Таким образом, полученные данные позволяют рекомендовать данные препараты согласно действующим показаниям.

Методология и методы исследования

Исследование включало экспериментальную и клиническую части. Экспериментальное исследование проведено на базе Центра доклинических и трансляционных исследований Института экспериментальной медицины (директор – чл.-корр. Российской академии наук М. М. Галагудза) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России). После моделирования сахарного диабета 2 типа крысы стока Wistar получали препараты из групп агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов НГЛТ-2 в течение 8 недель. В конце эксперимента исследовались маркеры костного ремоделирования и кальций-фосфорного обмена, также проведено гистологическое исследование костной ткани.

Клиническое открытое сравнительное проспективное исследование проведено на базе кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г. Ф. Ланга федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова Минздрава России) и на базе Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период с сентября 2021 по март 2024 года. В исследование включены амбулаторные больные сахарным диабетом 2 типа с уровнем гликированного гемоглобина, превышающим целевой уровень на 1,0 – 2,5 %, получающие монотерапию метформином. В исследование не были включены пациенты с тяжелыми заболеваниями сердца, печени и почек, а также пациенты с остеопорозом. В начале исследования, через 6 и 12 месяцев проводилось лабораторное исследование маркеров костного ремоделирования. Двухэнергетическая абсорбционная рентгеновская денситометрия (DXA) проводилась в начале исследования и через 12 месяцев терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Костное ремоделирование при экспериментальном сахарном диабете 2 типа характеризуется более низким уровнем фактора роста фибробластов-23, остеокальцина и

склеростина по сравнению с контрольными животными, что свидетельствует о супрессии костного ремоделирования. Наличие менопаузы у животных ассоциировано с более высокой скоростью костного ремоделирования в виде повышения соотношения лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа бета к остеопротегерину, а комбинация менопаузы и сахарного диабета 2 типа нивелирует данные изменения. Применение ингибиторов НГЛТ-2 у самцов ассоциировано с активацией костной резорбции, что выражается в повышении уровня лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа бета, снижении остеопротегерина и уменьшении плотности костных трабекул эпифизарной части бедра. Применение канаглифлозина и лираглутида у самок крыс стока Wistar с сахарным диабетом 2 типа и менопаузой приводит к снижению только остеопротегерина и не ассоциировано со значимыми изменениями в архитектонике костной ткани.

2. Нарушение качества костной ткани встречается у 35 % больных сахарным диабетом 2 типа с нормальной минеральной плотностью костной ткани. Снижение значения трабекулярного костного индекса у больных сахарным диабетом 2 типа ассоциировано с повышением уровня гликированного гемоглобина и не зависит от уровня обеспеченности витамином D. Больных сахарным диабетом 2 типа с нецелевым уровнем гликированного гемоглобина отличает более высокий уровень лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа бета при отсутствии изменений других лабораторных маркеров костного обмена.

3. Маркеры костного ремоделирования и параметры кальций-фосфорного обмена, также как показатели качества костной ткани, у больных сахарным диабетом 2 типа не претерпевают изменений на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов ГПП-1 через 12 месяцев лечения, что позволяет назначать данные классы сахароснижающих препаратов без учета риска остеопоротических переломов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обеспечена с помощью актуальных клинических, лабораторных, инструментальных методов, применения современных методов статистического анализа. Апробация диссертационного исследования проведена 17 апреля 2024 года на заседании Проблемной комиссии № 2 «Ангиология и кардиология» (секция кардиологии и эндокринологии) ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова Минздрава России и 10 июня 2024 года на заседании кафедры эндокринологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Промежуточные и окончательные результаты исследования были представлены в виде устных докладов и постеров на различных конференциях и конгрессах: European Congress of Endocrinology (2021), Ежегодная школа эндокринологов (2021), World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (2021, 2022), Инновационный Петербургский медицинский форум (2021, 2022), Алмазовский молодежный медицинский форум (2022), Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (2022), Трансляционная медицина: возможное и реальное (2022, 2023), VIII Российский конгресс по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием (2022), III Конференция по лечению и диагностике СД «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (2023), X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (2023), шестая ежегодная Школа ЮНЕСКО «Трансляционная медицина в контексте глобальных социальных трансформаций», секция «Эндокринология» (2024), Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (2024), VII Инновационный петербургский медицинский форум (2024), IX Российский конгресс по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием (2024)

Диссертационная работа выполнена в рамках государственного задания «Персонифицированный подход в выборе сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа, основанный на нейропротективных и остеопротективных свойствах препаратов» (регистрационный номер НОКТР 222031100091-9), осуществляемого в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период с сентября 2021 по март 2023 года. Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации и стандартам надлежащей клинической практики (ICH Good clinical practice). Протокол исследования, форма информированного согласия версия 1.1 № 11/2021 от 22 ноября 2021 года были утверждены этическим комитетом. Пациентам объясняли цели и процедуры исследования перед включением в исследование, после чего они подписывали добровольное информированное согласие.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность эндокринологического отделения ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова Минздрава России, а также в научный процесс кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова Минздрава России и в учебный процесс кафедры эндокринологии института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно разработал дизайн исследования, форму информированного согласия. Лично участвовал в подборе пациентов, соответствующих критериям включения; получал согласие пациентов на участие в исследовании; проводил координацию пациентов при прохождении обследований. Автором была создана и постоянно обновлялась база данных.

В экспериментальной части исследования автор участвовал в моделировании СД с использованием стрептозотоцина и никотинамида, верифицировал наличие СД с помощью перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) у животных, проводил измерение массы и гликемии у животных, а также лечение животных (введение исследуемых препаратов per os и подкожно) на протяжении всего эксперимента. Кроме того, автором производился забор крови и подготовка гистологического материала.

Автором был проведен статистический анализ данных экспериментального и клинического исследования; описаны результаты и сформулированы выводы исследования, а также подготовлены публикации результатов в рецензируемых журналах.

Публикации

Результаты диссертационного исследования представлены в 6 статьях, опубликованных в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации; получен один патент.

Объем и структура

Диссертационное исследование изложено на 127 страницах. Представленная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, полученных результатов, их обсуждения и выводов по ним, а также списка сокращений и списка литературы. Диссертация содержит 12 таблиц и 17 рисунков. Список литературы включает 190 источников, в том числе 23 отечественных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Экспериментальное исследование было выполнено на крысах стока Wistar (25 самцов и 25 самок, 150-350 г), на которых была создана модель СД 2 типа при помощи предварительного содержания животных на высокожировом корме с последующим внутрибрюшинным введением раствора никотинамида (Nicotinamide, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США) в дозе 230 мг/кг и стрептозотоцина (Streptozocin, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США) в дозе 60 мг/кг. Самкам крыс стока Wistar дополнительно перед моделированием сахарного диабета воспроизводили менопаузу путем двусторонней овариэктомии, которая проводилась за две недели до индукции СД. Через 4 недели после моделирования СД 2 типа были сформированы группы животных на различной сахароснижающей терапии (Рисунок 1).

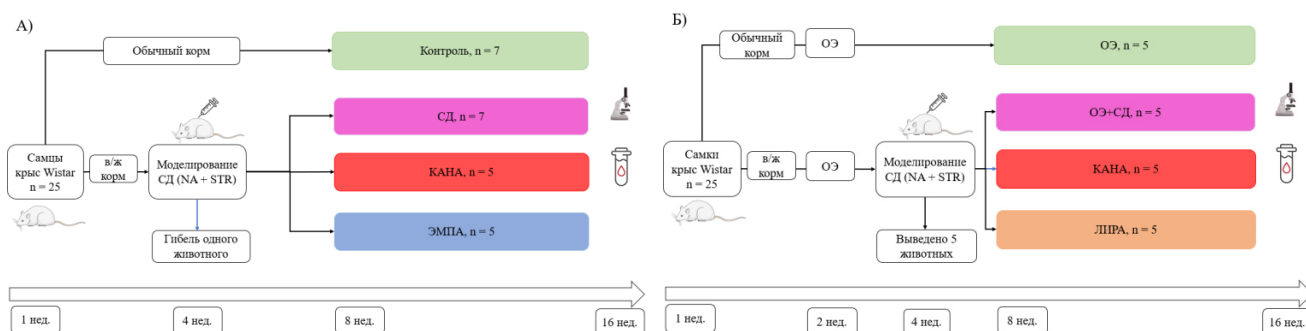


Рисунок 1 – Дизайн экспериментального исследования. А) Моделирование сахарного диабета 2 типа у самцов крыс стока Wistar; СД – самцы с сахарным диабетом 2 типа без лечения; КАНА – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии канаглифлозином; ЭМПА – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии эмпаглифлозином; Б) Моделирование сахарного диабета 2 типа и менопаузы у самок крыс стока Wistar; ОЭ – самки после овариэктомии без сахарного диабета и лечения; ОЭ+СД – самки после овариэктомии с сахарным диабетом 2 типа без лечения; КАНА – самки после овариэктомии с сахарным диабетом 2 типа на терапии канаглифлозином; ЛИРА – самки после овариэктомии с сахарным диабетом 2 типа на терапии лираглутидом; в/ж – высокожировой корм; NA – никотинамид; STR – стрептозотоцин; NA – никотинамид; STR – стрептозотоцин

При выведении животных из эксперимента проводился забор крови для определения параметров кальций-фосфорного обмена и маркеров костного ремоделирования и образцов бедренных костей для гистологического исследования.

В рамках клинического исследования скринировано 500 амбулаторных больных СД 2 типа, из них в исследование включено 209 человек (81 мужчина и 124 женщины) в возрасте 45-75 лет с уровнем HbA1c, не превышающим целевой на 1,0-2,5% на фоне монотерапии метформином. Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в менопаузе от 45 до 75 лет с СД 2 типа; уровень HbA1c не превышает целевое значение более, чем на 1,0-2,5% на фоне монотерапии метформином; подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались больные с СД 1 типа; тяжелыми осложнениями СД, тяжелыми соматическими заболеваниями, остеопорозом. При нецелевом уровне HbA1c сахароснижающая терапия была усилена препаратами из группы иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин 10 мг/сут., канаглифлозин 100 мг/сут. или дапаглифлозин 10 мг/сут.) или арГПП-1 (лираглутид 0,6 мг/сут. подкожно, семаглутид 0,25 мг/неделю подкожно или дулаглутид 1,5

мг/неделю подкожно). Дополнительно, всем пациентам рекомендована терапия колекальциферолом в профилактической дозе 800 МЕ/сут.

Дизайн клинической части исследования представлен на Рисунке 2.

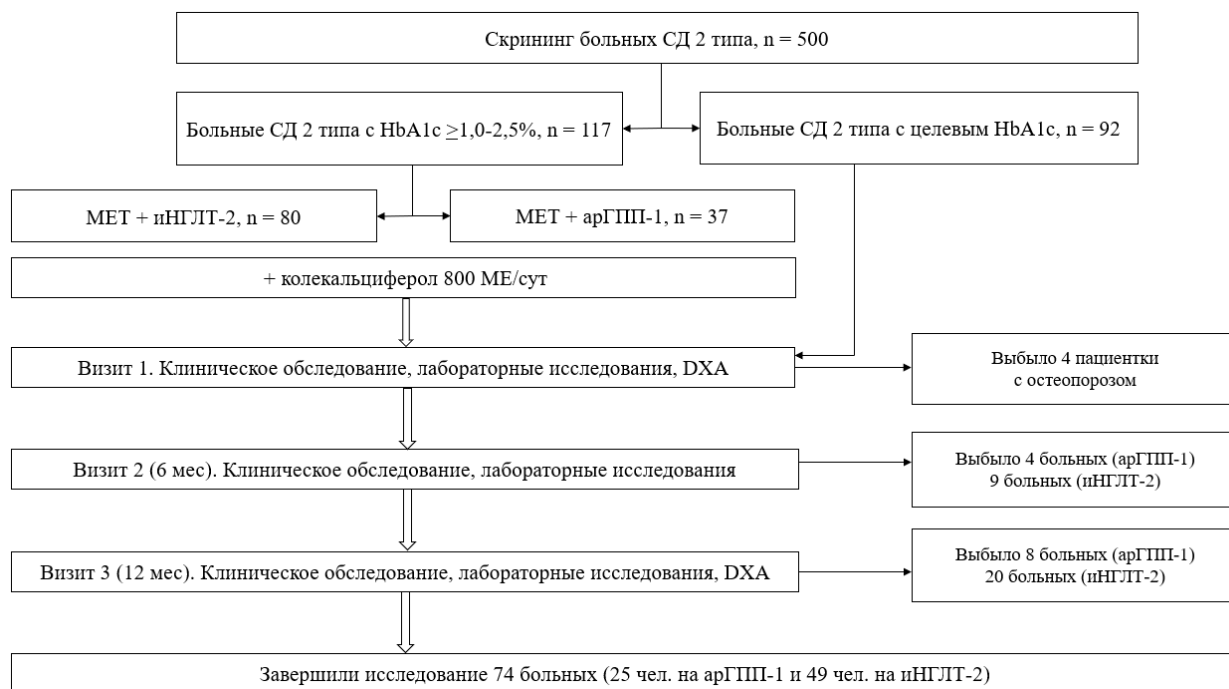


Рисунок 2 – Дизайн клинического исследования.

HbA1c – гликированный гемоглобин; МЕТ – метформин; арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа; DXA – двухэнергетическая абсорбционная рентгеновская денситометрия

Исходно, через 6 и 12 месяцев проводилась оценка антропометрических данных, уровня HbA1c, маркеров костного ремоделирования. Контроль HbA1c для коррекции терапии проводился каждые 3 месяца в соответствии с «Алгоритмами специализированной помощи больным СД». DXA с оценкой минеральной плотности костной ткани (МПК) в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, а также определением трабекулярного костного индекса (ТКИ) проведена исходно и через 12 месяцев.

Лабораторные и инструментальные исследования

Оценку уровня HbA1c проводили с использованием метода ионообменной хроматографии; общего кальция и неорганического фосфора – методом биохимического анализа. Концентрацию фактора роста фибробластов (ФРФ-23), 1,25(OH)₂D, паратиреоидного гормона (ПТГ), RANKL, остеопротегерина (OPG) определяли с использованием иммуноферментного анализа, 25(OH)D и остеокальцина – с применением иммунохемилюминесцентного анализа. Оценка МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра и оценка ТКИ поясничного отдела позвоночника проводилась методом рентгеновской денситометрии проводилась на аппарате Lunar Prodigy (США). Наличие остеопороза подтверждали на основании показателя МПК ≤ -2,5 SD по Т-критерию. Деградированная микроархитектоника костной ткани определялась как снижение ТКИ ≤ 1,23; частично деградированная микроархитектоника, как ТКИ > 1,23, но < 1,31; и нормальная микроархитектоника, как ТКИ ≥ 1,31 (Ж.Е. Белая и др., 2021).

Статистический анализ

Статистический анализ данных был проведен при использовании программного комплекта IBM SPSS Statistics for Windows версии 26 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) и при

помощи программного обеспечения RStudio. В связи с тем, что распределение полученных данных отличалось от нормального, количественные переменные описывались с использованием медианы и квартилей (Me+IQR). Для сравнения групп использовались критерий Манна-Уитни (при сравнении двух групп) и критерий Краскела-Уоллиса (при сравнении трех и более групп) с поправкой Бонферрони. Корреляционный анализ был выполнен с применением коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена. Для анализа качественных данных был использован критерий χ -квадрат Пирсона. Для оценки динамики проведен дисперсионный анализ ANOVA с повторными измерениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Маркеры костного ремоделирования у самцов крыс стока Wistar с сахарным диабетом 2 типа

При оценке показателей костного обмена установлено, что для самцов крыс стока Wistar с СД 2 типа характерен более низкий уровень остеокальцина и склеростина по сравнению с данными показателями в группе Контроль, а терапия эмпаглифлозином ассоциирована с более высоким уровнем склеростина по сравнению с канаглифлозином (Рисунок 3).

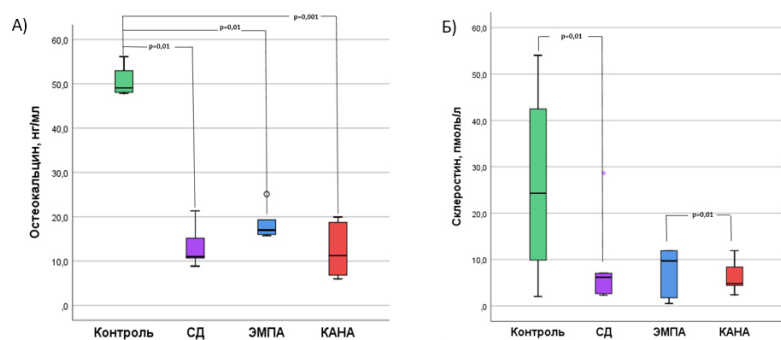


Рисунок 3 – Концентрация остеокальцина (А) и склеростина (Б) у самцов крыс Wistar. СД – самцы с сахарным диабетом 2 типа без лечения; ЭМПА – самцы крыс с сахарным диабетом 2 типа на терапии эмпаглифлозином; КАНА – самцы крыс с сахарным диабетом 2 типа на терапии канаглифлозином

У животных с СД 2 типа не выявлено значимых отличий в уровне RANKL, OPG и значении соотношения RANKL/OPG по сравнению с группой Контроль. В то же время, для животных на терапии канаглифлозином были характерны более высокое значение уровня RANKL и отсутствие различий в показателях OPG и соотношения RANKL/OPG, чем для животных на терапии эмпаглифлозином (Рисунок 4).

Таким образом, результаты проведенного анализа показали, что параметры костного ремоделирования у самцов крыс стока Wistar с СД 2 типа характеризуются более низким уровнем ФРФ-23, остеокальцина и склеростина по сравнению с контрольными животными без СД. В то же время, для терапии как эмпаглифлозином, так и канаглифлозином характерны сопоставимые значения OPG и соотношения RANKL/OPG, что свидетельствует в пользу активации резорбции на фоне терапии иНГЛТ-2, независимо от селективности препарата.

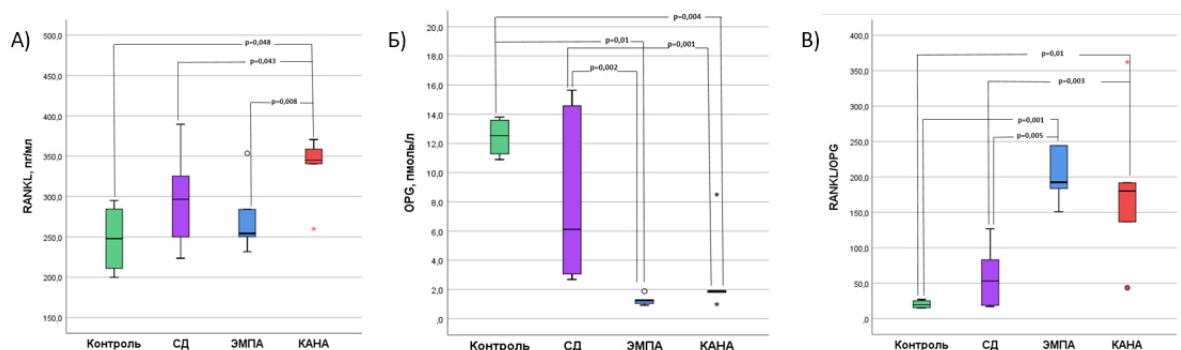


Рисунок 4 – Концентрация OPG (А), RANKL (Б), соотношение RANKL/OPG (В) у самцов крыс Wistar. СД – самцы с сахарным диабетом 2 типа без лечения; ЭМПА – самцы крыс с сахарным диабетом 2 типа на терапии эмпаглифлозином; КАНА – самцы крыс с сахарным диабетом 2 типа на терапии канаглифлозином; OPG – остеопротегерин; RANKL – лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа бета; RANKL/ OPG – соотношение RANKL к OPG

Параметры костного ремоделирования у самок крыс стока Wistar с сахарным диабетом 2 типа и менопаузой

При оценке показателей костного обмена установлено, что уровень склеростина у самок крыс стока Wistar при сочетании СД 2 типа и менопаузы был значимо выше, чем у самок без СД. Однако, уровень остеокальцина был сопоставим в данных группах. При лечении как канаглифлозином, так и лираглутидом отличий в уровнях остеокальцина и склеростина выявлено не было (Рисунок 5).

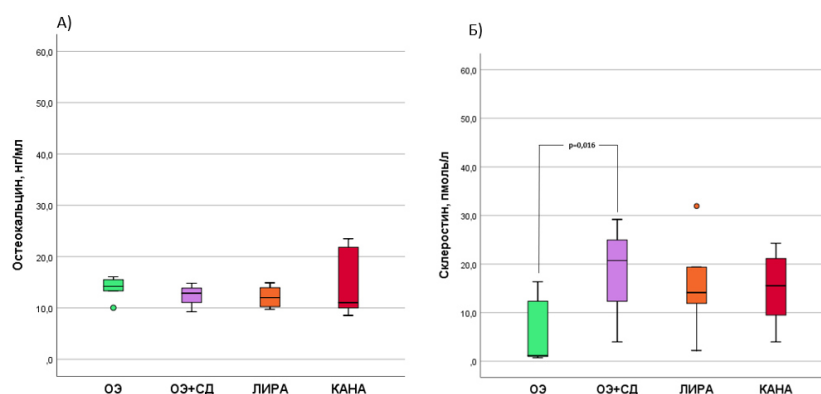


Рисунок 5 – Концентрация остеокальцина (А) и склеростина (Б) у самок крыс Wistar. ОЭ – самки после овариэктомии; ОЭ+СД – самки после овариэктомии с сахарным диабетом 2 типа без лечения; ЛИРА – самки после овариэктомии с сахарным диабетом 2 типа на терапии лираглутидом; КАНА – самки после овариэктомии с сахарным диабетом 2 типа на терапии канаглифлозином

Наибольший уровень RANKL и наименьший уровень OPG были характерны для самок с ОЭ без СД. Дополнительно, установлено, что при лечении лираглутидом уровень OPG был выше, чем при лечении канаглифлозином. Однако, значимых различий в уровне RANKL и значении соотношения RANKL/OPG в группах лечения выявлено не было (Рисунок 6).

Таким образом, при сочетании СД 2 типа и менопаузы отмечается более высокий уровень склеростина и более низкий уровень RANKL по сравнению с животными с ОЭ без СД, что говорит об активации костной резорбции при наличии менопаузы и о нивелировании данного

эффекта при наличии СД 2 типа. С другой стороны, при сравнении эффекта изучаемых препаратов на костное ремоделирование выяснено, что значимых отличий между канаглифлозином и лираглутидом выявлено не было.

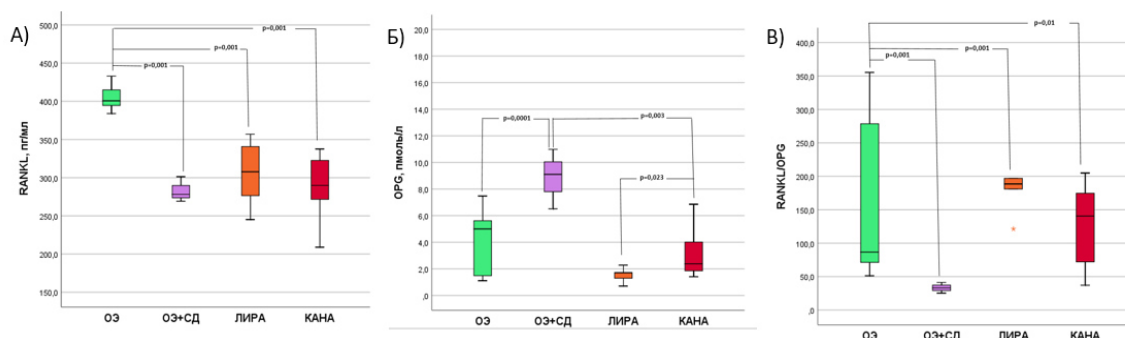


Рисунок 6 – Концентрация RANKL (А), OPG (Б) и соотношение RANKL/OPG у самок крыс Wistar. ОЭ – самки после овариэктомии; ОЭ+СД – самки после овариэктомии с сахарным диабетом 2 типа без лечения; ЛИРА – самки после овариэктомии с сахарным диабетом 2 типа на терапии лираглутидом; КАНА – самки после овариэктомии с сахарным диабетом 2 типа на терапии канаглифлозином; OPG – остеопротегерин; RANKL – лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа бета; RANKL/ OPG – соотношение RANKL к OPG

Параметры гистоморфометрии костной ткани у крыс стока Wistar на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов ГПП-1

При проведении гистологического исследования обнаружено, что у животных с СД 2 типа наблюдалось уменьшение количества остеоцитов, а также расширение каналов остеонов в диафизарной части и снижение количества костных трабекул в эпифизарной зоне бедренной кости. У животных на терапии иНГЛТ-2 наблюдалось еще большее снижение площади костных трабекул в эпифизарной части, особенно у самцов на терапии КАНА (Рисунок 7).

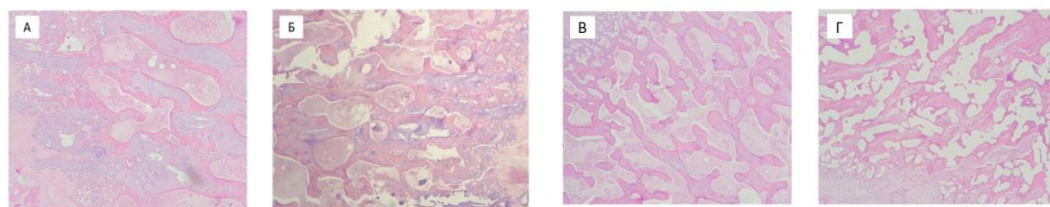


Рисунок 7 – Эпифизарная область кости с костными балками у самцов крыс стока Wistar. А) Контроль; Б) СД – самцы с СД 2 типа без лечения; В) ЭМПА – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии эмпаглифлозином; Г) КАНА – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии канаглифлозином; окраска гематоксилином-эозином, ув. x100

В группе животных с ОЭ + СД установлено снижение толщины и плотности костных балок, а также отсутствие растущих балок. Применение канаглифлозина ассоциировано с уменьшением количества костных балок в эпифизарной зоне бедра по сравнению с животными без лечения ($p=0,04$), однако, различий в количестве и толщине костных балок между группами лечения выявлено не было (Рисунок 8).

Таким образом, результаты экспериментального исследования подтвердили негативное влияние СД и сочетания СД и менопаузы на лабораторные и гистологические параметры костного обмена. Анализ костных маркеров при использовании препаратов из группы иНГЛТ-2 у самцов крыс с СД показал, что как высокоселективный эмпаглифлозин, так и низкоселективный канаглифлозин, усиливают процессы костной резорбции, что подтверждается как одинаковым значением соотношения RANKL/OPG при применении обоих иНГЛТ-2, так и данными гистоморфометрического исследования. Отсутствие различий в маркерах костного ремоделирования при терапии канаглифлозином и лираглутидом и незначительный негативный

эффект канаглифлозина по результатам гистоморфометрии в условиях СД и менопаузы также могут подтверждать возможный отрицательный эффект ИНГЛТ-2 на кость.

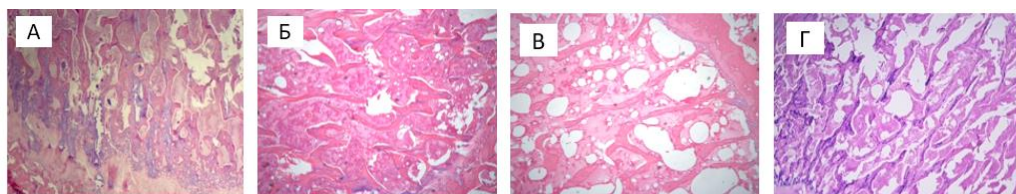


Рисунок 8 – Эпифизарная область кости с костными балками у самок стока Wistar. АОЭ – самки после овариэктомии; ОЭ+СД – самки после овариэктомии с сахарным диабетом 2 типа без лечения; ЛИРА – самки после овариэктомии с сахарным диабетом 2 типа на терапии лираглутидом; КАНА – самки после овариэктомии с сахарным диабетом 2 типа на терапии канаглифлозином; окраска гематоксилином-эозином, ув. x100

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика больных сахарным диабетом 2 типа, маркеры кальций-фосфорного обмена и костного ремоделирования

По результатам скрининга 500 амбулаторных больных СД 2 типа критериям включения соответствовало 209 пациентов (81 мужчина и 128 женщин). Характеристика включенных в исследование больных представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика больных сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование

Параметр	Мужчины (n = 81)	Женщины (n = 128)	p
Возраст, лет	55 [48; 61]	61 [55; 65]	0,002
HbA1c, %	7,6 [7,0; 8,5]	7,3 [6,6; 8,3]	0,2
ГБ, n (%)	72 (89)	111 (87)	0,7
Длительность ГБ, лет	10 [5; 12]	10 [8; 15]	0,2
ИБС, n (%)	21 (25)	17 (13)	0,07
Стенокардия напряжения, n (%)	19 (23)	13 (10)	
ИМ в анамнезе, n (%)	1 (1)	4 (3)	
Безболевая ишемия, n (%)	1 (1)	-	
ОНМК в анамнезе, n (%)	9 (11)	8 (6)	0,3
Длительность СД, лет	5 [2; 8]	7 [2; 12]	0,05
ДПНП, n (%)	46 (57)	83 (65)	0,7
ДПНП Сенсорная, n (%)	37 (46)	64 (50)	
ДПНП Смешанная, n (%)	8 (10)	18 (14)	
Автономная нейропатия, n (%)	1 (1)	1 (1)	
Диабетическая ретинопатия, n (%)	32 (39)	57 (45)	0,5
Непролиферативная, n (%)	17 (21)	36 (28)	
Препролиферативная, n (%)	14 (17)	16 (13)	
Проллиферативная, n (%)	1 (1)	5 (4)	
Хроническая болезнь почек, n (%)	27 (33)	36 (28)	0,4
ИМТ, кг/м ²	33,9 [30,4; 37,0]	33,1 [30,1; 36,9]	0,5
Нормальная масса тела, n (%)	5 (6)	4 (3)	0,4
Избыточная масса тела, n (%)	14 (17)	27 (21)	
Ожирение I степени, n (%)	32 (40)	53 (41)	
Ожирение II степени, n (%)	21 (26)	23 (18)	
Ожирение III степени, n (%)	15 (19)	21 (16)	

Продолжение Таблицы 1 – Характеристика больных сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование

10-летний риск переломов, %	5,0 [4,4; 6,0]	9,6 [7,2; 12,0]	<0,01
10-летний риск переломов бедра, %	0,2 [0,1; 0,4]	0,8 [0,3; 1,3]	<0,01
Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ДПНП – диабетическая полинейропатия; ИМТ – индекс массы тела			

Как видно из представленных данных, средний возраст мужчин был меньше, чем у женщин. Мужчины и женщины значимо не отличались по показателям HbA1c, ИМТ, длительности СД и наличию хронических осложнений, а также встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний. Риск переломов по FRAX у больных СД 2 типа остеопороза был достаточно низкий и выше у женщин, чем у мужчин. DXA с оценкой трабекулярного костного индекса была проведена 106 из 209 включенных в исследование больным СД 2 типа. При анализе показателей DXA выяснено, что у 72 больных (68%) МПК соответствовала норме. Однако, среди этих пациентов у 10 человек (14%) микроархитектоника костной ткани была частично деградированной, а у 15 больных (21%) – деградированной, что свидетельствовало о нарушении качества костной ткани при нормальной МПК у 35% больных СД 2 типа. У тридцати пациентов (28%) по результатам DXA выявлена остеопения. Среди них у 13 (43%) человек микроархитектоника костной ткани соответствовала норме, у четырех больных (14%) была частично деградированной, у 13 человек (43%) – деградированной. Результаты DXA позволили выявить остеопороз у четырех женщин с СД 2 типа. Данные больные с остеопорозом не были включены в проспективный анализ. Деградированная микроархитектоника костной ткани диагностирована практически у каждого третьего больного СД 2 типа (у 31 из 106) при использовании ТКИ, в то время как остеопороз диагностирован всего лишь у 4 из 106 пациентов при оценке МПК методом DXA. Таким образом, выявляемость изменений качества костной ткани в 11,0 раз выше (95% ДИ 3,57-31,1, $p < 0,001$) при использовании ТКИ, чем при оценке показателей МПК стандартной DXA. После получения результатов DXA был повторно оценен риск низкотравматичных переломов. Расчет 10-летнего риска низкотравматичных переломов с учетом МПК и ТКИ показал более низкие значения по сравнению с предыдущими результатами и соответственно составил для женщин и мужчин для основных переломов 9,0% и 5,1%, а для перелома бедра 0,4% и 0,2%. При сравнении риска переломов как при учете МПК, так и с учетом ТКИ значимых отличий выявлено не было ($p = 0,25$ для 10-летнего риска переломов и $p = 0,44$ для 10-летнего риска переломов бедра) (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели 10-летнего риска переломов, минеральной плотности костной ткани и трабекулярного костного индекса у больных сахарным диабетом 2 типа

Параметры	Мужчины (n = 37)	Женщины (n = 65)	p
10-летний риск переломов, %	5,30 [4,40; 5,90]	8,50 [6,60; 11,00]	p<0,01
10-летний риск переломов бедра, %	0,20 [0,10; 0,50]	0,30 [0,10; 0,80]	
10-летний риск переломов, скорректированный по ТКИ, %	5,10 [4,10; 6,60]	9,00 [6,60; 12,00]	
10-летний риск переломов бедра, скорректированный по ТКИ, %	0,20 [0,10; 0,45]	0,40 [0,10; 0,70]	
МПК L1-L4, г/см ²	1,30 [1,20; 1,40]	1,20 [1,10; 1,30]	
МПК бедра, г/см ²	1,15 [1,10; 1,20]	1,06 [0,99; 1,15]	
МПК шейки бедра, г/см ²	1,00 [0,94; 1,15]	0,96 [0,89; 1,03]	
ТКИ	1,37 [1,27; 1,45]	1,32 [1,20; 1,40]	
Примечание: ТКИ – трабекулярный костный индекс; МПК – минеральная плотность костной ткани.			

При анализе показателей МПК и ТКИ в зависимости от уровня HbA1c было установлено, что данные показатели в группе больных с нецелевым HbA1c были несколько ниже, чем у больных с целевым уровнем HbA1c, однако эти различия были не достоверны. В то же время, проведенный корреляционный анализ подтвердил наличие обратной корреляционной связи между возрастом и МПК поясничного отдела позвоночника ($r = -0,3$, $p = 0,001$), бедра ($r = -0,3$, $p = 0,0001$), шейки бедра ($r = -0,43$, $p = 0,0001$), а также ТКИ ($r = -0,24$, $p = 0,01$). Дополнительно, установлена прямая положительная связь между значением МПК бедра и ИМТ ($r = 0,29$, $p = 0,004$) и обратная корреляционная связь между ТКИ и уровнем HbA1c ($r = -0,27$, $p = 0,006$).

Уровень обеспеченности витамином D определен у 110 пациентов. Дефицит витамина D был зарегистрирован у 50 пациентов (46%), недостаточность – у 29 пациентов (26%). Нормальный уровень 25(OH)D в сыворотке крови был выявлен у 31 пациента (28%). Следует отметить тот факт, что дефицит витамина D был чаще представлен у мужчин, чем у женщин.

Результаты корреляционного анализа подтвердили наличие отрицательной корреляционной связи между уровнем ПТГ и концентрацией 25(OH)D ($r = -0,21$, $p = 0,05$), а также значением МПК поясничного отдела позвоночника ($r = -0,27$, $p = 0,04$). Дополнительно, была установлена положительная корреляционная связь между уровнем OPG и ПТГ ($r = 0,27$, $p = 0,013$). Уровень 1,25(OH)₂D крови отрицательно коррелировал с уровнем фосфора ($r = -0,56$, $p = 0,0001$) и кальций-фосфорным произведением ($r = -0,64$, $p = 0,001$), а уровень ФРФ-23 был ассоциирован с уровнем HbA1c ($r = 0,20$, $p = 0,03$). Значения маркеров костного ремоделирования были сопоставлены у больных с различным уровнем HbA1c. Установлено, что уровень кальция крови при целевом уровне HbA1c выше, чем при нецелевом уровне, однако, и в том, и в другом случае, не выходил за рамки референтных значений. Следует отметить, что у больных СД 2 типа с нецелевым HbA1c также выявлен более высокий уровень RANKL, чем у больных с удовлетворительным контролем гликемии (Таблица 3).

Таблица 3 – Маркеры кальций-фосфорного обмена и костного ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина

Параметр	HbA1c целевой (n = 90)	HbA1c нецелевой (n = 115)	Референс	p
Кальций, ммоль/л	2,38 [2,38; 2,51]	2,30 [2,20; 2,40]	2,15-2,5	<0,01
Фосфор, ммоль/л	1,20 [0,98; 1,28]	1,21 [1,00; 1,32]	0,81-1,45	0,50
Кальций x фосфор	2,96 [2,40; 3,20]	2,82 [2,20; 3,08]	–	0,30
ФРФ-23, пмоль/л	0,57 [0,26; 1,07]	0,99 [0,37; 1,14]	0-20	0,10
25(OH)D, нг/мл	23,40 [18,50; 34,80]	20,00 [14,10; 30,10]	30-100	0,10
1,25(OH) ₂ D, пг/мл	2049,00 [1415,00; 2530,00]	2339,00 [2000,00; 2721,00]	25-3000	1,26
ПТГ, пг/мл	53,00 [37,30; 79,70]	55,70 [40,20; 77,90]	16-65	0,90
Креатинин, мкмоль/л	67,00 [62,00; 77,00]	72,00 [60,00; 85,00]	М 62,0 – 106,0; Ж 44,0 – 80,0	0,37
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	94,70 [85,50; 102,00]	95,90 [79,80; 104,00]	> 90	0,96
OPG, пмоль/л	4,81 [3,08; 5,88]	4,35 [2,80; 5,80]	0-20	0,50
RANKL, пмоль/л	0,18 [0,08; 0,30]	0,23 [0,15; 0,38]	0-2	0,05
RANKL/OPG	0,04 [0,02; 0,07]	0,06 [0,03; 0,10]	–	0,06
Остеокальцин, нг/мл	11,40 [9,03; 16,00]	10,00 [6,70; 13,50]	15-46	0,10

Примечание: ФРФ-23 – фактор роста фибробластов-23; ПТГ – паратиреоидный гормон; СКФ – скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI; OPG – остеопротегерин; RANKL – лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа бета; RANKL/ OPG – соотношение RANKL к OPG

Таким образом, анализ маркеров костного ремоделирования у больных СД 2 типа выявил высокую встречаемость дефицита витамина D, особенно у мужчин с СД 2 типа и ассоциацию ФРФ-23 и RANKL с неудовлетворительным гликемическим контролем.

Маркеры кальций-фосфорного обмена и костного ремоделирования, показатели минеральной плотности костной ткани у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов ГПП-1

Среди 115 пациентов с нецелевым индивидуальным уровнем HbA1c семидесяти восьми пациентам к терапии метформином были добавлены препараты группы иНГЛТ-2, а тридцати семи больным – препараты группы арГПП-1. Пациенты на терапии иНГЛТ-2 были разделены в зависимости от селективности препаратов: на группу селективных иНГЛТ-2 (МЕТ+ЭМПА/ДАПА, n = 48) и неселективных иНГЛТ-2 (МЕТ+КАНА, n = 30). Пациенты на терапии арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) были объединены в одну группу (МЕТ+арГПП-1, n=37). Назначение и титрация дозы препаратов проводились согласно клиническим рекомендациям. Исходно пациенты в группах лечения иНГЛТ-2 и арГПП-1 не отличались по возрасту, полу, уровню HbA1c, наличию гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца (ИБС), острым нарушениям мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, частоте хронических осложнений СД, а также характеру получаемой антигипертензивной терапии ($p>0,05$). Длительность СД также была больше в группе МЕТ+арГПП-1 (12 [7;15] лет), чем в группе МЕТ+ЭМПА/ДАПА (8 [6;13] лет) и МЕТ+КАНА (4 [2;11] лет), $p = 0,02$

Результаты динамики массы тела на фоне лечения иНГЛТ-2 и арГПП-1 представлены на Рисунке 9. На фоне лечения препаратами обеих групп отмечалось достоверное снижение массы тела и уровня глюкозы крови. При проведении многофакторного дисперсионного анализа повторных измерений подтверждено, что значимых различий между динамикой гликемии и ИМТ в разных группах терапии не было.

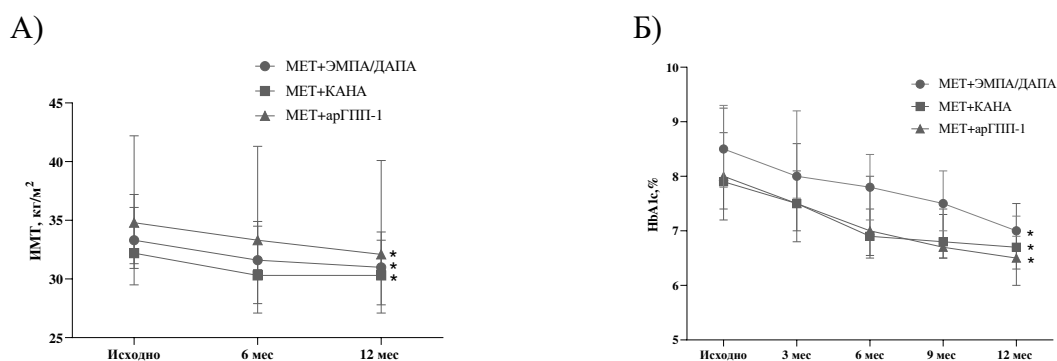


Рисунок 9 –Динамика уровня индекса массы тела (А) и гликированного гемоглобина (Б) на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов ГПП-1 у больных сахарным диабетом 2 типа. МЕТ+ЭМПА/ДАПА – больные сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином и эмпаглифлозином/дапаглифлозином; МЕТ+КАНА – больные сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином и канаглифлозином; МЕТ+арГПП-1 – больные сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином и препаратами группы агонистов рецепторов ГПП-1; HbA1c – гликированный гемоглобин

В ходе исследования только у двух пациенток была достигнута первичная конечная точка в виде низкотравматического перелома – у одной на терапии лираглутидом и у одной пациентки на терапии эмпаглифлозином.

При оценке динамики показателей рентгеновской денситометрии продемонстрировано, что в группе МЕТ+ЭМПА/ДАПА исходная МПК поясничного отдела позвоночника составила 1,25 [1,13; 1,36] г/см² и не отличалась от значения данного показателя через 12 мес. – 1,24 [1,14; 1,38] г/см² ($p > 0,05$). Такие же данные получены для МПК бедра – 1,05 [0,97; 1,08] и 1,05 [0,99; 1,06] г/см² соответственно и для МПК шейки бедра – 0,89 [0,86; 1,03] и 0,89 [0,87; 0,99] соответственно.

В группе МЕТ+КАНА исходное значение МПК поясничного отдела позвоночника составило 1,29 [1,20; 1,36] г/см², а через 12 месяцев – 1,30 [1,20; 1,35] г/см² ($p > 0,05$). Соответственно, исходные значения и показатели через 12 мес. для МПК бедра составили 1,12 [1,04; 1,20] и 1,13 [1,08; 1,20] г/см², для МПК шейки бедра – 1,02 [0,95; 1,08] и 0,98 [0,93; 1,02].

В группе МЕТ+арГПП-1 исходное значение МПК поясничного отдела позвоночника составило 1,25 [1,16; 1,51] г/см², а через 12 месяцев – 1,30 [1,15; 1,49] г/см² ($p > 0,05$). Соответственно, исходные значения и показатели через 12 мес. для МПК бедра составили 1,13 [1,04; 1,18] и 1,10 [1,02; 1,26] г/см², для МПК шейки бедра – 0,99 [0,93; 1,12] и 1,01 [0,91; 1,18]. При сравнении показателей ТКИ также не было получено различий как в группах исходно и через 12 мес. лечения, так и между различными группами ($p > 0,05$).

По результатам многофакторного дисперсионного анализа повторных измерений исходные значения МПК поясничного отдела позвоночника не отличались между группами. Через 12 мес. лечения показатель значимо не изменился как в целом ($p = 0,98$), так и в различных группах ($p = 0,48$). В то же время, МПК бедра исходно была несколько ниже в группе МЕТ+ЭМПА/ДАПА (1,05 [0,97; 1,08] г/см³) по сравнению с группой МЕТ+арГПП-1 (1,13 [1,04; 1,18], $p = 0,045$), а через 12 мес. лечения различий в показателях МПК получено не было, $p > 0,05$. Следует отметить, что в ходе проведенного анализа не было отмечено отрицательной динамики показателя как в целом ($p = 0,65$), так и между группами ($p = 0,75$). Дополнительно, через 12 мес. терапии МПК шейки бедра была наибольшей в группе МЕТ+арГПП-1 по сравнению с группой больных, получавших иНГЛТ-2 (МЕТ+ЭМПА/ДАПА, $p = 0,02$), но отрицательная динамика показателя МПК бедра в группах терапии иНГЛТ-2 отсутствовала ($p > 0,05$). Результаты статистического анализа не выявили динамики ТКИ как в целом ($p = 0,43$), так и в зависимости от группы лечения ($p = 0,52$).

Таким образом, значения минеральной плотности и качества костной ткани у больных СД 2 типа оставались стабильны на фоне 12 мес. лечения как иНГЛТ-2, так и арГПП-1.

При проведении апостериорного анализа в группах МЕТ+ЭМПА/ДАПА и МЕТ+КАНА не было установлено изменений в параметрах кальций-фосфорного обмена и маркеров костного ремоделирования за 12 месяцев терапии. В группе МЕТ+арГПП-1 изменения уровня кальция и фосфора крови не зафиксированы. Несмотря на некоторые изменения в концентрации 1,25(ОН)₂D и ПТГ через 6 месяцев лечения, данные показатели не отличались от исходных значений через 12 мес. Наблюдения ($p > 0,05$). В то же время, установлено нарастание уровня остеокальцина крови с 8,71[3,62; 12,8] до 13,00[7,00; 15,00] нг/мл (прирост на 49%, $p = 0,04$). Показатели костного ремоделирования больных СД 2 типа на фоне лечения различными классами сахароснижающих препаратов представлены в Таблице 4.

Таким образом, на фоне терапии иНГЛТ-2 и арГПП-1 в течение 12 месяцев лечения не было получено данных о повышении частоты низкотравматичных переломов. Дополнительно, клинически значимого изменения показателей МПК и ТКИ в группах терапии не было. Несмотря на наличие изменений ряда маркеров костного ремоделирования в ходе лечения, достоверно имело место повышение только уровня остеокальцина на фоне терапии арГПП-1 (результаты апостериорного анализа). Полученные результаты позволяют сделать выводы о нейтральном влиянии препаратов иНГЛТ-2 и арГПП-1 на костную ткань у больных СД 2 типа при терапии в течение 12 месяцев.

Таблица 4 – Динамика лабораторных маркеров кальций-фосфорного обмена и костного ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов ГПП-1

Параметры	МЕТ+ЭМПА/ДАПА			МЕТ+КАНА			МЕТ+арГПП-1			p
	Исходно	6 мес	12 мес	Исходно	6 мес	12 мес	Исходно	6 мес	12 мес	
Кальций, ммоль/л	2,31 [2,25; 2,39]	2,30 [2,23; 2,38]	2,34 [2,30; 2,46]	2,17 [2,04; 2,28]	2,31 [2,02; 2,31]	2,20 [2,12; 2,32]	2,43 [2,30; 2,49]	2,38 [2,30; 2,48]	2,30 [2,30; 2,40]	0,45
Фосфор, ммоль/л	1,29 [1,09; 1,37]	1,24 [1,00; 1,30]	1,10 [0,80; 1,22]	1,18 [0,94; 1,29]	1,02 [0,91; 1,20]	1,19 [1,0; 1,25]	1,19 [0,99; 1,23]	1,15 [0,95; 1,29]	1,14 [0,99; 1,27]	0,76
Кальций х фосфор	2,93 [2,45; 3,25]	2,75 [2,29; 3,06]	2,57 [1,93; 2,84]	2,58 [1,90; 2,94]	2,34 [1,90; 2,79]	2,68 [2,16; 2,96]	2,82 [2,20; 3,07]	2,64 [2,21; 3,05]	2,67 [2,06; 2,99]	0,65
25(ОН)D, нг/мл	21,3 [15,0; 30,1]	27,0 [19,2; 29,5]	26,5 [23,7; 30,0]	27,2 [18,3; 34,1]	25,8 [18,6; 36,1]	25,0 [21,5; 29,0]	19,9 [15,7; 30,1]	24,8 [17,5; 33,3]	25,0 [19,0; 28,8]	0,76
1,25(ОН) ₂ D пг/мл	2284 [1902; 2492]	2131 [1869; 2656]	2300 [2077; 2448]	2699 [2519; 2787]	2556 [2414; 2567]	2512 [2403; 2640]	2338 [1661; 2705]	2426* [2066; 2710]	2060* [1795; 2591]	0,89
ПТГ, пг/мл	39,4 [31,2; 58,8]	40,9 [32,6; 63,3]	50,0 [34,1; 58,3]	60,2 [39,4; 79,2]	74,2 [51,0; 86,8]	67,7 [59,8; 72,]	58,6 [44,7; 80,1]	70,0* [54,0; 86,9]	60,9 [45,8; 86,0]	0,43
ФРФ-23, пмоль/л	1,08 [0,98; 1,31]	1,13 [0,94; 1,30]	1,08 [0,8; 1,21]	0,52 [0,26; 0,99]	0,43 [0,26; 1,29]	0,23 [0,16; 1,18]	0,8 [0,26; 1,1]	1,0 [0,31; 1,2]	0,7 [0,2; 0,98]	0,73
OPG, пмоль/л	4,40 [2,57; 5,92]	5,00 [3,00; 5,77]	4,60 [4,00; 6,00]	3,02 [2,06; 4,76]	3,20 [2,13; 4,63]	2,80 [2,67; 3,80]	5,18 [3,39; 6,44]	5,37 [4,27; 6,30]	4,85 [3,72; 5,96]	0,77
RANKL, пмоль/л	0,18 [0,13; 0,32]	0,21 [0,13; 0,35]	0,18 [0,10; 0,40]	0,32 [0,27; 0,36]	0,38 [0,26; 0,48]	0,30 [0,24; 0,32]	0,20 [0,14; 0,37]	0,25 [0,12; 0,34]	0,13 [0,08; 0,30]	0,93
RANKL /OPG	0,06 [0,03; 0,08]	0,04 [0,02; 0,12]	0,04 [0,02; 0,08]	0,11 [0,05; 0,16]	0,11 [0,08; 0,21]	0,09 [0,07; 0,11]	0,04 [0,02; 0,08]	0,04 [0,02; 0,07]	0,03 [0,02; 0,07]	0,89
Остеокаль- цин, нг/мл	10,70 [8,71; 13,5]	11,40 [9,62; 14,1]	15,00 [6,50; 16,0]	10,30 [9,49; 11,20]	10,90 [5,75; 11,5]	11,50 [8,40; 13,5]	8,71 [3,62; 12,8]	7,44 [3,27; 13,6]	13,00* [7,00; 15,00]	0,45

Примечание: МЕТ+ЭМПА/ДАПА – больные сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином и эмпаглифлозином/дапаглифлозином; МЕТ+КАНА – больные сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином и канаглифлозином; МЕТ+арГПП-1 – больные сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином и препаратами группы агонистов рецепторов ГПП-1; СКФ – скорость клубочковой фильтрации по СКD-EPI; ПТГ – паратиреоидный гормон; ФРФ-23 – фактор роста фибробластов-23; OPG – остеопротегерин; RANKL – лиганд рецептора активатор ядерного фактора каппа бета; RANKL/OPG – соотношение RANKL к OPG; * – p<0,05 по сравнению с исходным показателем

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, растущая заболеваемость сахарным диабетом 2 типа в мире значительно увеличивает нагрузку на систему здравоохранения за счет как хронических макро- и микрососудистых осложнений, коморбидных заболеваний, так и увеличения риска остеопоротических переломов. Следует отметить, что выбор современных сахароснижающих препаратов, включая ингибиторы НГЛТ-2 и агонисты рецепторов ГПП-1, на сегодняшний день основан на их кадио- и нефропротективном эффекте без особого учета их влияния на другие органы и системы, включая костную ткань, что диктует необходимость проведения исследований в этой области.

Результаты проведенного экспериментального исследования позволили напрямую сопоставить костные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 различной селективности (эмпаглифлозина и канаглифлозина), а также агониста рецепторов ГПП-1 (лираглутида), включая биохимические маркеры и гистоморфометрические данные. Установлено, что применение иНГЛТ-2 в условиях экспериментального сахарного диабета 2 типа сопровождается активацией костной резорбции в виде повышения уровня лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа бета, снижения остеопротегерина и уменьшения плотности костных трабекул эпифизарной части бедра. С другой стороны, применение канаглифлозина и лираглутида при сахарном диабете 2 типа в условиях менопаузы приводит лишь к снижению уровня остеопротегерина и отсутствию значимых изменений в архитектонике костной ткани.

В условиях клинического исследования подтверждено, что использование оценки трабекулярного костного индекса у больных сахарным диабетом 2 типа позволяет улучшить диагностику нарушений микроархитектоники костной ткани. Дополнительно подтверждена гипотеза о нейтральном эффекте ингибиторов НГЛТ-2 различной селективности на параметры костного ремоделирования по сравнению с агонистами рецепторов ГПП-1. Таким образом, выбор сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа без остеопороза может проводиться согласно действующим алгоритмам и клиническим рекомендациям без учета риска остеопоротических переломов.

ВЫВОДЫ

1. В экспериментальной модели сахарного диабета костное ремоделирование характеризуется снижением концентрации фактора роста фибробластов-23, остеокальцина и склеростина, при этом, дефицит эстрогенов посредством повышения соотношения лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа бета к остеопротегерину вносит больший вклад в увеличение скорости костного обмена, чем гипергликемия.

2. Применение ингибиторов НГЛТ-2 в условиях экспериментального сахарного диабета сопровождается активацией костной резорбции: повышением уровня лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа бета, снижением остеопротегерина и уменьшением плотности костных трабекул эпифизарной части бедра. Применение канаглифлозина и лираглутида при сахарном диабете и менопаузе приводит к снижению уровня остеопротегерина и отсутствию значимых изменений в архитектонике костной.

3. Маркеры костного ремоделирования и риск переломов, оцененный по шкале FRAX®, у больных сахарным диабетом 2 типа не изменены; только концентрация маркера резорбции, лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа бета, положительно ассоциирована с уровнем гликированного гемоглобина. У 35 % больных сахарным диабетом 2 типа и нормальной минеральной плотностью костной ткани при оценке трабекулярного костного индекса выявляется нарушение микроархитектоники костной ткани, которое ассоциировано с повышенным уровнем гликированного гемоглобина. Использование оценки трабекулярного костного индекса у больных сахарным диабетом позволяет улучшить диагностику нарушений микроархитектоники костной ткани в 11,0 раз по сравнению с оценкой минеральной плотности костной ткани при помощи рентгеновской денситометрии.

4. Терапия агонистами рецепторов ГПП-1 и ингибиторами НГЛТ-2 у больных сахарным диабетом в течение 12 месяцев сопровождается улучшением гликемического профиля и снижением

массы тела, при этом маркеры костного ремоделирования не претерпевают значимых изменений при терапии обоими классами сахароснижающих препаратов.

5. Отсутствие изменений маркеров костного ремоделирования и показателей минеральной плотности костной ткани при терапии ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов ГПП-1 у больных сахарным диабетом 2 типа в течение 12 месяцев подтверждает возможность применения этих классов сахароснижающих препаратов без учета риска остеопоротических переломов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления больных сахарным диабетом 2 типа с низким качеством костной ткани необходимо выполнение рентгеновской денситометрии, совмещенной с оценкой трабекулярного костного индекса.

2. Следует учитывать, что снижение трабекулярного костного индекса у больных сахарным диабетом 2 типа ассоциировано не только с возрастом и длительностью основного заболевания, но и с нецелевым уровнем гликированного гемоглобина, что требует своевременной интенсификации сахароснижающей терапии для достижения нормогликемии.

3. Выбор сахароснижающей терапии в виде ингибиторов НГЛТ-2 и агонистов рецепторов ГПП-1 у больных сахарным диабетом 2 типа без остеопороза должен проводиться согласно действующим алгоритмам без учета риска остеопоротических переломов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

На основании проведенного клинико-экспериментального исследования и выявленных на данный момент закономерностей можно обосновать направление для дальнейших разработок в виде продолжения изучения костного ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости не только от степени компенсации углеводного обмена, но и от приема современных сахароснижающих препаратов (агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов НГЛТ-2). С этой целью необходимо продолжение как экспериментальных исследований с использованием иммуногистохимического исследования костной ткани, так и длительных проспективных наблюдений за пациентами, в том числе с сочетанием остеопороза и сахарного диабета для внедрения персонализированного подхода в профилактике и в лечении заболеваний костной ткани в условиях гипергликемии.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Влияние эмпаглифлозина на фосфорно-кальциевый метаболизм у больных сахарным диабетом 2 типа с сохранной функцией почек / Д.А. Лебедев, Н.В. Тимкина, Т.Л. Каронова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24, №1. – С. 4-9.

2. Сравнительная оценка влияния ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа на параметры костного ремоделирования у крыс с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа / Н.В. Тимкина, А.В. Симаненкова, Т.Л. Каронова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24, №4. – С. 27-38.

3. Радугин, Ф.М. Метаболические свойства ирисина в норме и при сахарном диабете / Ф.М. Радугин, Н.В. Тимкина, Т.Л. Каронова // Ожирение и метаболизм. – 2022. Т. 19, №3. – С. 332-339.

4. Влияние терапии современными сахароснижающими препаратами на показатели костного обмена в условиях экспериментальной модели сахарного диабета и овариэктомии / Н.В. Тимкина, Н.Ю. Семенова, А.В. Симаненкова [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. Т. 26, №2. – С. 145-156.

5. Костное ремоделирование при менопаузе в сочетании с сахарным диабетом у крыс Wistar / Н.В. Тимкина, А.В. Симаненкова, А.А. Байрамов // Ожирение и метаболизм. – 2023. – Т. 20, №3. – С. 189-200.

6. Оценка эффективности антиостеопорозного препарата в активации цитокиновой системы RANKL/OPG в модели экспериментального остеопороза и сахарного диабета 2 типа.

Н.Ш. Мамина, А.А. Байрамов, Т.Л. Каронова, Н.В. Тимкина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т. 22, №4. – С. 5-12

7. Показатели минеральной плотности костной ткани с учетом трабекулярного костного индекса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / А.Т. Андреева, Д.А. Лебедев, Н.В. Тимкина [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – Т. 23, №1. – С. 34.

8. Comparative evaluation of bone turnover markers in diabetic rats treated with sitagliptin, canagliflozin, empagliflozin / **N. Timkina**, A. Simanenkova, O. Shpilevaya [et al.] // Endocrine Abstracts. – 2021. – Vol. 73. – P. 95.

9. Comparative evaluation of bone turnover markers in ovariectomized diabetic rats treated with canagliflozin and liraglutide / **N. Timkina**, A. Simanenkova, A. Andreeva [et al.] // Book of abstracts (World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and musculoskeletal diseases). – 2021. – P. 522.

10. Canagliflozin, empagliflozin and sitagliptin influence on bone turnover markers and bone morphology in diabetic rats / A. Simanenkova, **N. Timkina**, N. Semenova [et al.] // Book of abstracts (World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and musculoskeletal diseases). – 2021. – P. 554.

11. Влияние эмпаглифлозина, канаглифлозина и ситаглиптина на параметры костного ремоделирования у крыс с экспериментальным СД 2 типа / В. А. Тимофеева, А. А. Шимшилашвили, **Н. В. Тимкина** [и др.] // Трансляционная медицина. – 2021. – Приложение 2. – С. 324.

12. Параметры костного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии арГПП-1 и иНГЛТ-2 / **Н. В. Тимкина**, А.В. Симаненкова, А.Л. Григорьева [и др.] // Сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием “Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века. – 2022. – С. 191.

13. Параметры костного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии арГПП-1 и иНГЛТ-2 / **Тимкина Н.В.**, Симаненкова А.В., Григорьева А.Л., Гагиев А.З., Каронова Т.Л. // Сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием “Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века”. – 2022. – С. 191.

14. Показатели минеральной плотности костной ткани и маркеров костного ремоделирования у больных СД 2 типа на фоне терапии семаглутидом и эмпаглифлозином / **Н. В. Тимкина**, А.В. Симаненкова, О.С. Фукс [и др.] // Трансляционная медицина, сборник тезисов V Инновационного Петербургского форума. – 2022. – С. 149.

15. Влияние терапии иНГЛТ-2 на показатели костного обмена в условиях экспериментального сахарного диабета 2 типа / **Н. В. Тимкина**, А.В. Симаненкова, А.К. Хальзова [и др.] // Остеопороз и остеопатии, сборник тезисов VIII Российский конгресс по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием. – 2022. – Т. 22, № 3. – С. 122.

16. Особенности костного ремоделирования при сахарном диабете / Т.Л. Каронова, **Н. В. Тимкина**, Ф.М. Радугин [и др.] // Остеопороз и остеопатии, сборник тезисов VIII Российский конгресс по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 63-64.

17. Canagliflozin, empagliflozin and sitagliptin influence on bone turnover markers and bone morphology in diabetic rats / A. Simanenkova, **N. Timkina**, N. Semenova [et al.] // Book of abstracts (World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and musculoskeletal diseases). – 2022. – P. 578.

18. Показатели костного ремоделирования у больных сахарным диабетом 1 типа с различной степенью выраженности неврологического дефицита / А.О. Устюжанина, **Н.В. Тимкина**, А.Т. Черникова [и др.] // Остеопороз и остеопатии, сборник тезисов (IX Российский конгресс по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием). – 2024. – Т. 27, №1S. – С. 24.

19. Влияние ингибиторов НГЛТ-2 и агонистов рецепторов ГПП-1 на костное ремоделирование: клиничко-экспериментальное исследование / **Н.В.Тимкина**, А.И. Исламова, А.В. Мурашева [и др.] // Остеопороз и остеопатии, сборник тезисов (IX Российский конгресс по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием). – 2024. – Т. 27, №1S. – С. 24.

20. Способ экспериментального моделирования сахарного диабета 2 типа в сочетании с менопаузой у самок крыс стока Wistar / **Н.В. Тимкина**, А.В. Симаненкова, А.А. Байрамов [и др.] // Российский патент. – 2022133307 (19.12.2022).

21. Остеопороз. Руководство для врачей / Т.Л. Каронова, **Н.В. Тимкина**, Ф.М. Радугин, К.А. [и др.] // Под редакцией О.М. Лесняк. Глава 16. Эндокринные заболевания и остеопороз – 2021. – С. 314-343

22. Остеопороз при эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, ожирение, дефицит витамина D) / Т.Л. Каронова, А.В. Симаненкова, **Н.В. Тимкина** [и др.] // Учебное пособие. СПб, издательство Центра Алмазова. – 2022. – С. 40.

Список сокращений

арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа

ГБ – гипертоническая болезнь

ДПНП – диабетическая полинейропатия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

МПК – минеральная плотность костной ткани

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОЭ – овариэктомия

ПТГ – паратиреоидный гормон

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТКИ – трабекулярный костный индекс

ФРФ-23 – фактор роста фибробластов-23

25(OH)D – кальцидиол

1,25(OH)₂D – кальцитриол

DXA – двухэнергетическая абсорбционная рентгеновская денситометрия

HbA1c – гликированный гемоглобин

OPG – остеопротегерин

RANKL – лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа бета

RANKL/ OPG – соотношение RANKL к OPG