

Влияние различных видов сахароснижающей терапии на концентрацию бета-гидроксибутирата у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Д.А. Лебедев, к.м.н. Я.А. Колчанова, д.м.н. А.Ю. Бабенко

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить динамику уровня бета-гидроксибутирата в крови на фоне лечения ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГТ-2) в сравнении с лечением ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4).

Материал и методы: в исследование включили 46 пациентов с сахарным диабетом 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне монотерапии метформином, которые никогда не получали терапию ИНГТ-2 или иДПП-4. В течение 3 мес. 21 пациент исследуемой группы получал дапаглифлозин 10 мг/сут, 25 пациентов контрольной группы получали вилдаглиптин 100 мг/сут. Оценивали концентрацию гликированного гемоглобина (HbA1c) и биохимические показатели (креатинин, мочевины в сыворотке и моче, липидный спектр), концентрацию бета-гидроксибутирата в сыворотке.

Результаты исследования: в группе исследования отмечалось значимое снижение концентрации HbA1c с $8,8 \pm 0,7\%$ до $7,4 \pm 0,5\%$ ($p=0,005$), глюкозы плазмы натощак с $9,3 \pm 2,9$ ммоль/л до $7,3 \pm 1,2$ ммоль/л ($p=0,007$), снижение массы тела на $2,4 \pm 1,9$ кг через 3 мес. В группе контроля отмечалось менее выраженное снижение концентрации HbA1c и глюкозы плазмы натощак ($8,5 \pm 0,8\%$ до $7,9 \pm 0,5\%$ ($p=0,01$) и с $8,9 \pm 2,5$ ммоль/л до $7,8 \pm 1,4$ ммоль/л ($p=0,009$) соответственно), масса тела не менялась. В группе исследования концентрация бета-гидроксибутирата через 3 мес. лечения была значимо выше, чем в группе контроля ($0,24 \pm 0,13$ против $0,17 \pm 0,05$, $p=0,006$). Ни у одного из пациентов не было зафиксировано клинических симптомов, таких как тошнота, рвота, одышка, усталость или спутанность сознания.

Заключение: статистически значимых корреляций между повышением концентрации бета-гидроксибутирата и возрастом пациента, длительностью диабета, скоростью клубочковой фильтрации, изменением HbA1c не выявлено. Необходимы дальнейшие исследования для выявления пациентов, склонных к развитию у них диабетического кетоацидоза в начале лечения ИНГТ-2.

Ключевые слова: сахароснижающая терапия, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, гиперкетонемия, бета-гидроксибутират, эугликемический диабетический кетоацидоз.

Для цитирования: Лебедев Д.А., Колчанова Я.А., Бабенко А.Ю. Влияние различных видов сахароснижающей терапии на концентрацию бета-гидроксибутирата у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. РМЖ. 2019;12:22–24.

ABSTRACT

Impact of different hypoglycemic therapy types on the concentration of beta-hydroxybutyrate in patients with type 2 diabetes mellitus
D.A. Lebedev, Ya.A. Kolchanova, A.Yu. Babenko

Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg

Aim: to evaluate the dynamics of beta-hydroxybutyrate level in the blood during therapy with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2) in comparison with therapy with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4).

Patients and Methods: the study included 46 patients with type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control during monotherapy with metformin (who had never received therapy with SGLT-2 or DPP-4 inhibitors). 21 patients of the study group received dapagliflozin 10 mg/day for 3 months, whereas 25 patients of the control group received vildagliptin 100 mg/day. The concentration of HbA1c and biochemical parameters (creatinine, urea in serum and urine, lipid spectrum) of beta-hydroxybutyrate in serum were evaluated.

Results: in the study group there was a significant decrease in the HbA1c concentration from $8.8 \pm 0.7\%$ to $7.4 \pm 0.5\%$ ($p=0.005$), and fasting plasma glucose — from $9.3 \text{ mmol/l} \pm 2.9 \text{ mmol/l}$ to $7.3 \text{ mmol/l} \pm 1.2 \text{ mmol/l}$ ($p=0.007$). Also, there was a decrease in body weight by 2.4 ± 1.9 kg after 3 months. In the control group, there was a less pronounced decrease in the HbA1c concentration and fasting plasma glucose ($8.5 \pm 0.8\%$ to $7.9 \pm 0.5\%$ ($p=0.01$) and $8.9 \text{ mmol/l} \pm 2.5 \text{ mmol/l}$ to $7.8 \text{ mmol/l} \pm 1.4 \text{ mmol/l}$ ($p=0.009$), respectively); there was no change in body weight. In the study group, the concentration of beta-hydroxybutyrate after 3 months of treatment was significantly higher than in the control group (0.24 ± 0.13 vs 0.17 ± 0.05 , $p=0.006$). None of the patients had clinical symptoms such as nausea, vomiting, shortness of breath, fatigue or confused mental state.

Conclusion: there were no statistically significant correlations between increased beta-hydroxybutyrate concentration and patient age, diabetes duration, GFR level, and HbA1c change. Further studies are needed to identify patients prone to DKA development at the beginning of therapy with SGLT-2 inhibitors.

Keywords: hypoglycemic therapy, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, hyperketonemia, beta-hydroxybutyrate, euglycemic diabetic ketoacidosis.

For citation: Lebedev D.A., Kolchanova Ya.A., Babenko A.Yu. Impact of different hypoglycemic therapy types on the concentration of beta-hydroxybutyrate in patients with type 2 diabetes mellitus. RMJ. 2019;12:22–24.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГТ-2) пациентов с атеросклеротической болезнью сердца и сосудов и высоким риском сердечно-сосудистых событий связано с уменьшением сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [1, 2]. Хотя положительное влияние ИНГТ-2 на сердце и сосуды обусловлено множеством факторов, гиперкетонемия представляется одним из важных потенциальных механизмов [3]. Суть этого механизма состоит в обеспечении находящегося в условиях гипоксии миокарда энергией, получаемой из бета-гидроксибутирата — «бережливого» энергетического субстрата, требующего меньшего расхода кислорода для образования АТФ по сравнению с глюкозой и лактатом [3]. С другой стороны, лечение ИНГТ-2 потенциально ассоциировано с развитием зугликемического диабетического кетоацидоза (ДКА), состояния, при котором на фоне околонормальных значений гликемии развивается клиническая картина кетоацидоза [4]. ДКА является ургентным состоянием, которое может вызвать обезвоживание, гипотензию, потерю сознания, отек мозга, а в некоторых случаях приводит к летальному исходу. В 2015 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) опубликовало предупреждение о повышенном риске ДКА, связанного с применением ИНГТ-2 [5]. Ввиду малой доступности выраженность кетонемии не исследуется в повседневной клинической практике. Уточнение важности мониторинга кетонемии и кетонурии при терапии ИНГТ-2, определение клинических ситуаций, в которых он будет показан, имеет большое клиническое значение.

Цель исследования: оценить динамику уровня бета-гидроксибутирата в крови на фоне лечения ИНГТ-2 в сравнении с другим широко используемым классом сахароснижающих препаратов — ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включали пациентов с сахарным диабетом 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне монотерапии метформином, которые никогда не получали терапию ИНГТ-2 или иДПП-4. Критериями включения были: возраст 20–75 лет, содержание гликированного гемоглобина (HbA1c) от 7,5 до 10% и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI >60 мл/мин на 1,73 м². Критериями исключения из исследования были: инсулинотерапия или получение других сахароснижающих препаратов, прием препаратов, снижающих массу тела, и/или бариатрическая хирургия в анамнезе за последний год. Пациенты были распределены в 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, длительности диабета, показателям HbA1c и индексу массы тела (ИМТ). В исследование были включены 46 пациентов: 21 пациент — в исследуемую группу, 25 — в контрольную группу. В течение 3 мес. в исследуемой группе пациенты получали дапаглифлозин 10 мг/сут, в контрольной группе — вилдаглиптин 100 мг/сут. Образцы крови забирали натощак (время голодания составляло от 8 до 12 ч, накануне исключали прием алкоголя). Концентрацию HbA1c оценивали методом аффинной хроматографии (Bio-Rad, США) (норма <6%); биохимические показатели (креатинин, мочевину в сыворотке и моче, липидный спектр) определяли с использованием реактивов и анализатора Cobas Integra 400 plus (Roche, Франция); концентрацию бета-гидроксибутирата в сыворотке измеряли с помощью фотометрического метода (реактивы фирмы DiaSys, Германия) (референсный диапазон

0,02–0,27 ммоль/л). Выбор бета-гидроксибутирата как оцениваемого показателя связан с тем, что он составляет около 80% циркулирующих кетонов и является более стабильным в крови, чем ацетоацетат и ацетон. Повышение уровня бета-гидроксибутирата выше верхней границы референсного диапазона расценивали как наличие гиперкетонемии.

Статистический анализ проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения STATISTICA 10 (StatSoft Inc, США). Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (M±SD) или в виде медианы и квартилей (Me, 25% квартиль — 75% квартиль) в случае ненормальности распределения. Различия между группами анализировали с использованием U-критерия Манна — Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты в обеих группах не отличались друг от друга по оцениваемым показателям (табл. 1). В обеих группах уровень HbA1c и уровень глюкозы натощак превышали целевые значения. Средний ИМТ был повышен и соответствовал I степени ожирения. Средние уровни АД находились в целевом диапазоне. Уровень бета-гидроксибутирата был в пределах нормальных значений до начала терапии.

На фоне терапии дапаглифлозином отмечалось значимое снижение концентрации HbA1c с $8,8 \pm 0,7\%$ до $7,4 \pm 0,5\%$ ($p = 0,005$), глюкозы плазмы натощак с $9,3 \pm 2,9$ ммоль/л до $7,3 \pm 1,2$ ммоль/л ($p = 0,007$). Через 3 мес. в группе дапаглифлозина отмечалось снижение массы тела на $2,4 \pm 1,9$ кг. В группе вилдаглиптина также отмечалось снижение концентрации HbA1c и глюкозы плазмы натощак, хотя и менее выраженное (с $8,5 \pm 0,8\%$ до $7,9 \pm 0,5\%$ ($p = 0,01$) и с $8,9 \pm 2,5$ ммоль/л до $7,8 \pm 1,4$ ммоль/л ($p = 0,009$) соответственно). При этом в группе вилдаглиптина не отмечалось изменения массы тела и ИМТ через 3 мес. терапии по сравнению с исходными значениями. Увеличивалась концентрация бета-гидроксибутирата по сравнению с исходным уровнем до лечения ($0,24 \pm 0,13$ против $0,16 \pm 0,06$, $p = 0,003$). В группе дапаглифлозина концентрация бета-гидроксибутирата через 3 мес. лечения была значимо выше, чем в группе вилдаглиптина ($0,24 \pm 0,13$ против $0,17 \pm 0,05$, $p = 0,006$). Гиперкетонемия была выявлена у 5 пациентов (23,8%) в группе дапаглифлозина и у 1 (4%) пациента в группе вилдаглиптина ($p = 0,035$). Тем не менее ни у одного из пациентов не было зафиксировано клинических симптомов, таких как тошнота, рвота, одышка, усталость или спутанность сознания.

Не было получено статистически значимых корреляций между повышением концентрации бета-гидроксибутирата и возрастом пациента, длительностью диабета, уровнем СКФ, изменением HbA1c. Отмечалась слабая отрицательная корреляция изменения концентрации бета-гидроксибутирата и динамики массы тела ($r = -0,48$, $p = 0,02$), но не ИМТ ($r = -0,32$, $p = 0,09$).

В настоящем исследовании показано, что уровень бета-гидроксибутирата увеличивается в ходе терапии дапаглифлозином по сравнению с терапией вилдаглиптином. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, в которых у пациентов с диабетом, получавших ИНГТ-2, происходило увеличение концентрации кетоновых тел в крови по сравнению с контрольными группами [6–8]. Развитие гиперкетонемии не сопровождалось появ-

Таблица 1. Сравнительная характеристика исходных параметров в группах

Параметр	Группа исследования	Группа контроля	P
Возраст, лет	54,2±8,5	55,7±7,9	>0,05
Пол:			
женский, n (%)	12 (57,1)	11 (44)	>0,05
мужской, n (%)	9 (42,9)	14 (56)	
HbA1c, %	8,8±0,7	8,5±0,8	>0,05
Глюкоза натощак, ммоль/л	9,3±2,9	8,9±2,5	>0,05
Длительность СД2, лет	7,3±5,9	7,6±6,3	>0,05
Масса тела, кг	81,5±16,6	77,1 ±15,4	>0,05
ИМТ, кг/м ²	32,1±4,3	30,7±4,9	>0,05
САД, мм рт. ст.	135,5±15,8	137,4±14,4	>0,05
ДАД, мм рт. ст.	84,3±10,1	82,6±9,7	>0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	90,4±14,2	92,1±13,8	>0,05
Холестерин общий, ммоль/л	4,3±1,9	3,9±2,2	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,7±1,6	2,5±1,3	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	0,95±0,23	1,05±0,17	>0,05
ТГ, ммоль/л	2,4±1,1	2,0±1,4	>0,05
β-гидроксibuтират, ммоль/л	0,16±0,06	0,14±0,08	>0,05

Примечание. HbA1c – гликированный гемоглобин, ИМТ – индекс массы тела, СД2 – сахарный диабет 2 типа, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды.

лением каких-либо клинических симптомов и не потребовало отмены терапии ни у одного из пациентов.

Хотя точный физиологический механизм, ответственный за развитие кетогенеза, вызванного ИНГТ-2, изучен не полностью, считается, что основным фактором является изменение соотношения инсулина и глюкагона вследствие уменьшения секреции инсулина в ответ на снижение уровня глюкозы в плазме за счет глюкозурии и увеличения секреции глюкагона за счет меньшей стимуляции альфа-клеток глюкозой и снижения паракринного влияния инсулина [9]. В среднем расчетное молярное отношение внутрипеченочного инсулина к глюкагону снижается с 9 до 7 натощак и с 29 до 24 во время еды [10]. Эти изменения способствуют липолизу жировой ткани, активации кетогенеза в печени и увеличению концентрации кетоновых тел в крови. Считается, что уменьшение потребления углеводов, значимое снижение доз инсулинов, сопутствующие острые заболевания и обострения хронических, употребление алкоголя могут предрасполагать к развитию ДКА. Риск ДКА может быть выше также у пациентов с длительным анамнезом СД2, с недостаточностью β-клеток или при латентном аутоиммунном диабете у взрослых (LADA) [4].

Однако данные по влиянию ИНГТ-2 на риск развития ДКА остаются противоречивыми. Так, в одном из исследований, в котором анализировали базы данных отчетов о нежелательных реакциях, риск ДКА у пациентов, получавших ИНГТ-2, был значимо выше, чем у пациентов, получавших иДПП-4 [11]. В другом исследовании на основе базы данных за 2 года также сравнивали влияние терапии ИНГТ-2 и иДПП-4 на риск ДКА. Отношение рисков (ОР) ДКА для ИНГТ-2 составило 2,2 (95% ДИ 1,4–3,6) [12]. Однако в этом исследовании не учитывали недавнюю историю инфекций, включая инфекции верхних дыхательных путей, мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта, или использование лекарств, которые влияют на функции почек, таких как ди-

уретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II. С другой стороны, метаанализ 81 исследования показал, что прием ИНГТ-2 не ассоциирован с риском развития ДКА [13]. Wang et al. также показали, что применение ИНГТ-2 не повышало риск ДКА по сравнению с применением других пероральных антигипергликемических препаратов [14]. Тем не менее анализируемые группы не были полностью идентичными, что могло отразиться на результатах исследования. В 2018 г. были опубликованы результаты общенационального популяционного когортного исследования, в котором сравнивали данные 56 325 пациентов в группе ИНГТ-2 с данными 974 179 пациентов в группе иДПП-4 [15]. За время наблюдения было зарегистрировано 63 случая ДКА. Не было получено увеличения риска госпитализации по поводу ДКА в группе ИНГТ-2 по сравнению группой иДПП-4 (ОР 0,956; 95% ДИ 0,581–1,572; p=0,996). Частота госпитализаций по поводу ДКА в течение первых 30 дней после начала терапии ИНГТ-2 составила 2,501 случая на 1000 человеко-лет, что было значимо больше, чем в течение последующих 3 лет наблюдения (0,614 случая на 1000 человеко-лет). При этом не было получено различий в риске ДКА между двумя группами в зависимости от времени, прошедшего после начала приема препарата. Применение ИНГТ-2 ассоциировалось с незначительным повышением риска ДКА у пациентов с диабетическими микрососудистыми осложнениями (ОР 2,044; 95% ДИ 0,900–4,640; p=0,088) и у пациентов, принимающих диуретики (ОР 3,648; 95% ДИ 0,720–18,480; p=0,118). Среди факторов, которые могут влиять на результаты исследования, надо отметить его ретроспективный характер и отсутствие рандомизации, а также отсутствие данных по дозам инсулинов, продолжительности СД, уровню ИМТ и некоторых результатов лабораторных исследований (например, уровня С-пептида). В целом развитие ДКА на фоне применения ИНГТ-2 при СД2 встречается с частотой менее 0,2% [16, 17]. В большинстве случаев это наблюдается в первые 2 мес. использования препаратов [11, 18, 19]. При развитии таких симптомов, как тошнота, рвота, особенно после приема алкоголя или недавнего снижения дозы инсулина, может быть полезным увеличение потребления жидкости и углеводов. Пациентам следует временно прекратить прием ИНГТ-2, обратиться к своему врачу и ввести дополнительную дозу ультракороткого инсулина вместе с приемом углеводов и достаточным количеством жидкости [20]. Как показали результаты нашего исследования, у пациентов с длительностью СД2 менее 10 лет, не получавших инсулин и не имеющих признаков абсолютной инсулинопении, без тяжелых сопутствующих заболеваний терапия дапаглифлозином не приводила к развитию ДКА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимы дальнейшие проспективные исследования с надлежащими лабораторными тестами для выявления пациентов, которые склонны к развитию у них ДКА в начале лечения ИНГТ-2. Врачи должны учитывать риски ДКА при старте ИНГТ-2, однако с учетом низкой вероятности развития ДКА рутинный мониторинг кетоновых тел, в т. ч. бета-гидроксibuтирата, нецелесообразен.

Исследование проведено в рамках научного проекта, поддержанного грантом РФФИ (соглашение № 17-75-30052).

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>