

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-16-22

Сопоставимые эффекты терапии различными ингибиторами глюкозо-натриевого ко-транспортера 2 типа по динамике маркеров воспаления и печеночного фиброза у больных сахарным диабетом 2 типа

Лебедев Д. А., Бабенко А. Ю., Лаевская М. Ю., Мосикян А. А., Васильева Е. Ю., Шляхто Е. В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства Здравоохранения России, адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург ул. Аккуратова, д. 2

Comparable effect of empagliflozin and dapagliflozin therapy on the dynamics of markers of hepatic fibrosis at patients with type 2 diabetes mellitus

D. A. Lebedev, A. Yu. Babenko, M. Yu. Laevskaya, A. A. Mosikian, E. Yu. Vasilieva, E. V. Shlyakhto

Almazov National Medical Research Centre address: 2, Akkuratova Street, 197341 Saint-Petersburg, Russia

Для цитирования: Лебедев Д. А., Бабенко А. Ю., Лаевская М. Ю., Мосикян А. А., Васильева Е. Ю., Шляхто Е. В. Сопоставимые эффекты терапии различными ингибиторами глюкозо-натриевого ко-транспортера 2 типа по динамике маркеров воспаления и печеночного фиброза у больных сахарным диабетом 2 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;168(8): 16–22. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-16-22

For citation: Lebedev D. A., Babenko A. Yu., Laevskaya M. Yu., Mosikian A. A., Vasilieva E. Yu., Shlyakhto E. V. Comparable effect of empagliflozin and dapagliflozin therapy on the dynamics of markers of hepatic fibrosis at patients with type 2 diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;168(8): 16–22. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-16-22

✉ Corresponding author:

Бабенко Алина Юрьевна
Alina Yu. Babenko
alina_babenko@mail.ru

Лебедев Денис Андреевич, м.н.с. НИЛ диабетологии, аспирант института эндокринологии
Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., доцент, руководитель НИЛ диабетологии института эндокринологии
Лаевская Мария Юрьевна, с.н.с. НИЛ диабетологии института эндокринологии
Мосикян Анна Альбертовна, м.н.с. НИЛ диабетологии института эндокринологии
Васильева Елена Юрьевна, заведующая клинико-диагностической лабораторией
Шляхто Евгений Владимирович, д.м.н., академик РАН, Генеральный директор
Denis A. Lebedev, unior researcher of the Research Laboratory of Diabetology at Institute of Endocrinology
Alina Yu. Babenko, MD, PhD, Head of the Research Laboratory of Diabetology at Institute of Endocrinology
Maria Yu. Laevskaya, MD, PhD, senior researcher of the Research Laboratory of Diabetology at Institute of Endocrinology
Anna A. Mosikian, unior researcher of the Research Laboratory of Diabetology at Institute of Endocrinology
Elena Yu. Vasilieva, MD; head of Clinical Diagnostic Laboratory
Evgenij V. Shlyakhto, Academician of the Russian Academy of Science, Director General

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространенной причиной хронического поражения печени во всем мире, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Материал и методы. Тридцать четыре пациента с НАЖБП были включены в исследование и получали эмпаглифлозин 10 мг или дапаглифлозин по 10 мг один раз в день в течение 24 недель.

Результаты. Масса тела и сывороточные уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), триглицеридов (ТГ), гликированного гемоглобина (HbA1C) значительно снизились через 24 недели лечения эмпаглифлозином и дапаглифлозином. Снижение уровня АЛТ составило с $41,6 \pm 8,6$ до $26,8 \pm 8,3$ Ед/л ($p=0.002$), снижение уровня АСТ с $35,3 \pm 6,8$ до $21,9 \pm 7,1$ Ед/л ($p=0.0029$). Динамика риска фиброза была слабо выраженной и достигла статистической значимости лишь при оценке по шкале FIB-4, при сравнении исходных значений и через 24 недели лечения — $1,35 \pm 0,48$ и $1,15 \pm 0,35$ соответственно ($p=0.025$), что может объясняться минимальной выраженностью изменений исходно.

Выводы. Проведенное исследование продемонстрировало сопоставимые эффекты эмпаглифлозина и дапаглифлозина на оцениваемые параметры. Для однозначного ответа на вопрос о влиянии эмпаглифлозина и дапаглифлозина на течение неалкогольной жировой болезни печени требуются дальнейшие исследования на больших выборках пациентов с различными стадиями НАЖБП

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа; ожирение; галектин-3; маркеры фиброза; ингибиторы глюкозо-натриевого ко-транспортера 2 типа

Summary

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common cause of chronic liver disease worldwide, especially in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. Thirty-four patients with NAFLD were enrolled and administered empagliflozin 10 mg or dapagliflozin 10 mg once a day. Body weight and serum levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), triglycerides (TG), glycated haemoglobin (HbA1C) decreased significantly after 24 weeks of empagliflozin and dapagliflozin treatment. The ALT level decreased from 41.6 ± 8.6 to 26.8 ± 8.3 u/l ($p=0.002$), the AST level decreased from 35.3 ± 6.8 to 21.9 ± 7.1 U/l ($p=0.0029$). The risk of fibrosis was mild and reached statistical significance only when assessed with FIB-4 index, when comparing the initial values and after 24 weeks of treatment — 1.35 ± 0.48 and 1.15 ± 0.35 , respectively ($p=0.025$). This fact can be explained by the minimal degree of fibrosis at the baseline.

Conclusion. There were comparable effects of empagliflozin and dapagliflozin on estimated parameters at the end of the study. Further studies on big cohorts of patients with different stages of NAFLD are required to unambiguously answer the question about the effect of iSGLT2 on the progress of this disease.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes mellitus; galectin-3; markers of fibrosis; obesity; sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой растущую проблему общественного здравоохранения, которая достигла масштабов эпидемии, и считается самой распространенной причиной хронического заболевания печени [1].

НАЖБП включает широкий спектр патологических состояний, которые варьируют от простого стеатоза печени или неалкогольной жировой дистрофии печени (НЖДП) до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. [2]. При естественном течении НАЖБП через 8–13 лет у 12–40% пациентов со стеатозом возникает НАСГ, у 15% больных НАСГ развиваются цирроз печени и печеночная недостаточность, а у 7% больных циррозом печени в течение 10 лет — гепатоцеллюлярная карцинома [3]. НАЖБП и сахарный диабет 2 типа (СД2) часто сосуществуют. Отношения между ними носят двунаправленный характер: наличие НАЖБП связано с повышенным риском развития СД2 [4], а СД2 является предиктором как развития, так и более быстрого прогрессирования НАЖБП. Установлено, что СД2 повышает риск развития цирроза печени [5], удваивает риск возникновения гепатоцеллюлярной карциномы и является независимым предиктором общей и печеночной смертности у пациентов с НАЖБП [6].

На сегодняшний день все еще не существует утвержденной фармакотерапии для пациентов с НАЖБП и НАСГ [7], однако многочисленные фармакологические стратегии были оценены в клинических исследованиях или все еще находятся в стадии разработки [8,9]. Среди антидиабетических препаратов (АДП), помимо пиоглитазона (тиазолидиндиона, действующего как сенситайзер инсулина), последние годы появились данные о позитивных эффектах лираглутида [агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)] на течение НАЖБП. В исследовании LEAN на терапии лираглутидом не только отмечалось улучшение метаболических параметров (массы тела, уровня липидов, индекса НОМА, гликемии) и стеатоза печени, но и отмечалось достоверное снижение риска развития стеатогепатита (ОР 4.3 [95% CI: 1.0–17.7]; $p=0.019$), а прогрессирование фиброза отмечалось значительно реже, чем в группе плацебо ($p=0.04$)

[10]. Еще один новый класс АДП — ингибиторы натрий-глюкозного-котранспортера-2 (иНГКТ2) показали некоторую эффективность в отношении НАЖБП в экспериментальных и клинических исследованиях последних лет [8]. В частности, в клиническом исследовании E-LIFT Trial, изучившем взаимосвязи между изменениями содержания жира в печени по данным МРТ (Δ жира печени) и массы тела (Δ массы тела) после 20 недель лечения эмпаглифлозином у пациентов с СД2 и НАЖБП (снижение с 16,2 до 11,3%, $p=0.0001$) по сравнению с контрольной группой (исходно 16,4% в динамике 15,5%, $p=0.054$) [11]. Аналогичные результаты были получены и при лечении дапаглифлозином у пациентов с СД2 и НАЖБП [12]. Таким образом не вызывает сомнений, что этот класс также способен уменьшать, как минимум, выраженность стеатоза печени. Еще одно небольшое исследование сравнило эффективность пиоглитазона — АДП, имеющего наибольшую доказательную базу при НАЖБП, с иНГКТ2 ипраглифлозином и оказалось, что их эффекты на содержание жира в печени и уровень трансаминаз абсолютно сопоставимы, а уровень адипонектина значимо увеличился только на пиоглитазоне ($p=0.0009$) [13]. В этом исследовании также изучалась динамика по маркерам и шкалам фиброза, в частности одной из наиболее валидных у пациентов с СД — FIB-4. При этом уровень коллагена IV типа более существенно снизился на ипраглифлозине ($p=0.001$), а динамика FIB-4 имела тенденцию к большему снижению на иНГКТ2 ($p=0.067$) по сравнению с пиоглитазоном.

Данные экспериментальных исследований демонстрируют еще более привлекательные результаты. Так, в исследовании на мышах с экспериментальной НАЖБП введение иНГКТ2 приводило к существенному уменьшению как стеатоза и триглицеридов в печени, так и к уменьшению фиброза и апоптоза гепатоцитов [14]. Между тем, клинические исследования по эффектам данной группы препаратов на процессы воспаления и фиброза в печени представлены очень скромно. Крупные клинические исследования, изучившие кардио-протективные исследования иНГКТ2 (EMPA-REG OUTCOME, DECLARE) продемонстрировали

отличия в результатах, которые могут быть объяснены как различиями в эффектах отдельных препаратов, так и разницей в выборках включенных пациентов. В связи с этим представляет интерес

сравнение эффектов различных представителей этого класса на динамику маркеров стеатоза, стеатогепатита и фиброза в однородной группе пациентов с СД2, что и стало целью настоящего исследования.

Методы

Критерии включения в исследование

1. Мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет.

2. Наличие сахарного диабета тип 2 и ожирения.

3. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1C) от 7.0% до 10.0%.
4. Стабильная сахароснижающая терапия в течение 12 недель до включения в исследование.

5. Информированное согласие больного на участие в данном исследовании.

Критерии не включения в исследование

1. Наличие сахарного диабета 1 типа

2. Подтвержденные заболевания печени инфекционного или аутоиммунного генеза.

3. Среднее потребление алкоголя для мужчин >140 г/нед, для женщин >140 г/нед в последние 5 лет.

4. Хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1.73 м².

5. Бариатрические операции в анамнезе или лечение препаратами для снижения массы тела или
- любыми другими препаратами, которые могут привести к изменению массы тела в последние 3 месяца.

6. Системная терапия глюкокортикостероидами или изменение в дозировках тиреоидных гормонов в течение предшествующих 6 недель.

7. Наличие иной тяжелой сопутствующей патологии, которая может повлиять на результаты исследования.

Методы лабораторного обследования

включали определение уровня HbA1c методом афинной хроматографии (Bio-Rad, США) (норма <6%); биохимических показателей (креатинин, мочевина в сыворотке и моче, липидный спектр) с использованием реактивов и анализатора Cobas Integra 400 plus фирмы Roche, Франция; маркеров фиброза: галектин-3 и тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) (R&D system), N-терминальный пептид проколлагена III (PIINP) (USCN Life Science) иммуноферментным методом. Поскольку пределы нормы галектина-3, PIINP, TIMP1 не определены, для их установления был оценен уровень данных маркеров у контрольной группы, которая включала 17 здоровых доноров крови, сопоставимых по возрасту и соотношению полов, без ожирения и СД2: индекс массы тела (ИМТ) 22–25 кг/м². Расчетные методы лабораторного исследования представлены в таблице 1 [15].

Дизайн исследования

В исследование всего было включено 34 пациента, 20 пациентов были распределены в группу, получающую эмпаглифлозин, 14 пациентов — в группу, получающую дапаглифлозин. Оценка исследуемых параметров проводилась до начала терапии и через 24 недели лечения. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 2.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ (протокол № 63 от 14.04.2014 г.).

Таблица 1.
Расчетные шкалы для оценки выраженности фиброза

Table 1.
Calculation scales for assessing the severity of fibrosis

Название	Формула	Оценка
NAFLD fibrosis	$-1.675 + 0.037 \times \text{возраст (годы)} + 0.094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1.13 \times \text{гипергликемия натощак (или СД)}^* + 0.99 \times \text{АсАТ/АлАТ} - 0.013 \times \text{количество тромбоцитов (} \times 10^9/\text{л)} - 0.66 \times \text{альбумин (г/дл)}$	$<-1.455 = \text{F0-F2};$ $-1.455 - 0.675 = \text{неопределенный показатель}$ $>0.675 = \text{свидетельствует о наличии фиброза (F3-F4)}$
APRI	$(\text{АсТ} / \text{верхняя граница АсТ}) \times 100] / \text{Тромбоциты (} 10^9/\text{л)}$	$\leq 0.3 \text{ и } \leq 0.5$ — исключает наличие выраженного фиброза, ≥ 1.5 — свидетельствует о наличии значительного фиброза.
FIB-4	$(\text{Возраст} \times \text{АсТ}) / (\text{Тромбоциты} \times \sqrt{\text{АлТ}})$	$<1.30 = \text{F0-F1}, >2.67 = \text{F3-F4}$
Fibrosis Index	$8.28 - [(0.01 \times \text{тромбоциты (} 10^9/\text{л)} - [1,08 * (10 * \text{альбумин (г/л)}]$	<2.1 — свидетельствует об отсутствии или минимальном фиброзе; ≥ 2.1 — значительный фиброз; ≥ 3.3 предсказывает цирроз
BARD	$\text{ИМТ} \geq 28$ — 1 балл, соотношение АсАТ/АлАТ $\geq 0,8 = 2$ балла, наличие СД = 1 балл	>2 — свидетельствует о наличии фиброза (F3)
BAAT	$\text{ИМТ} \geq 28 \text{ кг/м}^2$ — 1 балл, возраст ≥ 50 лет — 1 балл, уровень АлТ ≥ 2 норм — 1 балл, содержание триглицеридов $\geq 1,7 \text{ ммоль/л (150 мг/дл)}$ — 1 балл	>2.86 — свидетельствует о наличии фиброза (F3)

Параметр	Группа дапаглифлозина, 14 пациентов	Группа эмпаглифлозина, 20 пациентов	р
Возраст, годы	53,4±8,7	52,9±7,5	>0.05
Масса тела, кг	101,7±16,1	100,3±14,8	>0.05
ИМТ, кг/м ²	35,9±4,5	36,4±5,1	>0.05
ОТ, см	94,2±9,9	93,6±10,3	>0.05
ОХС, ммоль/л	4,9±1,7	4,4±1,4	>0.05
ЛПВП, ммоль/л	0,92±0,33	0,96±0,37	>0.05
ЛПНП, ммоль/л	2,64±1,8	2,95±1,30	>0.05
Триглицериды, ммоль/л	2,46±1,51	2,51±1,82	>0.05
HbA1c, %	8,8±1,0	8,6±1,3	>0.05
Альбумин, г/л	44,3±5,3	45,28±4,39	>0.05
АсТ, Ед/л	35,6±7,2	35,1±6,8	>0.05
АлТ, Ед/л	40,5±9,6	42,8±10,1	>0.05
Галектин-3, нг/мл	9,66±4,30	10,10±4,87	>0.05
TIMP-1, нг/мл	102,81±20,33	100,20±18,46	>0.05
PIIINP, нг/мл	50,47±15,64	48,10±17,77	>0.05

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета STATISTICA 10 (StatSoft Inc», США). Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD). Для оценки различий между

переменными использовался критерий Манна-Уитни. Коэффициент корреляции Спирмена использовался для выявления взаимосвязей между факторами. Выявленные различия считались статистически значимыми при p<0.05.

Результаты

По исходным параметрам, различий между пациентами, распределенными в группу, получающую эмпаглифлозин, и группу, получающую дапаглифлозин, не было (для всех сравниваемых параметров p>0.05) (таблица 2).

На момент включения в исследование пациенты в обеих группах имели нецелевые значения липидов, а также нецелевой уровень HbA1C. Значимых различий между 2-мя группами по уровню маркеров фиброза (галектин-3, TIMP-1, PIIINP) и расчетным шкалам фиброза на момент включения в исследование не было (p>0.05) (таблица 3).

В тоже время при сравнении уровня маркеров фиброза у пациентов с СД2 и у группы здорового контроля выявлено значимое повышение уровня галектина-3 (p=0,038) и снижение уровня TIMP-1 (p=0,0085) у больных с СД2 (таблица 4). Уровень PIIINP у пациентов с СД2 не отличался от группы здорового контроля.

Концентрация триглицеридов через 24 недели лечения составила 1,90±1,46 ммоль/л и оказалась

значимо ниже, чем исходная концентрация до начала лечения — 2,50±1,76 ммоль/л (p= 0.019). Через 24 недели лечения отмечалось значимое снижение уровня гликированного гемоглобина по сравнению с исходным — 7,25±1,35% и 8,7±1,22%, соответственно (p=0.0015). При проведении обобщенного анализа 2-х групп через 24 недели лечения отмечалось значимое снижение уровня АлТ с 41,6±8,6 до 26,8±8,3 Ед/л (p=0.002), а также снижение уровня АсТ с 35,3±6,8 до 21,9±7,1 Ед/л (p=0.0029). Значимые различия по индексам фиброза получены только для FIB-4 при сравнении исходных значений и через 24 недели лечения — 1,35±0,48 и 1,15±0,35 соответственно (p=0.025). Из маркеров фиброза статистически значимое изменение уровня отмечено только для PIIINP в группе, получавшей дапаглифлозин, который повысился несколько больше в этой группе (с 50,47±15,64 до 68,47±13,70 нг/мл, p=0.0044, чем в группе, получавшей эмпаглифлозин (с 48,10±17,77 до 66,10±16,29 нг/мл, p=0.0051) (таблица 5).

Параметр	Группа дапаглифлозина, 14 пациентов	Группа эмпаглифлозина, 20 пациентов	Референсный интервал	р
FIB-4	1,33±0,53	1,38±0,44	<1.30: F0-F1; >2.67: выраженный фиброз (≥F3)	>0.05
BARD	2,55±0,30	2,60±0,26	>2: выраженный фиброз (≥F3)	>0.05
BAAT	2,41±0,22	2,49±0,18	>2.86: выраженный фиброз (≥F3)	>0.05
APRI	0,44±0,18	0,48±0,13	>1: выраженный фиброз (≥F3)	>0.05
NAFLD	-0.654±0,231	-0.691±0,176	>1: выраженный фиброз (≥F3)	>0.05
Fibrosis Index	-40,96±5,60	-40,28±6,82	<2.1 — свидетельствует об отсутствии или минимальном фиброзе; >=2.1 — значительный фиброз; >=3.3 предсказывает цирроз	>0.05

Таблица 2.

Исходные показатели включенных в исследование пациентов

Примечание:

ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; HbA1c — гликированный гемоглобин, АсТ — аспаратаминотрансфераза; АлТ — аланинаминотрансфераза, PIIINP — N-терминальный пептид проколлагена III; TIMP-1 — тканевый ингибитор матричной металлопротеиназы-1.

Table 2.

Baseline parameters of patients included in the study

Note:

BMI — body mass index; OT — waist circumference; TC — total cholesterol; HDL — high density lipoproteins; LDL — low density lipoproteins; TG — triglycerides; HbA1c — glycated hemoglobin, AST — aspartate aminotransferase; ALT — alanine aminotransferase, PIIINP — procollagen III N terminal peptide; TIMP-1 — tissue inhibitor of matrix metallopeptinase-1.

Таблица 3.

Результаты расчета по шкалам фиброза на момент включения в исследование

Table 3.

Fibrosis scales calculation results at the time of inclusion in the study

Таблица 4.
Уровень маркеров фиброза у включенных пациентов с СД2 и в группе здорового контроля

Примечание:
РПИИП — N-терминальный пептид проколлагена III;
TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксной метиллопротеиназы-1.

Table 4.
The level of fibrosis markers in included patients with type 2 diabetes and in the healthy group

Note:
РПИИП — procollagen III N terminal peptide;
IMP-1 — tissue inhibitor of matrix methyloproteinase-1.

Параметр	Группа дапаглифлозина, 14 пациентов	Группа эмпаглифлозина, 20 пациентов	Группа контроля, 17 пациентов	p
Галектин-3, нг/мл	9,66±4,30	10,10±4,87	5,68±1,21	0,038
TIMP-1, нг/мл	102,81±20,33	100,20±18,46	153,69±35,40	0,0085
РПИИП, нг/мл	50,47±15,64	48,10±17,77	48 6,49±2,86	>0.05

Снижение уровня АлТ в сыворотке крови через 24 недели отрицательно коррелировало с исходным уровнем HbA1C ($r=-0,367$, $p=0,01$), а также положительно коррелировало с уменьшением массы тела, наблюдаемым через 24 недели ($p=0,385$, $p=0,008$).

При сравнительном анализе динамики метаболических параметров и маркеров фиброза через 24 недели лечения значимых различий между 2-мя группами не получено ($p>0.05$). На фоне лечения через 24 недели значимых различий между группами при расчете индексов фиброза также не получено ($p>0.05$).

Обсуждение и заключение

Яркой тенденцией последних десятилетий стала оценка полезности различных групп АДП не только с позиций их эффектов на уровень гликемии и безопасности, но и с точки зрения плейотропных эффектов в отношении различных коморбидных проблем, среди которых существенное место занимает НАЖБП. В настоящее время не вызывает сомнений наличие таких позитивных эффектов у глитазонов (пиоглитазон), несколько меньшую, но существенную доказательную базу имеют аГПП1 (лираглутид), метформин занял своеобразную позицию, улучшая течение ранних стадий НАЖБП и снижая риск развития поздних грозных осложнений (гепатоцеллюлярная карцинома), но не оказывая существенных эффектов на риск развития стеатогепатита и фиброза [16, 17]. Ингибиторы НГКТ2 — самая новая группа АДП — имеет наименьшую доказательную базу и требует дальнейшего изучения. Исследования, изучившие эффекты иНГКТ2 на кардиоваскулярные исходы, продемонстрировали их существенную гетерогенность. Это поднимает вопрос о целесообразности сравнения эффектов различных представителей

данной группы. В настоящее время в РФ зарегистрированы три представителя класса иНГКТ2 — эмпаглифлозин, дапаглифлозин и канаглифлозин. Более часто используемыми являются эмпаглифлозин и дапаглифлозин, сравнение эффектов которых на шкалы и маркеры печеночного фиброза и было предпринято в настоящем исследовании. Оценка однородной группы пациентов, без существенных отличий в метаболических параметрах на момент начала терапии, позволило исключить влияние на динамику параметров исходных различий. Динамика метаболических параметров была сопоставима с результатами ранее представленных в литературе исследований: отмечалось значимое снижение уровня HbA1C по сравнению с исходным ($p=0.0015$), имелось снижение массы тела, уровня общего холестерина и ЛПНП, не достигшие статистической значимости, и значимое снижение триглицеридов ($p=0.019$). Не было выявлено существенных различий в динамике метаболических параметров в группах, получавших эмпаглифлозин и дапаглифлозин. Через 24 недели лечения глифлозинами отмечена

Таблица 5.
Сравнительная динамика показателей через 24 недели лечения дапаглифлозином и эмпаглифлозином

Table 5.
Comparative dynamics of parameters after 24 weeks of treatment with dapagliflozin and empagliflozin

Параметр	Группа дапаглифлозина, 14 пациентов			Группа эмпаглифлозина, 20 пациентов		
	До лечения	После 24 нед терапии	p	До лечения	После 24 нед терапии	p
Масса тела, кг	101,7±16,1	98,7±14,1	0.034	100,3±14,8	97,4±15,2	0.027
ИМТ, кг/м²	35,9±4,5	34,3±5,1	0.022	36,4±5,1	34,8±4,9	0.019
ОТ, см	94,2±9,9	92,5±8,9	>0.05	93,6±10,3	92,7±10,3	>0.05
ОХС, ммоль/л	4,9±1,7	4,5±1,9	>0.05	4,4±1,4	4,6±1,7	>0.05
ЛПВП, ммоль/л	0,92±0,33	0,98±0,31	>0.05	0,96±0,37	1,01±0,40	>0.05
ЛПНП, ммоль/л	2,64±1,8	2,39±2,16	>0.05	2,95±1,30	2,58±1,84	>0.05
Триглицериды, ммоль/л	2,46±1,51	1,95±1,23	0.028	2,51±1,82	1,82±1,55	0.014
HbA1c, %	8,8±1,0	7,4±1,6	0.0026	8,6±1,3	7,1±1,2	0.0019
АсТ, ЕД/л	35,6±7,2	22,6±8,4	0.0038	35,1±6,8	21,4±7,0	0.0022
АлТ, Ед/л	40,5±9,6	26,3±9,1	0.0034	42,8±10,1	27,1±8,8	0.0019
FIB-4	1,33±0,53	1,19±0,37	0.031	1,38±0,44	1,11±0,33	0.025
BARD	2,55±0,30	2,36±0,25	>0.05	2,60±0,26	2,27±0,34	>0.05
БААТ	2,41±0,22	2,31±0,22	>0.05	2,49±0,18	2,53±0,18	>0.05
APRI	0,44±0,18	0,32±0,16	>0.05	0,48±0,13	0,36±0,17	>0.05
NAFLD	-0.654±0.231	-0.745±0.292	>0.05	-0.691±0.176	-0.722±0.235	>0.05
Fibrosis Index	-40,96±5,60	-42,56±7,26	>0.05	-40,28±6,82	-41,68±5,63	>0.05
Галектин-3, нг/мл	9,66±4,30	8,90±5,67	>0.05	10,10±4,87	9,37±4,72	>0.05
TIMP-1, нг/мл	102,81±20,33	106,44±23,64	>0.05	100,20±18,46	101,39±19,87	>0.05
РПИИП, нг/мл	50,47±15,64	68,47±13,70	0.0044	48,10±17,77	66,10±16,29	0.0051

существенная положительная динамика трансаминаз (для АлТ $p=0.002$, для АсТ $p=0.0029$), что также совпадает с результатами более ранних исследований. Так, в E-LIFT Trial была продемонстрирована аналогичная динамика уровня АлТ ($p=0.005$) [11]. Учитывая наличие значимых корреляций между динамикой АлТ и динамикой массы тела и уровня гликемии, данные эффекты вероятно являются следствием улучшения метаболического статуса, а не эффектом препаратов на печень. В рекомендациях по лечению НАЖБП неоднократно подчеркивалось доминирующее значение снижения веса, уровня глюкозы и триглицеридов для профилактики и лечения ранних стадий НАЖБП (стеатогепатоз, стеатогепатит без признаков фиброза) [18]. Так, диета и физические упражнения являются основным видом терапии у больных с жировой дегенерацией печени и даже незначительное снижение массы тела на 2,6% у больных с СД2 было связано с уменьшением содержания триглицеридов в печени на 20% [19]. Развитие фиброза происходит у небольшого процента больных, но именно для этой наиболее прогностически неблагоприятной стадии мы имеем крайне скромный арсенал лечебных воздействий. Интересен факт, что пробиотики, увеличивая бета-окисление в печени и способствуя повышению продукции бета-гидроксибутирата, уменьшают содержание триглицеридов (ТГ) в печени и активируют антиокислительные ферменты, которые помогают предотвратить прогрессию неалкогольного стеатогепатита в цирроз и гепатоцеллюлярный рак [20]. Ингибиторы НГКТ2 также обладают способностью стимулировать кетогенез путем снижения гликемии и повышения продукции глюкагона. Снижение уровня глюкозы в крови приводит к ингибированию карбогидрат-отвечающего элемента — транскрипционного фактора, ответственного за активацию механизма синтеза ЖК (carbohydrate responsive связывающий белок (ChREBP)). Уровень СЖК в циркуляции повышен при СД и их избыток поступает в клетки печени, где происходит их включение в β -окисление, т. к. транскрипционный фактор, ответственный за их включение в липогенез и накопление ТГ в печени блокирован [21].

Также эти препараты тормозят продукцию активных форм O_2 и N_2 , снижая через этот механизм активность оксидативного и нитронизирующего стресса, увеличивают продукцию противовоспалительных цитокинов [22]. Эти данные позволили предположить наличие у них позитивных эффектов в отношении риска развития и прогрессии фиброза. Между тем, значимые различия по индексам фиброза получены только для FIB-4 ($p=0.025$). Следует отметить, что и в других исследованиях, изучивших влияние глифлозинов на риск прогрессии фиброза

[13], отмечалась позитивная динамика именно при оценке данной шкалы. По мнению многих авторов данная шкала является одной из наиболее чувствительных у пациентов с СД [16, 17, 23]. Динамика маркеров фиброза носила неоднозначный характер: уровень галектина-3 и TIMP-1 имели несущественную позитивную динамику, а уровень PIIINP повысился по сравнению с исходным. Интерпретация этих результатов требует осторожности, так как динамика PIIINP зависит от ряда факторов, в частности, ИМТ оказывает на его уровень большее влияние [24]. В нашем более раннем исследовании [15] было отмечено, что динамика PIIINP носила разнонаправленный характер у отдельных пациентов и зависела от уровня инкретинов. Анализ факторов, влияющих на динамику уровня маркеров фиброза, не входил в задачи настоящей работы, сосредоточенной на сравнении влияния препаратов. В целом, проведенное нами исследование продемонстрировало сопоставимые эффекты эмпаглифлозина и дапаглифлозина на метаболические параметры, уровень трансаминаз и динамику маркеров и шкал риска фиброза в однородной выборке пациентов с СД2. Динамика по шкалам риска фиброза была слабо выраженной и достигла статистической значимости лишь при оценке по шкале FIB-4, что может объясняться минимальной выраженностью изменений исходно. Недавнее небольшое исследование эффектов 12-недельной терапии канаглифлозином на течение НАСГ с 1–3 стадией фиброза по данным биопсии печени у пациентов с СД2 продемонстрировало сходные результаты. Выявленная положительная динамика трансаминаз отчетливо коррелировала с динамикой уровня HbA1C и массы тела. Из изученных шкал фиброза положительная динамика отмечалась по FIB-4 и FM-fibro index, но не по другим шкалам. Из маркеров фиброза в этом исследовании был изучен уровень коллагена IV типа, который значимо снизился в процессе лечения [25]. Другим фактором, не позволившим получить более выраженную динамику, является небольшая длительность исследования. Экспериментальные работы продемонстрировали позитивную динамику маркеров печеночного фиброза, таких как коллаген I, III, IV типов и FIB-4 как на ипраглифлозине [14] и дапаглифлозине [26], что может объясняться как отсутствием других факторов, влияющих на результат в условиях эксперимента, так и большой продолжительностью воздействия в пересчете на длительность жизни экспериментальных животных. Дальнейшие длительные исследования на больших выборках пациентов с различными стадиями НАЖБП требуются для однозначного ответа на вопрос о влиянии ингибиторов НГКТ2 на течение данного заболевания.

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках реализации научного проекта, поддержанного грантом Российского научного фонда (соглашение № 17-75-30052).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанного с написанием рукописи.

Литература | References

1. Targher G., Byrne C. D. Clinical review: Nonalcoholic fatty liver disease: A novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab.* — 2013. — 98. — 483–95.

2. Hazlehurst J. M., Woods C., Marjot T. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism*. — 2016. — 65. — 1096–108.
3. Бабенко А. Ю., Лаевская М. Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени — взаимосвязи с метаболическим синдромом. РМЖ. — 2018. — 1 (I). — 34–40.
Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu. Non-alcoholic fatty liver disease — relationships with metabolic syndrome. *RMJ*. 2018, no. 1 (I), pp. 34–40.
4. Anstee Q. M., McPherson S., Day C. P. How big a problem is non-alcoholic fatty liver disease? *BMJ*. — 2011. — 343. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d3897>
5. Younossi Z. M., Gramlich T., Matteoni C. A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. — 2004. — 2 (3). — 262–265. doi: 10.1016/S1542-3565(04)00014-X.
6. Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N. et al. Mortality from chronic liver diseases in diabetes. *Am J Gastroenterol*. — 2014. — 109 (7). — 1020–1025. doi: 10.1038/ajg.2014.132.
7. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. — 2016. — 64. — 1388–402. 10.1016/j.jhep.2015.11.004
8. Stefan N., Häring H. U., Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018. [Epub ahead of print]. 10.1016/S2213-8587(18)30154-2
9. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*. — 2018. — 53. — 362–76. 10.1007/s00535-017-1415-1
10. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with nonalcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. — 2016. — 387 (10019). — 679–90.
11. Kuchay M. S., Krishan S., Mishra S. K., et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care*. — 2018. — 41. — 1801–8. 10.2337/dc18-0165
12. Eriksson J. W., Lundkvist P., Jansson P. A., et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia*. — 2018. — 61. — 1923–34. 10.1007/s00125-018-4675-2
13. Daisuke I., Satoshi S., Kazuyuki I. et al. Comparison of Ipragliflozin and Pioglitazone Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, 24-Week, OpenLabel, Active-Controlled Trial *Diabetes Care*. — 2017. — 40. — 1364–1372. doi: [10.2337/dc17-0518](https://doi.org/10.2337/dc17-0518)
14. Yasushi H., Kento I., Takayuki K. et al. The Selective SGLT2 Inhibitor Ipragliflozin Has a Therapeutic Effect on Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice. *Plos one*. — jan.5, 2016 DOI 10.1371/journal.pone.01463.
15. Бабенко А. Ю., Лаевская М. Ю., Трофимова А. Ю. и соавт. Динамика маркеров печеночного фиброза на терапии лираглутидом у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с метаболическим синдромом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;157(9): 86–94. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-86-94.
- Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu., Trofimova A.Yu., Simanenkova A. V. et al. Dynamics of markers of hepatic fibrosis on therapy liraglutide at patients with type 2 diabetes mellitus in combination with a metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;157(9): 86–94. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-86-94.
16. Pappachan J. M., Babu S., Krishnan B., Ravindran N. C. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol*. — 2017. — 5(4). 384–393. doi:10.14218/JCTH.2017.00013
17. Бабенко А. Ю., Архипова А. Г., Байрашева В. К., Шляхто Е. В. Роль адипоцитокинов, грелина и инкретинов в предикции неалкогольной жировой болезни печени и ее лечении у пациентов с СД 2 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2018. — 150(2). — 121–132.
Babenko A. Yu., Arkhipova A. G., Bayrasheva V. K., Shlyakhto E. V. Role of adipocytokines, ghrelin and incretins in predication of non-alcoholic fatty liver disease and its treatment in patients with type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 150(2):121–136
18. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012; 142:1592–1609
19. Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012 Jun;55(6):1738–45. doi: 10.1002/hep.25548. Epub 2012 Apr 25
20. Tarantino G, Finelli C. Systematic review on intervention with prebiotics/probiotics in patients with obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Future Microbiol*. 2015;10:889–902. doi: 10.2217/fmb.15.13.
21. Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a “thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes Care*. — 2016. — 39. — 1108–1114.
22. Luo, H., Zhang, C., Wang, J. et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Trials Have Heterogeneous Control Groups: a Comparison of Kaplan-Meier Curves. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. — 2018. — 32 (6). — 577–580.
23. Cheah M. C. C., McCullough A. J., Boon-Bee Goh G. Current Modalities of Fibrosis Assessment in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. — 2017. — 5. — 261–271.
24. Chiba Y., Sugawara D., Tanaka Y. et al. The Evaluation of Procollagen Type III N-Terminal Peptide (P IIIP) As a Marker of Fatty Liver Change in Obese Children and Adolescents. Endocrine Society's 98th Annual Meeting and Expo, April 1–4, 2016 — Boston. Presentation Number: FRI-001 Date of Presentation: April 1, 2016.
25. Seko Y., Nishikawa T., Umemura A. et al. Efficacy and safety of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis classified as stage 1–3 fibrosis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2018;11 835–843.
26. Tang L, Wu Y, Tian M, et al. Dapagliflozin slows the progression of the renal and liver fibrosis associated with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 313: E563–E576, 2017. doi:10.1152/ajpendo.00086.2017