

Экстрагликемические эффекты ингибиторов НГЛТ2 и влияние на НАЖБП, как эффективный путь улучшения кардиоренального прогноза у пациентов СД 2 типа

Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я., Скуридина Д. В.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России

НАЖБП – это системное метаболическое заболевание, которое проявляется многообразием сопутствующей патологии, объединенных общими патофизиологическими механизмами развития. НАЖБП является наиболее частой причиной хронических заболеваний печени в мире, распространенность которой в общей популяции составляет примерно 30% и встречается во всех возрастных категориях и не имеет гендерных различий. Учитывая тесную взаимосвязь НАЖБП с метаболическим синдромом, СД 2 типа и ожирением, а также огромный вклад в развитии кардиоренальных осложнений по данным многочисленных исследований, особый интерес представляет инновационная сахароснижающая терапия в лечении пациентов с НАЖБП и НАСГ. Одними из самых перспективных антидиабетических препаратов, которые помимо гипогликемического эффекта, обладают дюженной экстрагликемических плеiotропных эффектов в отношении сердечно-сосудистой, почечной и печеночной функции являются инНГЛТ 2 типа.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, сахарный диабет 2 типа, ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера-2, жировой гепатоз, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я., Скуридина Д. В. Экстрагликемические эффекты ингибиторов НГЛТ2 и влияние на НАЖБП, как эффективный путь улучшения кардиоренального прогноза у пациентов СД 2 типа. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(3): 62–68. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-17

Extraglycemic effects of NGLT2 inhibitors and effects on NAFLD as an effective way to improve cardiorenal prognosis in patients with type 2 diabetes

Tatyana Yu. Demidova, Mariam Ya. Izmailova, Daria V. Skuridina

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

NAFLD is a systemic metabolic disease that manifests itself in a variety of concomitant pathologies united by common pathophysiological mechanisms of development. NAFLD is the most common cause of chronic liver disease in the world, the prevalence of which in the general population is approximately 30% and occurs in all age categories and has no gender differences. Given the close relationship of NAFLD with metabolic syndrome, type 2 diabetes and obesity, as well as the huge contribution to the development of cardiorenal complications according to numerous studies, innovative hypoglycemic therapy in the treatment of patients with NAFLD and NASH is of particular interest. One of the most promising antidiabetic drugs, which, in addition to the hypoglycemic effect, have a dozen extraglycemic pleiotropic effects on cardiovascular, renal and hepatic function, are iNGLT type 2.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus, sodium-glucose countertransporter-2 inhibitors, fatty hepatosis, cardiovascular diseases

For citation: Tatyana Yu. Demidova, Mariam Ya. Izmailova, Daria V. Skuridina. Extraglycemic effects of NGLT2 inhibitors and effects on NAFLD as an effective way to improve cardiorenal prognosis in patients with type 2 diabetes. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(3): 62–68. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-17

Введение

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире от хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) умирает около 41 млн человек, что эквивалентно 74% летальных исходов от всех причин. Огромный вклад в развитии

этих нозологий вносят такие состояния, как метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, ожирение и хроническая болезнь почек, которые по распространенности достигли масштабов пандемии. Так, согласно Международной диабетической федерации в мире более полумиллиарда человек страдают СД,

свыше 650 млн имеют ожирение и 10% всего населения в целом страдают ХБП. В свою очередь, по мере увеличения этих метаболических заболеваний наблюдается рост заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), которая тесно коррелирует с метаболическим синдромом (МС) и по некоторым данным является его печеночным проявлением.

НАЖБП является наиболее частой причиной хронических заболеваний печени в мире, распространенность которой в общей популяции составляет примерно 30% и встречается во всех возрастных категориях и не имеет гендерных различий. С учетом образа жизни и старения населения, а также быстрого темпа распространённости ожирения и СД 2 типа, прогнозируется, что к 2030 году произойдет существенное увеличение случаев ГЦК, связанных с НАСГ и смертности от заболеваний печени на 137% и 178% соответственно. На сегодняшний день проблема НАЖБП имеет мультидисциплинарный характер, охватывая широкий спектр патологических состояний: от простого невоспалительного стеатоза (неалкогольный жировой гепатоз, НАЖГ) до более агрессивной его формы неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), характеризующееся воспалительным повреждением гепатоцитов и высоким потенциалом прогрессирования в цирроз либо гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). По данным эпидемиологических исследований, у 70% пациентов с СД 2 типа диагностируют НАЖБП, при этом у 20% наблюдается НАСГ. Вместе с тем наличие НАЖБП увеличивает риск СД 2 типа в 2–5 раза и многочисленными работами доказана корреляция между развитием диабета и степенью повреждения клеток печени. Так, согласно данным крупного метаанализа, который включал 17 исследований на каждые 5 МЕ повышения аминотрансфераз относительный риск СД 2 типа увеличивался на 16%. А в работе Koehler EM (n=3041) 17,2% больных с СД 2 типа с ультразвуковыми признаками НАЖБП имели выраженный фиброз печени по данным транзитной эластографии. Данный факт имеет важное клиническое значение, потому что в ряде работ было показано, что риск смерти у этих пациентов зависит именно от степени выраженности фиброза. Так, в работе на основе данных из базы NHANES-III (n=14 797 участников) было продемонстрировано, что НАЖБП на стадии фиброза связана с увеличением риска летальности на 70%, главным образом за счет СС-катастроф по сравнению с группой пациентов с НАЖБП и отсутствием фиброза [1,2]. С другой стороны, на каждый процент повышения гликированного гемоглобина (HbA1c) вероятность возникновения более тяжелых стадий фиброза печени увеличивается на 15%, что подчеркивает роль гликемии и СД в прогрессировании тяжести НАЖБП.

Другим компонентом МС тесно ассоциированным как с СД 2 типа, так и НАЖБП является висцеральное

ожирение. По данным ряда авторов, 80–90% пациентов с НАЖБП страдают абдоминальным ожирением, которое связано с общим увеличением смертности и сокращением продолжительности жизни до 20 лет. Результаты крупного метаанализа Quek и соавт., который включал более 150 исследований и 101 028 человек, продемонстрировали, что среди населения с избыточным весом и ожирением глобальная распространенность НАЖБП и НАСГ составляла примерно 70% и 33% соответственно [3]. Согласно данным, полученным на российской популяции в исследовании DIREG_L_01903 (n=30754 человек), НАЖБП выявлена у 27% обследованных, на долю стеатоза приходилось 80,3%, 16,8% – НАСГ и 2,9% – имели цирроз. В связи с убедительными данными, полученными в ходе многочисленных исследований и метаанализов, Международная группа экспертов из 22 стран в 2020 г предложила заменить термин «неалкогольная жировая болезнь печени» на «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП)» подчеркивая патогенную роль метаболической дисфункции в развитии и прогрессировании этого заболевания.

Таким образом, НАЖБП – это системное метаболическое заболевание, которое проявляется многообразием сопутствующей патологией, объединенных общими патофизиологическими механизмами развития. Учитывая высокую распространённость метаболических заболеваний, в частности ожирения и СД2 типа необходимо проводить тщательный скрининг на наличие НАЖБП у всех пациентов с метаболическим синдромом и/или повышенной массой тела для предотвращения возможных осложнений, поскольку у большинства пациентов со стеатозом печени и даже НАСГ отсутствуют клиническая симптоматика.

Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания

Клиническое бремя НАЖБП не ограничивается только осложнениями, связанными с печенью (НАСГ, прогрессирующий фиброз, цирроз печени или ГЦК), но также связана с отрицательным влиянием на многие внепеченочные органы. За последнее десятилетие прогностическая ценность НАЖБП как фактора риска развития и прогрессирования ИБС привлекла значительный научный интерес и на сегодняшний день имеется большое количество клинических и эпидемиологических данных, подтверждающих, что НАЖБП тесно коррелирует с увеличением распространенности и заболеваемости ССЗ. В метаанализе Giovanni Targher и соавт., который включал более 30 тысяч участников и 16 исследований, пациенты с НАЖБП были подвержены более высокому риску развития фатальных и/или нефатальных ССЗ, чем пациенты без НАЖБП (ОШ 1,64, 95% ДИ 1,26–2,13). Аналогичным образом, в исследовании Pisto 3. и соавт (n=1045 участников, период наблюдения 6,9 лет)

риск смерти от кардиоваскулярных причин был в 2 раза выше у пациентов с НАЖБП по сравнению с больными, которые не страдали данным заболеванием, даже после поправки на другие традиционные ФР (ОР 2,04, ДИ от 1,03 до 4,05), при этом риск смерти от ССЗ тесно коррелировал со степенью фиброза [4]. Кроме того, НАЖБП способствует раннему атеросклерозу и его прогрессированию независимо от традиционных СС факторов риска. Согласно ряду исследований, НАЖБП связана с увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и индекса кальцификации коронарных артерий, которые являются значимыми прогностическими параметрами развития ИБС и инсульта. Еще в 2-х работах отмечалась положительная градуированная связь между толщиной интимы-медиа сонной артерии и тяжестью гистологии НАЖБП, независимо от других кардиометаболических факторов риска. Более того, клинические исследования последних лет определили НАЖБП как маркер не только кардиоваскулярных осложнений, но также и ранних нарушений структуры и функции миокарда. Исследователи Framingham Heart Study показали, что повышенные уровни АЛТ или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови (> 40 ед/л для каждого маркера) были тесно связаны с повышенным риском возникновения ФП в течение 10-летнего периода наблюдения. В другой работе у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП вероятность развития ФП в течение 10-летнего периода наблюдения была выше в 5 раз (ОШ = 4,96, 95% ДИ: 1,4–17,0, $P < 0,01$) по сравнению с участниками без НАЖБП.

В свою очередь, помимо атеросклеротических ССЗ и нарушения ритма сердца, по последним данным у пациентов с НАЖБП выявляются признаки ремоделирования миокарда и дисфункции эндотелия сосудов. Более 10 лет назад Фрамингемское исследование, позже и ряд других исследований показали, что более высокие концентрации гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови даже в пределах «нормального» диапазона (как суррогатного маркера НАЖБП) ассоциировались с риском возникновения новых случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) независимо от употребления алкоголя и основных факторов риска. В ретроспективном анализе данных программы Medicare ($n=870\,535$ участников, период наблюдения 14,3 месяцев) было продемонстрировано, что у пациентов с НАЖБП на 23% выше риск развития ХСН, при этом отмечалась высокая корреляция с фенотипом с сохранной ФВ. Также, определенный интерес представляет Швецкое общенациональное когортное исследование, включавшее более 60 тысяч участников (10 422 с подтвержденной биопсией НАЖБП и 50 000 в контрольной группе, период наблюдения 13,6 лет). Результаты исследования убедительно показали, что риск развития СН был на 75% выше в группе с НАЖБП (ОР 1,75, 95% ДИ 1,63–1,87),

при этом частота СН прогрессивно увеличивалась по мере ухудшения тяжести НАЖБП и самые высокие показатели заболеваемости наблюдались при нецирротическом фиброзе (ОР 2,04, 95% ДИ 1,66–2,51) и циррозе печени (ОР 2,83, 95% ДИ 2,08–3,85). В другом крупном метаанализе ($n=11$ млн. человек, период наблюдения 10 лет) также была подтверждена значимая роль НАЖБП в развитии СН, авторы показали, что НАЖБП увеличивала риск впервые возникшей СН на 50% (ОР 1,5 (95% ДИ от 1,34 до 1,67, $p<0,0001$)) независимо от других кардиометаболических факторов риска [5]. Кроме того, НАЖБП не только повышает риск развития СН, но и связана с его более тяжелым течением, худшей переносимостью физической нагрузки и выраженной клинической симптоматикой недостаточности кровообращения с более высоким функциональным классом.

Тесная взаимосвязь НАЖБП и развитием кардиоренальных осложнений объясняется общностью факторов риска развития этих заболеваний, включая висцеральное ожирение, артериальную гипертензию, нарушение углеводного обмена, инсулинорезистентность и дислипидемию. Кроме того, большое внимание уделяется и нетрадиционным маркерам ССЗ, включая гиперурикемию, гипoadипонектинемия, повышенные уровни циркулирующих провоспалительных маркеров (С-реактивного белка, интерлейкина (IL) 6, фактора некроза опухоли (TNF)- α и других белков острой фазы печени), прокоагулянтных факторов (например, фибриногена и ингибитор активатора плазминогена-1) (рис. 1) [6].

Развитие атеросклероза при НАЖБП обусловлено с одной стороны нарушением липидного обмена с преобладанием атерогенных фракций, с другой из-за повреждения интимы артерий продуктами перекисного окисления липидов на фоне низкоинтенсивного воспаления и повышенных уровней СРБ, гомоцистеина и фибриногена. В свою очередь, ИР наряду с компенсаторной гиперинсулинемией и активацией нейрогуморальных систем, главным образом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводят к гипертрофии кардиомиоцитов, нарастанию коллагена и развитию фибротических изменений в миокарде и соответственно, к диастолической дисфункции левого желудочка, которая является главным патогенетическим маркером СН с сохранной ФВ. Также, в последнее время выделяют роль адипонектина в опосредовании кардиометаболических осложнений у пациентов с НАЖБП. Адипонектин является противовоспалительным и антиатерогенным медиатором адипоцитов. У пациентов с НАЖБП наблюдалось снижение концентрации циркулирующего адипонектина независимо от других метаболических факторов. Было показано, что регуляция уровней адипонектина опосредована фетуином-А, белком, секретируемым печенью, который тесно коррелирует с ожирением печени, нарушением толерантности

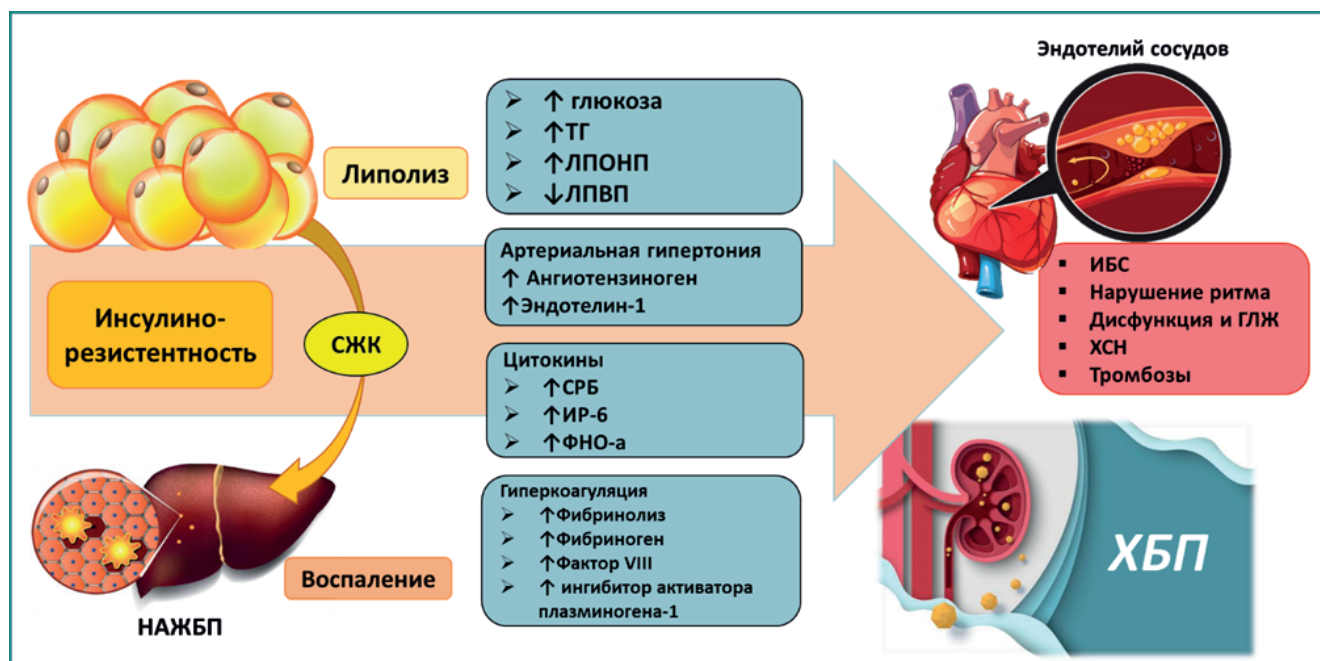


Рисунок 1. Патогенез ССЗ и ХБП при НАЖБП. Адаптировано из Byrne CD и соавт. [6]

к глюкозе и резистентностью к инсулину. Снижение уровня адипонектина в плазме приводит к подавлению активации 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК), тем самым стимулируя провоспалительные и профиброгенные каскады в гепатоцитах и подоцитах, что может вызвать повреждение печени и почек [7,8].

Таким образом, появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что НАЖБП это не просто эпифеномен, а самостоятельный маркер развития тяжелых внепеченочных осложнений, в частности ИБС, ФП и ХСН. При НАЖБП в печени происходят многочисленные патологические изменения, приводящие к увеличению продукции провоспалительных цитокинов, повышению резистентности к инсулину, усилению атерогенного липидного профиля, активации окислительного стресса, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и изменению микробиоты кишечника с увеличением выработки биоактивных микробных метаболитов. Все эти факторы, наряду со специфическими генетическими полиморфизмами, могут приводить к микрососудистой дисфункции, ремоделированию и гипертрофии миокарда, а также к сердечным аритмиям приводя к повышенному риску кардиоренальных осложнений.

Неалкогольная жировая болезнь печени и хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек — это медленно прогрессирующее неинфекционное заболевание, выступающее независимым фактором риска ССЗ, приводящим к снижению качества жизни и преждевременной смерти. По оценкам, глобальная распространенность ХБП составляет порядка 10%, что приводит к 1,2 мил-

лионам смертей и потере 28 миллионов лет жизни каждый год. Кроме того, по прогнозам 2040 году ХБП может стать пятой по значимости причиной смерти во всем мире. Следовательно, идентификация новых и дополнительных факторов, связанных с развитием и прогрессированием почечной дисфункцией особенно актуально для поиска стратегий, которые могли бы снизить клиническое бремя, вызванное ХБП. Роль НАЖБП на заболеваемость ХБП заслуживает особого внимания ввиду высокой распространенности и тесной взаимосвязи НАЖБП с СД 2 типа, метаболическим синдромом, которые занимают ведущие позиции в рейтинге причин ХБП.

За последние десятилетия серии эпидемиологических исследований и метаанализы убедительно показали, что НАЖБП является самостоятельным фактором риска развития не только кардиоваскулярных осложнений, но и ХБП. Так, в работе Targher et al. (n=1760 пациентов с СД 2), НАЖБП (по данным УЗИ) ассоциировалось с 2-х кратным увеличением риска ХБП независимо от возраста, пола, курения, показателей ожирения, АГ, длительности СД, уровня HbA1c и липидов плазмы, а также получаемой антигипертензивной, сахароснижающей, липидоснижающей или антиагрегантной терапии. Аналогичным образом, в другом исследовании Chang et al. проспективно оценили связь между НАЖБП и риском возникновения ХБП в группе из 8329 южнокорейских мужчин с нормальной функцией почек и отсутствием протеинурии на исходном уровне. В течение среднего периода наблюдения (3,2 года) авторы отметили высокую корреляцию между НАЖБП и развитием ХБП (2,18; 95% [ДИ] 1,75–2,71). Также, в работе Mantovani A. и соавт., с участием в общей сложности 1 222 032 че-

ловека (28,1% с НАЖБП), было убедительно показано, что НАЖБП ассоциирована с повышенным риском возникновения ХБП (ОР 1,43, (95% 1,33–1,54) в течение среднего периода наблюдения, составившего почти 10 лет [9]. Таким образом, пациенты с НАЖБП характеризуются не только прогрессированием печеночной недостаточности, но и высоким риском развития таких значимых заболеваний, как СД 2 типа, ХБП и ССЗ, ассоциированные ухудшением качества жизни, неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью, что еще раз подчеркивает необходимость междисциплинарного и целостного подхода к лечению пациентов с НАЖБП.

Стратегии лечения НАЖБП у пациентов с СД 2 типа: фокус на иНГЛТ 2 типа

В настоящее время вопросы лечения НАЖБП приобрели особую актуальность в связи с высокой распространенностью и огромного вклада в развитии СД2, ХБП, кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений. Терапия, направленная на контроль сопутствующих кардиометаболических факторов, остается краеугольным камнем лечения пациентов с НАЖБП. Несмотря на широкий спектр исследований препаратов, направленных на основные патофизиологические механизмы, немедикаментозные методы по сей день остаются основным методом лечения пациентов с НАЖБП. Сбалансированное антиатерогенное питание с ограничением жиров до 25–30% от суточной калорийности, гипокалорийное на этапе снижения веса и эукалорийное на этапе его поддержания на фоне оптимальной физической активности. По данным исследований, при сочетании физических нагрузок с рациональным питанием, наиболее значимо улучшаются

показатели биохимических показателей и гистологическая картина при НАЖБП. Таким образом, в связи с тем, что в настоящее время не существует строго определенной схемы терапии НАЖБП и препаратов, одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA), вопрос лечения этой патологии остается открытым и требует дальнейшего изучения. Учитывая тесную взаимосвязь НАЖБП с метаболическим синдромом, СД 2 типа и ожирением, а также огромный вклад в развитии кардиоренальных осложнений по данным многочисленных исследований, особый интерес представляет инновационная сахароснижающая терапия в лечении пациентов с НАЖБП и НАСГ. Одними из самых перспективных антидиабетических препаратов, которые помимо гипогликемического эффекта, обладают дюжежной экстрагликемических плеiotропных эффектов в отношении сердечно-сосудистой, почечной и печеночной функции являются ингибиторы натрий глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ 2 типа).

иНГЛТ2 типа — это относительно новый класс сахароснижающих препаратов, механизм действия которых направлен на ингибирование реабсорбции глюкозы в проксимальных извитых канальцах клубочков увеличивая ее экскрецию и осмотический диурез, что соответственно приводит к снижению глюкозы в крови, АД и массы тела. Эффекты иНГЛТ 2 типа выходят далеко за пределы гликемического контроля и данные препараты могут улучшить прогноз пациентов с СД 2 типа и кардиоренальными осложнениями (рис. 2) [8].

Серии крупных работ доказали преимущества этого класса у более широкой популяции пациентов чем лица с СД, и в настоящее время 2 представителя этого класса — дапаглифлозин и эмпаглифлозин рекомен-

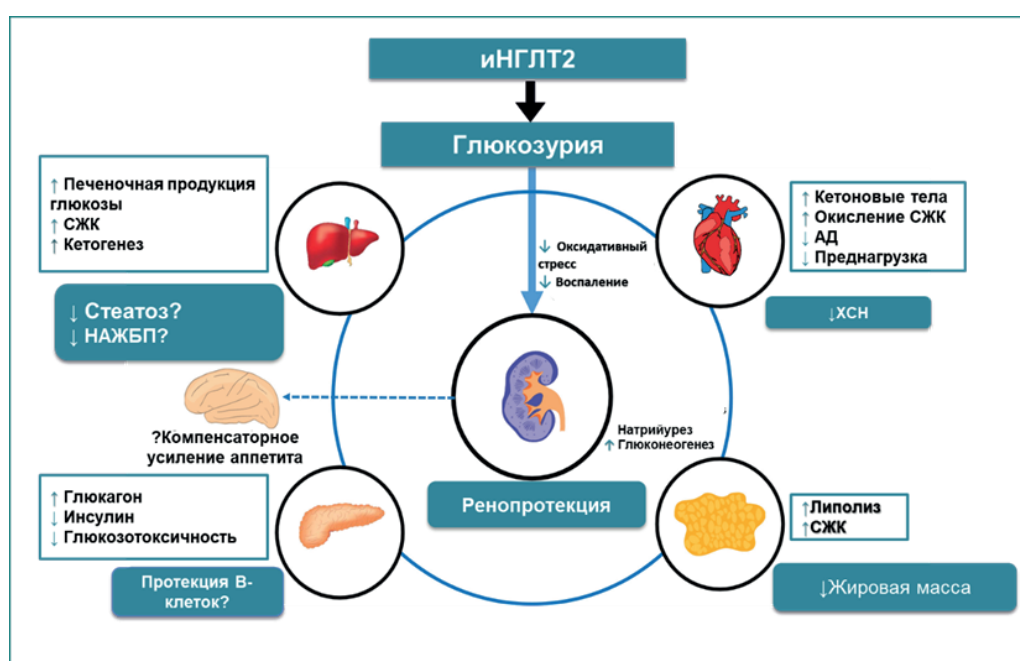


Рисунок 2. Влияние иНГЛТ 2 типа на различные органы и системы. Адаптировано Jasleen B и др.

дованы для лечения пациентов с ХБП и ХСН независимо от наличия СД 2 типа. В крупном метаанализе Salah NM и соавт (n=59 747 участников), назначение иНГЛТ2 типа ассоциировалось со снижением частоты госпитализации по поводу СН на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,64–0,74), риска смертности от ССЗ и смертности от всех причин на 16% ($p < 0,001$). Стоит подчеркнуть, что на сегодняшний день представители иНГЛТ 2 типа (дапаглифлозин/эмпаглифлозин) статистически достоверно продемонстрировали снижение первичной конечной точки (ухудшение течения СН или смерть от ССЗ) у пациентов с ХСН независимо от ФВ и наличия СД, что представляет особый интерес для пациентов с НАЖБП, учитывая высокую корреляцию этого заболевания с развитием СН, особенно с сохранной ФВ.

Кроме того, иНГЛТ 2 типа обладают выраженными нефропротективными свойствами, что было также доказано в нескольких крупных исследованиях. Согласно результатам метаанализа Zelniker TA и соавт (n=40 458), на фоне терапии иНГЛТ2 типа отмечалось снижение риска прогрессирования ХБП на 45% (0,55 [0,48–0,64], $p < 0,0001$) как у пациентов с ССЗ, так и с множеством ФР без кардиоваскулярной патологии. Таким образом, помимо гликемического контроля, ингибиторы НГЛТ-2, в частности дапаглифлозин значительно улучшают долгосрочный прогноз больных с кардиоренометаболическими заболеваниями и результаты исследований последних лет продолжают открывать новые горизонты применения иНГЛТ 2 типа.

Исходя из множества негликемических плеiotропных эффектов иНГЛТ2 типа, улучшение прогноза у пациентов с ХСН, ХБП, в ряде наблюдательных когортных исследований и РКИ изучались возможные эффекты иНГЛТ 2 типа на НАЖБП у лиц с СД2. Потенциальными механизмами за счет которых могут реализовываться благоприятные эффекты иНГЛТ 2 типа на печеночную ткань могут быть обусловлены с одной стороны снижением уровня глюкозы, инсулина (особенно у пациентов с СД) и синтеза липидов в печени *de novo*, с другой выработкой глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы, стимуляцией β -окисления жирных кислот и снижением уровня триглицеридов в печени и, как следствие стеатоза гепатоцитов. Кроме того, показано, что представители этого класса обладают противовоспалительными, антистеатотическими, антифиброзными свойствами, а также снижают апоптоз гепатоцитов. Так, в исследовании E-LIFT (n=50 участников с СД2 и НАЖБП) пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для приема эмпаглифлозина или плацебо в дополнение к стандартной сахароснижающей терапии. Через 20 недель лечения содержание жира в печени пациентов получавших иНГЛТ2 типа снизилось в среднем с 16,2% до 11,3% ($p < 0,0001$), тогда как в контрольной группе отмечалась незначительная разница (16,4% до 15,6% ($p = 0,057$)). Аналогичным образом,

согласно данным метаанализа Mantovani A и соавт. (12 РКИ, n=850 участников, из которых 90% страдали СД 2 типа), терапия иНГЛТ2 типа по сравнению с плацебо в течение 24 недель ассоциировалось со значительным снижением уровней трансаминаз печени и абсолютного процента содержания жира в печеночной ткани по данным МРТ (–2,05%, 95% ДИ от –2,61 до –1,48%). Также, по данным Phrueksotsai S и соавт (12 недель, 100 участников) терапия дапаглифлозином ассоциировалось со снижением накопления липидов в печени у пациентов СД2 и НАЖБП на фоне улучшения гликемического контроля, снижением веса и количества жира в организме. В другом 24-недельном нерандомизированном открытом пилотном исследовании в группе дапаглифлозина у пациентов с СД 2 типа с подтвержденной при биопсии НАЖБП отмечалось снижение показателей АЛТ, АСТ, γ -глутамилтранспептидазы по сравнению с плацебо. А в ряде исследований также отмечено снижение уровней адипонектина, лептина, и TNF- α у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП получавших дапаглифлозин [9,10]. В свою очередь, представляется интересным работа Ribeiro Dos Santos L и соавт., в которой изучалось влияние дапаглифлозина у пациентов с НАЖБП без СД 2 типа. По результатам исследования наблюдалось достоверное снижение показателей трансаминаз и гамма-глутамилтрансферазы, а также массы тела, уровня инсулина и НОМА-IR на фоне сопоставимой безопасности с плацебо. В экспериментальной работе Yabiku K. и соавт, изучалась эффективность терапии дапаглифлозином с акцентом на его диуретический эффект у мышей с НАЖБП в стадии стеатогепатита и асцитом. Для имитации асцита мышам в брюшную полость вводили амидотризоат натрия меглюмина и с помощью микрокомпьютерной томографии оценивалось регрессия асцита на фоне дапаглифлозина или фуросемида. В ходе эксперимента было отмечено, что на фоне дапаглифлозина наблюдался более выраженный диуретический эффект без негативного влияния на гемодинамику, что предполагает возможное применение препарата на продвинутых стадиях печеночной недостаточности.

При сравнительном анализе с другими сахароснижающими препаратами регистрировалось более эффективное снижение стеатоза печени у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП в группе дапаглифлозина. Так, в работе Seko Y. и соавт на японской популяции пациентов с СД 2 типа и НАЖБП в группе дапаглифлозина отмечалось более выраженное снижение показателей АЛТ, АСТ, индекса жировой дистрофии печени, а также уровня глюкозы плазмы натощак, массы тела на фоне повышения показателя ХС ЛПВП и уменьшения прогрессирования ХБП по сравнению с группой получавших ингибиторы дипептидилпептидазы-4[13]. Также, в другой работе было продемонстрировано превосходство дапаглифлозина в плане снижения веса и индекса стеатоза печени

FLI – суррогатного маркера НАЖБП, включающий в себя оценку уровня триглицеридов и γ -глутамил-транспептидазы в плазме крови, ИМТ и окружность талии по сравнению с пиоглитазоном [14]. Таким образом, результаты вышепредставленных исследований раскрывают новые горизонты и возможности применения иНГЛТ2 типа у пациентов с НАЖБП независимо от тяжести печеночной недостаточности и наличия СД 2 типа. Однако, многообещающие данные, полученные в ходе представленных исследований, требуют подтверждений в рандомизированных клинических исследованиях на больших выборках пациентов. В 2024 году ожидаются результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования DEAN, которое направлено на оценку эффективности и безопасности дапаглифлозина в отношении улучшения состояния при неалкогольном стеатогепатите по данным биопсии печени и метаболическим факторам риска. Полученные результаты исследования могут открыть новые терапевтические ниши и расширить показания применения иНГЛТ2 типа у более широкой популяции больных.

Литература/References

- Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pinter T, Yang W, Kassir R, Singhal R, Mahawar K, Ramnarain D. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord.* 2022 Mar 14;22(1):63. doi: 10.1186/s12902-022-00980-1.
- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023 Apr 1;77(4):1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004. Epub 2023 Jan 3.
- Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(1):20–30. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X.
- Mantovani A, Petracca G, Csermely A, Beatrice G, Bonapace S, Rossi A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset heart failure: an updated meta-analysis of about 11 million individuals. *Gut.* 2022. 10.1136/gutjnl-2022-327672.
- Simon TG, Roelstraete B, Hagstrom H, Sundstrom J, Ludvigsson JF. Non-alcoholic fatty liver disease and incident major adverse cardiovascular events: results from a nationwide histology cohort. *Gut.* 2022;71(9):1867–1875. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325724.
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015 Apr;62(1 Suppl): S47–64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
- Ballestri S, Lomardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014 Feb 21;20(7):1724–45. doi: 10.3748/wjg.v20.i7.1724.
- Jasleen B, Vishal GK, Sameera M, Fahad M, Brendan O, Deion S, Pemmini S. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Benefits Versus Risk. *Cureus.* 2023 Jan 18;15(1): e33939. doi: 10.7759/cureus.33939.
- Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В., Первушина Е.С. Сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания: причинно-следственные связи и роль противодиабетических препаратов. *FOCUS. Эндокринология.* 2023; 4(1): 6–1. <https://doi.org/10.15829/2713-0177-2023-17>.
- Mantovani A, Lombardi R, Cattazzo F, Zusi C, Cappelli D, Dalbeni A. MAFLD and CKD: An Updated Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 23;23(13):7007. doi: 10.3390/ijms23137007.
- Chrysavgis L, Papatheodoridis AM, Chatzigeorgiou A, Cholongitas E. The impact of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr;36(4):893–909. doi: 10.1111/jgh.15202. Epub 2020 Aug 19.
- Phrueksotsai S, Pinyopornpanish K, Euathrongchit J, Leerapun A, Phrommintikul A, Buranapin S, Chattipakorn N, Thongsawat S. The effects of dapagliflozin on hepatic and visceral fat in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Oct;36(10):2952–2959. doi: 10.1111/jgh.15580. Epub 2021 Jun 23.
- Seko Y, Sumida Y, Tanaka S. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor on liver function tests in NAFLD patients with type 2 diabetes in Japan. *Hepatol Res.* 2016.
- Cho KY, Nakamura A, Omori K, Takase T, Miya A, Yamamoto K, Nomoto H, Kameda H, Taneda S, Kurihara Y, Aoki S, Atsumi T, Miyoshi H. Favorable effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on non-alcoholic fatty liver disease compared with pioglitazone. *J Diabetes Investig.* 2021 Jul;12(7):1272–1277. doi: 10.1111/jdi.13457. Epub 2020 Dec 2.

Отношения и деятельность: нет.

Демидова Т. Ю., д. м. н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Email: t.y.demidova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6385-540X. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. ScopusAuthorID: 7003771623.

*Измайлова М. Я., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0002-1385-0245. Email: maremizm@gmail.com, Скуридина Д. В. — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1., ORCID: 0000-0002-6899-4457.

*Автор, ответственный за контакт: maremizm@gmail.com

Рукопись получена 19.09.2023 Рецензия получена 13.10.2023 Принята к публикации 07.11.2023

Relationships and Activities: none.

Tatyana Yu. Demidova, MD, professor, head of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. E-mail: t.y.demidova@gmail.com. ORCID 0000-0001-6385-540X. eLIBRARY. RU SPIN: 9600-9796. ScopusAuthorID: 7003771623.

*Mariam Ya. Izmailova, assistant of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. ORCID: 0000-0002-1385-0245.

Daria V. Skuridina - assistant of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. ORCID: 0000-0002-6899-4457.

Corresponding author: maremizm@gmail.com

Received: 19.09.2023 Revision Received: 13.10.2023 Accepted: 07.11.2023