

Лечебное дело

1.2021

Периодическое учебное издание РНИМУ



Сахарный диабет 2-го типа
и неалкогольная жировая
болезнь печени:
две проблемы —
одно решение



Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени: две проблемы — одно решение

✉ М.Б. Анциферов¹, О.М. Котешкова¹, О.В. Духарева¹, Н.А. Демидов²

¹ ГБУЗ “Эндокринологический диспансер” Департамента здравоохранения города Москвы

² ГБУЗ “Городская больница г. Московский” Департамента здравоохранения города Москвы

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) относится к широко распространенной эндокринной патологии и имеет наибольшую медико-социальную значимость среди эндокринных заболеваний за счет высокой смертности и инвалидизации вследствие наличия множественной коморбидной патологии. Современные подходы к терапии СД2 уделяют особое внимание использованию сахароснижающих препаратов с доказанными кардиопротективными, нефропротективными и гепатопротективными свойствами. Среди таких препаратов необходимо выделить группу ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа (глифлозинов). Новым препаратом этой группы является ипраглифлозин, который имеет определенные положительные свойства по сравнению с другими представителями класса. В статье обсуждаются вопросы использования ипраглифлозина у пациентов с СД2 и неалкогольной жировой болезнью печени.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа (глифлозины), ипраглифлозин, неалкогольная жировая болезнь печени.

Заболеваемость **сахарным диабетом (СД)** возрастает во всем мире. В 2019 г. количество больных СД достигло 463 млн., в основном за счет увеличения числа пациентов с **СД 2-го типа (СД2)**. В Москве на 01.01.2019 г. было зафиксировано 345,1 тыс. больных СД, из которых 94% (325,1 тыс.) имели СД2 [1], а на 01.01.2021 г. число больных СД составило уже 387 тыс., при этом СД2 имел место у 363 тыс. из них.

Достижение и длительное удержание показателей гликемического контроля в целевом диапазоне является важнейшим фактором, влияющим на риск развития поздних осложнений СД2. Несмотря на использование для лечения СД2 широкого спектра **сахароснижающих препаратов (ССП)**, у большинства больных не достигаются целевые показатели гликемического контроля. В связи с этим актуальной остается необходимость более широкого

использования новых классов препаратов, обладающих различными плеiotропными эффектами.

На сегодняшний день в качестве препарата первой линии в терапии СД2 по-прежнему рекомендуется использовать метформин, который оказывает антидиабетическое действие как при СД2, так и при предиабете, снижает риск развития нейродегенеративных заболеваний, обладает некоторой противоопухолевой активностью [2]. Появляются новые данные о возможном кардиопротективном действии метформина, связанном с повышением уровня молочной кислоты в крови [3].

За последние годы в клиническую практику были внедрены новые классы ССП, появились новые показания к их использованию, основанные на результатах рандомизированных клинических исследований.

Одним из инновационных подходов к терапии СД2 является использование препаратов, ингибирующих активность либо

Контактная информация: Котешкова Ольга Михайловна, koala58@mail.ru

Реабсорбция глюкозы в почках и сахар крови

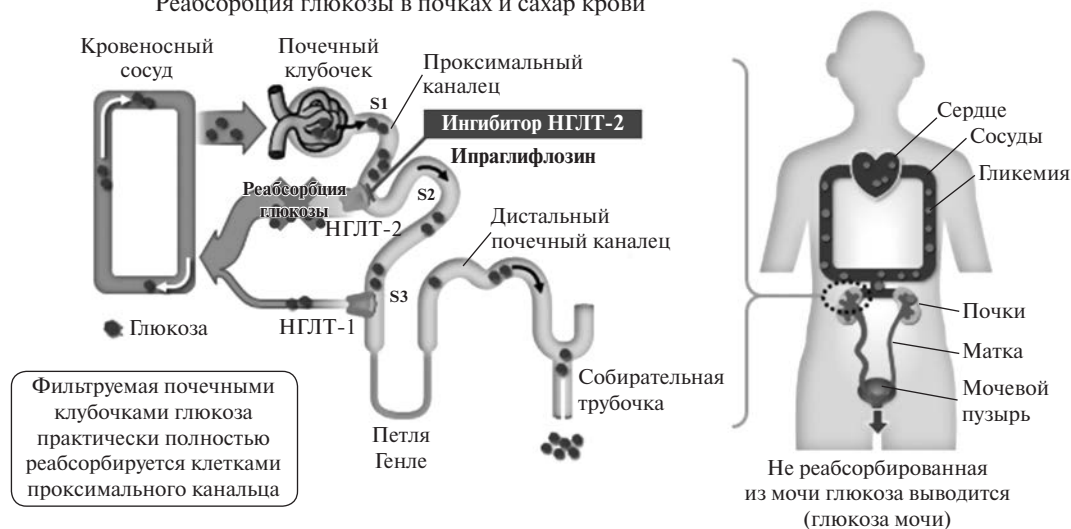


Рис. 1. Механизм действия ингибиторов НГЛТ-2 в почках. S1–S3 – сегменты почек.

экспрессию **натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2)** в клетках почечных канальцев. Натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа отвечает примерно за 90% реабсорбции глюкозы в почках, поэтому при его ингибировании происходит усиление экскреции глюкозы мочой и, соответственно, снижение уровня глюкозы плазмы. За сутки выделяется приблизительно 70–80 г глюкозы с мочой, теряется 280–320 ккал (рис. 1).

Глюкозурия на фоне терапии **ингибиторами НГЛТ-2 (иНГЛТ-2)** приводит к снижению уровня HbA1c (гликированный гемоглобин), массы тела, **артериального давления (АД)**. Сахароснижающее действие иНГЛТ-2 не зависит от уровня инсулина в крови, но является глюкозозависимым, и поэтому его активность значительно снижается при показателе гликемии менее 5 ммоль/л. Это объясняет минимальный риск гипогликемии при использовании иНГЛТ-2. В определенных клинических ситуациях иНГЛТ-2 могут быть назначены как препараты первой линии терапии СД2 (рис. 2) [2, 4].

Согласно совместным рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета 2019 г., а также рекомендациям Амери-

канской диабетической ассоциации 2021 г., пациентам с впервые выявленным СД2, имеющим **атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ)** и/или высокий/очень высокий риск развития АССЗ, **хроническую сердечную недостаточность (ХСН)** (в частности, сердечную недостаточность с низкой фракцией выброса) или **хроническую болезнь почек (ХБП)** с альбуминурией либо со **скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²** и высоким риском развития АССЗ, в качестве препаратов первой линии следует назначать иНГЛТ-2 или **агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП-1)** [5].

Эксперты Российской ассоциации эндокринологов (2019 г.) также предлагают использовать иНГЛТ-2 и арГПП-1 в качестве препаратов выбора при лечении СД2 у пациентов с АССЗ или высоким и очень высоким риском развития **сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)** [6]. Доказательные данные о кардиопротекции и нефропротекции иНГЛТ-2 были получены в исследованиях сердечно-сосудистой безопасности EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE–TIMI 58, VERTIS-CV [7–10].

Таблица 1. Изменение параметров метаболического контроля у больных СД2 в конце лечения ипраглифлозином в сравнении с плацебо (объединенный анализ 6 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований)

Параметр	Исходно	Через 36 мес	Скорректированная средняя разница (95% ДИ)	p
HbA1c, %	8,07 ± 1,46	7,34 ± 1,08	-0,66 ± 1,25	<0,001
ГПН, ммоль/л	14,74 ± 5,19	12,02 ± 3,32	-2,54 ± 4,42	<0,001
Масса тела, кг	78,52 ± 17,16	75,11 ± 16,05	-3,33 ± 4,32	<0,001
ИМТ, кг/м ²	29,08 ± 5,30	27,85 ± 4,93	-1,24 ± 1,60	<0,05
ОТ, см	96,73 ± 12,10	92,38 ± 11,77	-2,82 ± 4,64	<0,05
Сывороточный инсулин натощак, мкЕД/мл	13,01 ± 9,58	10,57 ± 7,65	-3,05 ± 8,23	<0,05
САД, мм рт. ст.	133,3 ± 15,2	129,1 ± 13,1	-4,4 ± 14,7	<0,05
ДАД, мм рт. ст.	78,1 ± 10,4	75,6 ± 9,6	-2,7 ± 10,1	<0,05
ХС ЛПНП, мг/дл	114,5 ± 31,8	109,0 ± 28,2	-5,5 ± 29,4	<0,05
ХС ЛПВП, мг/дл	50,8 ± 13,6	54,3 ± 15,8	3,2 ± 9,2	<0,05
ТГ, мг/дл	196,7 ± 183,8	173,6 ± 139,2	-14,4 ± 135,3	<0,05
АСТ, МЕ/л	30,2 ± 19,4	25,4 ± 13,1	-4,2 ± 15,1	<0,05
АЛТ, МЕ/л	38,2 ± 29,1	29,6 ± 20,3	-7,6 ± 21,1	<0,05
ГГТ, МЕ/л	58,7 ± 70,9	43,8 ± 51,8	-12,0 ± 45,6	<0,05
Мочевая кислота, мг/дл	5,34 ± 1,32	5,06 ± 1,21	-0,24 ± 1,01	<0,05

Обозначения: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ГГТ – γ-глутамилтранспептидаза, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ДИ – доверительный интервал, ТГ – триглицериды, ОТ – окружность талии. Здесь и в табл. 2: ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Прогрессирующий характер течения СД2, ассоциированный с постепенным снижением функции β-клеток и ухудшением чувствительности к инсулину, определяет невозможность долгосрочного управления гликемией с помощью монотерапии любым ССП. Как правило, через некоторое время пациентам требуется интенсификация терапии. Результаты проведенного в Великобритании исследования показали, что через 3 года после установления диагноза СД2 у 50% пациентов для достижения цели лечения требовалось более 1 ССП. Через 9 лет после постановки диагноза примерно 75% пациентов нуждались в терапии с использованием комбинации ССП [4]. Препараты класса иНГЛТ-2 рекомендованы для применения в комби-

нации с метформином, а также в составе тройной комбинации, в которой наряду с метформином используются препараты **сульфонилмочевины (СМ), ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (идПП-4),** арГПП-1, тиазолидиндионы либо препараты инсулина.

В настоящее время в РФ зарегистрировано 5 препаратов класса иНГЛТ-2: дапаглифлозин (Форсига), эмпаглифлозин (Джардинс), канаглифлозин (Инвокана), ипраглифлозин (Суглат) и эртуглифлозин (Стиглатра).

Ипраглифлозин зарегистрирован в Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации 22.05.2019 г. под торговым наименованием Суглат в виде таблеток, покрытых

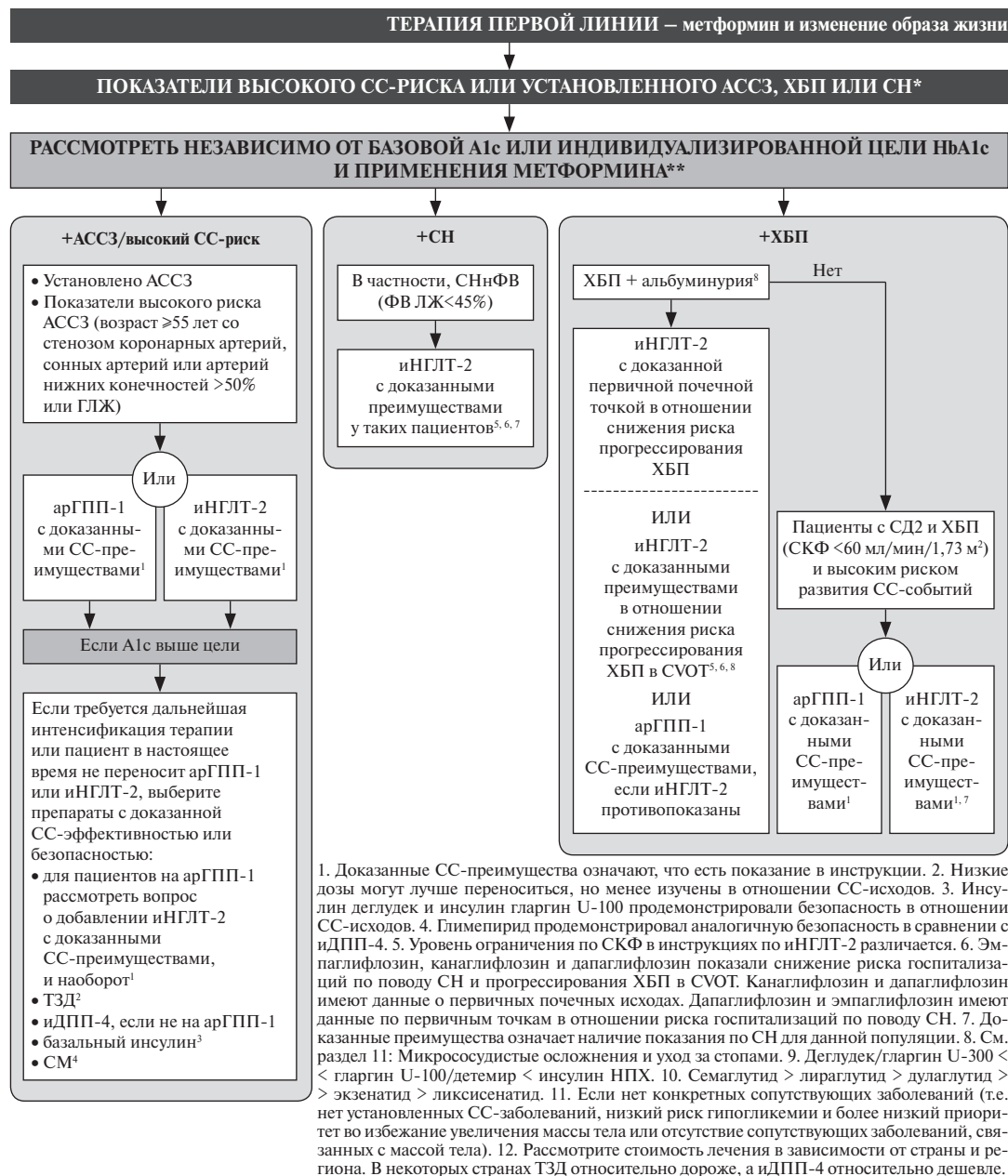


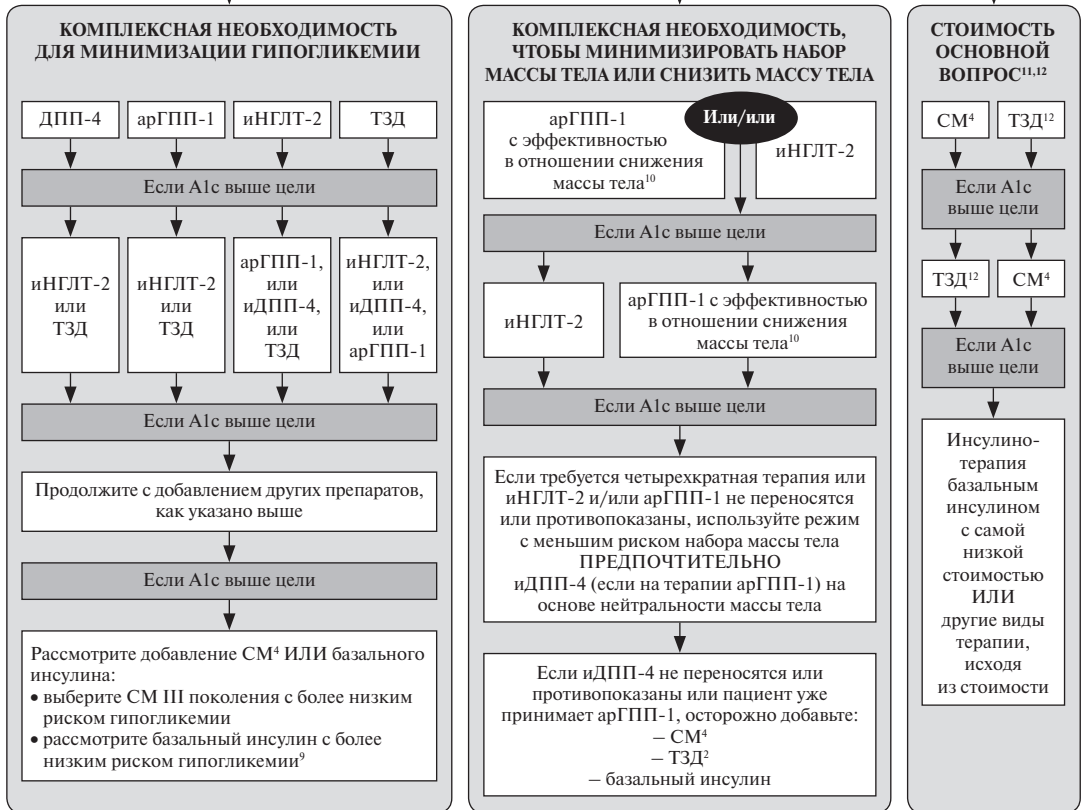
Рис. 2. Стандарты медикаментозной терапии ADA (American Diabetes Association – Американская диабетическая ассоциация) 2021 г. [2]. арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа, АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, идПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СМ – сульфонилмочевина, СН – сердечная недостаточность, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СС – сердечно-сосудистый, ТЗД – тиазолидиндионы, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХБП – хроническая болезнь почек, CVOT – cardiovascular outcome trials (исследования сердечно-сосудистых исходов).

(включая управление массой тела и физическую активность)

НЕТ

Во избежание
клинической
инертности и регулярной
коррекции терапии
(каждые 3–6 мес)

ЕСЛИ A1c ВЫШЕ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОЙ ЦЕЛИ, СЛЕДУЙТЕ ИНСТРУКЦИЯМ НИЖЕ



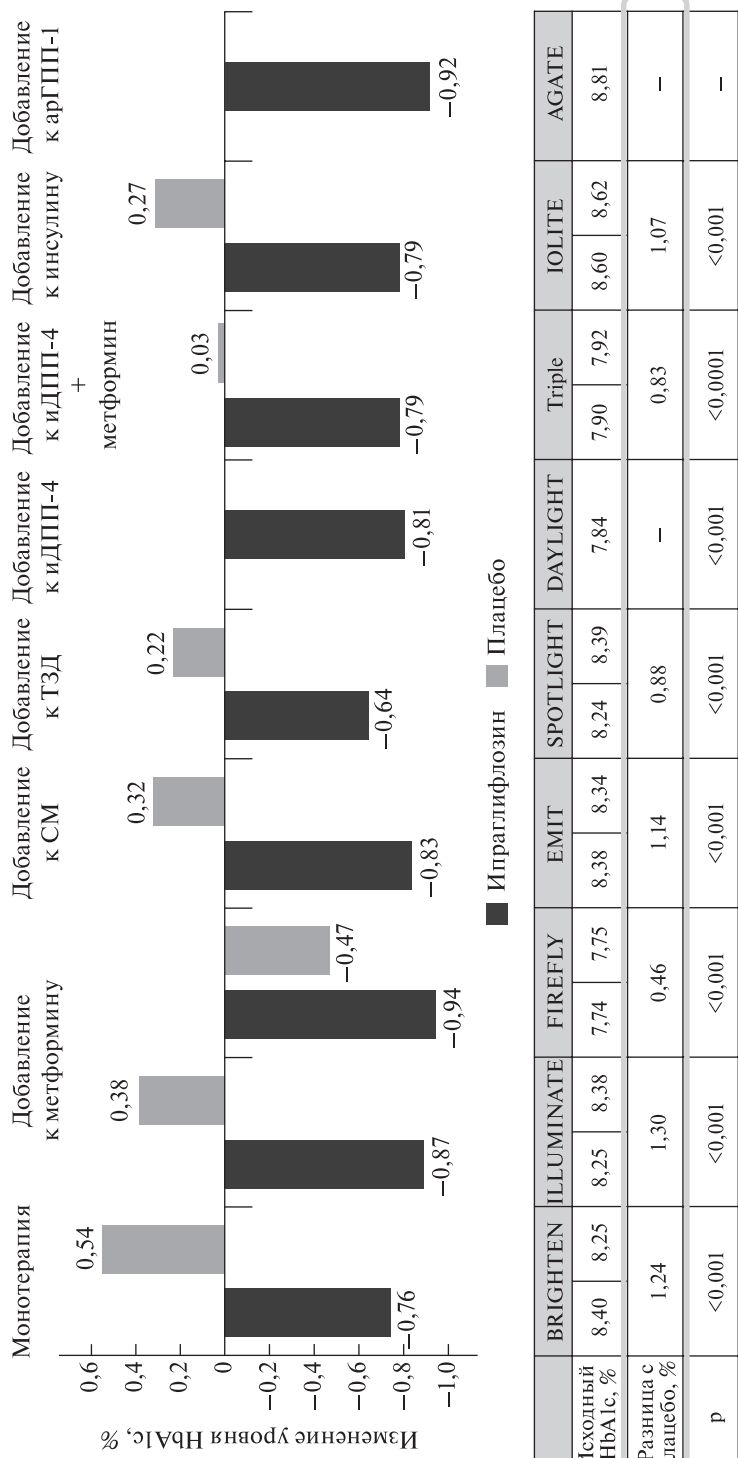
* Принимаются меры всякий раз, когда они становятся новыми клиническими соображениями, независимо от фоновой сахароснижающей терапии.

** Большинство пациентов, включенных в соответствующие исследования, исходно получали метформин.

Рис. 2. Окончание.

пленочной оболочкой, с дозировкой 50 мг. Его ингибирующая активность в отношении НГЛТ-2 в 860 раз выше, чем в отношении НГЛТ-1. Была проведена серия клинических исследований по оценке эффективности и безопасности терапии ипраглифлозином у больных СД2 [11–16]. Монотерапия ипраглифлозином в дозах

50 и 100 мг приводила к снижению уровня HbA1c на 1,20 и 1,48% соответственно [17]. Добавление ипраглифлозина в дозе 50 мг/сут к терапии метформином способствовало снижению уровня HbA1c на 1,30%, к терапии производными СМ — на 1,14% (рис. 3).



	BRIGHTEN		ILLUMINATE		FIREFLY		EMIT		SPOTLIGHT		DAYLIGHT	Triple		IOLITE		AGATE
Исходный HbA1c, %	8,40	8,25	8,25	8,38	7,74	7,75	8,38	8,34	8,24	8,39	7,84	7,90	7,92	8,60	8,62	8,81
Разница с плацебо, %	1,24		1,30		0,46		1,14		0,88		—	0,83		1,07		—
p	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	<0,0001		<0,001		—

Рис. 3. Снижение уровня HbA1c у больных СД2 на фоне терапии ипраглифлозином по данным рандомизированных клинических исследований. * В сравнении с исходным уровнем. Представлена скорректированная средняя разница. ТЗД — тиазолидинионы.

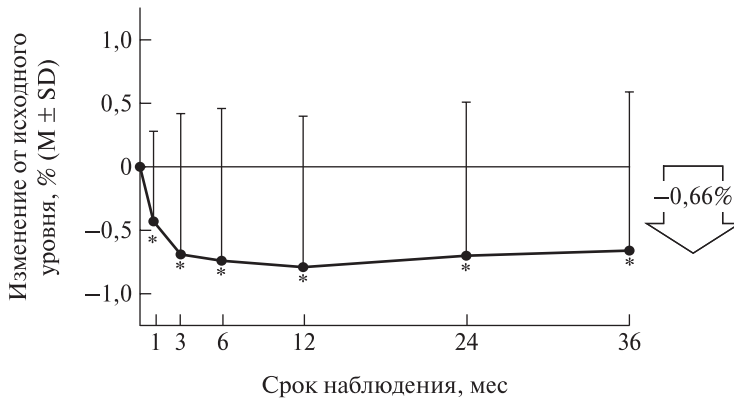


Рис. 4. Динамика уровня HbA1c на фоне длительной терапии ипраглифлозином. Здесь и на рис. 5: популяция анализа эффективности ($n = 8763$). * $p < 0,001$ в сравнении с исходными значениями (односторонний t-тест). $M \pm SD$ — среднее $\pm$ стандартное отклонение.

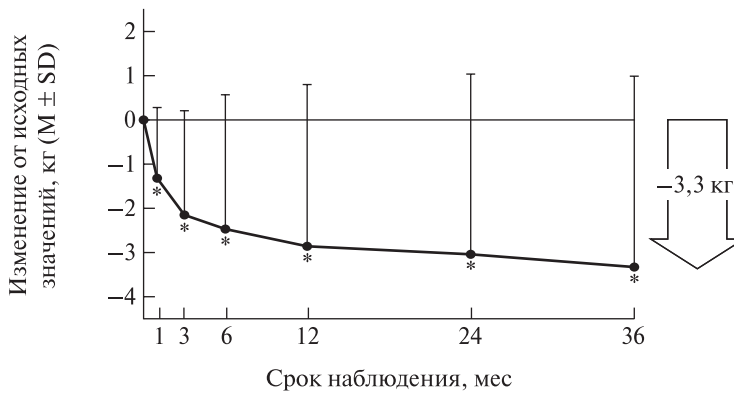


Рис. 5. Динамика массы тела на фоне длительной терапии ипраглифлозином.

Одновременно отмечалось снижение массы тела, преимущественно за счет уменьшения **объемов подкожного и висцерального жира** (ОПЖ, ОВЖ). Долгосрочные эффекты терапии ипраглифлозином были продемонстрированы в исследовании реальной клинической практики STELLA-LONG TERM (рис. 4, 5) [18].

Инициация терапии ипраглифлозином была проведена у 11051 больного СД2. Средний возраст пациентов составил $56,9 \pm 12,2$ года, средний уровень HbA1c — $8,11 \pm 2,80\%$, **индекс массы тела** (ИМТ) — $29,14 \pm 5,29$ кг/м², СКФ — $81,94 \pm 21,75$ мл/мин/1,73 м². Средняя длительность СД составила $7,96 \pm 6,45$ года. У 23,5% больных длительность заболевания составляла менее 5 лет. Сопутствующие заболевания имелись у 83,7% пациентов [18]. Через 24 нед лечения ипраглифлозином уровень HbA1c снизился на 0,80% и сохра-

нялся в течение всего периода наблюдения. Через 3 года уровень HbA1c снизился на 0,66% по отношению к исходному показателю, а снижение массы тела составило 3,33 кг. **Систолическое АД** (САД) снизилось на 4,4 мм рт. ст., **диастолическое АД** (ДАД) — на 2,7 мм рт. ст., уровень **холестерина** (ХС) **липопротеидов низкой плотности** (ЛПНП) — на 5,5 мг/дл, СКФ — на 2,9% (табл. 1) [18].

В объединенном анализе 5 клинических исследований не было выявлено корреляции динамики уровня HbA1c и ИМТ. Также было отмечено, что терапия ипраглифлозином ассоциировалась с улучшением показателей АД, **триглицеридов** (ТГ), ХС ЛПНП, уровня инсулина, адипонектина и лептина. В группе ипраглифлозина в сравнении с группой плацебо наблюдалось снижение уровня инсулина натошак практически у всех пациентов независимо от ИМТ ($p < 0,05$), за исключением больных с ИМТ

≥ 23 и < 25 кг/м². Снижение концентрации лептина было более значительным в группе ипраглифлозина ($p < 0,05$), за исключением пациентов с ИМТ ≥ 28 кг/м². Уровень адипонектина увеличился у всех пациентов, получавших ипраглифлозин ($p < 0,001$), независимо от массы тела. Таким образом, уровень ИМТ не оказывал выраженного влияния на эффекты ипраглифлозина, при этом достоверное повышение уровня адипонектина подчеркивало наличие кардиопротективных возможностей у препарата [19]. Эффективность и безопасность ипраглифлозина изучались также в группах пациентов со сниженной функцией почек (СКФ > 30 мл/мин/1,73 м²) и пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) [20, 21].

Результаты лечения ипраглифлозином оценивались в 24-недельном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании LANTERN с последующим открытым 28-недельным периодом наблюдения у больных СД2 с нарушенной функцией почек. В исследование было включено 165 человек в возрасте 20–74 лет с СКФ ≥ 30 и < 90 мл/мин/1,73 м². Лечение ипраглифлозином у пациентов с легким нарушением функции почек приводило к более значимому снижению уровня HbA1c ($-0,56\%$; $p < 0,001$), чем у пациентов с умеренным ее нарушением ($-0,26\%$; $p < 0,5$). У всех пациентов наблюдалось снижение массы тела [20].

В анализе объединенных данных 6 рандомизированных исследований оценивали влияние ипраглифлозина на кардиометаболические факторы риска у больных СД2. Уровень HbA1c, масса тела, индексы инсулинорезистентности и функции β -клеток (**homeostatic model assessment for insulin resistance and β -cell function**, HOMA-R и HOMA- β), концентрация базального инсулина в сыворотке крови, показатели САД, липидного профиля, печеночных трансаминаз оценивались исходно и по окончании терапии (12–24 нед) [22]. В группе ипраглифлозина было отмечено достоверное улучшение всех показателей, за ис-

ключением уровня ХС ЛПНП. Так, различия в уровне HbA1c у пациентов, получавших плацебо и ипраглифлозин, составили $-1,04\%$ (95% **доверительный интервал (ДИ)** $-1,133 \dots -0,941\%$; $p < 0,001$). Улучшение показателей HbA1c, HOMA-R, HOMA- β , функции печени было более значительным у пациентов с множественными факторами риска.

По данным метаанализа 13 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, включавших 2535 больных СД2, были продемонстрированы эффективность и безопасность ипраглифлозина в монотерапии и в комбинации с другими ССП [23]. Так, было отмечено, что при использовании ипраглифлозина в дозе 50 мг 1 раз в день в качестве монотерапии наблюдалось значимое снижение уровня HbA1c (**стандартизированная средняя разница (ССР)** $-1,20\%$; 95% ДИ $-1,47 \dots -0,93$; $p < 0,001$), массы тела (ССР $-0,85$; 95% ДИ $-1,19 \dots -0,51$; $p < 0,001$), уровня **глюкозы плазмы натощак (ГПН)** (ССР $-1,30$ мг/дл; 95% ДИ $-1,93 \dots -0,67$; $p < 0,001$) и инсулина сыворотки крови натощак (ССР $-1,64$; 95% ДИ $-2,70 \dots -0,59$; $p = 0,002$), а также увеличение значения индекса HOMA- β в группах ипраглифлозина (ССР $0,58$; 95% ДИ $0,23 \dots 0,93$; $p = 0,001$).

У пациентов с СД2 часто имеются и другие хронические заболевания, ассоциированные с **инсулинорезистентностью (ИР)**, — артериальная гипертензия, **неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)**, злокачественные новообразования, ССЗ, в том числе ХСН [24]. Так, по некоторым данным, частота сочетания НАЖБП с СД2 у пациентов старше 50 лет составляет примерно 70% [25]. При этом отмечается повышенное содержание внутрипеченочных липидов (стеатоз с отложением ТГ более чем в 5% гепатоцитов), **неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)** с воспалением и/или фиброзом печени [26].

Основными причинами развития НАЖБП при СД2 служат дисфункция жировой ткани, ИР, липотоксичность. В связи

с этим своевременному выявлению и лечению НАЖБП у пациентов с СД2 следует уделять особое внимание.

Из имеющихся в настоящее время антидиабетических лекарственных средств лишь немногие препараты демонстрируют положительные эффекты в отношении НАЖБП. В частности, на фоне терапии метформином не было отмечено преимуществ в сравнении с контрольной группой по влиянию на течение НАЖБП [24]. Напротив, у больных СД2 ($n = 52$) с подтвержденным по данным биопсии НАСГ, которые получали пиоглитазон (45 мг/сут) дополнительно к гипокалорийной диете в течение 36 мес, достигался регресс НАСГ, при этом у 2 из 3 пациентов отмечалось снижение показателя активности НАЖБП ($p < 0,001$) [27]. Прием пиоглитазона также способствовал регрессу фиброза печени и разрешению НАСГ у пациентов с СД2 [28].

Таким образом, пиоглитазон может использоваться для лечения пациентов с СД2 и НАЖБП/НАСГ как в виде монотерапии, так и в комбинации со статинами и другими препаратами, необходимыми для терапии больных с высоким риском ССЗ или ХБП [27].

В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании 2-й фазы лираглутид (1,8 мг/сут) или плацебо назначали на срок 48 нед 52 пациентам с инсулинорезистентным НАСГ и ожирением (у 1/3 из них имел место СД2) [29]. Подтвержденное гистологически разрешение НАСГ наблюдалось у 39% пациентов, получавших лираглутид, против 9% в группе плацебо. На фоне терапии лираглутидом было достигнуто достоверное снижение массы тела без изменения объема фиброза печени [29].

Не вызывают сомнений эффекты иНГЛТ-2 в отношении влияния на уровень АД, альбуминурии, массу тела, уровень мочевой кислоты, а также кардиопротективный и нефропротективный эффекты, обусловленные снижением гиперфильтрации и внутригломерулярного давления [30, 31].

В последнее время особый интерес вызывает влияние иНГЛТ-2 на течение и исходы НАСГ у больных СД2 с НАЖБП.

На мышинной модели НАЖБП в комбинации с СД2 терапия эмпаглифлозином приводила к противовоспалительным, антистеатотическим и антифиброзным эффектам. Однако при этом не было отмечено значительного снижения массы тела [32]. В исследовании было выявлено снижение экспрессии генов, связанных с синтезом жирных кислот *de novo*.

В рандомизированном плацебоконтролируемом 24-недельном исследовании больным СД2 назначали дапаглифлозин (10 мг/сут) при отсутствии гликемического контроля на фоне монотерапии метформином [33]. В группе дапаглифлозина в сравнении с группой контроля было отмечено снижение массы тела ($-2,96$ против $-0,88$ кг; $p < 0,0001$), ОВЖ ($-9,2$ против $-1,4\%$; $p = 0,0084$) и ОПЖ ($-6,7$ против $-2,6\%$).

В исследовании, проведенном в японской популяции больных СД2 с высоким уровнем **аланинаминотрансферазы** (АЛТ) (>30 ЕД/л), канаглифлозин (100 мг 1 раз в день) приводил к значительному снижению уровня АЛТ за 12 нед лечения в сравнении с плацебо ($-10,3 \pm 11,7$ против $-3,2 \pm 17,6$ ЕД/л) [34]. Этот эффект сохранялся в течение 52 нед лечения с сопоставимой частотой нежелательных явлений между группами [34]. Однако в множественном регрессионном анализе вклад массы тела в изменение АЛТ был незначительным.

В исследовании на животной модели введение ипраглифлозина в течение 4 нед у мышей с СД2 и НАЖБП приводило к значимому снижению массы тела, уменьшению размеров печени и объема жировой ткани придатков яичка, снижению уровней липидов в крови (ТГ, неэтерифицированных жирных кислот и ХС) и в печени (ТГ и ХС), а также к достоверному снижению плазменных уровней аминотрансфераз (АЛТ и **аспартатаминотрансферазы** (АСТ)), плазменных и печеночных уровней био-

маркеров окислительного стресса и маркеров воспаления (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α и др.) [35].

В исследовании на мышинной модели НАЖБП введение ипраглифлозина в течение 8 нед способствовало уменьшению ИР, сокращению признаков повреждения печени (содержание ТГ и свободных жирных кислот в печени, количество апоптотических клеток и зона фиброза), а также снижению уровня свободных жирных кислот в сыворотке, ЛПНП. При этом снижения массы тела отмечено не было [36].

А. Ohta et al. исследовали эффект терапии ипраглифлозином в дозе 50 мг/сут в течение 24 нед у 20 больных СД2 со средним ИМТ $29,7 \pm 3,2$ кг/м², массой тела $82,2 \pm 11,3$ кг, уровнем HbA1c $8,2 \pm 1,3\%$, ОВЖ $6303,9 \pm 1907,3$ см³, ОПЖ $7904,2 \pm 2097,0$ см³ [37]. Первичные конечные точки включали изменение ОВЖ и ОПЖ в брюшной полости (оценка с помощью компьютерной томографии) и содержания внутрипеченочных липидов (оценка с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии), а также массы жира, индекса жировой массы тела (показатель процентного содержания жира в организме) и индекса массы аппендикулярных скелетных мышц (оценка с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии) на 12-й и 24-й неделях лечения. Вторичные конечные точки включали изменение жировой массы тела и мышечной массы тела (оценка с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии) [37]. Авторы отметили, что 12-недельное применение ипраглифлозина привело к снижению массы тела, ИМТ, уровня HbA1c, сывороточных уровней АЛТ и АСТ, ГПН, уменьшению значения индекса НОМА-R. На 24-й неделе терапии продолжалось уменьшение показателей массы тела, ИМТ, HbA1c, АЛТ, в то же время отмечалось повышение уровня 3-гидроксимасляной кислоты [38]. Сообщалось о дальнейшем снижении жировой массы, ОПЖ, ОВЖ и содержания внутрипеченочных липидов через 12 и 24 нед

($p < 0,05$ для всех параметров). Наиболее значимое снижение ОВЖ было отмечено на 24-й неделе. Можно сделать вывод, что терапия ипраглифлозином приводит к уменьшению ОВЖ и объема печеночного жира [37].

Таким образом, потенциал использования иНГЛТ-2, основанный на многочисленных плеiotропных эффектах, выглядит гораздо более широким, чем он расценивается в настоящее время. Одним из новых направлений применения этого класса препаратов (в том числе ипраглифлозина) может быть комплексная терапия больных СД2 и НАЖБП [38].

Клиническое наблюдение

Пациентка 66 лет, учитель. Сахарный диабет 2-го типа выявлен 8 лет назад на фоне ожирения. Была рекомендована диета с ограничением жиров и углеводов в сочетании с приемом метформина 1500 мг/сут. В последние 3 года принимала метформин 2000 мг/сут в комбинации с глимепиридом 2 мг/сут. Контроль гликемии осуществляла 1 раз в 2 нед. Уровень ГПН от 8 до 10,2 ммоль/л, постпрандиальная гликемия до 11 ммоль/л. Из сопутствующих заболеваний: НАЖБП и артериальная гипертензия в течение 10 лет, ХБП С3а А1 стадии. Для коррекции АД постоянно принимает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в сочетании с блокаторами кальциевых каналов.

Из анамнеза: 3 года назад проведена холецистэктомия. Аллергических реакций не отмечает. Наследственность отягощена по линии матери (мать и сестра матери страдают СД2 и ожирением).

Было проведено исследование *лабораторных показателей*: оценка уровня инсулина, С-пептида, адипонектина, лептина.

У больных СД2, как правило, выявляется низкий уровень адипонектина, играющего ключевую роль в развитии ИР. Лептин является гормоном, уровень которого отра-

жает метаболическую активность жировой ткани.

Функциональную активность β -клеток рассчитывали по формуле

$$\text{НОМА-}\beta = 20 \times \\ \times \text{ИРИ (мкЕД/мл)/ГПН (ммоль/л)} - \\ - 3,5 \text{ (норма 100\%)},$$

где ИРИ — иммунореактивный инсулин.

Степень выраженности ИР оценивали по НОМА-R, определенному по формуле

$$\text{НОМА-R} = \text{ГПН (ммоль/л)} \times \\ \times \text{ИРИ (мкЕД/мл)/22,5 (норма <2,77)}.$$

При осмотре *офтальмолога*: глазное дно без патологии. По данным *эластографии печени*: степень фиброза печени 2 балла (по шкале METAVIR). Целевое значение уровня HbA1c было определено как <7% с учетом возраста пациентки, длительности СД2, отсутствия тяжелых осложнений.

В данной клинической ситуации для терапии СД2 важно использовать препараты, обладающие кардиопротективным, нефропротективным и гепатопротективным эффектами.

Терапия СД2 была интенсифицирована препаратом ипраглифлозин в дозе 50 мг/сут в течение 6 мес.

Динамика показателей на фоне добавления к терапии ипраглифлозина представлена в табл. 2.

За период наблюдения эпизодов гипогликемии не было. Пациентка отметила снижение массы тела на 3 кг. Показатели АД 130/80 мм рт. ст. на фоне прежней гипотензивной терапии.

Переносимость ипраглифлозина хорошая, побочных эффектов не отмечено. По данным эластографии печени: степень фиброза печени 1 балл (по шкале METAVIR).

При проведении лабораторного обследования отмечено снижение уровня инсулина, индекса НОМА-R, что свидетельствует об уменьшении ИР. Это патогенетически важный фактор, так как именно с ИР связано прогрессирование СД2, НАЖБП, увеличение сердечно-сосудистого риска.

Таблица 2. Динамика показателей у пациентки на фоне добавления к терапии ипраглифлозина

Показатель	Исходно	Через 6 мес
ИРИ, мкЕД/мл	32,8*	18,7*
С-пептид, нг/мл	5,9*	3,7*
Адипонектин, мкг/мл	8,4*	9,8*
Лептин, нг/мл	21,1	23,2
Масса тела, кг	89*	86*
НОМА- β , %	86,4	83,8
НОМА-R	6,39*	3,90*
САД, мм рт. ст.	150*	135*
ДАД, мм рт. ст.	90*	80*
HbA1c, %	8,4*	7,2*
ГПН, ммоль/л	9,1*	7,1*
ХС, ммоль/л	6,0	5,8
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,6*	3,7*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6	1,6
ТГ, ммоль/л	2,9*	2,4*
АЛТ, ЕД/л	55*	32*
АСТ, ЕД/л	52*	34*
Креатинин, мкмоль/л	97	88
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	64	64

* Различия достоверны.

Важно отметить, что наблюдалось улучшение функции почек (снижение уровня креатинина). Не отмечалось существенной динамики уровня микроальбуминурии и соотношения альбумин/креатинин в моче.

Таким образом, на фоне интенсификации терапии ипраглифлозином наблюдалось снижение массы тела, улучшение показателей гликемии (снижение уровня HbA1c на 1,2%), снижение уровня ИР. При этом не отмечено побочных эффектов от проводимой терапии.

Комбинированная терапия с применением препарата ипраглифлозин у пациентов с СД2 и избыточной массой тела приводит к значимому улучшению показателей гликемического контроля, сниже-

нию массы тела, снижению уровня печеночных ферментов, улучшению функции почек, снижению ИР, повышению уровня адипонектина. Этот вариант терапии не требует более частого мониторинга глике-

мии, а также дополнительного обучения пациентов.

*Со списком литературы вы можете
ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru*

Type 2 Diabetes Mellitus and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Two Problems, One Solution

M.B. Antsiferov, O.M. Koteschkova, O.V. Dukhareva, and N.A. Demidov

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is the most common endocrine disorder with the greatest medical and social significance among all endocrine diseases. It is primarily due to high mortality rates and disability caused by severe comorbidities. Current approaches in DM2 treatment focus on the use of hypoglycemic drugs with confirmed cardioprotective, nephroprotective and hepatoprotective effects. Sodium–glucose cotransporter type 2 inhibitors (gliflozins) are recognized to be one of such drug groups. The novel drug ipragliflozin has substantial advantages over other drugs from this group. This paper covers aspects of ipragliflozin use in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease.

Key words: type 2 diabetes mellitus, sodium–glucose cotransporter type 2 inhibitors (gliflozins), ipragliflozin, non-alcoholic fatty liver disease.

инпроглифлози

Recruited