

© 2025 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Як цитувати статтю: Protas N, Kostitska I, Protas Yu, Lehun M. Comparative analysis of hepatoprotective properties of gliflozins in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic steatohepatitis. *East Ukr Med J.* 2025;13(3):812-826

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(3\):812-826](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(3):812-826)

ABSTRACT

Nadiia Protas

<https://orcid.org/0009-0004-3192-0413>

Endocrinology and Polyclinic Departments of Communal Non-Commercial Enterprise “Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council”;

Endocrinology Department of Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Iryna Kostitska

<https://orcid.org/0000-0003-4319-0986>

Endocrinology department of Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Yurii Protas

<https://orcid.org/0009-0009-4972-5014>

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Myrosław Lehun

<https://orcid.org/0009-0002-3521-3164>

Nowy Dwor Mazowiecki Medical Center, Poland;

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

COMPARATIVE ANALYSIS OF HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF GLIFLOZINS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Introduction. Type 2 diabetes (T2D) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) are considered by world experts to be global non-communicable epidemics. Undoubtedly, the main aim of the medical community is to develop patient-centred principles for the treatment of people with comorbidities. The aim of the study was to evaluate the hepatoprotective properties of glyflosins.

Methods. We examined 54 patients with T2D and NASH, who were divided into three study groups: Group I (n=18) received basic medical therapy (BMT): metformin – 2000 mg/day, alpha-lipoic acid – 600 mg/day, rosuvastatin – 10 mg/day; group II (n=18) used BMT in combination with dapagliflozin at a daily dose of 10 mg and group III (n=18) received 10–25 mg/day of empagliflozin. The study period lasted 12 weeks.

Results. After 12 weeks of treatment with dapagliflozin/empagliflozin as part of BMT promotes more than a twofold reduction in the biomarker of liver fibrosis (II, III groups: FIB-4: Δ -34.50%, Δ -35.10%, $p < 0.001$, respectively), while in patients of I group this index decreased by 22.44%. A significant reduction in the liver fibrosis (HEPAmet) was confirmed in patients of II groups (Δ -81.09%, $p < 0.001$) and III (Δ -76.62%, $p < 0.01$). The findings of shear wave elastography of the liver indicate that in patients of II group a significant decrease in liver parenchymal stiffness by 10.73% ($p < 0.001$), in group III – by 13.97% ($p < 0.001$), while in patients of group I a positive trend was found without statistically significant changes (Δ -3.39%, $p > 0.05$).

Conclusions. Glyflosins demonstrate an alternative hepatocentric approach to achieving compensation of carbohydrate and lipid metabolism. After 12 weeks of BMT in combination with dapagliflozin/empagliflozin contributes to a significant reduction in

markers of liver fibrosis with a tendency to reduce liver stiffness according to the METAVIR scale.

Keywords: Type 2 Diabetes, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Insulin Resistance, Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors, Dapagliflozin, Empagliflozin.

Corresponding author: *Nadiia Protas, Endocrinology and Polyclinic Departments of Communal Non-Commercial Enterprise "Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council", Endocrinology Department of Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine, e-mail: protas_na@ifnmu.edu.ua*

РЕЗЮМЕ

Надія Протас

<https://orcid.org/0009-0004-3192-0413>

Ендокринологічне та поліклінічне відділення КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»;

кафедра ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна

Ірина Костіцька

<https://orcid.org/0000-0003-4319-0986>

Кафедра ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна

Юрій Протас

<https://orcid.org/0009-0009-4972-5014>

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Мирослав Легун

<https://orcid.org/0009-0002-3521-3164>

Новий-Двір-Мазовецький медичний центр, Республіка Польща; Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЛІФЛОЗИНІВ В ОСІБ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) 2 типу та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) світові експерти розглядають як глобальні неінфекційні епідемії. Без сумніву, основним завданням медичної спільноти є розробка пацієнт-орієнтованих принципів лікування осіб із цією коморбідною патологією. Метою дослідження було оцінити гепатопротекторні властивості гліфлозинів.

Методи. Обстежено 54 пацієнти із ЦД 2 типу та НАСГ, які були розподілені на три групи дослідження: I група (n=18) отримувала базову медикаментозну терапію (БМТ): метформін – 2000 мг/добу, альфа-ліпоєва кислота – 600 мг/добу, розувастатин – 10 мг/добу; II група (n=18) застосовували БМТ у комбінації із дапагліфлозином в добовій дозі 10 мг та III групі (n=18) до БМТ додано 10–25 мг/добу емплагліфлозину. Період дослідження тривав 12 тижнів.

Результати. 12-тижневий курс лікування дапагліфлозином/емпагліфлозином у складі БМТ сприяє понад двократному зниженню біомаркера фіброзу печінки (II, III групи: FIB-4 – Δ -34,50%, Δ -35,10%, $p < 0,001$ відповідно), тоді як у пацієнтів I групи цей показник знизився на 22,44%. Достовірне зменшення проявів фіброзу (система NERAmet) печінки підтверджено у пацієнтів II (Δ -81,09%, $p < 0,001$) та III (Δ -76,62%, $p < 0,01$) груп дослідження. Висновки зсувнохвильової еластографії печінки свідчать, що у пацієнтів II групи зафіксовано достовірне зниження показників жорсткості паренхіми печінки на 10,73% ($p < 0,001$), в III групі – на 13,97% ($p < 0,001$), тоді як у пацієнтів I групи виявлено позитивну динаміку без статистично значущих змін (Δ -3,39%, $p > 0,05$).

Висновки. Гліфлозини демонструють альтернативний гепатоцентричний підхід у досягненні компенсації вуглеводного, ліпідного обміну. 12-тижневий курс БМТ у поєднанні з дапагліфлозином/емпагліфлозином сприяє достовірному зниженню маркерів фіброзу печінки із тенденцією до зменшення жорсткості печінки за шкалою METAVIR.

Ключові слова: цукровий діабет 2 тип, інсулінорезистентність, неалкогольна жирова хвороба печінки, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу, дапагліфлозин, емплагліфлозин.

Автор, відповідальний за листування: *Надія Протас, ендокринологічне та поліклінічне відділення КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»; кафедра ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна, e-mail: protas_na@ifnmu.edu.ua*

СКОРОЧЕННЯ

БМТ – базова медикаментозна терапія,
 ВБМ – вміст безжирової маси,
 ВВЖ – вміст вісцерального жиру,
 ВЗЖ – вміст загального жиру,
 ГКН – глюкоза капілярної крові натще,
 ДАПА – дапагліфлозин,
 ЗХЕГ – зсувнохвильова еластографія,
 ЕМПА – емплагліфлозин,
 ІВО – індекс вісцерального ожиріння,
 ІНЗКТГ2 – інгібітори натрійзалежного
 котранспортера глюкози 2 типу,
 ІМТ – індекс маси тіла,

ІР – інсулінорезистентність,
 НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба
 печінки,
 НАСГ – неалкогольний стеатогепатит,
 ОТ – окружність талії,
 ОС – окружність стегон,
 FIB-4 – індекс фіброзу печінки-4,
 HbA_{1c} – глікований гемоглобін,
 HSI – індекс стеатозу печінки,
 НОМА-IR – модель гомеостазу для оцінки
 інсулінорезистентності,
 ЦД 2 тип – цукровий діабет 2 типу

ВСТУП

Центром уваги вчених та практичних лікарів усього світу є хронічні неінфекційні пандемії, які мають значний вплив на здоров'я населення та економічну ситуацію в багатьох країнах світу, й Україна не є винятком. Мультиморбідність різних нозологій та висока поширеність цукрового діабету (ЦД) 2 типу, неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), ожиріння та серцево-судинних захворювань є основними чинниками зниження якості життя. Ці стани призводять до інвалідності серед осіб працездатного віку та є однією з поширених причин високої летальності [1]. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) – одна із прогресуючих форм НАЖХП, яку діагностують у кожної третьої особи з ЦД 2 типу [2; 3].

Основним завданням мультидисциплінарної команди науковців і клініцистів є розробка ефективної стратегії ранньої діагностики та пацієнт-орієнтованих принципів лікування осіб з коморбідною патологією. Станом на сьогодні експертами міжнародних настанов не розроблено єдиних алгоритмів медикаментозного лікування НАСГ у пацієнтів із ЦД 2 типу чи без нього, а також відсутні схвалені специфічні лікарські засоби для терапії НАЖХП. Коморбідність перебігу ЦД 2 типу та НАСГ, а також комплексний патогенез прогресування метаболічних порушень зумовлюють підвищену увагу медичної спільноти [4; 5] до вивчення багатогранних властивостей цукрознижувальних препаратів.

Відповідно до положень сучасних міжнародних рекомендацій [6–9] особам із ЦД 2 типу та НАСГ й високим ризиком прогресування ускладнень доцільно призначати фармакотерапію із кардіометаболічними перевагами.

Протягом останнього десятиліття у світі були досліджені та зареєстровані синтетичні похідні флоризину, які селективно гальмують

натрійзалежний котранспортер глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2), підвищують секрецію глюкози із сечею, володіють протидіабетичними властивостями та демонструють позитивні метаболічні ефекти не пов'язаними із глікемічним контролем. На цей час в Україні зареєстровано дві молекули інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2) – дапагліфлозин (ДАПА), емплагліфлозин (ЕМПА), які у щоденній клінічній практиці лікарі використовують, як для лікування осіб із ЦД 2 типу, так й без нього. Численні проспективні рандомізовані наукові дослідження, мета-аналізи та практичний досвід підтверджують багатогранні плейотропні ефекти гліфлозинів [10–13], водночас науковці активно продовжують відкривати нові позитивні властивості ІНЗКТГ2, зокрема щодо їх впливу на репродуктивну систему, мікробіоту кишечника, фероптоз, а також їх гепато-, нейропротекторні властивості [14–20]. У жодному дослідженні не проводилося прямого порівняння різних молекул ІНЗКТГ2, тому порівняльна ефективність ДАПА та ЕМПА щодо гепатоцентричних підходів корекції вуглеводного обміну у пацієнтів із ЦД 2 типу та НАСГ залишається не з'ясованою.

Метою нашого дослідження було оцінити гепатопротекторні властивості гліфлозинів та порівняти результати 12-тижневих курсів лікування базовою медикаментозною терапією або її комбінацією з дапагліфлозином чи емплагліфлозином у пацієнтів з ЦД 2 типу та НАСГ.

Матеріали та методи. Після підписання письмової інформованої згоди на участь у науковому дослідженні було обстежено 54 пацієнти (37 чоловіків та 17 жінок) із ЦД 2 типу та НАСГ (таблиця 1). Усі учасники проходили 12-тижневий курс лікування на базі ендокринологічного та поліклінічного відділень КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради». Дизайн дослідження був розроблений відповідно до етичних

стандартів викладених у Гельсінкській декларації, з дотриманням усіх вітчизняних та міжнародних нормативних документів. Проведення наукової роботи було схвалено комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 139/23 від 16.11.2023 р.).

Критеріями залучення до участі в дослідженні були пацієнти віком від 18 до 80 років із рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) ≤ 11,0% і підтвердженими діагнозами ЦД 2 типу та НАСГ, які протягом останніх трьох місяців отримували монотерапію метформіном у стабільній добовій дозі – 2000 мг.

Таблиця 1 – Вихідні характеристики досліджуваних пацієнтів

Досліджуваний показник	Група дослідження			Коефіцієнт достовірності, р
	I (n=18)	II (n=18)	III (n=18)	
Чоловіча стать	12 (66,70%)	12 (66,70%)	13 (72,20%)	0,172
Жіноча стать	6 (33,30%)	6 (33,30%)	5 (27,80%)	
Середній вік, роки	53,00 [40,00;58,25]	55,00 [47,00;58,25]	52,00 [47,75;56,75]	0,635
Метаболічний вік, роки	70,00 [60,50;74,75]	73,00 [70,25;75,75]	71,00 [66,00;77,00]	0,368
Тривалість ЦД 2 типу, роки	6,50 [4,00;9,50]	6,00 [3,00;10,00]	9,50 [7,00;11,00]	0,182
ІМТ, кг/м ²	33,69 [31,29;36,27]	32,48 [30,54;35,16]	34,75 [30,86;37,59]	0,403
ІВО	3,66 [2,78;4,54]	2,77 [2,31;4,60]	3,06 [2,58;3,68]	0,487
HbA _{1c} , %	10,00 [9,00;11,00]	10,00 [10,00;11,00]	10,00 [9,00;11,00]	0,644
Індекс НОМА	3,16 [2,92;4,60]	3,85 [3,12;4,67]	3,65 [3,12;4,65]	0,644
Індекс FIB-4	2,45 [1,85;2,60]	2,49 [2,28;2,87]	2,46 [2,13;2,74]	0,434
HEPAmet	0,51 [0,44;0,55]	0,50 [0,47;0,57]	0,42 [0,36;0,51]	0,138
METAVIR, кПа	10,37 [9,55;10,75]	10,47 [9,88;11,08]	11,16 [9,96;11,57]	0,169

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла; ІВО – індекс вісцерального ожиріння; індекс НОМА – гомеостатична модель інсулінорезистентності; індекс FIB-4 – індекс фіброзу печінки-4; ЦД 2 типу – цукровий діабет 2 типу; HbA_{1c} – глікований гемоглобін; HEPAmet – валідизована система оцінки вираженості фіброзу печінки; METAVIR – шкала оцінки показників жорсткості печінки згідно результатів зсувнохвильової еластографії

ЦД 2 типу діагностували за рівня HbA_{1c} ≥ 6,5% (≥ 48 ммоль/моль) або за наявності принаймні двох показників глюкози капілярної крові натще (ГКН) ≥ 7,0 ммоль/л з інтервалом понад півроку, або ж встановлений діагноз ЦД 2 типу згідно з медичною документацією та постійним прийомом цукрознижувальних засобів [21; 22]

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом № 826 Міністерства охорони здоров'я України від 06.11.2014 р. та настановою 01114 «Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ)» (останнє оновлення 12.04.2015 р.), а також міжнародними клінічними настановами щодо клінічної оцінки та лікування НАЖХП Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD, 2023 р.), Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки (EASL), Європейської

асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD) та Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO, 2023 р.), встановлювали діагноз НАСГ [6].

Пацієнтам проводили вимірювання антропометричних параметрів, зокрема зросту, маси тіла, окружності талії (ОТ), стегон і шиї. Розраховували індекс маси тіла (ІМТ) та індекс вісцерального ожиріння (ІВО). Методом біоімпедансометрії (за допомогою монітора складу тіла Tanita BC-601, Японія) оцінювали композиційний склад тіла: вміст загального жиру (ВЗЖ), вісцерального жиру (ВВЖ), безжирової маси (ВБМ), а також кісткову та м'язову маси й визначали метаболічний вік. Біологічний вік, розрахований на основі метаболічних параметрів фактично відображає метаболічний вік особи.

Досліджено показники вуглеводного обміну (HbA_{1c}, глюкоза капілярної крові натще (ГКН),

інсулін плазми крові) та ліпідного профілю крові, зокрема загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), а також атерогенний індекс плазми (АІП).

У більшості пацієнтів було виявлено не компенсований ЦД 2 типу (HbA1C >7,5%), який обумовлений хронічною гіперглікемією без розвитку коматозних станів.

Шляхом математичних розрахунків оцінювали гомеостатичну модель (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA-IR) інсулінорезистентності (ІР) визначаючи показник індексу HOMA-IR за формулою:

$$\text{індекс HOMA-IR} = \frac{\text{ГПК} \times \text{ІПН}}{22,5}$$

де ГПК – глюкоза плазми крові натще (ммоль/л); ІПН – інсулін плазми натще (мкОд/мл). ІР діагностували при значенні HOMA-IR > 2,27 [23].

Сурогатні маркери ступеня ураження печінки (стеатоз/фіброз) визначали за допомогою онлайн-калькуляторів [24]:

1. Індекс стеатозу печінки (Hepatic Steatosis Index, HSI):

$$\text{HSI} = 8 * \text{АЛТ/АСТ} + \text{ІМТ} + 2 \text{ (за наявного ЦД 2 типу)} + 2 \text{ (жіноча стать)}$$

де АСТ – аспартатамінотрансфераза, АЛТ – аланінамінотрансфераза, ІМТ – індекс маси тіла й з врахуванням емпіричних коефіцієнтів щодо наявності ЦД 2 типу та жіночої статі.

Комплексна панель для ранньої діагностики НАЖХП: відсутність стеатозу печінки вважається характерною при значенні HSI < 30, тоді як значення HSI > 36 підтверджує наявність стеатогепатозу.

2. Індекс фіброзу печінки-4 (Fibrosis 4 calculator, FIB-4) – це розрахунковий неінвазивний біомаркер, що враховує вік пацієнта, рівні печінкових трансамінат та кількість тромбоцитів. Значення FIB-4 < 1,45 свідчить про помірний фіброз печінки (F0-F2), тоді як значний фіброз (F3-F4) діагностують при FIB-4 > 3,25 [25].
3. Валідизована система NERAmet підтверджує фіброз печінки із врахуванням статі, віку, рівня АСТ, альбуміну, тромбоцитів, наявності ЦД, а в осіб без ЦД показника ІР (індекс HOMA). Значення

NERAmet < 0,12 свідчить про низький ризик фіброзу печінки, середній ризик характерний для показників від 0,12 до 0,47, а високий ризик – при NERAmet > 0,47 [26].

Для визначення ступеня фіброзу або цирозу печінки, дотримуючись встановленого діагностичного алгоритму та враховуючи можливі артефакти, використовували зсувнохвильову еластографію (ЗХЕГ) печінки на ультразвуковому сканері експертного класу LOGIQ S8 (General Electric, США). Результати жорсткості печінки оцінювали за шкалою METAVIR (кПа): 2,5–6,0 кПа – відсутність фіброзу (F0); 6,0–7,0 кПа – слабо виражений фіброз (F1); 7,0–9,5 кПа – помірно виражений фіброз (F2); 9,5–12,5 кПа – сильно виражений фіброз (F3); ≥12,5 кПа – цироз печінки (F4) [27].

Критеріями виключення із дослідження вважали:

- особи віком понад 80 років;
- недієздатність/обмежена дієздатність;
- ЦД 1 типу;
- кетоацидоз будь-якого генезу;
- вагітність чи лактація;
- відомі/наявні обмеження чи протипоказання до вживання досліджуваних медикаментозних засобів;
- поточне споживання алкоголю: для чоловіків ≥14 порцій/тиждень, а для жінок – ≥ 7 порцій/тиждень;
- алкогольна чи наркотична залежність;
- альтернативні форми захворювань печінки: гострі/хронічні вірусні гепатити, медикаментозні гепатити, первинний біліарний цироз, аутоімунний гепатит, гепатоцелюлярна карцинома, ідіопатичний гемохроматоз, хвороба Коновалова-Вільсона;
- гіпертрофічна, рестриктивна, дилатаційна кардіоміопатія;
- гострі розлади мозкового кровообігу;
- термінальні стадії хронічної хвороби нирок та серцевої недостатності;
- захворювання крові;
- онкологічна патологія;
- баріатрична хірургія в анамнезі.

Після первинного скринінгу всіх пацієнти із ЦД 2 типу та НАСГ були рандомізовані до трьох груп дослідження залежно від цукрознижувальної терапії:

I група (n=18): отримувала базову медикаментозну терапію (БМТ), яка включала метформін у дозі 2000 мг/добу, альфа-ліпоєву кислоту – 600 мг/добу, розувастатин – 10 мг/добу;

II група (n=18): отримувала БМТ у комбінації з дапагліфлозином у дозі 10 мг/добу;

III група (n=18): до БМТ додавали емпагліфлозин у дозі 10–25 мг/добу.

Статистичний аналіз проводили за допомогою мови програмування Python (версія 3.11) із використанням бібліотек Scipy.stats, Numpy та Statsmodels. На початковому етапі всі кількісні показники перевіряли на нормальність розподілу за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Оскільки всі показники мали ненормальний розподіл ($p < 0,05$), подальший аналіз проводили за допомогою непараметричних методів. Для порівняння двох незалежних груп використовували критерій Манна-Уїтні, для аналізу змін показників у межах однієї групи до і після лікування застосовували парний ранговий тест Вілкоксона. Для порівняння показників між трьома групами використовували критерій Краскела-Уолліса. Якісні змінні аналізували за допомогою критерію χ^2 (хі-квадрат). У випадках, коли очікувані частоти в таблицях спряженості були менше 5, використовували критерій Фішера. Для оцінки відмінностей між досліджуваними групами застосовували логістичний регресійний аналіз. Статистичні результати вважали достовірними при рівні значущості $p < 0,05$. Для всіх розрахунків додатково зазначали точні значення p та інтервали довірчості (95% CI).

РЕЗУЛЬТАТИ

Через 12 тижнів запропонованих курсів медикаментозної терапії усім пацієнтам виконано повторне обстеження за всіма досліджуваними антропометричними показниками та композиційними параметрами тіла (таблиця 2). Слід зазначити, що після лікування у всіх пацієнтів спостерігалася достовірне зменшення ІМТ: в I групі – на 1,57%, у II групі – на 6,26%, а в III групі – на 10,45% ($p < 0,001$), проте міжгрупова ефективність цих змін статистично не підтверджена. Відсутність вірогідної різниці показника ІВО ($\Delta - 7,71\%$, $p > 0,05$) зафіксовано у пацієнтів I групи до та після лікування БМТ, тоді як у пацієнтів II ($\Delta - 21,33\%$, $p < 0,01$) та III ($\Delta - 41,47\%$, $p < 0,01$) груп дослідження підтверджено достовірний позитивний результат.

Під впливом БМТ у поєднанні з 10 мг/добу ДАПА або 10–25 мг/добу ЕМПА спостерігалися

відмінності у показниках порівняно з групою пацієнтів, які отримували тільки БМТ. Це зумовлено перерозподілом рідини в організмі, що характерно для механізму дії гліфлозінів та відображалося на змінах ВБМ: I група – $\Delta - 1,29\%$; II група – $\Delta - 4,92\%$; III група – $\Delta - 5,22\%$ ($p < 0,001$). У всіх досліджуваних осіб досягнуто достовірного зниження показника ВЗЖ: I група – $\Delta - 7,60\%$ ($p < 0,01$), II група – $\Delta - 9,86\%$ ($p < 0,01$), III група – $\Delta - 10,44\%$ ($p < 0,001$). Також зафіксовано зменшення вмісту ВВЖ: у пацієнтів II групи – $\Delta - 8,75\%$ ($p < 0,1$), а в III групі – відсутній статистично достовірний результат ($\Delta - 8,38\%$, $p > 0,5$), у той же час у пацієнтів I групи ($\Delta 4,53\%$, $p > 0,5$) спостерігалася негативна динаміка до збільшення ВВЖ. У жодного учасника дослідження не виявлено вірогідних змін показників кісткової маси. Водночас підтверджено ефективне зниження показника ВВЖ та збільшення м'язової маси ($\Delta 6,83\%$, $p < 0,001$) на фоні 12-тижневого курсу БМТ у поєднанні із застосуванням ДАПА. Позитивні тенденції тривалого застосування ДАПА сприяють змінам структури адипоцитів та зменшенню ВВЖ, що підтверджено у низці наукових досліджень [28–30].

З'ясовано, що на момент скринінгу всі досліджувані пацієнти були старші на 20 років від свого біологічного віку, що, ймовірно, обумовлено тривалістю перебігу ЦД 2 типу та коморбідністю захворювань. Згідно з інтегральною оцінкою ступеня вікових змін метаболізму, при міжгруповому порівнянні виявлено достовірне зменшення метаболічного віку лише в осіб II ($\Delta - 15,13\%$, $p < 0,001$) та III ($\Delta - 15,75\%$, $p < 0,001$) груп дослідження.

У таблиці 3 представлені результати змін показників вуглеводного обміну та індексу інсулінорезистентності (НОМА-IR) у процесі лікування в усіх досліджуваних групах.

Аналіз результатів дослідження рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) показав достовірне зниження показника у пацієнтів досліджуваних груп під впливом призначеної терапії. Однак, при міжгруповому порівнянні встановлено, що через три місяці лікування ефективність терапії була вищою у пацієнтів II ($p < 0,001$) та III ($p < 0,001$) груп порівняно з тими, хто отримував лише БМТ. Аналогічні зміни спостерігалися за показниками ГКН: у пацієнтів I групи зафіксовано недостовірне зниження ($\Delta - 14,37\%$, $p > 0,05$), тоді як статистично вірогідне зниження рівня глікемії відзначено лише у хворих II ($\Delta - 28,50\%$, $p < 0,001$) та III ($\Delta - 26,54\%$, $p < 0,001$) груп.

Таблиця 2 – Динаміка деяких антропометричних параметрів та композиції тіла в осіб із ЦД 2 типу та НАСГ

Показники, одиниці виміру	Лікування	Група дослідження			Коефіцієнт достовірності, р		
		I (n=18)	II (n=18)	III (n=18)	I – II	I – III	II – III
Метаболічний вік, роки	до	70,00 [60,50;74,75]	73,00 [70,25;75,75]	71,00 [66,00;77,00]	0,178	0,35	0,657
	після	69,50 [65,25; 71,00]	61,50 [59,50;64,00]	60,00 [58,25;62,00]	p< 0,001	p< 0,001	0,114
	Δ (%); р	-0,41%; p=0,917	-15,13%; p<0,001	-15,75%; p<0,001			
ІМТ, кг/м ²	до	33,69 [31,29; 36,26]	32,48 [30,54;35,16]	34,75 [30,86;37,59]	0,275	0,862	0,235
	після	33,03 [31,04; 36,11]	30,10 [28,54;33,56]	30,41 [28,21;32,60]	0,045	0,035	0,862
	Δ (%); р	-1,57%; p < 0,001	-6,26%; p < 0,001	-10,45%; p < 0,001			
ОТ, см	до	110,50 [108,25;115,50]	108,50 [106,50;115,75]	108,50 [104,00;117,50]	0,475	0,374	0,787
	після	108,50 [106,00;112,50]	99,50 [96,25; 101,75]	102,50 [100,00;104,75]	p< 0,001	p< 0,001	0,051
	Δ (%); р	-2,61%; p=0,048	-10,57%; p<0,001	-7,54%; p=0,005			
ВЗЖ, %	до	41,27 [39,02; 45,06]	40,40 [34,60; 44,92]	40,05 [33,02;44,38]	0,527	0,438	0,825
	після	37,92 [35,64; 40,51]	35,70 [29,94; 39,97]	35,42 [29,91;40,37]	0,129	0,189	0,912
	Δ (%); р	-7,60%; p=0,008	-9,86%; p=0,001	-10,44%; p<0,001			
ВВЖ, од.	до	36,33 [34,54; 39,74]	38,10 [33,80; 40,75]	38,80 [32,05;42,95]	0,477	0,537	0,849
	після	38,48 [35,10; 39,90]	34,64 [30,98; 35,90]	34,22 [33,03;36,17]	0,001	0,004	0,788
	Δ (%); р	4,53%; p = 0,277	-8,75%; p = 0,071	-8,38%; p = 0,184			
ВБМ, %	до	40,15 [39,00; 43,70]	39,90 [38,80; 42,10]	39,35 [35,60;40,12]	0,496	0,106	0,247
	після	39,72 [38,57; 42,94]	37,94 [36,30; 40,34]	36,84 [34,74;38,66]	0,074	0,003	0,169
	Δ (%); р	-1,29%; p<0,001	-4,92%; p<0,001	-5,22%; p<0,001			
М'язова маса, кг	до	67,20 [63,50;72,42]	70,50 [65,85; 72,05]	70,75 [67,55;73,90]	0,402	0,09	0,420
	після	68,93 [64,60; 74,05]	73,48 [71,50; 77,12]	74,59 [71,74;79,03]	0,02	0,007	0,646
	Δ (%); р	1,84%; p<0,001	6,83%; p<0,001	5,75%; p<0,001			

Примітки: ВБМ – вміст безжирової маси; ВЗЖ – вміст загального жиру; ВВЖ – вміст вісцерального жиру; ІМТ – індекс маси тіла; ІВО – індекс вісцерального ожиріння; ОТ – окружність талії

Таблиця 3 – Динаміка деяких лабораторних показників вуглеводного і ліпідного обмінів в осіб із ЦД 2 типу та НАСГ

Показники, одиниці виміру	Лікування	Група дослідження			Коефіцієнт достовірності, p		
		I (n=18)	II (n=18)	III (n=18)	I – II	I – III	II – III
Показники вуглеводного обміну							
HbA _{1c} , %	до	10,00 [9,00;11,00]	10,00 [10,00;11,00]	10,00 [9,00;11,00]	0,393	1	0,467
	після	9,00 [8,00;9,00]	7,00 [7,00;8,00]	7,00 [6,00;8,00]	p<0,001	p<0,001	0,580
	Δ (%); p	-13,16%; p = 0,006	-28,50%; p < 0,001	-27,98%; p < 0,001			
ГКН, ммоль/л	до	10,09 [6,93;11,79]	9,29 [7,50;10,27]	9,37 [8,38;10,20]	0,517	0,887	0,393
	після	8,21[7,45;9,00]	7,03 [6,67;7,51]	7,05[6,22;7,87]	p<0,001	0,003	0,975
	Δ (%); p	-14,37%; p=0,098	-22,55%; p<0,001	-26,54%; p<0,001			
індекс НОМА	до	3,16 [2,92;4,60]	3,85 [3,12;4,67]	3,65 [3,12;4,65]	0,486	0,375	0,887
	після	2,97 [2,62;4,37]	3,21 [2,71; 4,33]	3,42 [2,80; 4,04]	0,788	0,764	0,899
	Δ (%); p	-6,62%; p < 0,001	-10,53%; p < 0,001	-10,63%; p < 0,001			
Показники ліпідного обміну							
ЗХС, ммоль/л	до	6,21 [6,05;6,60]	6,17 [5,90;6,55]	6,17 [5,86;6,38]	0,496	0,506	0,95
	після	5,70 [5,51;6,00]	5,42 [5,20;5,55]	5,36 [5,27;5,50]	0,005	0,005	0,899
	Δ (%); p	-8,67%; p=0,003	-12,65%; p<0,001	-12,36%; p<0,001			
ТГ, ммоль/л	до	2,26 [2,09;2,36]	2,25 [2,18;2,31]	2,30 [2,25;2,41]	1	0,235	0,169
	після	1,96 [1,79;2,17]	1,61 [1,46;1,70]	1,63 [1,43;1,71]	p<0,001	p<0,001	0,740
	Δ (%); p	-12,18%; p<0,001	-29,09%; p<0,001	-32,35%; p<0,001			
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	до	1,33 [1,21;1,38]	1,34 [1,15;1,47]	1,19 [1,07;1,31]	1	0,1	0,137
	після	1,26 [1,20;1,35]	1,47 [1,46;1,56]	1,50 [1,42;1,56]	p<0,001	p<0,001	0,899
	Δ (%); p	-5,31%; p=0,263	13,43%; p=0,008	21,53%; p<0,001			
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	до	3,79 [3,67;4,18]	3,79 [3,58;4,21]	3,88 [3,54;4,23]	0,602	0,874	0,887
	після	3,60 [3,29;3,90]	3,21 [3,03;3,30]	3,21 [3,06;3,34]	0,002	0,005	0,704
	Δ (%); p	-8,90%; p=0,020	-17,14%; p<0,001	-17,53%; p<0,001			
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	до	1,42 [0,73;2,24]	1,20 [0,63;1,50]	0,97 [0,48;1,40]	0,384	0,107	0,591
	після	1,33 [0,68;2,08]	1,07 [0,59;1,43]	0,88 [0,45;1,18]	0,242	0,079	0,496
	Δ (%); p	-6,07%; p<0,001	-10,07%; p<0,001	-9,10%; p<0,001			
АПП	до	0,54 [0,42;0,63]	0,53 [0,42;0,66]	0,67 [0,55;0,74]	0,825	0,028	0,062
	після	0,46 [0,36;0,51]	0,08 [0,00;0,13]	0,03 [-0,03;0,17]	p<0,001	p<0,001	0,899
	Δ (%); p	-15,48%; p=0,109	-86,64%; p<0,001	-91,14%; p<0,001			

Примітки: АПП – атерогенний індекс плазми; ГКН – глюкоза крові натще; ЗХС – загальний холестерин; індекс НОМА – гомеостатична модель інсулінорезистентності; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності; ТГ – тригліцериди; HbA_{1c} – глікований гемоглобін

Кращий позитивний вплив запропонованих алгоритмів лікування, що поєднують БМТ із гліфлозинами, на прояви печінкової інсулінорезистентності у пацієнтів із ЦД 2 типу та НАСГ підтверджується достовірним зниженням індексу НОМА-IR натще (у II та III групах – на 10,53% та 10,63% відповідно, $p < 0,001$). Достовірне зниження ступеня ІР під впливом іНЗКТГ2, як ДАПА, так й ЕМПА, можна розглядати як класовий ефект цих препаратів. Гліфлозини ініціюють каскад позитивних метаболічних ефектів і залучають альтернативні механізми, спрямовані на підвищення чутливості клітин до інсуліну, зокрема на рівні печінки, що сприяє попередженню прогресування ускладнень у пацієнтів із НАСГ.

Дослідження ліпідного спектру крові в осіб із ЦД 2 типу та НАСГ у процесі лікування виявило вищу ефективність запропонованих алгоритмів терапії (БМТ з додаванням ДАПА/ЕМПА) для корекції дисліпідемії порівняно з результатами ліпідограми пацієнтів, які отримували лише БМТ (таблиця 3). У всіх групах зафіксовано зниження концентрації показників ЗХС (I група: $\Delta -8,67\%$, $p < 0,005$; II група: $\Delta -12,65\%$ та III група: $\Delta -12,36\%$, $p < 0,001$), ТГ (відповідно у I, II та III групах: $\Delta -12,18\%$, $\Delta -29,09\%$ та $\Delta -32,35\%$, $p < 0,001$), ХС ЛПНЩ (I група: $\Delta -8,90\%$, $p < 0,05$; II група: $\Delta -17,14\%$, $p < 0,001$; III група: $\Delta -17,53\%$, $p < 0,001$) та ХС ЛПДНЩ (I група: $\Delta -6,07\%$, $p < 0,001$; II група: $\Delta -10,07\%$, $p < 0,001$; III група: $\Delta -9,10\%$, $p < 0,001$) порівняно з початковими даними. Через 12 тижнів терапії виявлено значне достовірне зниження АП у пацієнтів II ($\Delta -86,64\%$, $p < 0,001$) та III ($\Delta -91,14\%$, $p < 0,001$) груп, тоді як у хворих I групи спостерігалася зниження показника на 15,48% ($p > 0,05$). В динаміці лікування у пацієнтів, які отримували БМТ відзначається негативна динаміка зниження рівня ХС ЛПВЩ на 5,31% ($p > 0,05$), тоді як в осіб II та III груп дослідження спостерігається достовірний позитивний результат (ХС ЛПВЩ відповідно: II група: $\Delta 13,43\%$, $p < 0,01$; III група: $\Delta 21,53\%$, $p < 0,001$). Отже, гліфлозини (ДАПА, ЕМПА) продемонстрували значний вплив на покращення ліпідного профілю у пацієнтів із ЦД 2 типу та НАСГ, перевершуючи ефективність БМТ.

Отримані результати узгоджуються з даними мережевого метааналізу щодо ефективності цукрознижувальних препаратів, зокрема іНЗКТГ2, які розглядаються як перспективні терапевтичні засоби для лікування НАЖХП. Ці препарати демонструють широкий спектр метаболічних ефектів і вважаються одним із найкращих методів для зниження рівня ХС ЛПНЩ та підвищення вмісту ХС ЛПВЩ [31]. Досліджено інші

позаглікемічні ефекти іНЗКТГ2, зокрема їх вплив на лабораторно-інструментальні показники НАСГ, що дозволяє оцінити потенціал цих препаратів у комплексній терапії пацієнтів із ЦД 2 типу та НАСГ (таблиця 4). Після 12-тижневого курсу лікування ДАПА та ЕМПА у складі БМТ підтверджено понад двократне зниження неінвазивного біомаркера фіброзу печінки (II та III групи: FIB-4 – $\Delta -34,50\%$ і $\Delta -35,10\%$, $p < 0,001$ відповідно), тоді як у пацієнтів I групи цей показник знизився на 22,44%. Достовірне зменшення ознак стеатозу (індекс HSI) та початкових проявів фіброзу (система NERAmet) печінки підтверджено у більшості пацієнтів II (HSI/NERAmet: $\Delta -4,19\%$ / $\Delta -81,09\%$, $p < 0,001$) та III (HSI/NERAmet: $\Delta -6,82\%$ / $\Delta -76,62\%$, $p < 0,01$) груп дослідження, що свідчить про позитивний гепатопротекторний вплив гліфлозинів на метаболічні процеси. Згідно з висновками ЗХЕГ печінки, у пацієнтів II групи зафіксовано достовірне зниження показників жорсткості паренхіми печінки на 10,73% ($p < 0,001$), у пацієнтів III групи – на 13,97% ($p < 0,001$). У той же час, у хворих, які отримували лише БМТ, спостерігалася позитивна динаміка до зниження цього показника на 3,39%, але без статистично значущих змін ($p > 0,05$). На рисунку 1 представлено динаміку змін ступеня фіброзу за шкалою METAVIR, оцінену методом ЗХЕГ печінки. Клінічно значуще зниження стадії фіброзу з F3 до F2 за шкалою METAVIR було виявлено тільки у пацієнтів, які отримували гліфлозини протягом 12-тижневого лікування. Такі зміни спостерігалися у 22,20% учасників II групи та 27,80% пацієнтів III групи, але не зафіксовано статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$).

ОБГОВОРЕННЯ

Висновки рандомізованих наукових досліджень узагальнюють дані щодо альтернативних метаболічних властивостей і гепатопротекторних ефектів цукрознижувальних засобів із групи гліфлозинів [32–34]. Проте масштабних порівняльних досліджень між різними молекулами цього класу препаратів поки що не проведено, тому експерти продовжують виконувати системні огляди, метааналізи з метою вивчення інших плейотропних властивостей.

Нещодавно китайські науковці Jin Z. та співавтори (2024) [35] обґрунтували новий патогенетичний механізм дії ДАПА на прояви НАЖХП та вперше в експерименті на рівні гепатоцитів продемонстрували інгібування сигнального шляху із активацією α ізоформи X-рецепторів печінки, яка покращує обмін ліпідів, жовчних кислот з відновленням мікробіоти кишечника й відповідно зменшенням ознак стеатозу

Таблиця 4 – Динаміка лабораторно-інструментальних параметрів та сурогатних маркерів функціонального стану печінки в осіб із ЦД 2 типу та НАСГ

Показники, одиниці виміру	Лікування	Група дослідження			Коефіцієнт достовірності, p		
		I (n=18)	II (n=18)	III (n=18)	I – II	I – III	II – III
АСТ, Од/л	до	92,63 [82,43;97,38]	89,94 [86,55;94,75]	91,33 [87,04;94,63]	0,862	0,962	1
	після	65,72 [64,31;71,77]	56,18 [51,90;66,08]	56,15 [49,16;60,81]	0,016	p< 0,001	0,624
	Δ (%); p	-24,99%; p < 0,001	-35,85%; p < 0,001	-38,63%; p < 0,001			
АЛТ, Од/л	до	86,22 [83,19;95,16]	84,66 [78,41;94,51]	92,16 [87,32;98,72]	0,558	0,2	0,103
	після	73,11 [67,09; 84,19]	59,64 [49,52; 63,28]	60,91 [50,62; 65,34]	p< 0,001	p< 0,001	0,393
	Δ (%); p	-16,30%; p < 0,001	-35,34%; p < 0,001	-35,59%; p < 0,001			
Загальний білірубін, ммоль/л	до	12,90 [11,11;16,62]	14,95 [13,00;17,75]	13,77 [9,81;18,45]	0,179	0,646	0,506
	після	11,26 [9,51;14,35]	12,75 [9,66; 13,99]	12,23 [7,34; 14,78]	0,728	0,937	0,527
	Δ (%); p	-13,14%; p < 0,001	-21,00%; p < 0,001	-19,57%; p < 0,001			
ГГТ, МО/л	до	26,70 [13,22;28,93]	27,15 [19,07;28,90]	18,00 [17,18;22,68]	0,692	0,635	0,229
	після	22,48 [21,77;22,91]	17,30 [16,55;18,03]	17,14 [16,53;17,87]	p< 0,001	p< 0,001	0,716
	Δ (%); p	-0,20%; p=0,984	-27,39%; p=0,003	-18,94%; p = 0,052			
Лужна фосфатаза, МО/л	до	112,69 [102,99;122,14]	110,45 [101,84;116,11]	111,12 [104,28;114,54]	0,537	0,384	0,912
	після	99,50 [90,25; 105,00]	90,00 [82,25;97,50]	84,50 [81,25; 96,00]	0,035	0,384	0,401
	Δ (%); p	-12,71%; p<0,001	-17,78%; p<0,001	-20,42%; p<0,001			
Індекс FIB-4	до	2,45 [1,85;2,60]	2,49 [2,28;2,87]	2,46 [2,13;2,74]	0,275	0,351	0,517
	після	1,76 [1,42;2,19]	1,71 [1,39;1,96]	1,54 [1,34;1,84]	0,812	0,268	0,311
	Δ (%); p	-22,44%; p < 0,001	-34,50%; p < 0,001	-35,10%; p < 0,001			
Індекс HIS	до	43,81 [41,70;47,25]	43,98 [40,63;45,55]	45,39 [40,43;48,40]	0,359	0,987	0,248
	після	43,92 [42,02;48,99]	41,39 [38,48;44,12]	41,14 [37,77;45,93]	0,026	0,045	0,899
	Δ (%); p	0,92%; p=0,309	-4,19%; p<0,001	-6,82%; p=0,001			
HEPAmet	до	0,51 [0,44;0,55]	0,50 [0,47;0,57]	0,42 [0,36;0,51]	0,8	0,113	0,073
	після	0,17 [0,15;0,20]	0,10 [0,08;0,11]	0,11 [0,09;0,11]	p< 0,001	p< 0,001	0,234
	Δ (%); p	-65,06%; p<0,001	-81,09%; p<0,001	-76,62%; p<0,001			
Жорсткість паренхіми печінки у режимі ЗХЕГ, кПа	до	10,37 [9,55;10,75]	10,47 [9,88;11,08]	11,16 [9,96;11,57]	0,342	0,074	0,296
	після	9,9 [9,58;10,28]	9,54 [9,04;9,86]	9,48 [8,95;9,80]	0,034	0,017	0,962
	Δ (%); p	-3,39%; p=0,193	-10,73%; p<0,001	-13,97%; p<0,001			

Примітки: АСТ – аспаратамінотрансфераза; АЛТ – аланінамінотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамілтрансфераза; ЗХЕГ – зсувнохвильова еластографія; індекс FIB-4 – індекс фіброзу печінки-4; індекс HSI – індекс стеатозу печінки; HEPAmet-валідизована система оцінки вираженості фіброзу печінки

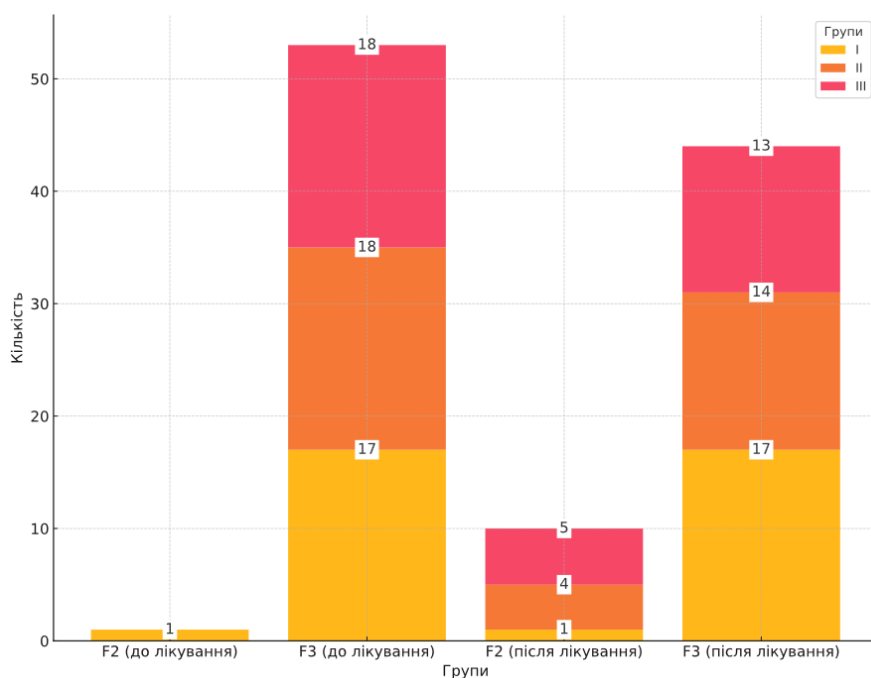


Рисунок 1 – Динаміка вираженості ступеня фіброзу печінки за шкалою METAVIR у режимі ЗХЕГ на фоні лікування у пацієнтів з ЦД 2 типу та НАСГ

печінки. Гепатопротекторні властивості ДАПА активно вивчаються науковцями. На тваринних моделях доведено, що у щурів комбінована терапія із силімарином сприяє синергічному ефекту та впливає на модулювання ядерного шляху, запобігаючи гепатотоксичності [36]. Без сумніву, отримані результати вказують на потенційні переваги ДАПА та альтернативу щодо принципів медикаментозної терапії НАСГ в осіб із ЦД 2 типу, так і без нього.

Також у ряді пілотних клінічних проєктів, зокрема 6-місячне італійське IMAGIN [37], іранське одноцентрове 24-тижневе клінічне дослідження [38] доведено ефективність ЕМПА щодо функції печінки, стадій стеатозу, а також позитивний вплив на антропометричні, біохімічні параметри у пацієнтів з ЦД 2 типу та НАЖХП. На експериментальних моделях НАСГ у щурів активно вивчаються альтернативні протизапальні, антифіброзні властивості ЕМПА, зокрема доведено його позитивний вплив на сигнальні шляхи й печінковий остеокальцин, які потенціюють відновлення функції гепатоцитів, знижують рівень печінкових запальних цитокінів та зменшують прояви фіброзу печінки [39].

Отже, отримані результати нашого дослідження узгоджуються із висновками багатьох наукових робіт щодо гепатопротекторних властивостей гліфлозину у пацієнтів з ЦД 2 типу та НАСГ, які ефективно знижують ризик прогресування фіброзу/стеатогенного цирозу печінки [40–43] й попереджають розвиток печінкової недостатності.

Таким чином, згідно з даними наукової літератури та результатами проведеного дослідження, можна стверджувати, що БМТ у поєднанні з гліфлозинами асоціюється з позитивною відповіддю, високою ефективністю та гепатоцентричним підходом до безпечної компенсації ЦД 2 типу в групах осіб із НАСГ. Вчасне призначення ДАПА чи ЕМПА до БМТ може забезпечити подібні метаболічні переваги для пацієнтів із НАСГ та ЦД 2 типу. Більш значне покращення проявів НАСГ може свідчити про специфічні механізми дії гліфлозину у цій популяції хворих. Попри схожий вплив на фіброз печінки у обох групах, іНЗКТГ2 демонструють здатність гальмувати його прогресування, що особливо важливо за наявності ЦД 2 типу.

ВИСНОВКИ

Обґрунтовано доцільність застосування БМТ у поєднанні з іНЗКТГ2, зокрема ДАПА (10 мг/добу) або ЕМПА (10–25 мг/добу), як цукрознижувальної терапії, що також демонструє гепатопротекторні властивості.

12-тижневий курс БМТ у поєднанні з гліфлозинами сприяє достовірному зниженню неінвазивних розрахункових біомаркерів фіброзу печінки (індекс FIB-4, система FIBAmet) та виявлено позитивну динаміку до зменшення показника жорсткості печінки за шкалою METAVIR. Це свідчить про ефективність альтернативного гепатоцентричного підходу у досягненні компенсації вуглеводного, ліпідного обміну в осіб із ЦД 2 типу та НАСГ.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Перспективи майбутніх наукових досліджень зосереджені на отриманні відповідей на низку дискусійних питань щодо гепатопротекторних властивостей окремих молекул іНЗКТГ2 (ДАПА/ЕМПА) або підтвердження їх класового ефекту. Ці аспекти потребують подальшого вивчення у масштабніших дослідженнях, а також відкриття нових можливостей для вдосконалення алгоритмів медикаментозної терапії НАСГ як у пацієнтів із ЦД 2 типу, так і без нього.

ВКЛАД АВТОРІВ

Всі автори зробили внесок у написання початкової і переглянутої версії цього документа. Вони несуть повну відповідальність за цілісність усіх аспектів роботи. Усі автори прочитали та погодилися з опублікованою версією рукопису.

ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ

При написанні, редагуванні рукопису не використовувалися технології на основі штучного інтелекту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Fadieienco HD, Kolesnikova OV. *Komorbidnist neinfektsiinykh zakhvoriuvan [kerivnytstvo dlia likariv]*. Kharkiv: TOV «Dim Reklamy» Publ., 2020. 212 p.
- Younossi ZM, Golabi P, Price JK, Owrangi S, et al. The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024; 22(10): 1999-2010.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.03.006>
- Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022; 10 (4): 284-296. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00003-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00003-1)
- Harrison SA, Allen AM, Dubourg J, Noureddin M, et al. Challenges and opportunities in NASH drug development. *Nat Med*. 2023; 29 (3): 562-573. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02242-6>
- Lombardi R, Mantovani A, Cespiati A, Francione P, et al. Evolution of liver fibrosis in diabetic patients with NAFLD in a follow-up study: Hepatoprotective effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Dig Liver Dis*. 2024; 56 (4): 551-558. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.09.023>
- Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023; 77(5): 1797-1835. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>
- Ajmera V, Tesfai K, Sandoval E, Lopez S, et al. Validation of AGA clinical care pathway and AASLD practice guidance for nonalcoholic fatty liver disease in a prospective cohort of patients with type 2 diabetes. *Hepatology*. 2024; 79 (5): 1098-1106. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000635>
- Gupta U, Ruli T, Buttar D, Shoreibah M, et al. Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease: Current practice, screening guidelines and management in the primary care setting. *Am J Med Sci*. 2024; 367 (2): 77-88. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2023.11.007>
- Symvoulakis E, Tsiligianni I. Practice Recommendations for the Management of MASLD in Primary Care: Consensus Results. *Diseases*. 2024;12(8):180. <https://doi.org/10.3390/diseases12080180>
- Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group. SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 2022; 400 (10365): 1788-1801. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02074-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02074-8)
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022; 400 (10354): 757-767. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)
- Patel SM, Kang YM, Im K, Neuen BL, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Major Adverse Cardiovascular Outcomes: A SMART-C Collaborative Meta-Analysis.

- Circulation*. 2024; 149(23):1789-1801.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069568>
13. Engström A, Söderling J, Hviid A, Eliasson B, et al. Comparative cardiovascular and renal effectiveness of empagliflozin and dapagliflozin: Scandinavian cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2024; 10 (5): 432-443.
<https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvae045>
 14. Bica IC, Pietroșel VA, Salmen T, Diaconu CT, et al. The Effects of Cardioprotective Antidiabetic Therapy on Microbiota in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus-A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (8): 7184.
<https://doi.org/10.3390/ijms24087184>
 15. Jiang Y, Yang J, Xia L, Wei T, et al. Gut Microbiota-Tryptophan Metabolism-GLP-1 Axis Participates in β -Cell Regeneration Induced by Dapagliflozin. *Diabetes*. 2024; 73 (6): 926-940.
<https://doi.org/10.2337/db23-0553>
 16. Liao L, Wang T, Zhang L, Wei Y, et al. Protective Mechanisms of SGLT_i in Ischemic Heart Disease. *J Cardiovasc Transl Res*. 2024; 17(5):1018-1035.
<https://doi.org/10.1007/s12265-024-10513-x>
 17. Patoulias D, Kassimis G, Fragakis N. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, gut microbiota, and atherosclerotic cardiovascular disease: Another mountain to conquer? *Pharmacol Res*. 2023; 187:106619.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106619>
 18. Gholami M, Coleman-Fuller N, Salehirad M, Darbeheshti S, et al. Neuroprotective Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors (Gliflozins) on Diabetes-Induced Neurodegeneration and Neurotoxicity: A Graphical Review. *Int J Prev Med*. 2024; 15: 28.
https://doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm_5_23
 19. Omari MB, Naseri S, Hassan AJ. Drug Safety Evaluation of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Diabetic Comorbid Patients by Review of Systemic Extraglycemic Effects. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024; 17:1131-1141.
<https://doi.org/10.2147/DMSO.S448670>
 20. Shakour N, Karami S, Iranshahi M, Butler AE, et al. Antifibrotic effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: A comprehensive review. *Diabetes Metab Syndr*. 2024;18(1):102934.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2023.102934>
 21. Elektronnyj dokument «Klinichna nastanova, zasnovana na dokazah «Cukrovyj diabet», 2024 rik, available at:
https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/.
 22. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024; 47 (1): S20–S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
 23. Diniz MFHS, Beleigoli AMR, Schmidt MI, et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and metabolic syndrome at baseline of a multicentric Brazilian cohort: ELSA-Brasil study. *Cad Saude Publica*. 2020; 36 (8): e00072120.
<https://doi.org/10.1590/0102-311X00072120>
 24. Shrestha A, Pradhananga S. Holistic Approach in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2022; 12 (1): S51-S58. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1359>
 25. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019; 156(5):1264-1281.e4.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.036>
 26. Ampuero J, Pais R, Aller R, Gallego-Durán R, et al.; HEPamet Registry. Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System-A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18(1):216-225.e5.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.051>
 27. Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. *Ultrasound Med Biol*. 2015; 41(5):1161-79.
<https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.007>
 28. Tobita H, Sato S, Miyake T, Ishihara S, et al. Effects of Dapagliflozin on Body Composition and Liver Tests in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis Associated with Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective, Open-label, Uncontrolled Study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2017; 87: 13-19.
<https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2017.07.002>
 29. Phruksotsai S, Pinyopornpanish K, Euathrongchit J, Leerapun A, et al. The effects of dapagliflozin on hepatic and visceral fat in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 36 (10): 2952-2959.
<https://doi.org/10.1111/jgh.15580>
 30. Ghosh A, Dutta K, Bhatt SP, Gupta R, et al. Dapagliflozin Improves Body Fat Patterning, and Hepatic and Pancreatic Fat in Patients With Type 2 Diabetes in North India. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107 (6): e2267-e2275.
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac138>
 31. Ng CH, Lin SY, Chin YH, et al. Antidiabetic Medications for Type 2 Diabetics with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Evidence From a Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Endocr Pract*. 2022; 28(2): 223-230.
<https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.09.013>
 32. Salah HM, Fudim M. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Heart Fail Clin*. 2022; 18(4):625-634.
<https://doi.org/10.1016/j.hfc.2022.03.011>
 33. Bica IC, Stoica RA, Salmen T, Janež A, et al. The Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2-Inhibitors on Steatosis and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease or

- Steatohepatitis and Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59 (6): 1136. <https://doi.org/10.3390/medicina59061136>
34. Jin Z, Yuan Y, Zheng C, Liu S, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Complications*. 2023; 37 (8): 108558. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2023.108558>
 35. Jin Z, Yin R, Yuan Y, Zheng C, et al. Dapagliflozin ameliorates hepatic steatosis via suppressing LXR α -mediated synthesis of lipids and bile acids. *Biochem Pharmacol*. 2024; 223: 116167. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116167>
 36. Satyam SM, Bairy LK, Rehman A, Attia M, et al. Unlocking Synergistic Hepatoprotection: Dapagliflozin and Silymarin Combination Therapy Modulates Nuclear Erythroid 2-Related Factor 2/Heme Oxygenase-1 Pathway in Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity in Wistar Rats. *Biology (Basel)*. 2024;13(7):473. <https://doi.org/10.3390/biology13070473>
 37. Caturano A, Galiero R, Loffredo G, Vetrano E, et al. Effects of a combination of empagliflozin plus metformin vs. metformin monotherapy on NAFLD progression in type 2 diabetes: the IMAGIN pilot study. *Biomedicine*. 2023; 11 (2): 322. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020322>
 38. Esmacili A, Pourahmad Azar R, Mohammad Hosseiniazar M, Hooshmand Gharabagh L. Empagliflozin add-on therapy is superior to metformin monotherapy in diabetic patients with NAFLD: An open-label, single-center, pilot clinical trial. *J Gen Fam Med*. 2024; 25 (6): 351-357. <https://doi.org/10.1002/jgf2.723>
 39. Elseweidy MM, Ali AE, Hassanin SM, Mahmoud YK. Empagliflozin ameliorates liver fibrosis in NASH rat model via targeting hepatic NF- κ B/SOX9/OPN signaling and osteocalcin level. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2024; 397 (5): 3449-3459. <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02826-6>
 40. Cho HJ, Lee E, Kim SS, Cheong JY. SGLT2i impact on HCC incidence in patients with fatty liver disease and diabetes: a nation-wide cohort study in South Korea. *Sci Rep*. 2024; 14 (1): 9761. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60133-3>
 41. Katsarou A, Tsioulos G, Kassi E, Chatzigeorgiou A. Current and experimental pharmacotherapy for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Hormones (Athens)*. 2024; 23 (4): 621-636. <https://doi.org/10.1007/s42000-024-00588-1>
 42. Protas N, Kostitska I, Bielinskyi M. Hepatocentric approach to achieving compensation of diabetes mellitus in people with non-alcoholic steatohepatitis. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2024; 20 (5): 375-382. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.5.2024.1423>
 43. Ong Lopez AMC, Pajimna JAT. Efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024; 14 (1): 2122. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52603-5>

Одержано 08.01.2025

Затверджено до друку 07.08.2025

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Протас Надія Михайлівна, лікар-ендокринолог ендокринологічного та поліклінічного відділень КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», аспірант кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, телефон +380342528001; електронна пошта - protas_na@ifnmu.edu.ua

Костіцька Ірина Олександрівна, доктор медичних наук, професор, професор кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, телефон +380342528001; електронна пошта - ikosticka@ifnmu.edu.ua

Протас Юрій Володимирович, студент Івано-Франківського національного медичного університету, телефон +380342528001; електронна пошта - protas_yu@ifnmu.edu.ua

Легун Мирослав Олегович, лікар-стажист Новий-Двір-Мазовецького медичного центру, Польська Республіка; Івано-Франківський національний медичний університет, телефон +380342528001; електронна пошта - Lehun_My@ifnmu.edu.ua