

ЭФФЕКТЫ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА БИОМАРКЕРЫ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ, ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© А.И. Корбут^{1,2}, В.В. Романов¹, В.В. Климонтов^{1,2*}

¹Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

²Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск

ОБОСНОВАНИЕ. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) включены в стандарты лечения хронической болезни почек (ХБП) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2). Идентификация предикторов нефропротективного эффекта ингибиторов НГЛТ-2 остается актуальной задачей.

ЦЕЛЬ. Оценить эффекты ингибитора НГЛТ-2 эмпаглифлозина на уровень биомаркеров почечного повреждения, фиброза и воспаления низкой интенсивности у больных СД2 с ХБП и/или высоким сердечно-сосудистым риском.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В проспективное когортное одноцентровое исследование включено 30 больных СД2, впервые начавших лечение ингибитором НГЛТ-2. До начала и на 90-й день лечения эмпаглифлозином (10 мг/сут) определяли мочевую экскрецию нефрина, ретинол-связывающего белка 4 (RBP-4), коллагена IV типа и маркера фиброза WFDC-2, а также высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и рецептора 1А фактора некроза опухолей альфа (TNFRSF1A) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Больные СД2 в сравнении с контролем исходно демонстрировали более высокую экскрецию нефрина ($p=0,03$), RBP-4 ($p=0,001$), коллагена IV типа ($p=0,04$) и WFDC-2 ($p=0,02$), а также более высокие концентрации вчСРБ и TNFRSF1A в сыворотке крови ($p=0,03$). На фоне лечения эмпаглифлозином наблюдалось значимое снижение экскреции RBP-4 ($p=0,04$) и концентрации TNFRSF1A ($p<0,001$). Экскреция нефрина, коллагена IV типа, WFDC-2 и уровень вчСРБ значимо не изменились (все $p>0,05$). Исходная экскреция RBP-4 и уровень в сыворотке TNFRSF1A были ассоциированы с изменениями уровня креатинина на фоне лечения эмпаглифлозином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У больных СД2 на фоне применения эмпаглифлозина наблюдается снижение мочевой экскреции RBP-4 и уровня TNFRSF1A в сыворотке крови. Полученные данные могут свидетельствовать о протективном эффекте эмпаглифлозина на дисфункцию канальцев и воспаление низкой интенсивности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; хроническая болезнь почек; фиброз; воспаление; биомаркер; ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2; эмпаглифлозин.

EFFECTS OF EMPAGLIFLOZIN ON BIOMARKERS OF RENAL INJURY, FIBROSIS AND LOW-GRADE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

© Anton I. Korbut^{1,2}, Vyacheslav V. Romanov¹, Vadim V. Klimontov^{1,2*}

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

²Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors have been implemented into the treatment standards for chronic kidney disease (CKD) in patients with type 2 diabetes (T2D). Identification of predictors of the protective effect of SGLT2 inhibitors on the kidneys remains an urgent task.

AIM: To evaluate the effects of the SGLT2 inhibitor empagliflozin on the levels of biomarkers of renal injury, fibrosis and low-grade inflammation in patients with T2D with CKD and/or high cardiovascular risk.

MATERIALS AND METHODS: This prospective cohort single-center study included 30 patients with T2D newly initiated treatment with an SGLT2 inhibitor. Before and on day 90 of treatment with empagliflozin (10 mg/day), urinary excretion of nephron, retinol-binding protein 4 (RBP-4), type IV collagen, and fibrosis marker WFDC-2, as well as serum concentrations of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and tumor necrosis factor receptor 1A alpha (TNFRSF1A) were determined by ELISA. Twenty healthy individuals were included in the control group.

RESULTS: Patients with T2D compared to controls initially demonstrated higher excretion of nephron ($p=0,03$), RBP-4 ($p=0,001$), type IV collagen ($p=0,04$) and WFDC-2 ($p=0,02$), as well as higher serum concentrations of hsCRP and TNFRSF1A ($p=0,03$). Empagliflozin treatment was associated with a significant decrease in the excretion of RBP-4 ($p=0,04$) and TNFRSF1A



levels ($p<0.001$). Excretion of nephrin, type IV collagen, WFDC-2 and hsCRP levels did not change significantly ($p>0.05$). Baseline RBP-4 excretion and serum TNFRSF1A levels were associated with changes in creatinine levels during empagliflozin treatment.

CONCLUSION: In patients with T2D with CKD and/or high cardiovascular risk, empagliflozin treatment resulted in decreased urinary excretion of RBP-4 and serum TNFRSF1A levels. These data may indicate a protective effect of empagliflozin on tubular dysfunction and low-grade inflammation.

KEYWORDS: type 2 diabetes; chronic kidney disease; fibrosis; inflammation; biomarker; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; empagliflozin.

ОБОСНОВАНИЕ

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2) входят в стандарты лечения хронической болезни почек (ХБП) [1]. В рандомизированных контролируемых исследованиях доказана способность ингибиторов НГЛТ-2 замедлять темпы прогрессирования ХБП диабетического и иного генеза. В частности, в исследовании EMPAREG-OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) показано значимое замедление темпов снижения функции почек и уменьшение числа новых случаев терминальной ХБП у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) на фоне лечения эмпаглифлозином [2].

Механизмы и предикторы эффекта ингибиторов НГЛТ-2 на почки остаются предметом дискуссий. В последние годы в качестве предикторов нефропротективного эффекта обсуждается роль исходного уровня, начального снижения и дальнейшей траектории скорости клубочковой фильтрации в ходе лечения, динамики альбуминурии, изменений уровня гемоглобина, липидов, мочевой кислоты, гликированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}), натрийуретических пептидов и других биомаркеров. Большинство этих параметров продемонстрировали ограниченную ценность в прогнозировании нефропротекции [3].

Изучение динамики биомаркеров патологии различных структур почки открывает новые возможности для мониторинга ответа на терапию ингибиторами НГЛТ-2. Регресс альбуминурии после начала лечения этими препаратами наблюдается довольно быстро, уже в первые недели терапии [4]. Вместе с тем, хорошо известно, что структурные изменения в почках у больных СД возникают еще до повышения экскреции альбумина с мочой, а у многих больных СД2 течение ХБП не сопровождается повышением альбуминурии [5]. Это определяет необходимость поиска альтернативных биомаркеров, которые могли бы отражать эффект ингибиторов НГЛТ-2 на почки, в том числе у пациентов с нормоальбуминурией.

В числе перспективных молекул для оценки динамики прогрессирования ХБП и эффекта нефропротективных препаратов рассматриваются биомаркеры повреждения подоцитов, в том числе нефрин [6–8], биомаркеры канальцевых дисфункций, в том числе ретинол-связывающий белок-4 (RBP-4, retinol-binding protein-4) [9, 10], маркеры фиброза почек, такие как коллаген IV типа [8, 9, 11] и WFDC-2 (WAP four-disulfide core domain protein 2) [7, 12], маркеры низкоинтенсивного воспаления, в числе которых рецептор фактора некроза опухолей 1A (TNFRSF1A, tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1A) [13] и высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) [14]. В данном пилотном

исследовании мы оценили возможность использования данных маркеров для оценки почечных эффектов ингибиторов НГЛТ-2 у больных СД2.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффекты ингибитора НГЛТ-2 эмпаглифлозина на уровень биомаркеров почечного повреждения, фиброза и воспаления низкой интенсивности у больных СД2 с ХБП и/или высоким сердечно-сосудистым риском.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено в клинике НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН.

Время исследования. Набор пациентов в исследование осуществлялся в период с февраля по сентябрь 2024 г.

Изучаемые популяции

В исследовании участвовали взрослые больные СД2 с ХБП и/или высоким сердечно-сосудистым риском.

Критерии включения: 1) мужчины и женщины европеоидного происхождения в возрасте от 40 до 70 лет; 2) диагноз «СД2», установленный по критериям ВОЗ (1999–2013 гг.); 3) наличие как минимум одного из следующего: высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск, хроническая сердечная недостаточность II–III ФК (по NYHA), ХБП 2–3 стадии; 4) уровень HbA_{1c} в пределах индивидуальных целевых значений или выше индивидуального целевого уровня не более чем на 1,0%; 5) терапия пероральными сахароснижающими препаратами (кроме ингибиторов НГЛТ-2) в виде монотерапии или комбинаций, в том числе с базальным инсулином.

Критерии исключения: 1) СД1 и другие специфические типы СД; 2) индекс массы тела $\geq 40 \text{ кг}/\text{м}^2$; 3) беременность на момент включения в исследование либо ее планирование в течение ближайших 6 месяцев; 4) терапия ингибиторами НГЛТ-2 на протяжении последних трех месяцев перед включением в исследование; 5) базис-болячесный режим инсулинотерапии; 6) эпизоды кетоацидоза в анамнезе; 7) урогенитальная инфекция (на момент включения); 6) ХБП 4–5 стадии, диализ или трансплантация почек в анамнезе; 7) острые инфекционные заболевания (включая COVID-19), перенесенные в течение последних трех месяцев перед включением в исследование; 8) сопутствующие аутоиммунные и хронические воспалительные заболевания, злокачественные новообразования.

В контрольную группу включались лица без нарушений углеводного обмена, ожирения и заболеваний почек.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Выборка сформирована на основании вышеизложенных критерииов включения и исключения из числа лиц, получавших специализированную медицинскую помощь в клинике НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН.

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное открытое неконтролируемое исследование.

Описание медицинского вмешательства

Обследование участников исследования проведено в соответствии с действующей версией клинических рекомендаций по СД2 у взрослых [1]. Протокол исследования подразумевал начало приема ингибитора НГЛТ-2 эмпаглифлозина (Берингер Ингельхайм, Германия) в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение трех месяцев, пациенты обеспечивались препаратом на период участия в исследовании. Приверженность лечению оценивалась на 7-й, 28-й и 90-й день приема препарата. У участников, получавших монотерапию на момент включения в исследование, предшествующая сахароснижающая терапия отменялась. У пациентов, получавших комбинированную сахароснижающую терапию, перед назначением эмпаглифлозина проводилась деинтенсификация лечения с прекращением приема препаратов сульфонилмочевины, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Методы

Фармакодинамический эффект эмпаглифлозина оценивался по динамике суточной глюкозурии и фракционированной экскреции глюкозы с мочой (ФЭГМ). Для характеристики сахароснижающего действия эмпаглифлозина была исследована концентрация фруктозамина сыворотки крови до приема препарата и на 28-й день лечения, а также уровень HbA_{1c} до приема препарата и на 90-й день терапии.

Функция почек на фоне приема эмпаглифлозина контролировалась по величине креатинина сыворотки крови, измеренного энзиматическим методом, с расчетом скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле CKD-EPI (2009). Исследование отношения альбумин/креатинин (АКМ) в утренней порции мочи проведено на биохимическом анализаторе Beckman Coulter (Китай).

Концентрации нефрина, RBP-4, коллагена IV типа и WFDC-2 в моче, TNFRSF1A и вчСРБ в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного анализа (тест-системы Cloud Clone Corp., Китай). Концентрации молекул, определенных в моче, нормированы на концентрацию креатинина. Уровни биомаркеров определяли до начала приема препарата и на 90-е сутки. Концентрацию вчСРБ оценивали также на 7-й и 28-й день лечения. Учитывая половые различия мочевой экскреции WFDC-2 [7, 15], данный параметр анализировался отдельно у мужчин и женщин.

Статистический анализ

Для проведения статистического анализа использован пакет статистических программ Statistica 64, версия 12 (StatSoft, США). Анализ распределения количественных данных проведен с помощью критерия

Колмогорова-Смирнова. Распределение всех исследованных количественных переменных отличалось от нормального, поэтому они описаны как медиана и межквартильный диапазон (МКД). Номинальные данные представлены как абсолютные значения и процентная доля. Достоверность различий между группой больных СД2 и контрольной группой оценивалась по критерию Манна-Уитни, различия между парными повторными измерениями — по критерию Уилкоксона, различия при трех и более повторных изменениях — по критерию Краскела-Уоллиса. Для оценки взаимосвязей между количественными показателями применен корреляционный анализ Спирмена.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (заключение №180 от 28.04.23).

Все пациенты подписали информирование согласия для участия в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В исследование включено 30 пациентов, 16 мужчин и 14 женщин, в возрасте от 43 до 70 лет (медиана 58 лет). Длительность СД с момента постановки диагноза варьировала от 3-х до 14 лет (медиана 7 лет). Медиана индекса массы тела составила 33,4 кг/м², МКД 26,2–37,3 кг/м².

На момент включения в исследование все пациенты получали сахароснижающие препараты. Метформин принимали 29 пациентов, препараты сульфонилмочевины — 8, ингибитор ДПП-4 — 3, базальный инсулин — 8. В соответствии с протоколом исследования, метформин отменен у 13 человек, у 8 участников проведена отмена препарата сульфонилмочевины, у 3 больных отменен ингибитор ДПП-4. Таким образом, в ходе исследования 16 пациентов получали монотерапию эмпаглифлозином, 6 получали эмпаглифлозин в комбинации с метформином, 8 — эмпаглифлозин в комбинации с метформином и базальным инсулином.

Диагноз «ХБП» верифицирован у 25 пациентов: ХБП С1 и С2 — у 14, ХБП С3А — у 9, ХБП С3Б — у 1. Нормальная экскреция альбумина с мочой имела место у 19 пациентов, ХБП А2 — у 8, ХБП А3 — у трех. Все пациенты имели артериальную гипертензию (АГ), в т.ч. АГ 1-й степени — 4, 2-й степени — 6, 3-й степени — 20. Медикаментозное лечение включало ингибиторы АПФ (n=4), блокаторы рецепторов ангиотензина II (n=14), β -адреноблокаторы (n=15), дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (n=11), диуретики (n=12). Ишемическая болезнь сердца была диагностирована у 10 участников, в анамнезе у 4-х имелся инфаркт миокарда, у одного — острое нарушение мозгового кровообращения. У 21 пациента выявлен атеросклероз брахиоцефальных артерий, у 16 — атеросклероз артерий нижних конечностей.

В контрольную группу вошли 20 человек, 10 мужчин и 10 женщин, от 40 до 65 лет (медиана — 56 лет).

Динамика глюкозурии и гликемии

Терапия эмпаглифлозином сопровождалась увеличением суточной глюкозурии на 7-й, 28-й и 90-й день лечения ($p<0,001$ для 7-го и 28-го дня; $p=0,02$ для 90-го дня),

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей у больных сахарным диабетом 2 типа в ходе исследования

| Параметр | Дни исследования | | | |
|----------------------------------|-------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| | 0 | 7-й | 28-й | 90-й |
| Экскреция глюкозы с мочой, г/сут | 4,0 (0,2–19,0) | 41,7 (26,0–45,3)*** | 37,9 (23,8–44,4)** | 17,5 (11–22,4)****#^ |
| ФЭГМ, % | 2,3 (0,1–6,2) | 21,1 (12,6–27,6)*** | 21,1 (15,2–24,6)*** | 9,4 (5,7–13,7)****#^ |
| Фруктозамин, мкмоль/л | 299 (261–337) | - | 280 (247–325)* | - |
| HbA _{1c} , % | 7,3 (6,1–8,8) | - | - | 6,6 (6,0–8,0)** |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 325 (271–384) | - | - | 272 (235–312)*** |
| Креатинин, мг/ммоль | 82,4 (69,3–97) | 89 (72–97) | 76 (66–96) | 77 (62–88)* |
| рСКФ, мл/мин/1,73 м ² | 80 (54–98) | 75 (55–88)* | 75 (61–96) | 83 (66–97)## |
| АКМ, мг/моль | 0,5 (0,4–1,1) | - | - | 0,5 (0,3–1,1) |

Примечание. * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 в сравнении с началом приема препарата; ## p<0,01 в сравнении с 7-м днем приема препарата, ^ p<0,01 в сравнении с 28-м днем приема препарата. Данные представлены как медианы и межквартильные диапазоны. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; АКМ — соотношение альбумин/креатинин мочи; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ФЭГМ — фракционированная экскреция глюкозы с мочой.

табл. 1). Максимум экскреции глюкозы наблюдался на 7-й день терапии. ФЭГМ показала сходную динамику. Уровень фруктозамина снизился на 28-й день приема препарата (p=0,01). Среднее снижение уровня HbA_{1c} составило 0,7% (МКД 0–1,2, p=0,003).

Динамика показателей функции почек, альбуминурии и мочевой кислоты

На фоне лечения отмечено снижение концентрации креатинина в сыворотке крови на 90-й день приема препарата в сравнении с началом лечения, 7-м днем и 28-м днем (все p<0,05, табл. 1). Величина рСКФ снизилась на 7-й день приема препарата (p=0,004 в сравнении с началом приема) и восстановилась к 90-му дню (p<0,001 в сравнении с 7-м днем). У 22-х (73%) участников исследования на 7-е либо 28-е сутки приема эмпаглифлозина наблюдалось снижение рСКФ на 5% и более в сравнении с исходной величиной. Отношение АКМ значимо не изменилось за время исследования (p=0,58). Уровень мочевой кислоты снизился в среднем на 48 мкмоль/л (МКД 22–94 мкмоль/л, p<0,001).

Мочевая экскреция биомаркеров

Показатели экскреции биомаркеров представлены на рис. 1. До начала приема эмпаглифлозина у больных СД2 в сравнении с контрольной группой зарегистрированы более высокие значения мочевой экскреции нефрина (в среднем в 1,7 раза, p=0,03, рис. 1), RBP-4 (в 1,6 раза, p=0,001), коллагена IV типа (в 1,4 раза, p=0,04) и WFDC-2 (в 2,56 раза у мужчин, p=0,03 и в 2,1 раза у женщин, p=0,02).

На 90-й день лечения не зафиксировано статистически значимых изменений экскреции нефрина (p=0,85), коллагена IV типа (p=0,46) и WFDC-2 (мужчины: p=0,28,

женщины: p=0,97). Вместе с тем, на фоне лечения выявлено значимое снижение экскреции RBP-4 (p=0,04). Экскреция RBP-4, измеренная до начала приема эмпаглифлозина, отрицательно коррелировала с изменением уровня креатинина сыворотки с 0-го по 90-й день лечения (r=–0,37, p=0,046). Другие исследованные маркеры в моче не показали ассоциаций с величиной креатинина сыворотки, рСКФ и/или АКМ.

Биомаркеры воспаления низкой интенсивности

Уровень вчСРБ у больных СД2 до начала лечения был выше, чем в контрольной группе (p=0,03), однако в ходе лечения значимых изменений данного показателя не выявлено (p=0,32, рис. 2). Больные СД2 в сравнении с контрольной группой характеризовались исходно более высокими значениями концентрации TNFSF1A в сыворотке крови (p=0,03, рис. 2). На фоне лечения эмпаглифлозином наблюдалось снижение уровня биомаркера (p<0,001). Величина TNFRSF1A, оцененная в сыворотке до приема препарата, отрицательно коррелировала с изменением уровня креатинина сыворотки в первые 7, 28 и 90 дней приема препарата (r=–0,54, p=0,002; r=–0,51, p=0,004 и r=–0,56, p=0,001, соответственно). Обнаружены значимые положительные корреляции между TNFRSF1A сыворотки до приема эмпаглифлозина и изменением величины рСКФ в те же сроки (r=0,47, p=0,007; r=0,45, p=0,01 и r=0,54, p=0,003 соответственно).

Нежелательные явления

У одного участника в ходе исследования наблюдался кандидозный баланопостит. Нежелательное явление не соответствовало критериям тяжелой нежелательной реакции, не потребовало отмены препарата и разрешилось на фоне соблюдения рекомендаций по гигиене.

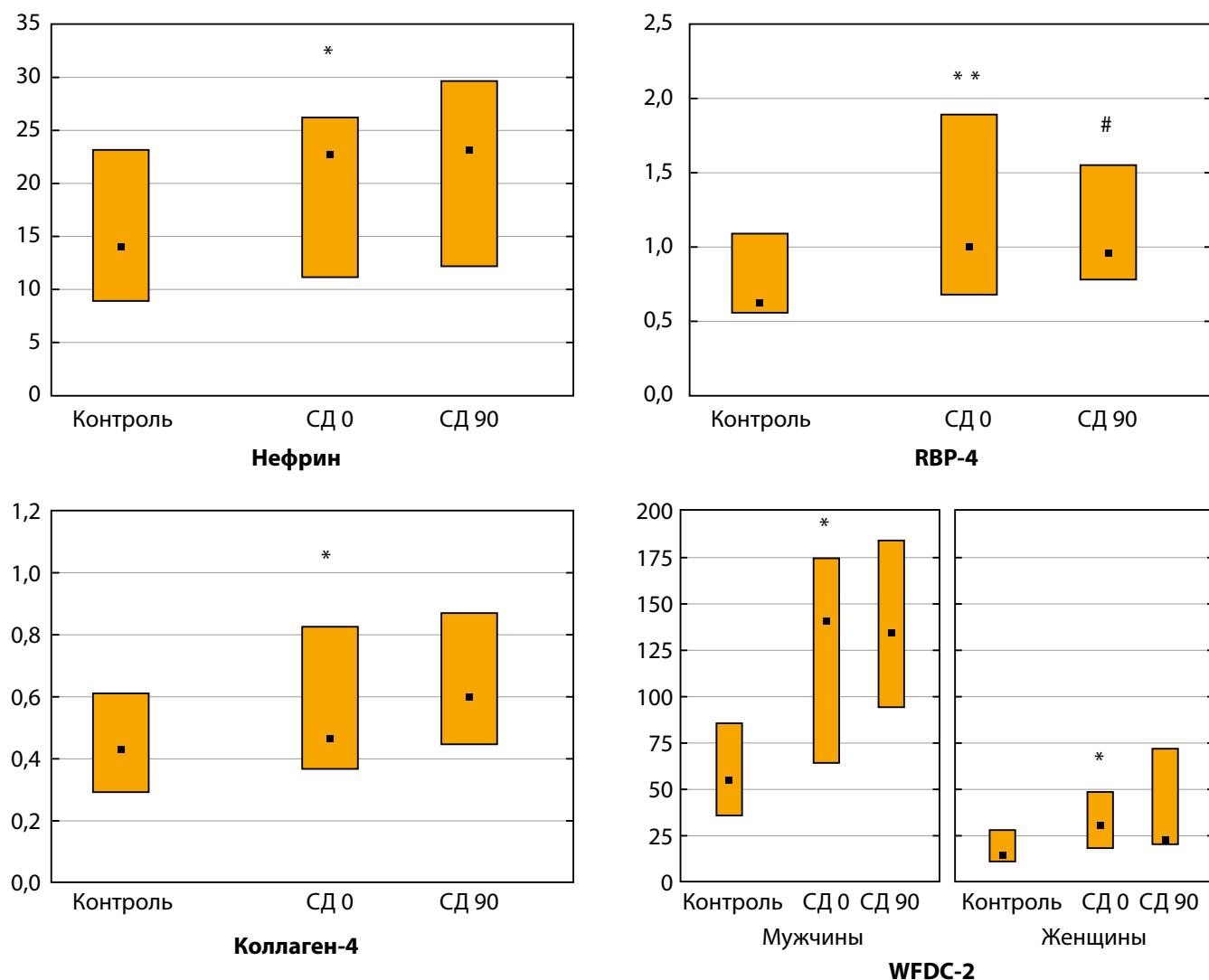


Рисунок 1. Мочевая экскреция нефрина (нг/ммоль), RBP-4 (мкг/ммоль), коллагена IV типа (мкг/ммоль) и WFDC-2 (нг/ммоль) у лиц контрольной группы и группы с сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии эмпаглифлозином.

Примечание. * $p<0,05$ в сравнении с контрольной группой, ** $p<0,001$ в сравнении началом исследования. СД 0 — группа больных СД2 до приема эмпаглифлозина, СД 90 — группа больных СД2, 90-й день приема препарата.

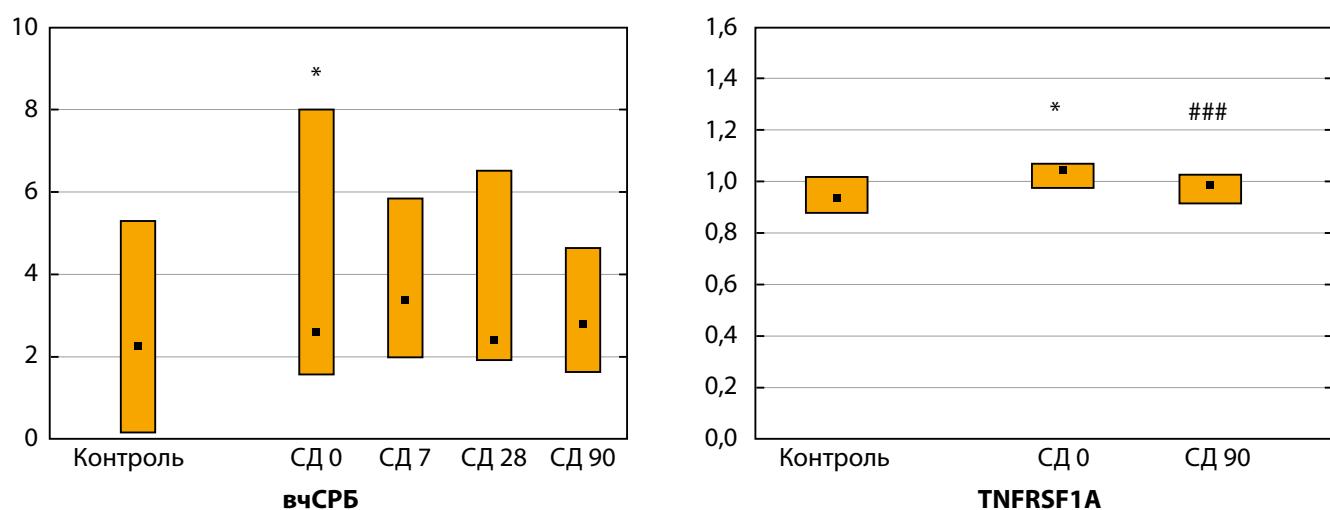


Рисунок 2. Концентрации вЧСРБ (мг/л) и TNFRSF1A (нг/мл) в сыворотке крови у лиц контрольной группы и у больных сахарным диабетом 2 типа в ходе исследования.

Примечание. * $p<0,05$ в сравнении с контрольной группой, ** $p<0,001$ в сравнении началом исследования. СД 0 — группа больных СД2 до приема эмпаглифлозина, СД 7, СД 28, СД 90 — группа больных СД2, 7-й, 28-й и 90-й день приема препарата соответственно. вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; СД — сахарный диабет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной результат исследования

В настоящем исследовании мы провели оценку динамики маркеров почечного повреждения, фиброза и хронического воспаления низкой интенсивности у больных СД2 с ХБП и/или с высоким сердечно-сосудистым риском в течение первых трех месяцев терапии ингибитором НГЛТ-2 эмпаглифлозином. Результаты указывают на снижение мочевой экскреции RBP-4 и концентрации в сыворотке крови TNFRSF1A на фоне лечения. Показана ассоциация выявленных изменений с динамикой величины рСКФ.

Репрезентативность выборок

Учитывая критерии включения и исключения, клинико-демографические характеристики участников исследования, можно считать, что выборка достаточно репрезентативна по отношению к популяции больных СД2 с ХБП и/или высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, которым инициируется терапия ингибиторами НГЛТ-2. Наше исследование включало в основном пациентов с СД2 и нормальными значениями АКМ, что соответствует современной тенденции увеличения распространенности нормоальбуминурической ХБП среди больных СД2 [5]. В тоже время участники исследования характеризовались значениями гликемии, максимально близкими либо соответствующими целевым, что значительно отличает их от общей популяции больных СД2.

Сопоставление с другими публикациями

В сравнении с условно здоровыми лицами без нарушений углеводного обмена у больных СД2 мы обнаружили увеличение мочевой экскреции белка щелевой диафрагмы нефрина, маркера канальцевого повреждения RBP-4, маркеров фиброза почек (коллагена IV типа, WFDC-2), а также повышение в сыворотке крови TNFRSF1A — маркера низкоинтенсивного воспаления и предиктора прогрессирования ХБП. Полученные данные соответствуют результатам других исследований, зафиксировавших повышение концентраций данных маркеров у больных СД2 с ХБП [7, 9, 13]. Учитывая, что в нашем исследовании большая часть больных имела рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м² и нормальную альбуминурию, можно рассматривать указанные молекулы как довольно ранние биомаркеры патологии почек.

На фоне терапии эмпаглифлозином мы зафиксировали уменьшение мочевой экскреции RBP-4. Ранее было показано снижение концентрации RBP-4 в сыворотке крови у больных СД2 на фоне лечения дапаглифлозином либо эмпаглифлозином в течение 3-х месяцев [16]. У участников исследования CANVAS (the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) показано снижение сывороточной концентрации другого маркера канальцевой дисфункции — молекулы почечного повреждения-1 (KIM-1) в течение года применения канаглифлозина [17]. Уменьшение дисфункции и повреждения канальцев на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 можно объяснить уменьшением экскреции альбумина, улучшением оксигенации и уменьшением воспалительных явлений в тубулоинтерстиции [18]. Мы выявили отрицательную корреляцию между величиной начального уровня RBP-4

и изменением уровня креатинина сыворотки на фоне применения эмпаглифлозина. Известно, что тубулогломерулярная обратная связь играет важную роль в реализации действия ингибиторов НГЛТ-2 в почке [19]. Можно предположить, что зафиксированная нами корреляция отражает более медленный темп восстановления фильтрационной функции почки после начального снижения, индуцированного эмпаглифлозином, у больных с более выраженным повреждением канальцев.

В нашем исследовании не были выявлены изменения в мочевой экскреции маркеров повреждения подоцитов (нефрин) и маркеров и медиаторов фиброза почки (коллаген IV типа, WFDC-2). В модели экспериментального СД2 эмпаглифлозин уменьшал выраженность подоцитопатии и повышал экспрессию нефрина в клубочках [20]. В исследовании Tian Y. и соавт. показано снижение мочевой экскреции нефрина у больных СД2 и альбуминурическими вариантами ХБП на фоне терапии эмпаглифлозином в течение 3-х месяцев; при этом достоверные изменения в мочевой экскреции нефрина у больных СД2 и АКМ менее 3 мг/ммоль отсутствовали [21]. В другом исследовании не выявлено изменений в мочевой экскреции нефрина у больных СД2 после трехмесячного лечения эмпаглифлозином либо дапаглифлозином, но было показано снижение мочевой экскреции других маркеров повреждения подоцитов — подоцина, подоксалина и синаптоподина [22]. Влияние ингибиторов НГЛТ-2 на структуру и функцию гломерулярного фильтра и, в частности, щелевой диафрагмы заслуживает дальнейших исследований.

В отличие от наших данных, в исследовании X. Tao и соавт. мочевая экскреция коллагена IV типа, а также проколлагена III типа, уменьшалась на фоне приема дапаглифлозина. Заметим, что в это исследование были включены больные с гипергликемией (HbA_{1c} 9–10%), и в ходе исследования уровень глюкозы значительно снизился [23]. В наше исследование не включались больные с выраженной гипергликемией (величина HbA_{1c} не должна была превышать 1% от целевого уровня). Известно, что гипергликемия оказывает быстрый активирующий эффект на синтез коллагена в нефроцитах [24]. Следовательно, нельзя исключить, что значительные изменения уровня глюкозы могут изменять мочевую экскрецию коллагена.

В данном исследовании мы впервые изучили экскрецию WFDC-2 у больных СД2 на фоне лечения ингибитором НГЛТ-2. Повышенная экскреция биомаркера не показала достоверных изменений. В почках WFDC-2 экспрессируется в основном миофибробластами; этот белок посредством ингибирования сериновых и матриксных металлопротеиназ увеличивает количество коллагена I типа в ткани почки [15]. Ранее было показано уменьшение экспрессии WFDC-2 в почке на фоне терапии дапаглифлозином в модели контраст-индуцированного повреждения [25]. Возможно, эффект ингибиторов НГЛТ-2 на динамику маркеров фиброза может быть выявлен в исследованиях с большей продолжительностью и большим числом участников.

Подавление хронического воспаления низкой интенсивности — один из негликемических эффектов ингибиторов НГЛТ-2, имеющий важное значение для реализации защитного действия данных препаратов

на органы-мишени [26]. В ряде исследований зафиксировано снижение уровня вчСРБ у больных СД2 на фоне лечения ингибиторами НГЛТ-2 [27–29]. В нашем исследовании достоверные изменения уровня вчСРБ на фоне лечения не выявлены. Это может объясняться как недостаточной мощностью выборки, так и тем, что большинство пациентов исходно имели нормальную величину показателя. Вместе с тем, на фоне лечения эмпаглифлозином мы зафиксировали снижение концентрации TNFRSF1A в сыворотке крови. Уровень TNFRSF1A рассматривается в качестве перспективного маркера прогрессирования и неблагоприятных исходов ХБП у больных СД2 [13]. Снижение концентрации данного маркера на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 зафиксировано и другими исследователями [30]. Показано, что даже уменьшение темпа прироста сывороточных концентраций рецепторов TNF 1 и 2 на фоне лечения канаглифлозином ассоциировано с дополнительным уменьшением риска прогрессии ХБП у больных СД2 [17]. С учетом полученных нами данных, изменение концентрации TNFRSF1A можно рассматривать как ранний биомаркер нефропротективного эффекта ингибитора НГЛТ-2.

Клиническая значимость результатов

Полученные результаты демонстрируют потенциальную возможность применения изменений концентрации TNFRSF1A в сыворотке крови и мочевой экскреции RBP-4 в качестве ранних маркеров ответа на терапию ингибиторами НГЛТ-2 у больных СД2.

Ограничения исследования

Данное исследование является пилотным, тестирующим гипотезу. Его ограничениями являются: отсутствие рандомизации и плацебо-контроля, открытый дизайн, небольшой размер выборки и короткий срок наблюдения. Набор участников с применением целого ряда критериев включения и исключения может ограничивать возможность экстраполяции результатов на общую популяцию больных СД2, получающих ингибиторы НГЛТ-2.

Направления дальнейших исследований

В будущих исследованиях большей статистической мощности и с большей длительностью наблюдения целесообразно оценить клиническую значимость изменений изученных биомаркеров (RBP-4, TNFRSF1A) как предикторов протективного эффекта ингибиторов НГЛТ-2 на почки и другие органы-мишени у больных СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных СД2 с ХБП и/или высоким сердечно-сосудистым риском на фоне применения ингибитора НГЛТ-2 эмпаглифлозина (10 мг в сутки в течение 3-х месяцев) наблюдается снижение концентрации маркера прогрессирования ХБП и медиатора хронического воспаления низкой интенсивности TNFRSF1A в сыворотке крови, а также мочевой экскреции маркера канальцевого повреждения RBP-4. Полученные данные могут свидетельствовать о протективном эффекте эмпаглифлозина на дисфункцию канальцев и воспаление низкой интенсивности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда №23-15-00113.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Корбут А.И. — сбор данных, статистический анализ, подготовка драфта рукописи; Романов В.В. — исследование биомаркеров; Климонтов В.В. — концепция и дизайн исследования, анализ данных, интерпретация результатов, редактирование рукописи статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // Сахарный диабет. — 2020. — Т. 23. — №2S. — С. 4-102. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(2S):4-102. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12507>
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-334. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
- Berezin AE, Berezina TA. Plausible prediction of renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with chronic kidney diseases. *J Int Med Res*. 2024;52(2):3000605241227659. doi: <https://doi.org/10.1177/0300605241227659>
- Cherney DZ, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(8):610-621. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30182-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30182-1)
- Климонтов В.В., Корбут А.И. Нормоальбуминурическая хроническая болезнь почек при сахарном диабете // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — №10. — С. 94-98. [Klimontov VV, Korbut AI. Normoalbuminuric chronic kidney disease in diabetes. *Ter Arkh*. 2018;90(10):94-98. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh2018901094-98>
- Mesfine BB, Vojasavljevic D, Kapoor R, et al. Urinary nephrin-a potential marker of early glomerular injury: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2024;37(1):39-51. doi: <https://doi.org/10.1007/s40620-023-01585-0>
- Климонтов В.В., Корбут А.И., Фазуллина О.Н., и др. Клинико-лабораторная характеристика вариантов хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. — 2020. — Т. 22. — №6. — С. 515-525. [Klimontov VV, Korbut AI, Fazullina ON, et al. Clinical and laboratory characteristics of the patterns of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2019;22(6):515-525. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10277>
- Викулова О.К., Зураева З.Т., Михалева О.В., и др. Ренальные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида у больных сахарным диабетом 1-го типа // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — №6. — С. 59-64. [Vikulova OK, Zuraeva ZT, Mikhaleva OV, et al. Renal effects of glucagon-like peptide receptor agonists in patients with type 1 diabetes mellitus. *Ter Arkh*. 2018;90(6):59-64. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890659-64>
- Korbut AI, Romanov VV, Klimontov VV. Urinary markers of tubular injury and renal fibrosis in patients with type 2 diabetes and different phenotypes of chronic kidney disease. *Life (Basel)*. 2023;13(2):343. doi: <https://doi.org/10.3390/life13020343>

10. Zhang L, Cheng YL, Xue S, Xu ZG. The role of circulating RBP4 in the type 2 diabetes patients with kidney diseases: a systematic review and meta-analysis. *Dis Markers*. 2020;2020:8830471. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8830471>
11. Климонтов В.В., Еременко Н.В., Мякина Н.Е., Фазуллина О.Н. Цистатин С и коллаген IV типа в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18. — №1. — С. 87-93. [Klimontov VV, Eremenko NV, Myakina NE, Fazullina ON. Cystatin C and collagen type IV in diagnostics of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes mellitus*. 2015;18(1):87-93. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2015187-93>
12. Ihara K, Skupien J, Kobayashi H, et al. Profibrotic circulating proteins and risk of early progressive renal decline in patients with type 2 diabetes with and without albuminuria. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2760-2767. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0630>
13. Chang LH, Chang TT, Chu CH, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor type 1 is an alternative marker of urinary albumin-creatinine ratio and estimated glomerular filtration rate for predicting the decline of renal function in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 2024;558:117880. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.117880>
14. Winter L, Wong LA, Jerums G, et al. Use of readily accessible inflammatory markers to predict diabetic kidney disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:225. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00225>
15. LeBleu VS, Teng Y, O'Connell JT, et al. Identification of human epididymis protein-4 as a fibroblast-derived mediator of fibrosis. *Nat Med*. 2013;19(2):227-231. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2989>
16. Shaheer A, Kumar A, Menon P, et al. Effect of add-on therapy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors on adipokines in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Med Res*. 2021;13(6):355-362. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr4510>
17. Sen T, Li J, Neuen BL, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor canagliflozin on plasma biomarkers TNFR-1, TNFR-2 and KIM-1 in the CANVAS trial. *Diabetologia*. 2021;64(10):2147-2158. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05512-5>
18. Patera F, Gatticchi L, Cellini B, et al. Kidney fibrosis and oxidative stress: from molecular pathways to new pharmacological opportunities. *Biomolecules*. 2024;14(1):137. doi: <https://doi.org/10.3390/biom14010137>
19. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):317-336. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0256-y>
20. Klimontov VV, Korbut AI, Taskaeva IS, et al. Empagliflozin alleviates podocytopathy and enhances glomerular nephrin expression in *db/db* diabetic mice. *World J Diabetes*. 2020;11(12):596-610. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i12.596>
21. Tian Y, Chen XM, Liang XM, et al. SGLT2 inhibitors attenuate nephrin loss and enhance TGF- β 1 secretion in type 2 diabetes patients with albuminuria: a randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2022;12(1):15695. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19988-7>
22. Li C, Ng JKC, Chan GCK, et al. Preservation of urinary podocyte markers in diabetic kidney disease by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy. *Kidney Dis (Basel)*. 2025;11(1):218-225. doi: <https://doi.org/10.1159/000545225>
23. Tao X, Pan T, Zhong X, et al. SGLT-2 inhibitor intervention in diabetes mellitus patients can reduce the incidence of renal injury and adverse events. *Am J Transl Res*. 2021;13(4):2731-2737
24. Polhill TS, Saad S, Poronnik P, et al. Short-term peaks in glucose promote renal fibrogenesis independently of total glucose exposure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;287(2):F268-273. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00084.2004>
25. Huang X, Guo X, Yan G, et al. Dapagliflozin attenuates contrast-induced acute kidney injury by regulating the HIF-1 α /HE4/NF- κ B pathway. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;79(6):904-913. doi: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001268>
26. Rykova EY, Klimontov VV, Shmakova E, et al. Anti-Inflammatory effects of SGLT2 inhibitors: focus on macrophages. *Int J Mol Sci*. 2025;26(4):1670. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms26041670>
27. Iannantuoni F, M de Marañon A, Diaz-Morales N, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates the inflammatory profile in type 2 diabetic patients and promotes an antioxidant response in leukocytes. *J Clin Med*. 2019;8(11):1814. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8111814>
28. Hattori S. Anti-inflammatory effects of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and insulin resistance. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:93. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0395-5>
29. Sezai A, Sekino H, Unosawa S, et al. Canagliflozin for Japanese patients with chronic heart failure and type II diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):76. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0877-2>
30. Buttice L, Ghani M, Suthakar J, et al. The effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on inflammatory biomarkers: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(7):2706-2721. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15586>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Климонтов Вадим Валерьевич**, д.м.н., профессор [**Vadim V. Klimontov**, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Арбузова, д. 6 [address: 6 Arbuzov street, 630117 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; eLibrary SPIN: 1734-4030; e-mail: klimontov@mail.ru

Корбут Антон Иванович, к.м.н. [**Anton I. Korbut**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3502-5892>; eLibrary SPIN: 6313-6018; e-mail: korbutai@icgbio.ru

Романов Вячеслав Витальевич, к.м.н. [**Vyacheslav V. Romanov**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1953-2536>; eLibrary SPIN: 3553-5042; e-mail: slavrom@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Корбут А.И., Романов В.В., Климонтов В.В. Эффекты эмпаглифлозина на биомаркеры почечного повреждения, фиброза и воспаления низкой интенсивности у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. — 2025. — Т. 28. — №6. — С. 550-557. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13350>

TO CITE THIS ARTICLE:

Korbut AI, Romanov VV, Klimontov VV. Effects of empagliflozin on biomarkers of renal injury, fibrosis and low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(6):550-557. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13350>