



# Влияние эмпаглифлозина на эпикардальный жир у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Д.Г. Гусенбекова, к.м.н., А.С. Аметов, д.м.н., проф., Т.В. Филиппова

Адрес для переписки: Динара Гаджимагомедовна Гусенбекова, drdinara@yandex.ru

Для цитирования: Гусенбекова Д.Г., Аметов А.С., Филиппова Т.В. Влияние эмпаглифлозина на эпикардальный жир у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (50): 26–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-50-26-30

**Цель исследования** – оценить влияние эмпаглифлозина на толщину эпикардального жира у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

**Материал и методы.** В исследование включены 60 пациентов, 35 женщин и 25 мужчин, с сахарным диабетом 2 типа, ожирением разной степени тяжести. У 15 пациентов в анамнезе имело место атеросклеротическое заболевание, у 14 из них – острый инфаркт миокарда, у одного – острое нарушение мозгового кровообращения, у оставшихся 45 – артериальная гипертензия.

С целью интенсификации лечения к уже принимаемым пероральным сахароснижающим препаратам был добавлен ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 эмпаглифлозин в дозе 10 мг/сут.

Исходно и через год лечения наряду с рутинными лабораторными показателями оценивали уровень гликированного гемоглобина, липидный профиль, а также антропометрические данные (массу тела, индекс массы тела, окружность талии), результаты эхокардиографии с определением толщины эпикардального жира и биоимпедансометрии.

**Результаты.** Через 12 месяцев терапии эмпаглифлозином у пациентов отмечалось достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина на 0,77% (0,63–1,29%;  $p < 0,05$ ) – с 8,12 до 7,35% (4,7–13,7%;  $p < 0,05$ ). Улучшение показателей углеводного обмена сопровождалось статистически значимым снижением массы тела с 97 (70–152) до 91 (33–150) кг ( $p < 0,005$ ), толщины эпикардального жира с 10,0 (4,0–33,1) до 8,5 (4,0–13,3) мм ( $p < 0,001$ ), количества жировой ткани с 49,7 (23,9–90,7) до 39,7 (26,5–68,1) кг ( $p = 0,06$ ) по данным биоимпедансометрии, систолического артериального давления с 133,3 (100,0–160,0) до 126,09 (125,00–150,00) мм рт. ст.

**Заключение.** Добавление ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 эмпаглифлозина к проводившейся сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением привело к достоверному улучшению показателей углеводного и липидного обменов, уменьшению количества жира, в том числе эпикардального, и систолического артериального давления.

Полученные результаты свидетельствуют о кардиопротективном эффекте эмпаглифлозина, что, несомненно, способно улучшить прогноз у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ожирение, эпикардальный жир, эмпаглифлозин



## Введение

Ожирение ассоциируется с более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. При этом считается, что в их развитии более важную роль играет именно висцеральное, органоспецифическое, ожирение.

Эпикардиальный жир (ЭЖ) – уникальное депо жировой ткани, расположенное между миокардом и перикардом, характеризующееся высоким метаболизмом жирных кислот и экспрессией термогенных генов. Эпикардиальный жир и находящийся под ним миокард имеют общую микроциркуляцию, что предполагает взаимодействие между этими двумя тканями.

В физиологических условиях эпикардиальный жир оказывает защитное влияние и поддерживает нормальное функционирование сердца [1]. Важно отметить, что митохондрии бурой жировой ткани содержат большое количество белка UCP1, вырабатывающего тепло в ответ на воздействие холода. Установлено, что в ЭЖ экспрессия UCP1 и родственных ему генов выше, чем в других депо жировой ткани, в частности в животе, бедрах и подкожной клетчатке. При этом ЭЖ функционирует аналогично бурой жировой ткани, вырабатывая тепло для защиты миокарда и коронарных артерий от переохлаждения [2]. Усиленный метаболизм жиров в ЭЖ поддерживает запасы энергии в миокарде, особенно в период высокой потребности [3]. Кроме того, расположенный близко к коронарным артериям, в атриовентрикулярной или межжелудочковой борозде, эпикардиальный жир благодаря эластичности обеспечивает механическую защиту коронарных артерий от чрезмерной деформации, вызванной пульсацией артерий и сокращением миокарда [3, 4].

Механизм влияния эпикардиального жира на функцию сердечно-сосудистой системы остается предметом активных исследований.

Установлено, что увеличение эпикардиального жира приводит к дополнительной нагрузке на сердце и, как следствие, к гипертрофии левого желудочка [5].

Анатомическая близость с миокардом, а также высокая провоспалительная и проаритмогенная активность эпикардиального жира способствуют развитию ассоциированных с ожирением сердечно-сосудистых осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность [6].

У пациентов с ишемической болезнью сердца увеличение толщины ЭЖ ассоциировано с развитием воспаления и формированием холестериновых бляшек за счет ряда механизмов, в том числе секреции провоспалительных цитокинов.

Таким образом, ЭЖ является маркером сердечно-сосудистого риска и потенциальной терапевтической мишенью у лиц с сахарным диабетом (СД) 2 типа и ожирением.

В исследованиях было показано влияние на ЭЖ таких групп препаратов, как тиазолидиндионы, агонисты рецепторов глюконоподобного пептида 1, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 и статины [3].

В последнее время возрастает интерес к способности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) улучшать сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 типа. Однако механизмы их кардиопротективного действия изучены недостаточно.

Согласно полученным данным, у больных СД 2 типа на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 риск возникновения сердечной недостаточности снижался на 30–35%. Кроме того, в исследовании дапаглифлозина DAPA-HF и исследовании эмпаглифлозина EMPEROR-Reduced отмечалась их эффективность у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, но без сахарного диабета [7].

Установлено также, что назначение эмпаглифлозина пациентам с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца приводило к снижению массы левого желудочка [8].

Известно, что при сердечной недостаточности такие факторы, как ЭЖ, внеклеточный объем жидкости, жесткость аорты, усугубляют гемодинамические изменения и ухудшают кардиологический прогноз. Глюкозурический эффект ингибиторов НГЛТ-2 способствует достижению отрицательного энергетического баланса, в результате чего меняется соотношение глюкогона и инсулина в сторону первого и усиливается липолиз. Эти изменения могут уменьшать количество жира в организме и провоспалительных адипокинов, негативно влияющих на кардиомиоциты. Сокращение уровня провоспалительных адипокинов также может снизить интерстициальный фиброз и жесткость аорты и в результате нагрузку на левый желудочек. Кроме того, липолиз ЭЖ способствует переносу энергетических субстратов (свободных жирных кислот и кетоновых тел) в миокард, что благотворно влияет на его энергетический метаболизм.

Помимо глюкозурического эффекта ингибиторы НГЛТ-2 обладают натрийуретическими свойствами. Натрийуретическое и осмотическое действие препаратов данной группы обуславливает снижение объема плазмы примерно на 7% [9]. Кроме того, длительный натрийурез уменьшает жесткость аорты. Таким образом, многие кардиопротективные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 могут быть связаны с их натрийуретическим действием.

Изучалось также влияние ингибиторов НГЛТ-2 на висцеральный жир. В одном из рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с СД 2 типа эмпаглифлозин по сравнению с плацебо способствовал быстрому снижению количества жира в печени, но не влиял на ЭЖ [10].

В другом исследовании добавление эмпаглифлозина в схему лечения пациентов с сердечной недостаточ-



ностью со сниженной фракцией выброса без сахарного диабета ассоциировалось с достоверным уменьшением толщины ЭЖ, подкожного жира, жесткости аорты и уровня маркеров воспаления [11]. Полученные результаты указывают на высокий потенциал ингибиторов в данной популяции, при этом независимо от уровня гликемии.

Влияние эмпаглифлозина на толщину эпикардиального жира у больных СД 2 типа остается недостаточно изученным.

Целью нашего исследования стала оценка влияния эмпаглифлозина на толщину эпикардиального жира у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

### Изменение оцениваемых показателей на фоне лечения эмпаглифлозином

Показатели	Исходно			Через год			p
	mediana	min	max	mediana	min	max	
Вес, кг	97	70	152	91	33	150	0,000001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,0	26,1	52,9	33,1	22,2	52,1	0,000004
ОТ, см	113	89	146	109	86	144	0,000027
ОБ, см	117,0	33,2	146,0	114,0	93,0	14,03	0,000223
НbA1c, %	8,12	5,60	11,30	7,35	4,70	13,70	0,000000
ОХ, ммоль/л	4,99	2,85	8,39	4,67	2,60	9,60	0,008771
ЛПНП, ммоль/л	2,81	0,99	5,01	2,28	0,84	6,11	0,000634
ТГ, ммоль/л	1,38	0,75	5,19	1,36	0,68	4,25	0,34
САД, мм рт. ст.	133,3	100,0	160,0	126,09	125,0	150,0	0,02
ДАД, мм рт. ст.	80,0	60,0	110,0	80,0	55,0	110,0	0,12
ЭЖ, мм	10,00	4,00	33,10	8,55	4,00	13,30	0,000004
Жировая масса, кг	49,7	23,9	90,7	39,7	26,5	68,1	0,06

Примечание: ОБ – окружность бедер; ТГ – триглицериды.

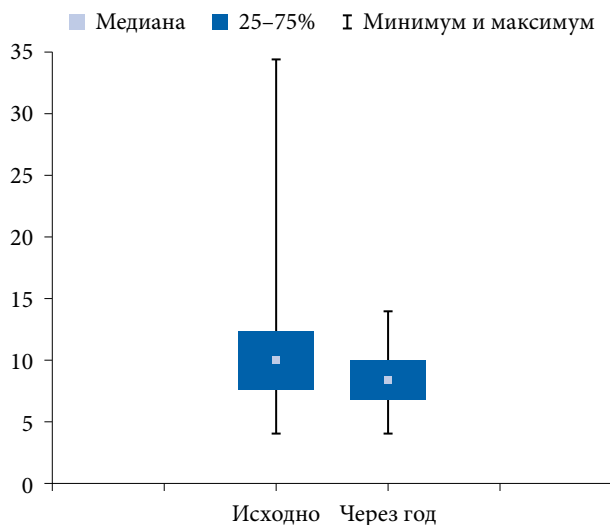


Рис. 1. Динамика толщины ЭЖ, мм

### Материал и методы

Исследование проведено в условиях реальной клинической практики на базе Московской городской поликлиники № 219.

В исследовании приняли участие 60 пациентов, из них 35 женщин и 25 мужчин, с сахарным диабетом 2 типа, ожирением разной степени тяжести. У 15 пациентов в анамнезе было атеросклеротическое заболевание (у 14 – острый инфаркт миокарда, у одного – острое нарушение мозгового кровообращения), у оставшихся 45 – артериальная гипертензия.

Средний возраст пациентов составил 61 (38–73) год. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 3 от 22.03.2022).

Все больные получали пероральные сахароснижающие препараты. С целью интенсификации терапии был добавлен эмпаглифлозин в дозе 10 мг/сут.

Исходно и через год лечения эмпаглифлозином наряду с рутинными лабораторными показателями оценивали уровень гликированного гемоглобина (НbA1c), липидный профиль, антропометрические данные (массу тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ)). Проводили также эхокардиографию (ЭхоКГ) с определением толщины эпикардиального жира и биоимпедансометрию с использованием аппарата «Медасс».

### Результаты

Динамика исследуемых показателей представлена в таблице.

Через 12 месяцев терапии у пациентов достоверно снизился уровень НbA1c – с 8,12 до 7,35% (4,7–13,7%;  $p < 0,05$ ). Улучшение показателей углеводного обмена сопровождалось статистически значимым уменьшением массы тела – с 97 (70–152) до 91 (33–150) кг ( $p < 0,005$ ), ОТ – с 113 (89–146) до 109 (86–144) см, толщины эпикардиального жира – с 10,0 (4,0–33,1) до 8,55 (4,0–13,3) мм ( $p < 0,001$ ).

Липидный профиль является одним из показателей метаболического здоровья. На фоне проводившейся терапии уровень общего холестерина (ОХ) снизился с 4,99 (2,85–8,39) до 4,67 (2,6–9,6) ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – с 2,81 (0,99–5,01) до 2,28 (0,84–6,11) ммоль/л. Кроме того, зафиксировано достоверное снижение систолического артериального давления (САД) с 133,3 (100,0–160,0) до 126,09 (125,00–150,00) мм рт. ст.

Согласно данным биоимпедансометрии, количество жировой ткани уменьшилось с 49,7 (23,9–90,7) до 39,7 (26,5–68,1) кг ( $p = 0,06$ ), однако изменение не достигло статистической значимости.

Динамика толщины ЭЖ представлена на рис. 1.



Исходно отмечалась положительная корреляция между систолическим и диастолическим артериальным давлением (ДАД), а также толщиной ЭЖ.

Корреляционный анализ выявил наличие связи между значениями САД и толщиной ЭЖ ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,05$ ), а также между значениями ДАД и толщиной ЭЖ ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ). При этом более высокие показатели САД и ДАД ассоциировались с большей толщиной ЭЖ (рис. 2).

Таким образом, интенсификация сахароснижающей терапии с помощью эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут привела к достоверному уменьшению уровня гликированного гемоглобина, а также толщины эпикардального жира, массы тела, окружности талии – суррогатного маркера висцерального ожирения, улучшению липидного профиля, в частности уровня ОХ и ЛПНП. Кроме того, достоверно уменьшилось САД. Важно отметить, что снижение массы тела происходило за счет уменьшения количества жира без снижения скелетно-мышечной массы, что было доказано с помощью биоимпедансометрии.

### Обсуждение

Нами изучено влияние эмпаглифлозина, препарата из группы ингибиторов НГЛТ-2, на показатели углеводного и жирового обменов, антропометрические данные, жировую ткань у пациентов с СД 2 типа и ожирением, не достигших целевой гликемии на фоне предшествующей сахароснижающей терапии.

Не только в процессе, но даже через год терапии отмечалось достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина.

Улучшение показателей гликемического контроля происходило на фоне снижения массы тела, количества жира в организме, в том числе эпикардального, что подтверждалось данными ЭхоКГ и биоимпедансометрии.

Через 12 месяцев достоверно уменьшилось количество эпикардального жира.

В настоящее время точного ответа, какая именно толщина ЭЖ ассоциируется с патологией сердечно-сосудистой системы, пока нет. У здоровых лиц толщина ЭЖ в среднем составляет 5 мм, у пациентов с метаболическим синдромом – не менее 6 мм. В нашем исследовании снижение массы тела происходило за счет жировой ткани, при этом скелетно-мышечная масса не уменьшалась, что подтверждалось данными биоимпедансометрии.

В исследовании также отмечалось достоверное уменьшение уровня ОХ и ЛПНП. Улучшение показателей липидного профиля, вероятно, также связано с уменьшением количества жира в организме, массы тела.

Важным результатом работы стало снижение цифр САД. Полученная корреляционная связь между тол-

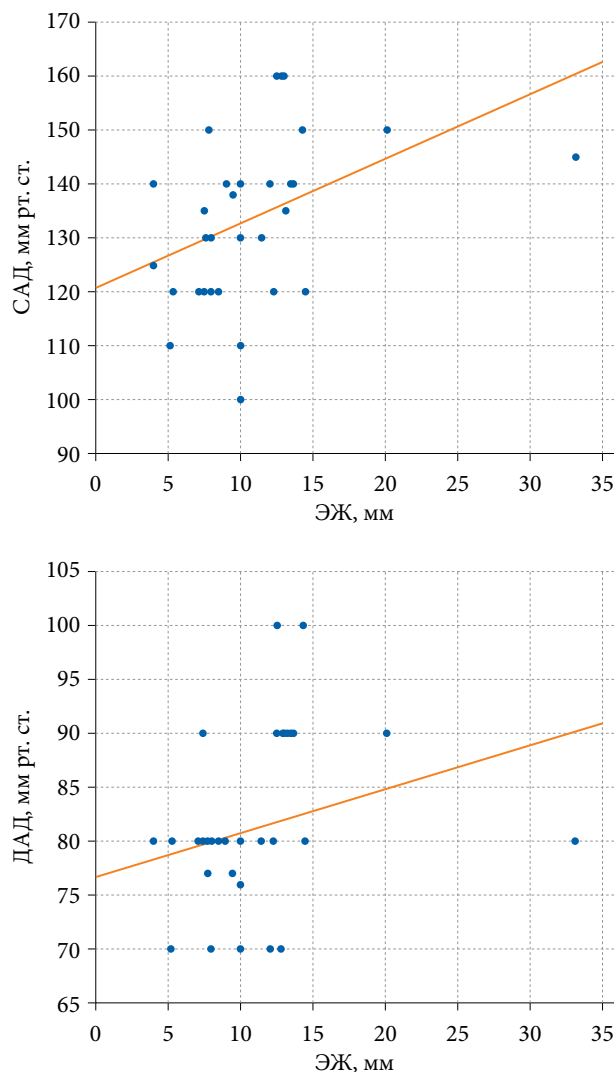


Рис. 2. Корреляция значений САД, ДАД и ЭЖ

щиной ЭЖ и показателями артериального давления может свидетельствовать о взаимном влиянии этих факторов.

### Заключение

Интенсификация сахароснижающей терапии ингибитором НГЛТ-2 эмпаглифлозином у пациентов с СД 2 типа и ожирением через год способствовала достоверному улучшению углеводного и липидного обменов, уменьшению количества жира в организме, в том числе эпикардального, систолического артериального давления.

Положительная динамика исследуемых показателей может обуславливать кардиопротективный эффект препарата и улучшение прогноза у больных СД 2 типа и ожирением. 🌟

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.





## Литература

1. Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: close, but very different. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17 (4): 625.
2. Sacks H., Fain J., Holman B., et al. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (9): 3611–3615.
3. Wu Y., Zhang A., Hamilton D., Deng T. Epicardial fat in the maintenance of cardiovascular health. *Methodist Debaque Cardiovasc. J.* 2017; 13 (1): 20–24.
4. Prati F., Arbustini E., Labellarte A., et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? A three-dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (4): 329–336.
5. Iacobellis G. Epicardial fat links obesity to cardiovascular diseases. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2023; 78: 27–33.
6. Iacobellis G., Ribaldo M., Zappaterreno A., et al. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94 (8): 1084–1087.
7. Iacobellis G. Epicardial fat: a new cardiovascular therapeutic target. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2016; 27: 13–18.
8. Mullens W., Martens P. Empagliflozin-induced changes in epicardial fat: the centerpiece for myocardial protection? *JACC Heart Fail.* 2021; 9 (8): 590–593.
9. Verma S., Mazer C., Yan A., et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART cardioliNK-6 randomized clinical trial. *Circulation.* 2019; 140 (21): 1693–1702.
10. Mullens W., Martens P., Forouzan O., et al. Effects of dapagliflozin on congestion assessed by remote pulmonary artery pressure monitoring. *ESC Heart Fail.* 2020; 7 (5): 2071–2073.
11. Gaborit B., Ancel P., Abdullah A., et al. Effect of empagliflozin on ectopic fat stores and myocardial energetics in type 2 diabetes: the EMPACEF study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2021; 20 (1): 57.

### Effect of Empagliflozin on Epicardial Fat in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity

D.G. Gusenbekova, PhD, A.S. Ametov, MD, PhD, Prof., T.V. Filippova

*Russian Medical Academy of Continuous Professional Education*

Contact person: Dinara G. Gusenbekova, drdinara@yandex.ru

**Purpose of the study** – to evaluate the effect of a hypoglycemic drug empagliflozin on epicardial fat thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity.

**Material and methods.** The study included 60 patients, 35 women and 25 men, with type 2 diabetes mellitus and obesity of varying severity. 15 patients had a history of atherosclerotic disease (14 patients had a history of myocardial infarction, 1 patient had a history of stroke), all the rest had arterial hypertension.

To current therapy with oral hypoglycemic agents, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin was added with drugs for intensification at a dose of 10 mg once a day.

At baseline and one year later, along with routine laboratory parameters, we assessed the level of glycated hemoglobin, lipid profile, anthropometric indicators (body weight, body mass index, and waist circumference), and echocardiography with determination of epicardial fat thickness, and bioimpedance measurements.

**Results.** After 12 months of therapy, patients showed a significant decrease in the level of glycated hemoglobin by 0.77% (0.63–1.29%;  $p < 0.05$ ) – from 8.12 to 7.35% (4.7–13.7%;  $p < 0.05$ ). Improved performance carbohydrate metabolism was accompanied by a statistically significant decrease in body weight from 97 (70–152) to 91 (33–150) kg ( $p < 0.005$ ), epicardial fat thickness from 10.0 (4.0–33.1) to 8.55 (4.0–13.3) mm ( $p < 0.001$ ) and the amount of adipose tissue from 49.7 (23.9–90.7) to 39.7 (26.5–68.1) kg ( $p < 0.05$ ) according to bioimpedance measurements, decrease in SBP from 133.3 (100.0–160.0) to 126.09 (125.00–150.00) mm Hg.

**Conclusion.** The addition of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin to the ongoing hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes and obesity led to a significant improvement in carbohydrate and lipid metabolism, a decrease in the amount of body fat, including epicardial, and systolic blood pressure.

The results obtained indicate the potential cardioprotective effect of empagliflozin, which, undoubtedly, can improve the prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity.

**Keywords:** diabetes mellitus, obesity, epicardial fat, empagliflozin