

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum

Az empagliflozin javítja a hepatikus dysfunctiót, csökkenti a májsteatosist 2-es típusú cukorbetegekben

Fülöp Gábor dr., Dezső László dr., Wittmann István dr.

Összefoglalás

A nem-alkoholos zsírmáj kialakulása és a 2-es típusú cukorbetegség szoros összefüggést mutat. A zsírmáj diagnózisának felállításához az arany standard eljárás a szövettani vizsgálat. A klinikumban használt, a biomarkerekből számolt pontértékek (HSI, ZJU score) jól korrelálnak a szövettani eredményekkel. A diabetes kezelési lehetőségei közül ismeretesek olyanok, amelyek kedvezően befolyásolják a májsteatosist. A nátrium-glukóz kotranszporter-2 inhibitorok is javítják a májsteatosist hatásmechanizmusuk alapján. Vizsgálatunk célja az empagliflozin-kezelés májsteatosisa gyakorolt hatásának az értékelése volt a metabolikus és klinikai hatásai mellett. A vizsgálatba 38 2-es típusú cukorbetegét vontunk be, akik a korábbi antidiabetikus kezelésük mellé 10–25 mg empagliflozint kaptak. Laboratóriumi és klinikai vizsgálat történt az empagliflozin-kezelést megelőzően és a követés során. Az átlagos követési idő 32 hét volt. A májsteatosist megítélésére a hepatikus steatosist indexet (HSI) és a Zhejiang University (ZJU) score-t alkalmaztuk. Az eredményeket Student-próbával értékeltük. Az empagliflozin-kiegészítés hatására a HbA_{1c} -érték $8,39 \pm 1,24\%$ -ról $7,33 \pm 0,71\%$ -ra ($p < 0,001$), a testtömegindex $33,16 \pm 4,85 \text{ kg/m}^2$ -ről $32,02 \pm 4,78 \text{ kg/m}^2$ -re csökkent ($p < 0,001$). A trigliceridérték $0,16 \text{ mmol/l}$ -rel csökkent, míg a HDL-koleszterin értéke $0,02 \text{ mmol/l}$ -rel nőtt, azonban ezek a változások nem voltak szignifikánsak. A HSI $46,73 \pm 5,51$ -ről $45,45 \pm 5,94$ -re ($p = 0,001$), míg a ZJU index értéke $50,92 \pm 6,84$ -ról $47,83 \pm 5,77$ -re csökkent ($p < 0,001$). Az empagliflozin-kezelés jelentős szénhidrát-anyagcsere-javulást, testsúlycsökkenést eredményezett, és csökkentette a májsteatosist 2-es típusú diabetesben.

■ **Kulcsszavak:** nem-alkoholos zsírmáj betegség, 2-es típusú cukorbetegség, nátrium-glukóz kotranszporter-2 inhibitor

Empagliflozin improves hepatic dysfunction, reduces hepatic steatosis in type 2 diabetic patients

Summary: The development of non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes is closely related. The gold standard method of diagnosing fatty liver is the histology. Nevertheless, in clinical situation calculated score values correlate well with the histological results. Among the known treatment options for diabetes, there are some which positively affect hepatic steatosis. Sodium glucose co-transporter-2 inhibitors also may improve hepatic steatosis on the basis of their mechanism of action. The goal of our study was to evaluate the empagliflozin's effect on hepatic steatosis. The study included 38 patients with type 2 diabetes, who were treated with daily 10–25 mg empagliflozin in addition to standard therapy. Laboratory and clinical parameters were tested before and during the follow-up of empagliflozin treatment. The average follow-up time was 32 weeks. For the assessment of the liver steatosis we used the hepatic steatosis index (HSI) and the ZJU score. The results were evaluated by Student's test. The effect of add-on empagliflozin therapy reduced the HbA_{1c} value from $8.39 \pm 1.24\%$ to $7.33 \pm 0.71\%$ ($p < 0.001$) and the BMI from $33.16 \pm 4.85 \text{ kg/m}^2$ to $32.02 \pm 4.78 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0.001$). The value of triglyceride was reduced by 0.16 mmol/l , while the value of the HDL-cholesterol increased, but these changes were not significant. The HSI score decreased from 46.73 ± 5.51 to 45.45 ± 5.94 ($p = 0.001$), and the ZJU index from 50.92 ± 6.84 to 47.83 ± 5.77 ($p < 0.001$). The empagliflozin treatment causes significant improvement in glycemic control, weight loss and reduces the hepatic steatosis in type 2 diabetes.

■ **Key words:** *non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, sodium glucose co-transporter-2 inhibitor*

DIABETOLOGIA HUNGARICA 27 (Nº1) 33–39. 2019. március

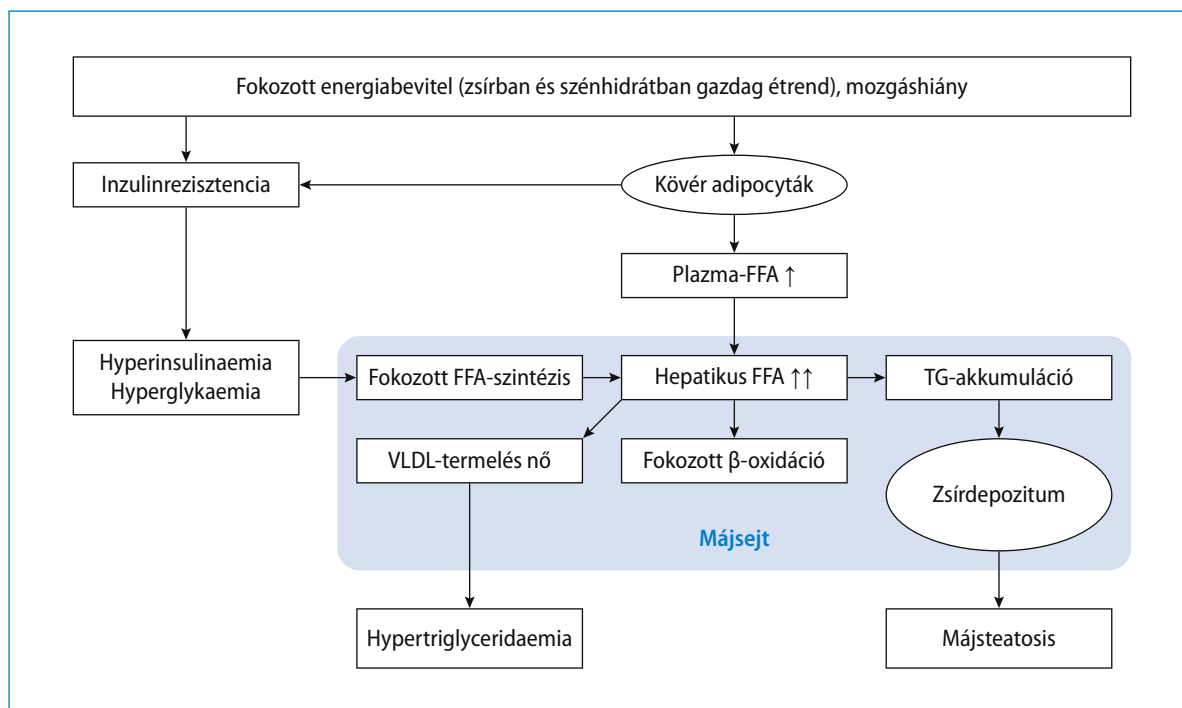
DOI: 10.24121/dh.2019.4

Rövidítések

ALT: alanin-aminotranszferáz; **AST:** aszpartát-aminotranszferáz; **AUROC:** ROC görbe alatti terület (area under the receiver operating characteristic curve); **GGT:** gamma-glutamil transzferáz; **HSI:** májsteatosis-index (hepatic steatosis index); **NAFLD:** nem-alkoholos zsírmáj betegség (non-alcoholic fatty liver disease); **ROC:** vevő működési karakterisztika (receiver operating characteristic); **TG:** triglicerid

A nem-alkoholos zsírmáj betegség (NAFLD) kialakulása és a 2-es típusú cukorbetegség szoros összefüggést mutat, a diabetes szövődményeként 40–70%-os gyakorisággal fordul elő.¹ A nem-alkoholos zsírmáj következményeként a 2-es típusú diabetesben és obesitasban krónikus májbetegség alakulhat ki, amelynek legsúlyosabb formája a cirrhosis, illetve a hepatocelluláris carcinoma lehet. Az NAFLD-t először 1980-ban írták le kövér, diabeteses nőkben.

Kialakulásában az inzulinrezisztencia a fő patogenetikai tényező, amelynek következményeként a májban lipidlerakódás keletkezik és inflammatorikus folyamatok indulnak el, következményes májsejtkárosodással, -pusztulással. A májba irányuló fokozott zsírsavtranszport és fokozott hepatikus zsírszintézis, valamint a csökkent zsírsavlebontás, -eltávolítás vezet a zsírok akkumulációjához (1. ábra).² A trigliceridakkumuláció a májban három forrásból származik: 59%-ban a keringő szabad



1. ábra. A májsteatosis kialakulásának patofiziológiája a lipotoxicitási modell alapján (D. Pessayre és mtsai alapján, módosítva)²

zsírsavakból, 26%-ban a de novo lipogenezisből és 14%-ban az étkezéssel bevitt zsírokból.^{3,4} Klinikai megjelenése a hepatomegalia és a mérsékelt emelkedett transzaminázértékek normális bilirubinszint mellett.¹ A nem-alkoholos zsírmáj progressziója során, a gyulladásos folyamat következményeként nekrozis és fibrózis indul el, így nem-alkoholos steatohepatitis, illetve májcirrhosis alakulhat ki. Az NAFLD hozzájárul a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásához is 2-es típusú diabetesben.⁵ Nemcsak markere a szív-érrendszeri betegségeknek, hanem direkt vagy indirekt módon részt vesz a kialakulásában, progressziójában. Lehetséges kapcsolatot jelent az NAFLD és a szív-érrendszeri betegségek között a proatherogen molekuláris faktorok felszabadulása a májból, mint például a C-reaktív protein, interleukin-6, plazminogénaktivátor-inhibitor-1.⁶ Az NAFLD növeli a mortalitást (OR: 1,57, 95% CI: 1,18–2,10) a következményes máj-, illetve kardiovaszkuláris betegségek miatt.⁷

A zsírmáj diagnózisának felállításában az arany standard eljárás a szövettani vizsgálat. A képkalkó vizsgálatok mellett a klinikai paraméterekből számított steatosis indexek (HSI: májsteatosis-index [hepatic steatosis index], ZJU: Zhejiang University index) is jól korrelálnak a szövettani eredményekkel, alkalmasak a steatosis diagnózisának felállítására. *Fedchuk és munkatársai* 324 NAFLD miatt végzett májbiopsziás szövettani lelet eredményeit vetették össze a betegek biomarkereivel.⁸ A hepatikus steatosis index, mint a steatosis egyik biomarkere, lineáris trendet mutatott a steatosis hisztológiai fokozataival, a ROC görbe alatti terület, az AUROC 0,81-nek bizonyult.⁹ A HSI a steatosis megjelenését megfelelő pontossággal mutatta, szorosan korrelált az inzulinrezisztenciával (HOMA-IR), függetlenül a steatosis hisztológiai súlyosságától.⁵ *Wang és munkatársai* a ZJU indexet vezették be, amelynek a számításánál már az éhgyomri plazmaglukóz és a trigliceridérték is szerepel a testtömegindex és az ALT/AST mellett. A ZJU score – a HSI-hoz hasonló – szoros korrelációt mutatott a szövettani eredményekkel (AUROC: 0,896). A validálás 148 beteg szövettani eredménye alapján történt.¹⁰ A ZJU-érték 32 alatt 92,2%-os szenzitivitás mellett kizárja az NAFLD-t, míg 38 feletti érték esetén 93,4%-os specificitással utal NAFLD-re.

Az SGLT-2-inhibitorok hatásai és az NAFLD

A nem-alkoholos zsírmáj előfordulási gyakorisága egyre nagyobb egészségügyi gondot okoz, azonban a kezelése nem megoldott. Több antidiabetikum esetében leírták a májsteatoszra gyakorolt kedvező hatást, a pioglitazon és liraglutid esetében hisztológiailag is igazolták az előnyös hatásukat.¹¹ Az újabb fejlesztésű antidiabetikumok közül az SGLT-2-gátlók esetében igazoltak kedvező eredményeket a májsteatosis tekintetében. A szelektív SGLT-2-gátló empagliflozin esetében azonban kevés ilyen irányú adat létezik.¹¹ Az SGLT-2-gátlók gátolják a glukóz reabszorpcióját a vese proximális tubulusaiban és ezáltal glucosuriát és egyben energiavesztést eredményeznek, aminek következményeként vércukor- és testsúlycsökkenést okoznak, csökkentik a vérnyomást, javítják az inzulinérzékenységet is.

Al Jobori és munkatársai 15 fő 2-es típusú cukorbeteg hyperglykaemiás clamp vizsgálata során igazolták, hogy az empagliflozin-kezelés a plazmaglukóz-koncentráció csökkentése mellett fokozza a béta-sejtek glukózérzékenységét és javítja a béta-sejt-működést (IS/IR index).¹²

A III. fázisú humán klinikai vizsgálatok eredményei alapján az empagliflozin szignifikánsan javította a glykaemiás kontrollt, csökkentette a testsúlyt, emelte a HDL-koleszterin értékét placebohoz viszonyítva mind monoterápiában, mind kombinációban metformin-, szulfanilurea-, illetve pioglitazon-kezelés mellett 2-es típusú cukorbetegekben. Nem okozott érdemi változást az összkoleszterin, az LDL-koleszterin illetve a triglicerid értékében.¹³

Ezen tényezők és egyéb pleiotróp hatások következménye a kedvező szív-érrendszeri hatás, amit randomizált klinikai vizsgálatban igazoltak is. Az EMPAREG Outcome kardiovaszkuláris kemény végpontú vizsgálatban az empagliflozin szignifikánsan javította a primer összetett kardiovaszkuláris végpontként meghatározott eseményeket (nem fatális szívinfarktus, nem fatális stroke, szív-érrendszeri halálozás), a kardiovaszkuláris halálozást és az összhálózást is.¹⁴

Állatkísérletek során a vércukorcsökkentés mellett a gliflozinok csökkentették a hepatikus trigliceridakkumulációt és mérsékelték a gyulladásos biomarkerek mértékét.¹¹ Az empagliflozin-kezelés

egereken végzett és szövettani vizsgálattal értékelt vizsgálatban kedvező eredményt mutatott a steatosis vonatkozásában. Streptozotocinnal indukált diabeteses egereket 4 héten át magas zsírtartalmú étrenden tartottak, ennek következményeként májsteatosis alakult ki. Hat hét empagliflozin, linagliptin és kombinációjuk, illetve placebokezelést követően májbiopszia és szövettani vizsgálat történt. Az empagliflozinnal monoterápiában, illetve kombinációban kezelt állatok esetében szignifikáns szövettani javulást tapasztaltak szemben a linagliptin-, illetve placebokezeléssel.¹⁵ Ipragliflozin-kezelés szintén javította a májsteatosis szövettani vizsgálattal igazolva inzulinrezisztens ob/ob egerekben, a hatás függetlennek bizonyult a testsúlycsökkenéstől.¹⁶

Az SGLT-2-inhibitorok a humán vizsgálatokban is kedvezően befolyásolták a májaminotranszferáz enzim értékeket. Canagliflozinnal 52 hetes vizsgálatban – főként magasabb gyógyszer dózisok mellett – a májaminotranszferáz enzim értékek csökkenését figyelték meg.¹⁷ Bailey és munkatársai 24 hetes vizsgálatban igazolták a dapagliflozin alanin-aminotranszferáz (ALT) enzim szintet csökkentő hatását.¹⁸ Hisztológiai vizsgálatok nem történtek, amelyek megerősíthették volna a kedvező hatást.

Vizsgálatunk célja: A 2-es típusú cukorbetegségben alkalmazott empagliflozin-kezelésnek a májsteatosisra gyakorolt hatása értékelése volt a mindennapi klinikai gyakorlat során.

Módszerek

A retrospektív, obszervációs vizsgálatban 38 fő 2-es típusú cukorbeteg eredményeit elemeztük a Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ Regionális

1. táblázat. A standard antidiabetikus kezelésben szereplő antidiabetikumok előfordulása vizsgálatunkban

Antidiabetikum	Gyakoriság
Metformin	88,2%
Szulfanilurea	26,4%
Dipeptidil-peptidáz-4-inhibitor	20,5%
Glukagonszerű peptid-1 agonista	23,5%
Inzulin	44,1%

és Intézményi Kutatásaitai Bizottsága engedélye (7097/PTE 2018) alapján. A betegek átlagéletkora 63,4 év, a nők aránya 63,1% volt. A vizsgálatba bevont betegek a korábbi antidiabetikus kezelésük mellé napi 10–25 mg empagliflozint (átlagdózis 12,7 mg) kaptak a nem megfelelő glykaemiás kontroll ($HbA_{1c} > 7\%$) miatt. A standard terápiaként alkalmazott antidiabetikumok előfordulási gyakoriságát az 1. táblázat mutatja. Az átlagos megfigyelési idő 32 hét volt. A vizsgálat során meghatároztuk a testtömegindexet, a hemoglobin A_{1c} -t, a lipid- és májfunkciós paramétereket és számítottuk a HSI-t, ZJU score-t.

Azon betegek adatai nem kerültek feldolgozásra, akik a kiinduláskor alkalmazott gyógyszereken kívül a szénhidrát-anyagcserét, zsírsanyagcserét, illetve májműködést befolyásoló kezelést kaptak, illetve jelentős alkoholfogyasztás volt igazolható a vizsgálat alatt. Az eredményeket statisztikailag (Student-teszt) értékeltük. A hepatikus steatosis indexet, illetve a ZJU score-t az alábbi képletek alapján határoztuk meg.

- $HSI = 8 \times [ALT \text{ (IU/l)} / AST \text{ (IU/l)}] + BMI \text{ (kg/m}^2\text{)}$
(+2 nők esetén, illetve +2 diabetes esetén)
– normális: < 30 (93,1% szenzitivitás mellett)
– kóros: > 36 (92,4% specificitás mellett)
- $ZJU = BMI \text{ (kg/m}^2\text{)} + FPG \text{ (mmol/l)} + TG \text{ (mmol/l)} + 3 \times [ALT \text{ (IU/l)} / AST \text{ (IU/l)}]$
(+2 nők esetén)
– normális: < 32 (92,2% szenzitivitás mellett)
– kóros: > 38 (93,4% specificitás mellett)

Eredmények

A megfigyelés kezdetén és végén végzett vizsgálatok eredményeit a 2. táblázat mutatja. A szénhidrát-anyagcsere megítélésére az éhgyomri vércukor és a hemoglobin A_{1c} értékét alkalmaztuk. Mindkettő esetében jelentős javulást eredményezett az empagliflozin-kezelés (HbA_{1c} -változás: $-1,06 \pm 0,9\%$, $p < 0,001$; éhgyomri vércukorátlag: $-1,7 \pm 2,7$ mmol/l, $p < 0,001$). A testsúly, illetve a testtömegindex (BMI) esetében is statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett az empagliflozin-kiegészítés (testsúlyváltozás: $-3,2 \pm 2,9$ kg, $p < 0,001$; BMI: $-1,14 \pm 1,0$ kg/m², $p < 0,001$). A máj alanin-aminotranszferáz (ALT) enzim

2. táblázat. Vizsgálati eredmények

	A vizsgálat kezdetén	A vizsgálat végén	p-érték
Éhgyomri vércukor (mmol/l)	10,08±3,2	8,3±1,9	<0,001
Hemoglobin A _{1c} (%)	8,39±1,2	7,33±0,7	<0,001
Testsúly (kg)	93,7±15,5	90,5±14,9	<0,001
Testtömegindex (kg/m ²)	33,1±4,8	32,0±4,7	<0,001
Koleszterin (mmol/l)	5,09±1,28	5,04±1,1	=0,65
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,21±0,3	1,23±0,3	=0,66
Triglicerid (mmol/l)	2,48±1,2	2,32±1,0	=0,69
Alanin-aminotranszferáz (U/l)	41,3±35	28,4±13,4	=0,026
ALT/AST	1,21±0,2	1,15±0,2	=0,04
Gamma-glutamyl-transzferáz (U/l)	64,8±48	45,8±29	=0,03
Hepatikus steatosis index	46,7±5,5	45,4±5,9	=0,001
ZJU score	50,9±6,8	47,8±5,7	<0,001

értéke jelentősen csökkent (Δ ALT: $-12,9 \pm 28,5$ U/l, $p=0,026$), az ALT/AST arány is kedvezően változott, a számított hepatikus steatosis index és ZJU score a kiinduláshoz minden beteg esetében steatosisra utalt, a kezelés hatására szignifikánsan javult (HSI: $-1,3 \pm 2,0$, $p=0,001$; ZJU: $-3,1 \pm 3,7$, $p<0,001$). A gamma-glutamyl-transzferáz (GGT) enzim értéke szintén érdemi javulást mutatott (Δ GGT: $-21,5 \pm 39,7$ U/l, $p=0,03$). A kórosan magas kiindulási ALT-értékkel rendelkező betegek adatait külön elemezve jelentősebb, közel 50%-os csökkenést tapasztaltunk ($77,7 \pm 42,4$ IU/l-ről $39,3 \pm 15,8$ IU/l-re) magasabb szignifikancia mellett ($p=0,01$). A lipidparaméterek tekintetében nem találtunk jelentős változást.

Megbeszélés

A 2-es típusú diabeteshez és obesitashoz társuló, az inzulinrezisztencia talaján kialakuló NAFLD, az egyre növekvő előfordulási gyakoriságával, a következményeként létrejövő fokozott kardiovaszkuláris és mortalitási kockázattal, komoly kihívást jelent.¹⁹ Jelenleg specifikus kezelési lehetőség nem áll rendelkezésre, azonban az antidiabetikumok közül több esetben is kedvező hatást igazoltak.

Mielőtt azonban a gyógyszerekre térnénk rá, meg kell jegyezni, hogy az életmód, mint ahogy a májsteatosis kialakulásában, úgy a kezelésében is fontos szerepet játszik. Az egészséges életmód kulcsfontosságú a zsírmáj kezelésében. Pragmatikusan a testsúly, a bevitt energia csökkentése

– függetlenül a táplálék összetételétől –, a testmozgás fokozása szükséges. Az 5–10%-os testsúlycsökkentés a máj trigliceridtartalmát szignifikánsan, közel 40%-kal csökkenti²⁰ és szövettani javulás is igazolható.²¹

A metformin mint a 2-es típusú cukorbetegség kezelésének elsőként választandó gyógyszere a korai vizsgálatok alapján előnyösnek tűnt – hisztológiai vizsgálatokkal igazolva is – a májelzsírosodás kezelésében, de a későbbi kontrollált vizsgálatok azt mutatták, hogy a kedvező hatás elsősorban a következményes testsúlycsökkenéssel volt szoros összefüggésben. Azóta több metaanalízis is megerősítette, hogy a metformin-kezelés nem javítja a májsteatosist.

A tiazolidindionok csoportjába tartozó pioglitazon viszont egyértelmű előnyt jelent a steatosis kezelésében. Jelentősen csökkenti a hepatikus steatosist és mérsékli a májban a gyulladást, nekrozist és a fibrózist is.²² Széleskörű alkalmazásának a biztonságossági és tolerabilitási profilja szab határt.

A dipeptidil-peptidáz-4-gátlók állatkísérletekben csökkentették a máj trigliceridtartalmát.²³ Mind a sitagliptin, mind a vildagliptin rövidebb távú humán vizsgálatokban csökkentette a plazma aminotranszferáz enzim szintjét.^{24,25} Összességében azonban a hatásuk mérsékelt, és hiányoznak a szövettani bizonyítékok, valamint a nagy randomizált klinikai vizsgálatok eredményei ahhoz, hogy teljes képet kapjunk hatásukról.

A glukagonszerű peptid-1 (GLP-1) receptor agonisták kitűnő lehetőséget jelentenek a 2-es típusú diabetes kezelésében, tekintve, hogy több

támadásponton hatnak a szénhidrát- és lipid-anyagcserére. Állatkísérletekben igazolták, hogy a GLP-1-analógok javítják a májban az inzulinérzékenységet, csökkentik a steatosist és a fibrózist. Csökkentik a de novo lipogenezist, amely központi szerepet játszik a steatosist kialakulásában. A liraglutiddal végzett LEAD (Liraglutide Efficacy and Action in Diabetes) vizsgálatok metaanalízise a steatosist a plazmaaminotranszferáz mérésével és komputertomográfiával igazolt szignifikáns javulását mutatta. A javulás elsősorban a testsúly változásával és a glykaemiás kontrollal volt összefüggésben. A legátfogóbb klinikai vizsgálat ez idáig a LEAN (Liraglutide Efficacy and Action in Non-alcoholic steatohepatitis).²⁶ A 48 hetes, placebo-kontrollált klinikai vizsgálat során elhízott, illetve 2-es típusú cukorbetegekben az 1,8 mg napi dózisu liraglutid a betegek 39%-ában javulást eredményezett a steatohepatitis szövettani képében, mérsékelte a fibrózis progresszióját.

A legújabb orális antidiabetikum csoport a nátrium-glukóz kotranszporter-2 inhibitorok csoportja. Ígéretes terápiás lehetőséget jelentenek, nemcsak a glykaemiás kontrollt befolyásolják előnyösen, hanem több kardiovaszkuláris kockázati tényezőt is. Az empagliflozinnal és canagliflozinnal végzett kardiovaszkuláris kemény végpontú vizsgálatok is kedvező eredménnyel zárultak. Az NAFLD-re gyakorolt előnyös hatásukat állatkísérletekben igazolták, a vércukorcsökkentés mellett csökkentették a májban a trigliceridek akkumulációját és a gyulladásos biomarkereket,²⁷ aminek eredményeként javult a szövettani kép is. Humán vizsgálatok azonban csak kisebb beteglétszámmal, többségükben rövidebb követési idővel történtek, elsősorban dapagliflozinnal és canagliflozinnal.^{15,17,28,29} Az aminotranszferáz enzim szintjének javulását észlelték, főként magasabb gyógyszerdózisok mellett.

Vizsgálatunk alapján a 2-es típusú cukorbeteg kezelésében a standard antidiabetikum-kezelés kiegészítéseként alkalmazott empagliflozin már alacsonyabb dózisban is érdemi vércukorcsökkentő és testsúlycsökkentő hatást eredményezett. Az aminotranszferázok mellett a hepatikus steatosist megítélésére alkalmazott klinikai paramétereiből számított steatosist-indexeket is javította. A túlsúlyos 2-es típusú cukorbeteg esetében a glukóz eltávolítása a szervezetből nemcsak a vércukorértékekre és a testsúlyra hat előnyösen, hanem ez

által csökkentheti az inzulinrezisztenciát, mobilizálja a raktárakban lévő zsírokat, csökkenti a májsteatosist is.

Azok az antidiabetikumok, amelyek az antidiabetikus hatásuk mellett csökkentik a kardiovaszkuláris betegségek kockázatát, a halálozást, előnyben részesítendőek már az új ajánlások alapján is. Az empagliflozin is közéjük tartozik, a kedvező kardiovaszkuláris hatása mellett egy újabb szempont lehet az alkalmazásában a májsteatosist-ra kifejtett kedvező hatása a metabolikus és hemodinamikai hatásai mellett. Azonban még további humán klinikai vizsgálatok szükségesek az eddigi kedvező eredmények megerősítéséhez.

Közlésre érkezett: 2018. április 13.

Közlésre elfogadva: 2019. január 16.

A szerző levelezési címe:

Dr. Fülöp Gábor

PTE, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum

7624 Pécs, Pacsirta u. 1.

E-mail: fulopgab@t-online.hu

Irodalom

1. Levinthal GN, Tavill AS: Liver disease and diabetes mellitus. *Clin Diabetes* 1999; 17(2): 1-20.
2. Pessayre D, Mansouri A, Fromenty B: Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G193-G199. doi:10.1152/ajpgi.00426.2001
3. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ: Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 1343-1351. doi:10.1172/JCI200523621
4. Fimeisz G: Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The liver disease of our age? *World J Gastroenterol* 2014; 20(27): 9072-9089. doi:10.3748/wjg.v20.i27.9072
5. Cusi K: Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 141-149. doi:10.1097/MED.0b013e3283293015
6. Targher G, Arcaro G: Review: Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007; 191(2): 235-240. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.08.021
7. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G: Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; 43(8): 617-649. doi:10.3109/07853890.2010.518623
8. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratzu V for the LIDO Study Group: Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1209-1222. doi:10.1111/apt.12963
9. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JJ, Kim W, et al.: Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease *Dig Liver Dis* 2010; 42(7): 503-508. doi:10.1016/j.dld.2009.08.002
10. Wang J, Xu C, Xun Y, Lu Z, Shi J, Yu C, et al.: ZJU index: a novel model for predicting nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese population. *Sci Rep* 2015; 5: 16494. doi:10.1038/srep16494
11. Portillo-Sanchez P, Cusi K: Treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Diab Endocrinol* 2016; 2: 9. doi:10.1186/s40842-016-0027-7
12. Al Jobori H, Daniele G, Adams J, Cersosimo E, Solis-Herrera C, Triplitt C, et al.: Empagliflozin treatment is associated with improved beta cell function in T2DM. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(4): 1402-1407. doi:10.1210/nc.2017-01838
13. McGill JB: The SGLT2 inhibitor empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a bench to bedside review. *Diabetes Ther* 2014; 5: 43-63. doi:10.1007/s13300-014-0063-1
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
15. Jijima T, Tomotsune T, Iijima T, Akimoto K, Suzuki K, Aso Y: Empagliflozin (an SGLT2 inhibitor), alone or in combination with linagliptin (a DPP-4 inhibitor), prevents steatohepatitis in a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2016; 8: 45. doi:10.1186/s13098-016-0169-x
16. Komiya C, Tsuchiya K, Shiba K, Miyachi Y, Furuie S, Shimazu N, et al.: Ipragliflozin improves hepatic steatosis in obese mice and liver dysfunction in type 2 diabetic patients irrespective of body weight reduction. *PLoS ONE* 2016; 11(3): e0151511. doi:10.1371/journal.pone.0151511
17. Lavalle-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, et al.: Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* 2013; 56: 2582-2592. doi:10.1007/s00125-013-3039-1
18. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF: Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 2223-2233. doi:10.1016/S0140-6736(10)60407-2
19. Maximos M, Bril F, Portillo-Sanchez P, Lomonaco R, Orsak B, Biernacki D, et al.: The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015; 61: 153-160. doi:10.1002/hep.27395
20. Cusi K: Role of obesity and lipotoxicity in the development of non-alcoholic steatohepatitis: steatosis, pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology* 2012; 142: 711-725. doi:10.1053/j.gastro.2012.02.003
21. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al.: Randomized controlled trial testing the effect of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121-129. doi:10.1002/hep.23276
22. Cusi K, Orsak B, Lomonaco R, Brill F, Ortiz-Lopez C, Hecht J, et al.: Extended treatment with pioglitazone improves liver histology in patients with prediabetes or type 2 diabetes mellitus and NASH. *Hepatology* 2013; 58: Abstract #82.
23. Shirakawa J, Fuji H, Ohnuma K, Sato K, Ito Y, Kaji M, et al.: Diet-induced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice. *Diabetes* 2011; 60: 1246-1257. doi:10.2337/db10-1338
24. Fukuhara T, Hyogo H, Ochi H, Fujino H, Kan H, Naeshiro N, et al.: Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 323-328.
25. Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, Thelwall PE, Al-Mrabeh A, Schweizer A, et al.: Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1578-1585. doi:10.1210/jc.2014-3794
26. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al.: Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387: 679-690. doi:10.1016/S0140-6736(15)00803-X
27. Yokono M, Takasu T, Hayashizaki Y, Mitsuoka K, Kihara R, Muramatsu Y, et al.: SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin reduces body fat mass by increasing fatty acid oxidation in high-fat diet-induced obese rats. *Eur J Pharmacol* 2014; 727: 66-74. doi:10.1016/j.ejphar.2014.01.040
28. Bril F, Cusi K: Management of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a call to action. *Diabetes Care* 2017; 40(3): 419-430. doi:10.2337/dc16-1787
29. Lee PCH, Gu Y, Yeung MY, Fong CHY, Woo YC, Chow WS, et al.: Dapagliflozin and empagliflozin ameliorate hepatic dysfunction among chinese subjects with diabetes in part through glycemic improvement: a singlecenter, retrospective, observational study. *Diabetes Ther* 2018; 9(1): 285-295. doi:10.1007/s13300-017-0355-3