

Влияние ипраглифлозина на компоненты метаболического синдрома и неалкогольную жировую болезнь печени

Н.А. Петунина, ORCID: 0000-0001-9390-1200, napetunina@mail.ru

М.Э. Тельнова, ORCID: 0000-0001-8007-9721, milena.telnova@mail.ru

И.А. Кузина✉, ORCID: 0000-0001-7923-4894, mia986@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Резюме

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 являются новыми препаратами для лечения сахарного диабета 2-го типа, механизм действия которых сводится к увеличению экскреции глюкозы с мочой за счет ингибирования реабсорбции в проксимальных канальцах почек, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови. Эти препараты также обладают плеiotропными эффектами, которые включают снижение массы тела и артериального давления, улучшение липидного профиля (повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и снижение уровня триглицеридов), а также снижение риска сердечно-сосудистой смерти и нефропротекцию. Зарегистрированный в России новый представитель класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 – препарат ипраглифлозин – показал свою эффективность в отношении гликемического контроля, снижая уровни гликированного гемоглобина и гликемии плазмы натощак как при монотерапии, так и в сочетании с другими сахароснижающими препаратами. Исследования PRIME-V и ILLUMINATE продемонстрировали, что ипраглифлозин способствует снижению инсулинорезистентности, массы тела, ИМТ и окружности талии, общего и ЛПНП-холестерина. Положительное влияние ипраглифлозина на массу и функцию β -клеток поджелудочной железы было показано в исследованиях на животных. В ряде исследований изучались положительные эффекты ипраглифлозина на течение неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с СД 2-го типа. Было показано значительное снижение уровней АЛТ и ГГТ и уменьшение абсолютного процента содержания жира в печени. Исследования на животных подтвердили влияние ипраглифлозина на гистологические характеристики НАЖБП. В обзоре представлены данные об эффективности ипраглифлозина в отношении компонентов метаболического синдрома у пациентов с СД 2-го типа, а также рассмотрены вероятные механизмы положительного влияния препарата на течение НАЖБП при СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ипраглифлозин, инсулинорезистентность, эффективность, НАЖБП

Для цитирования: Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Кузина И.А. Влияние ипраглифлозина на компоненты метаболического синдрома и неалкогольную жировую болезнь печени. *Медицинский совет*. 2021;(12):305–310. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-305-310>.

Конфликт интересов: Статья подготовлена при поддержке компании Astellas. Это никак не повлияло на мнение авторов.

Effect of ipragliflozin on metabolic syndrome components and non-alcoholic fatty liver disease

Nina A. Petunina, ORCID: 0000-0001-9390-1200, napetunina@mail.ru

Milena E. Telnova, ORCID: 0000-0001-8007-9721, milena.telnova@mail.ru

Irina A. Kuzina✉, ORCID: 0000-0001-7923-4894, mia986@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, 119435, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, Russia

Abstract

Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors are the new drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Its mechanism of action is to increase the excretion of glucose in the urine due to inhibition of reabsorption in the proximal renal tubules, which leads to a decrease in blood glucose levels. These drugs also have pleiotropic effects including reduce body weight and blood pressure, improve the lipid profile (raising high-density lipoprotein cholesterol and lowering triglyceride levels), and reduce the risk of cardiovascular death and nephroprotection. Ipragliflozin, a new representative of the class of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors, registered in Russia, has shown effectiveness in relation to glycemic control, reducing the levels of glycated hemoglobin and fasting plasma glucose both in monotherapy and in combination with other antihyperglycemic drugs. The PRIME-V and ILLUMINATE studies have demonstrated that ipragliflozin helps to reduce insulin resistance, body weight, BMI and waist circumference, total and LDL cholesterol. Positive effects of ipragliflozin on pancreatic β -cell mass and function have been shown in animal studies. Several studies have examined the beneficial effects of ipragliflozin on the course of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Significant reductions in ALT and GGT levels and a decrease in the absolute percentage of liver fat have been

shown. Animal studies have confirmed the effect of ipragliflozin on the histological characteristics of NASH. The review presents data on the efficacy of ipragliflozin in relation to the components of the metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus, and also discusses the likely mechanisms of a positive effect of the drug on the course of NASH in type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, ipragliflozin, insulin resistance, efficacy, NASH

For citation: Petunina N.A., Telnova M.E., Kuzina I.A. Effect of ipragliflozin on metabolic syndrome components and non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):305–310. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-305-310>.

Conflict of interest: The article was prepared with support from Astellas. It did not affect the authors' opinion at all.

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (НГЛТ-2, глифлозины) представляют собой новый класс пероральных сахароснижающих препаратов, одобренных для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2). Снижая способность почек реабсорбировать глюкозу, ингибиторы НГЛТ-2 увеличивают почечную глюкозурию и осмотический диурез, тем самым улучшая гликемический контроль [1]. Помимо сахароснижающего эффекта терапия ингибиторами НГЛТ-2 положительно влияет на основные сопутствующие заболевания, обычно сопровождающие СД2, поскольку приводит к уменьшению массы тела, снижению артериального давления и риска сердечно-сосудистой смерти [2, 3]. Недавние крупные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) ингибиторов НГЛТ-2 показали, что данная группа сахароснижающих препаратов также оказывает благоприятное долгосрочное влияние на риск серьезных сердечно-сосудистых событий, включая усугубление хронической сердечной недостаточности и нефропатии у пациентов с СД2 [4, 5]. Согласно рекомендациям США и Европы, ингибиторы НГЛТ-2 считаются препаратами 2-й линии после метформина для пациентов с СД2 и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеванием или хронической болезнью почек [6].

В 2019 г. в России был зарегистрирован новый представитель группы ингибиторов НГЛТ-2 ипраглифлозин. Несколько клинических исследований продемонстрировали значительный эффект ипраглифлозина в отношении снижения уровня HbA1c, глюкозы плазмы натощак и массы тела у пациентов с СД2 при назначении как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами при удовлетворительном профиле безопасности. По сравнению с другими ингибиторами НГЛТ-2 исследования ипраглифлозина показали меньшую частоту нежелательных явлений (НЯ), в частности гипогликемии и урогенитальных инфекций [7].

В настоящем обзоре представлены данные об эффективности ипраглифлозина в отношении компонентов метаболического синдрома: инсулинорезистентности (ИР), жирового обмена, влияния на гликемический контроль и массу тела, а также на течение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у пациентов с СД2.

ИПРАГЛИФЛОЗИН И ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Глифлозины положительно влияют на гликемический контроль у пациентов с СД2 независимо от уровня инсулина [8]. Так, эффективность ипраглифлозина в отношении гликемического контроля изучалась в виде моно- и комбинированной терапии. Результаты метаанализа продемонстрировали, что монотерапия ипраглифлозином (в дозах 50 и 100 мг) позволяла снизить уровень HbA1c на 1,20 и 1,48% [7]. В то же время результаты другого исследования выявили, что добавление ипраглифлозина 50 мг к метформину способствовало снижению уровня HbA1c на 1,30%, а к производным сульфонилмочевины – на 1,14% от исходных значений HbA1c [9].

Эффективность ипраглифлозина продемонстрирована в 3-летнем многоцентровом исследовании. В нем участвовали более 10 тыс. пациентов, которым впервые назначали ипраглифлозин. Исследуемую группу составили пациенты с СД2 с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена (HbA1c – $8,11 \pm 2,80\%$, уровень глюкозы плазмы натощак – FPG – $167,6 \pm 59,8$ мг/дл). Показано, что через 24 нед. уровень HbA1c снизился на 0,80% на фоне лечения ипраглифлозином [10]. В то же время достигнутые показатели эффективности лечения сохранялись в течение всего периода исследования, и через 3 года от начала программы уровень HbA1c уменьшился на 0,71% от исходных данных [10].

В ряде других исследований, где пациенты изначально получали сахароснижающую терапию, но не достигли индивидуальных целей гликемического контроля, добавление ипраглифлозина к текущей терапии способствовало значимому улучшению гликемического профиля. На фоне комбинированной терапии (ипраглифлозин 50 мг и метформин) через 26 нед. отмечено значительное снижение уровня HbA1c на 1,30% ($p < 0,001$), а уровня глюкозы плазмы натощак – на 1,23 ммоль/л [11].

Представляет интерес исследование с применением ипраглифлозина 50 мг 1 раз в день (в комбинации с метформин) у пациентов с СД2 Российской Федерации. Данная комбинированная терапия приводила к достоверно значимому улучшению гликемического контроля. Показано, что через 12 нед. уровень HbA1c снизился с 8,4 до 7,4% ($-1,0\%$; $p < 0,05$), уровень глюкозы плазмы натощак – с 9,5 до 8,5 ммоль/л ($-1,0$ ммоль/л; $p < 0,05$). В то же время у 35% пациентов был достигнут уровень HbA1c $< 7\%$ [12].

Необходимо отметить, что согласно результатам исследований комбинированная терапия ипраглифлозином и инсулином у пациентов с СД2 улучшает уровень гликемии, а также уменьшает потребность в инсулине [13].

ИПРАГЛИФЛОЗИН И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТОСТЬ

ИР, являясь основной причиной СД2, тесно связана с такими заболеваниями, как атеросклероз, НАЖБП и синдром поликистозных яичников. Распространенность ИР быстро растет и становится проблемой общественного здравоохранения во всем мире. В то время как ИР обычно является следствием ожирения, она также может возникать у пациентов без ожирения, с редкими генетическими дефектами передачи сигналов инсулина или развития адипоцитов [14].

Доказано, что ИР является следствием как «дефектов рецептора» (снижения экспрессии гена, кодирующего рецептор инсулина INSR на поверхности клетки), так и «пострецепторных дефектов» (нарушения передачи сигнала) [15]. Считается, что при ИР, связанной с ожирением, дефекты передачи сигнала (пострецепторные) дополняют имеющиеся дефекты рецептора инсулина [16–18]. Таким образом, очевидно, что как снижение экспрессии поверхностного INSR, так и нарушение передачи инсулинового сигнала вносят вклад в развитие ИР, связанной с ожирением.

В исследовании ILLUMINATE, в котором пациенты получали ипраглифлозин и метформин, сообщалось о значительном улучшении чувствительности к инсулину: средние изменения HOMA-IR в группах ипраглифлозина и плацебо составили -1,04 и -0,08 соответственно, что согласуется со скорректированной разницей между группами -0,81 (95% ДИ от -1,156 до -0,460; $p < 0,001$) [19].

В сравнительном исследовании влияния ипраглифлозина и ситаглиптина на несколько метаболических переменных у 124 японских пациентов с СД2 снижение выраженности ИР, процентного содержания жира в организме и индекса массы тела, а также увеличение свободных жирных кислот, концентрации кетоновых тел и уровней холестерина ЛПВП были выраженнее в группе ипраглифлозина [20].

Исследование PRIME-V показало значительное снижение уровня инсулина натощак и HOMA-R в группе ипраглифлозина по сравнению с группой метформина, что позволяет косвенно судить о снижении ИР в группе ипраглифлозина [21].

Ипраглифлозин положительно влияет на массу и функцию β -клеток поджелудочной железы при СД2, а также способствует снижению окислительного стресса, глюко- и липотоксичности в островковых клетках поджелудочной железы. Так, в исследовании на мышах с ожирением и СД2 терапия ипраглифлозином в течение 5 нед. способствовала снижению уровней HbA1c, глюкозы плазмы, незэтерифицированных жирных кислот и триглицеридов по сравнению с контрольной группой. Отношение массы α -к β -клеткам было ниже в группе, получавшей ипраглифлозин, чем в контрольной группе. Плотность иммуноокрашивания маркера окислительного стресса в островках поджелудочной железы была значительно ниже в группе, получавшей ипраглифлозин. Содержание инсулина в клетках поджелудочной железы в группе ипраглифлозина было выше, чем в контрольной группе [22].

ВЛИЯНИЕ НА ВЕС И ЖИРОВОЙ ОБМЕН

Необходимо отметить, что достоинством глифлозинов является их способность снижать массу тела. Это осуществляется преимущественно за счет жировой массы (при этом уменьшается не только подкожное, но и висцеральное жировое депо).

В исследованиях продемонстрировано, что ингибирование НГЛТ-2 приводит к потере 60–80 г/сут глюкозы с мочой, вследствие чего создается отрицательный энергетический баланс и расход до 240–320 ккал/сут [23, 24].

Исследование PRIME-V показало, что уменьшение площади общего и подкожного жира, массы тела, ИМТ и окружности талии было значительно больше в группе ипраглифлозина, чем в группе метформина. Снижение уровней общего и ЛПНП-холестерина было выраженнее в группе метформина, однако в группе ипраглифлозина отмечалось значимое снижение триглицеридов. Повышение уровня холестерина ЛПВП было значительно больше в группе ипраглифлозина, чем в группе метформина [21].

Результаты метаанализа 13 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ($n = 2535$ пациентов) продемонстрировали не только безопасность и эффективность применения ипраглифлозина для лечения СД2, но и его благоприятное влияние на массу тела. Данные представленного анализа выявили статистически значимые ($p < 0,001$) преимущества монотерапии ипраглифлозином (в дозе 50 мг) по сравнению с плацебо [7].

По данным исследований продемонстрировано статистически значимое уменьшение массы тела на фоне комбинированной терапии. Так, при добавлении ипраглифлозина к метформину снижение массы тела составило в среднем 2,33 кг ($p < 0,001$) [25].

Таким образом, терапия ипраглифлозином за счет механизма своего действия не только благоприятно влияет на гликемический контроль у пациентов с СД, но и способствует снижению веса.

ИПРАГЛИФЛОЗИН И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени (например, экзогенный этанол), обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически подтверждаемое стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой [26].

НАЖБП достигла масштабов эпидемии во многих частях мира и, по оценкам, поражает до 70–80% людей с СД2 [27, 28]. НАСГ связан с ИР, ожирением и СД2 и может рассматриваться как печеночный фенотип метаболического синдрома [29]. Поскольку расстройства, связанные с НАЖБП/НАСГ, тесно связаны с макрососудистыми событиями и гепатоканцерогенезом, которые сокращают ожидаемую продолжительность жизни пациентов с диабетом, чрезвычайно важно проводить ранние и соответствующие терапевтические вмешательства при СД2, осложненном НАЖБП.

Обширные данные показывают, что сосуществование СД2 и НАЖБП прогрессивно увеличивает риск развития не только более тяжелых гистологических форм НАЖБП (НАСГ, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы), но также сердечно-сосудистых заболеваний и других хронических осложнений СД [30–33]. Поэтому раннее распознавание НАЖБП и мониторинг НАСГ с выраженным фиброзом у людей с СД2 имеют решающее значение. Наличие НАСГ у пациента с СД2 требует использования сахароснижающих препаратов с доказанной эффективностью для улучшения кардиометаболического здоровья и предотвращения прогрессирования заболевания печени [34].

НАСГ – наиболее частое хроническое заболевание печени, которое развивается без чрезмерного употребления алкоголя в анамнезе [35]. В ряде клинических исследований сообщается о связи между НАСГ и прогрессированием ХБП [36]. Эпидемиологические данные и сходство факторов риска между НАСГ и ХБП предполагают наличие общих патогенетических механизмов, лежащих в основе этих заболеваний. Патологическими проявлениями НАСГ являются стеатоз печени с внутрилобулярным воспалением и баллонная дегенерация гепатоцитов [37]. Эктопическое отложение липидов токсично для гепатоцитов и вызывает их повреждение и воспаление [38].

Предпочтительным терапевтическим подходом 1-й линии при НАСГ является изменение образа жизни пациента с целью снижения веса более чем на 7% [39]. Эффективность данного подхода ограничена в связи с низкой мотивацией пациентов. Следовательно, существует потребность в новых терапевтических подходах к лечению НАСГ.

На сегодняшний день нет одобренных препаратов для лечения НАЖБП или НАСГ. В ряде исследований сообщалось об эффективности пиоглитазона и метформина при НАСГ [40, 41]. Из всех сахароснижающих препаратов пиоглитазон является наиболее изученным препаратом, применяющимся при НАСГ. Существуют доказательства того, что длительное использование пиоглитазона у лиц с гистологически подтвержденным НАСГ оказывает положительное влияние на уровни ферментов печени в сыворотке крови, содержание жира в печени, а также способствует гистологическому разрешению НАСГ у лиц с СД2 и без него. С другой стороны, данный препарат обладает некоторыми побочными эффектами, такими как умеренное увеличение веса, задержка жидкости и риск переломов дистальных отделов костей (в основном у женщин в постменопаузе) [42, 43].

Поскольку ингибиторы НГЛТ-2 не только улучшают гликемический контроль, но и способствуют снижению массы тела и артериального давления, в ряде наблюдательных когортных исследований и РКИ недавно изучались возможные положительные эффекты этого нового класса сахароснижающих препаратов у лиц с СД2 и НАЖБП [42, 44, 45].

Снижение степени выраженности стеатоза печени при лечении ипраглифлозином, возможно, связано с подавлением синтеза жирных кислот и их производных, служащих лигандами PPAR- α [46]. Поскольку PPAR- α регулирует катаболизм жирных кислот в печени, индуцируя синтез несколько белков, включая транспортный белок жирных кислот (FATP) и ацетил-КоА-синтазу длинноцепочечных жирных

кислот [47], что способствует стеатозу печени, неожиданно оказалось, что уровни экспрессии мРНК PPAR- α значительно ингибировались приемом ипраглифлозина у мышей [48].

По данным метаанализа 12 РКИ, лечение ингибиторами НГЛТ-2 в течение в среднем 24 нед. было связано со значительным улучшением сывороточных уровней АЛТ и ГГТ и, что наиболее важно, с уменьшением абсолютного процента содержания жира в печени по оценке с помощью различных методов визуализации. Терапия ингибиторами НГЛТ-2 также была связана со значительным снижением массы тела (~3,5 кг), а также небольшим снижением уровня гликированного гемоглобина (~0,2%). Во всех включенных РКИ ингибиторы НГЛТ-2 хорошо переносились с таким же профилем НЯ, что и при приеме плацебо или контрольной терапии, за исключением более серьезных инфекций мочеполовых органов (особенно генитальных грибковых инфекций) [49].

В проспективном исследовании STELLA-LONG TERM оценивались безопасность и эффективность ипраглифлозина у японских пациентов с СД2 в течение 3 лет [50]. В исследование были включены все пациенты с СД2, которым впервые был назначен ипраглифлозин, в том числе с установленными диагнозами гепатита В или гепатита С. У 2605 пациентов, включенных в исследование, функция печени была в норме (АЛТ < 31 / < 21 Ед/л [мужчины/женщины]), у 3277 – нарушена (АЛТ $\geq$ 31 / $\geq$ 21 Ед/л).

Статистически значимые изменения АСТ и АЛТ наблюдались на протяжении всего периода наблюдения у пациентов обеих групп. В группе пациентов с нарушенной функцией печени наблюдалось значительное ($p < 0,001$) снижение через 36 мес. АСТ и АЛТ (с 38,8 и 53,7 Ед/л до 29,3 и 37,7 Ед/л соответственно), ГГТ (с 75,4 до 51,7 Ед/л) и ЩФ (с 254,8 до 234,5 Ед/л) по сравнению с исходными уровнями. Снижение индекса стеатоза печени (ИСП) через 36 мес. было значительным ($p < 0,001$) в подгруппах с исходным ИСП $\geq$ 30 или $\geq$ 60. Следует отметить, что ипраглифлозин непрерывно способствовал улучшению показателей функции печени в течение 3 лет у пациентов с СД2 с исходно нарушенной функцией. Однако частота НЯ была выше у пациентов с нарушенной функцией печени, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Среди НЯ встречались инфекции мочевыводящих путей, инфекции половых органов и печеночная недостаточность.

К сожалению, основной проблемой в этой области исследований является нехватка качественных РКИ достаточной продолжительности с парными данными биопсии печени, которые являются «эталонным» методом для оценки лекарственно-индуцированного разрешения НАСГ, или изменениями индивидуальных гистологических показателей НАЖБП. На сегодняшний день нет прямых или плацебо-контролируемых РКИ, оценивающих влияние ингибиторов НГЛТ-2 на гистологические особенности НАЖБП.

Несмотря на несколько исследований на животных моделях и у пациентов с СД2, понимание того, как ингибиторы НГЛТ-2 влияют на течение НАЖБП, остается ограниченным.

Несколько потенциальных механизмов могут объяснить эффект ипраглифлозина у пациентов с НАЖБП. Одно исследование продемонстрировало, что введение ипраглифлозина снижает синтез жирных кислот за счет подавления

стерол-регуляторного элемента связывающего балка 1 (SREBP-1) и повышения уровня β -окисления, а также снижает стеатоз печени у мышей с ожирением, вызванным высоким содержанием жиров и дефицитом лептина, независимо от снижения массы тела [51]. Другое исследование показало, что воспаление печени, апоптоз гепатоцитов и площадь фиброза уменьшались за счет увеличения β -окисления и экспорта липопротеинов очень низкой плотности у мышей с моделью НАСГ, которым вводили ипраглифлозин [52]. Кроме того, применение ингибиторов НГЛТ-2 приводило к снижению уровней провоспалительных цитокинов печени и инфильтрации макрофагов, а также подавляло воспаление и фиброз у мышей с моделью НАСГ [52]. Следовательно, те же эффекты могут быть связаны с действием ипраглифлозина у пациентов с НАЖБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные клинические рекомендации по лечению СД 2 типа благодаря доказанным преимуществам рассматривают иНГЛТ-2 как приоритетные препараты

для лечения СД 2 типа у пациентов с установленными ССЗ или высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском, сердечной недостаточностью и ХБП (как правило, в комбинации с метформином). Очевидно, что при более раннем включении в терапию иНГЛТ-2 можно ожидать наибольшего эффекта в плане позитивного влияния на компоненты метаболического синдрома. В частности, ипраглифлозин (Суглат®) продемонстрировал эффективность в достижении и поддержании гликемического контроля, преимущества в отношении ХБП, снижении веса, улучшении показателей липидного обмена и артериального давления. В то же время ипраглифлозин во многих исследованиях проявил эффективность в отношении НАЖБП.

Таким образом, терапия ипраглифлозином не только способствует улучшению гликемического контроля, но и зарекомендовала себя эффективной в отношении всех компонентов метаболического синдрома.

Поступила / Received 29.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2021

Принята в печать / Accepted 20.06.2021

Список литературы / References

1. Scheen A.J. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(10):556–577. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0392-2>.
2. Ghosh R.K., Bandyopadhyay D., Hajra A., Biswas M., Gupta A. Cardiovascular outcomes of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A comprehensive review of clinical and preclinical studies. *Int J Cardiol*. 2016;212:29–36. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.134>.
3. Wu J.H., Foote C., Blomster J., Toyama T., Perkovic V., Sundström J. et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(5):411–419. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00052-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00052-8).
4. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K., Goodrich E.L., Furtado R.H.M. et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139(17):2022–2031. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868>.
5. Zelniker T.A., Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(4):422–434. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.031>.
6. Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., Rossing P., Mingrone G., Mathieu C. et al. 2019 Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487–493. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>.
7. Elgebaly A., Abdelazeim N., Abdelazeim B., El Ashal G., Mattar O., Namous L. et al. Tolerability and efficacy of ipragliflozin in the management of inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129(1):56–72. <https://doi.org/10.1055/a-0579-7860>.
8. Idris I., Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabet Obes Metab*. 2009;11(2):79–88. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00982.x>.
9. Kashiwagi A., Takahashi H., Ishikawa H., Yoshida S., Kazuta K., Utsuno A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the long-term ASP1941 safety evaluation in patients with type 2 diabetes with renal impairment (LANTERN) study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(2):152–160. <https://doi.org/10.1111/dom.12403>.
10. Nakamura I., Maegawa H., Tobe K., Tabuchi H., Uno S. Safety and efficacy of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice: interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(3):189–201. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1408792>.
11. Kashiwagi A., Kazuta K., Goto K., Yoshida S., Ueyama E., Utsuno A. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(3):304–308. <https://doi.org/10.1111/dom.12331>.
12. Shestakova M.V., Wilding J.P.H., Wilpshaar W., Tretter R., Orlova V.L., Verbovoy A.F. A phase 3 randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to metformin in Russian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research Clin Pract*. 2018;146:240–250. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.10.018>.
13. Ishihara H., Yamaguchi S., Nakao I., Okitsu A., Asahina S. Efficacy and safety of ipragliflozin as add-on therapy to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (IOLITE): a multi-centre, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(12):1207–1216. <https://doi.org/10.1111/dom.12745>.
14. Semple R.K., Savage D.B., Cochran E.K., Gordon P., O'Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev*. 2011;32(4):498–514. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0020>.
15. Kolterman O.G., Gray R.S., Griffin J., Burstein P., Insel J., Scarlett J.A. et al. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1981;68(4):957–969. <https://doi.org/10.1172/jci110350>.
16. Bollag G.E., Roth R.A., Beaudoin J., Mochly-Rosen D., Koshland D.E. Jr. Protein kinase C directly phosphorylates the insulin receptor in vitro and reduces its protein-tyrosine kinase activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83(16):5822–5824. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.16.5822>.
17. Freidenberg G.R., Reichart D., Olefsky J.M., Henry R.R. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J Clin Invest*. 1988;82(4):1398–1406. <https://doi.org/10.1172/JCI113744>.
18. Takayama S., White M.F., Kahn C.R. Phorbol ester-induced serine phosphorylation of the insulin receptor decreases its tyrosine kinase activity. *J Biol Chem*. 1988;263(7):3440–3447. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3125181/>.
19. Kashiwagi A., Kazuta K., Goto K., Yoshida S., Ueyama E., Utsuno A. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(3):304–308. <https://doi.org/10.1111/dom.12331>.
20. Tsurutani Y., Nakai K., Inoue K., Azuma K., Mukai S., Maruyama S. et al. Comparative study of the effects of ipragliflozin and sitagliptin on multiple metabolic variables in Japanese patients with type 2 diabetes: A multicentre, randomized, prospective, open-label, active-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(11):2675–2679. <https://doi.org/10.1111/dom.13421>.
21. Koshizaka M., Ishikawa K., Ishibashi R., Maezawa Y., Sakamoto K., Uchida D. et al. Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin: A prospective, multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomized controlled study (PRIME-V study). *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(8):1990–1995. <https://doi.org/10.1111/dom.13750>.

22. Takasu T, Takakura S. Protective effect of ipragliflozin on pancreatic islet cells in obese type 2 diabetic db/db mice. *Biol Pharm Bull*. 2018;41(5):761–769. <https://doi.org/10.1248/bpb.b17-01007>.
23. Aronne LJ, Segal R.K. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications. *Obes Res*. 2002;10(1 Suppl):14–21. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.184>.
24. Bailey CJ. The challenge of managing coexistent type 2 diabetes and obesity. *BMJ*. 2011;342:d1996. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1996>.
25. Kashiwagi A, Kazuta K, Yoshida S, Nagase I. Randomized, placebo-controlled, double-blind glycemic control trial of novel sodium dependent glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2014;5(4):382–391. <https://doi.org/10.1111/jdi.12156>.
26. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1): 4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
27. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovityy S.V., Drapkina O.M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Ekspierimental'naia i klinicheskaia gastroenterologija = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
28. Lomono R., Ortiz-Lopez C., Orsak B., Finch J., Webb A., Bril F. et al. Role of ethnicity in overweight and obese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011;54(3):837–845. <https://doi.org/10.1002/hep.24483>.
29. Younossi Z.M., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11–20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>.
30. Targher G., Lomono R., Byrne C.D. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):99–114. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.173>.
31. Mantovani A., Scorletti E., Mosca A., Alisi A., Byrne C.D., Targher G. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;115:154170. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154170>.
32. Doycheva I., Patel N., Peterson M., Loomba R. Prognostic implication of liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease in diabetes. *J Diabetes Complications*. 2013;27(3):293–300. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.10.008>.
33. Budd J., Cusi K. Role of agents for the treatment of diabetes in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Diab Rep*. 2020;20:59. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01349-1>.
34. Sanyal A.J. NASH: A global health problem. *Hepatol Res*. 2011;41(7):670–674. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2011.00824.x>.
35. Jang H.R., Kang D., Sinn D.H., Gu S., Cho S.J., Lee J.E. et al. Nonalcoholic fatty liver disease accelerates kidney function decline in patients with chronic kidney disease: A cohort study. *Sci Rep*. 2018;8(1):4718. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23014-0>.
36. Medina J., Fernández-Salazar L.I., García-Buey L., Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care*. 2004;27(8):2057–2066. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.8.2057>.
37. Xu L., Ota T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization. *Adipocyte*. 2018;7(2):121–128. <https://doi.org/10.1080/21623945.2017.1413516>.
38. Mavrogiannaki A.N., Migdalis I.N. Nonalcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus and cardiovascular disease: newer data. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:450639. <https://doi.org/10.1155/2013/450639>.
39. Barb D., Portillo-Sanchez P., Cusi K. Pharmacological management of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1183–1195. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.04.004>.
40. Portillo-Sanchez P., Cusi K. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2016;2:9. <https://doi.org/10.1186/s40842-016-0027-7>.
41. Mantovani A., Byrne C.D., Scorletti E., Mantzoros C.S., Targher G. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab*. 2020;46(6):427–441. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.12.007>.
42. Cusi K. A diabetologist's perspective of non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Knowledge gaps and future directions. *Liver Int*. 2020;40(Suppl. 1): 82–88. <https://doi.org/10.1111/liv.14350>.
43. Hsiang J.C., Wong V.W. SGLT2 Inhibitors in liver patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2168–2172.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.021>.
44. Dougherty J.A., Guirguis E., Thornby K.A. A systematic review of newer antidiabetic agents in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Pharmacother*. 2021;55(1):65–79. <https://doi.org/10.1177/1060028020935105>.
45. Pyper S.R., Viswakarma N., Yu S., Reddy J.K. PPARα: energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer. *Nucl Recept Signal*. 2010;8:e002. <https://doi.org/10.1621/nrs.08002>.
46. Hong F., Xu P., Zhai Y. The opportunities and challenges of peroxisome proliferator-activated receptors ligands in clinical drug discovery and development. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2189. <https://doi.org/10.3390/ijms19082189>.
47. Yamane M., Matono T., Okano J.I., Nagahara R., Matsuki Y., Okamoto T. et al. Protective effects of ipragliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, on a non-alcoholic steatohepatitis mouse model. *Yonago Acta Med*. 2019;62(1):30–35. <https://doi.org/10.33160/yam.2019.03.005>.
48. Mantovani A., Petracca G., Csermely G., Beatrice G., Targher G. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolites*. 2020;11(1):22. <https://doi.org/10.3390/metabo11010022>.
49. Tobe K., Maegawa H., Nakamura I., Uno S. Effect of ipragliflozin on liver function in Japanese type 2 diabetes mellitus patients: subgroup analysis of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Endocr J*. 2021. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0765>.
50. Komiya C., Tsuchiya K., Shiba K., Miyachi Y., Furuke 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151511>.
51. Honda Y., Imajo K., Kato T., Kessoku T., Ogawa Y., Tomono W. et al. The selective SGLT2 inhibitor ipragliflozin has a therapeutic effect on nonalcoholic steatohepatitis in mice. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0146337. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146337>.

Информация об авторах:

Петунина Нина Александровна, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; narpetunina@mail.ru

Тельнова Милена Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; milena.telnova@mail.ru

Кузина Ирина Александровна, старший лаборант кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; mia986@mail.ru

Information about the authors:

Nina A. Petunina, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; narpetunina@mail.ru

Milena E. Telnova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Endocrinology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; milena.telnova@mail.ru

Irina A. Kuzina, Senior Assistant of the Endocrinology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; mia986@mail.ru