

Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на неалкогольную жировую болезнь печени

Л.А. Суплотова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

Д.С. Кульмаметова², <https://orcid.org/0000-0002-9973-9942>, d.kulmametova@mail.ru

А.И. Федорова³, <https://orcid.org/0000-0002-1723-540X>, fai140996@mail.ru

Т.С. Душина¹, <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>, dr.dushina@mail.ru

О.Б. Макарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4663-0289>, dr.makarova@yahoo.com

¹ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Областная больница №3; 626150, Россия, Тобольск, микрорайон 3б, д. 24

³ Клиническая больница «РЖД-Медицина»; 625049, Россия, Тюмень, ул. Магнитогорская, д. 8

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени является одним из наиболее распространенных заболеваний печени, морфологически представляя собой целый спектр патологических состояний, от стеатоза и стеатогепатита до фиброза, клиническими исходами которого может выступать цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Частота неблагоприятных исходов течения неалкогольной жировой болезни печени значительно увеличивается на фоне сахарного диабета 2-го типа, что, вероятно, обусловлено патогенетическим синергизмом неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2-го типа, ассоциированным с метаболическим синдромом. Общность патогенетических звеньев, как следствие, предполагает одноподобность терапевтических подходов. В связи с чем был проведен поиск исследований и метаанализов в крупных электронных базах данных (MEDLINE, Scopus, UpToDate, КиберЛенинка) с целью изучения современных методов фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2-го типа. Результаты ряда экспериментальных и клинических исследований по оценке влияния сахароснижающих препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на неалкогольную жировую болезнь печени демонстрируют широкий спектр внутрипеченочных эффектов, влияющих на проявления стеатоза печени и фиброза посредством регуляции окислительного стресса, стресса эндоплазматического ретикула, влияния на интрапеченочное воспаление, аутофагию и апоптоз, а также опосредованно влияя на печеночный метаболизм путем снижения массы тела. Кроме того, на сегодняшний день глифлозины стремятся занять совершенно новую терапевтическую нишу, демонстрируя в экспериментальных исследованиях противоканцерогенные эффекты. Таким образом, плейотропное действие ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа предполагает потенциальный гепатопротективный эффект терапии неалкогольной жировой болезни печени и ее исходов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, метаболический синдром, снижение массы тела, гепатопротекция

Для цитирования: Суплотова Л.А., Кульмаметова Д.С., Федорова А.И., Душина Т.С., Макарова О.Б. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на неалкогольную жировую болезнь печени. *Медицинский совет.* 2022;16(15):83–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-83-89>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease

Lyudmila A. Suplotova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

Diana S. Kulmametova², <https://orcid.org/0000-0002-9973-9942>, d.kulmametova@mail.ru

Alyona I. Fedorova³, <https://orcid.org/0000-0002-1723-540X>, fai140996@mail.ru

Tatyana S. Dushina¹, <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>, dr.dushina@mail.ru

Olga B. Makarova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4663-0289>, dr.makarova@yahoo.com

¹ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

² Regional Hospital No. 3; 24, 3b Microdistrict, Tobolsk, 626150, Russia

³ Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 8, Magnitogorskaya St., Tyumen, 625049, Russia

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease is one of the most common liver diseases, morphologically representing a whole spectrum of pathological conditions, from steatosis and steatohepatitis to fibrosis, the clinical outcomes of which can be liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The frequency of adverse outcomes in the course of non-alcoholic fatty liver disease significantly

increases against the background of type 2 diabetes mellitus, which is probably due to the pathogenetic synergy of non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus associated with metabolic syndrome. The commonality of pathogenetic links, as a result, suggests the unidirectionality of therapeutic approaches. In this connection, a search was made for studies and meta-analyses in large electronic databases (MEDLINE, Scopus, UpToDate, CyberLeninka) in order to study modern methods of pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. The results of a number of experimental and clinical studies evaluating the effect of hypoglycemic drugs of the group of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease demonstrate a wide range of intrahepatic effects that affect the manifestations of liver steatosis and fibrosis through the regulation of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, effects on intrahepatic inflammation, autophagy and apoptosis, as well as indirectly affecting hepatic metabolism, by reducing body weight. In addition, today gliflozins are rushing to occupy a completely new therapeutic niche, demonstrating anticarcinogenic effects in experimental studies. Thus, the pleiotropic effect of inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2 suggests a potential hepatoprotective effect in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease and its outcomes.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, metabolic syndrome, reducing body weight, hepatoprotection

For citation: Suplotova L.A., Kulmametova D.S., Fedorova A.I., Dushina T.S., Makarova O.V. Effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(15):83–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-83-89>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Год от года распространенность сахарного диабета (СД) неизменно приобретает все большие масштабы. В 2021 г. насчитывалось около 537 млн человек с установленным диагнозом, тем временем, по прогнозам Международной диабетической федерации (IDF), к 2045 г. ожидается, что количество пациентов достигнет 783 млн человек¹. Особое значение имеет тот факт, что СД в контексте этиопатогенетических позиций ассоциирован с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, микро- и макроангиопатиями, метаболическими нарушениями, в т. ч. с формированием усугубляющего фактора – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), представляющей собой, согласно Национальному консенсусу по ведению пациентов с НАЖБП 2022 г., состояние, при котором более 5% гепатоцитов аккумулируют жир, что происходит в отсутствие чрезмерного употребления алкоголя [1]. Термин «НАЖБП» включает в себя целый спектр заболеваний, начиная от стеатоза и стеатогепатита до фиброза, клиническим исходом которого может выступать цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома [2]. В свою очередь, комбинация «СД2 и НАЖБП» служит не только предиктором повышения риска формирования цирроза печени [3–6], но также и отягощения течения сердечно-сосудистых заболеваний [6, 7]. Согласно статистическим данным, на сегодняшний день от НАЖБП страдает около 25% населения мира [2], более 80% пациентов с ожирением [8], порядка 55–80% людей с СД2 [7, 9] и примерно 95% среди пациентов с метаболическим синдромом [10].

В 2008 г. с целью объяснить развитие СД2 на фоне ожирения R. Taylor предложил теорию двойного цикла диабета, постулирующую в качестве основных компонентов патогенеза избыток жира в печени и поджелудочной железе [11]. Кроме того, в 2009 г. особую роль печени

в формировании инсулинорезистентности в рамках «угрожающего октета» [12] подчеркивал и R.A. DeFronzo. Взаимосвязь ожирения и инсулинорезистентности, ассоциированных с метаболическим синдромом, как нарушением «состояния системного энергетического баланса», является ключевой проблемой патогенетического синергизма НАЖБП и СД2. На сегодняшний день модель «множественного параллельного попадания» E. Buzzetti, включающая специфические генетические и эпигенетические факторы, дисбаланс образа жизни и питания, инсулинорезистентность, липотоксичность, дисбиоз кишечной микробиоты, дисрегуляцию аутофагии и функциональной активности митохондрий, стресс эндоплазматического ретикула, апоптоз гепатоцитов, а также воспалительные и фиброзные реакции, является приоритетной патогенетической теорией, объясняющей многофакторный патогенез и прогрессирование НАЖБП [13]. Недавно была проведена переоценка номенклатуры НАЖБП [14] с предложением о введении термина «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (MAFLD), что указывает на растущее понимание метаболизма в патогенезе заболеваний печени, тем самым предполагая новые стратегии терапии. Общность патогенетических и, как следствие, терапевтических подходов, подчеркивает и тот факт, что первым шагом в терапии и при СД2, и при НАЖБП является изменение образа жизни пациента с целью снижения массы тела [15, 16]. В этом контексте особый интерес вызывают сравнительно новые гипогликемические препараты – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), которые способны за сутки с мочой выводить порядка 70 г глюкозы, что снижает энергетический баланс и повышает расход энергии до 240–320 ккал в сутки [17]. Исследования показывают, что иНГЛТ-2 могут оказывать влияние и на другие звенья патогенеза НАЖБП, ослабляя окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикула, влияя на степень выраженности воспаления, аутофагии и апоптоза [18].

¹ IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/data/en/world>.

МЕХАНИЗМ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА

НГЛТ-2 представляет собой мембранный белок, состоящий из 672 аминокислот и содержащий 14 мембрано-связывающих сегментов и имеющий ключевое значение в процессе почечной реабсорбции. Известно, что за сутки здоровые почки способны реабсорбировать из клубочкового фильтрата около 180 г глюкозы; в почках пациентов, страдающих СД, объем реабсорбции глюкозы повышается [19]. Связь потока натрия и транспорта глюкозы в эпителии была предложена более 60 лет назад Робертом Крейном, однако идентифицировать первый белок НГЛТ удалось только в конце 1980-х годов [20]. Сегодня известно порядка 13 типов котранспортеров семейства НГЛТ, из них наиболее детально изучены первые два типа: НГЛТ-1 и НГЛТ-2, различающиеся функциональными особенностями и экспрессируемые в большей степени в почках, кишечнике и определенных областях мозга, включая гиппокамп, миндалина, гипоталамус и кору головного мозга [21]. Непосредственно НГЛТ-2 в высокой степени представлен в S2- и в большей мере S1-сегментах проксимального извитого канальца нефрона, и, представляя собой низкоемкий и высокоаффинный транспортер глюкозы, он ответственен за механизм вторичного активного транспорта, обеспечивая около 90% реабсорбции глюкозы. Активация НГЛТ-2 приводит к переносу катиона натрия через мембрану в апикальной части эпителиальной клетки, создавая электрохимический градиент и позволяя проникать глюкозе в клетку параллельно и пассивно; этот перенос происходит одновременно и однонаправленно в соотношении 1:1. Ниже, в сегменте S3 проксимального канальца нефрона, локализуется высокоемкий, но низкоаффинный НГЛТ-1. Действие его аналогично, однако на перенос одной молекулы глюкозы затрачиваются два катиона натрия, что позволяет более эффективно по большому электрохимическому градиенту снижать содержание глюкозы во вторичном фильтрате [22, 23].

Первым веществом, обнаружившим способность тормозить активность белков транспортеров глюкозы в почках, был флоризин, природный фенольный гликозид, который был выделен французскими химиками из коры яблони еще в далеком 1835 г. Флоризин, обладающий эффектами, аналогичными хинину, изначально вызывал интерес своим жаропонижающим действием и использовался для лечения малярии. Еще в 1886 г. Von Mering показал, что его введение человеку вызывает глюкозурию, однако его гипогликемические свойства стали объектом исследования ученых только в 1980-х годах прошлого века. Обнаруженное неселективное действие флоризина в отношении ингибирования как НГЛТ-1, так и НГЛТ-2 было ассоциировано с большим числом гастроинтестинальных побочных эффектов, поэтому препарат не был одобрен к применению, так же как и его производные, относящиеся к О-гликозидам (серглифлозин, ремоглифлозин), а дальнейший научный поиск был перенаправлен на создание веществ с более селективным влиянием на НГЛТ-2 [24].

Наиболее стабильными оказались производные флоризина, которые предотвращают гидролиз молекул посредством химического С-гликозилирования [20]. Многогранное терапевтическое действие и широкий профиль безопасности позволили ингибиторам НГЛТ-2 быстро найти признание в медицинском сообществе и занять свою терапевтическую нишу, что нашло отражение в российских алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом в 2015 г. На сегодняшний день в РФ зарегистрировано 5 препаратов класса ингибиторов НГЛТ-2 (глифлозинов): дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин и эртуглифлозин [25].

МЕХАНИЗМЫ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА

Большое количество экспериментальных и клинических исследований демонстрируют внутрипеченочные плейотропные эффекты глифлозинов, влияющие на проявления стеатоза печени, воспаления и фиброза. Особенно интересна глубина влияния глифлозинов на жировой обмен в печени, ассоциированная с угнетением экспрессии генов липогенеза и факторов оксидативного стресса. Одним из основных молекулярных механизмов, стимулирующих липогенез *de novo*, является способность протеинкиназы mTOR (mammalian target of rapamycin) активировать действие белка SREBP-1 (фактор транскрипции, связывающий регуляторные элементы стерола 1), ответственного за регуляцию липогенных генов, таких как синтаза жирных кислот (Fasn), ацетил-КоА-карбоксилаза-1 (Acc1) и стеариол-КоА-десатураза-1 (Scd-1). На фоне терапии иНГЛТ-2 было показано снижение активности mTOR и, как следствие, угнетение экспрессии SREBP1 [26]. Так, в исследовании T.I. Petito-da-Silva et al. 2019 г. на мышинной модели (у самцов мышей C57Bl/6 3-месячного возраста, n = 40) экспериментальным путем была показана способность эмпаглифлозина угнетать в печени липогенез *de novo*. В рамках эксперимента животные случайным образом были распределены на две группы (n = 20) и получали разные диеты в течение 10 нед.: контрольная диета (control diet, C; 10% energy from lipids) и диета с высоким содержанием жиров (high-fat diet, HF; 50% energy from lipids). После 10-й нед. животные были разделены на 4 группы – контрольные группы (C, HF) и группы на препарате (C-EMPA, HF-EMPA) – для оценки влияния эмпаглифлозина в течение 5 нед. в дозе 10 мг/кг/сут. По результатам, полученным в исходе исследования морфологических данных, было показано уменьшение печеночного стеатоза за счет снижения липогенеза печени, массы тела на 5% и инсулинорезистентности. Отдельно стоит остановиться на роли рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (Peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR), которые модулируют экспрессию генов, участвующих в метаболизме липидов, энергетическом гомеостазе и воспалении в печени. По результатам проведенного вестерн-блоттинга было продемонстрировано, что экспрессия PPAR- α , главного регулятора печеночного бета-окисления, была выше в груп-

пе HF-EMPA, с сопутствующим снижением экспрессии липогенных генов *Fas*, *SREBP1c* и *PPAR-γ* [27]. Отметим, что, в свою очередь, активация *PPAR-γ* запускает липогенез *de novo* и последующее отложение липидных капель в гепатоцитах [28]. С. Komiya et al. в 2016 г. было также показано, что экспрессия мРНК *PPAR-α* значительно ингибировалась приемом ипраглифлозина у мышей, кроме того, терапия ипраглифлозином приводила к подавлению экспрессии генов провоспалительных маркеров и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в печени, что ассоциировано со снижением выраженности печеночного стеатоза и воспаления [26]. В этой связи перспективно экспериментальное исследование превентивного характера, проведенное на преддиабетической модели, с использованием крыс с наследственной гипертриглицеридемией (ННТg) без ожирения, но с НАЖБП, в ходе которого показано, что лечение иНГЛТ-2 может смягчить течение НАЖБП уже на ранней стадии развития без ассоциации с СД за счет уменьшения липотоксических печеночных диацилглицеринов и триацилглицеринов, модуляции экспрессии генов, участвующих в липогенезе и накоплении липидов (*Scd1*, *Fas*, *SREBP1* и *PPAR-γ*), изменения экспрессии белков семейства цитохрома P450, снижая оксидативный стресс, снижения циркулирующих уровней гепатокина фетуина [29].

Одним из критериев эффективности терапии неалкогольного стеатогепатита служит снижение уровня печеночных трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ). На сегодняшний день существует достаточное количество исследований, иллюстрирующих положительное влияние глифлозинов на динамику печеночных ферментов [30–32]. Так, в Post-Hoc-анализе, проведенном S. Gallo et al. в 2020 г., было продемонстрировано, что терапия эртуглифлозином в течение 52 нед. у пациентов с СД2 ассоциирована со снижением уровня трансаминаз печени в сравнении с группами пациентов, получавших плацебо и лечение другими препаратами (глимепирид и ситаглиптин) [33]. Аналогичные результаты были показаны на фоне терапии дапаглифлозином в течение 6 мес. независимо от применяемой дозы препарата. Как 5 мг/д [34], так и 10 мг/д [35] показали снижение печеночных показателей, кроме того, была отмечена положительная корреляция между нормализацией уровней АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТ и снижением массы тела. В целом некоторое положительное влияние на снижение массы тела характерно для всего класса иНГЛТ-2 [18, 29–35], что также было продемонстрировано A. Kashiwagi et al. в 2015 и 2018 гг. на фоне приема ипраглифлозина [36, 37]. Однако в экспериментальном исследовании на мышинной модели с алиментарно индуцированной НАЖБП Y. Honda в 2016 г. отмечает, что введение ипраглифлозина в течение 8 нед. способствовало уменьшению инсулинорезистентности, признаков повреждения печени, а также улучшению липидного профиля в сыворотке крови, несмотря на отсутствие снижения массы тела [38].

В связи с чем важно отметить, что для оценки терапевтического потенциала препарата необходимо иметь данные не только о факте влияния на снижение веса пациента, но и о композиционном составе тела, отражающем динамику жировой и мышечной массы. В пилотном одно-

центровом нерандомизированном исследовании пациентов с НАЖБП и СД2, получавших дапаглифлозин 5 мг/сут в течение 24 нед., введение дапаглифлозина было ассоциировано со значительным снижением индекса массы тела ($P < 0,01$), окружности талии и отношения талии к бедрам, причем было отмечено снижение именно жировой массы тела и процента жировых отложений без негативного влияния на мышечную массу и общее количество воды в организме [39].

В Национальном консенсусе 2022 г. по ведению НАЖБП сделан акцент на значимость визуализирующих методов для диагностики и оценки динамики течения заболевания. Примечательна морфологическая динамика интрапеченочного композиционного состава, коррелирующая с длительностью терапии иНГЛТ-2. Так, в ходе клинических исследований, включавших японских пациентов, принимавших в качестве терапии СД ипраглифлозин в дозе 50 мг/д в течение 3, 6 и 12 мес., было продемонстрировано не только снижение массы тела за счет жировой ткани (ОПЖ, ОВЖ, оценка проводилась с помощью компьютерной томографии), но и содержание внутрипеченочных липидов и ТГ, количество апоптотических клеток и областей фиброза (оценка проводилась с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии) [40–42]. N. Nishimiya et al. в 2021 г. провели морфологическую оценку эффективности терапии иНГЛТ-2 на стеатоз печени с использованием метода количественной магнитно-резонансной томографии, продемонстрировав значительное снижение PDFF печени (от англ. proton density fat fraction, отношение количества протонов печеночного жира к общей протонной плотности печени) по сравнению с исходным уровнем [медиана 20,6% (межквартильный диапазон 11,7%, 29,8%)] через 6 мес. [10,6% (5,4%, 22,6%), $p = 0,008$] на фоне терапии канаглифлозином [43]. Также проведение количественной оценки стеатоза возможно путем измерения затухания ультразвуковой эховолны с помощью аппарата FibroScan (Фиброскан) и представляет собой методику CAP (Controlled attenuation parameter). Основываясь на данной методике, A. Pokharel et al. в 2021 г. в своем исследовании, проведенном на 84 пациентах с документированным стеатозом печени и СД2, показали снижение содержания жира в печени после 6 мес. терапии эмпаглифлозином в дозе 10 мг [44].

Однако основную сложность демонстрации эффективности гепатопротекторного действия препаратов на человеческой популяции представляет необходимость проведения биопсии печени как «золотого стандарта» для диагностики НАСГ с целью последующего гистологического исследования двукратно – до и после проведения экспериментального лечения. На сегодняшний день существует не так много исследований, включающих данные морфологического исследования. Именно поэтому представленные L.L. Lai et al. в 2020 г. результаты пилотного проекта, включающего девять биопсийно-подтвержденных пациентов с НАЖБП и СД2, получавших эмпаглифлозин по 25 мг ежедневно в течение 24 нед. с повторной биопсией после лечения, представляют большой интерес. Исследователи сообщили: терапия эмпаглифлозином приводила к значи-

тельному уменьшению стеатоза (67% против 26%, $p = 0,025$), баллонирования гепатоцитов (78% против 34%, $p = 0,024$) и фиброза (44% против 6%, $p = 0,008$) по сравнению с плацебо [45]. Аналогичные результаты были получены N. Akuta et al. в 2017 г. Было продемонстрировано, что лечение канаглифлозином в течение 24 нед. привело к улучшению гистопатологических показателей у всех 5 пациентов, включенных в исследование в диагнозом «НАЖБП», основанным на результатах биопсий печени, полученных ≤ 30 дней до начала терапии [46].

Особенный клинический интерес вызывает исследование K. Yabiku 2020 г., направленное на оценку эффективности терапии НАЖБП в стадии стеатогепатита, ассоциированного с развитием асцита, имитирующего цирроз печени. С целью имитации асцита в брюшную полость мышей вводили амидотризоат натрия меглума (MSA), было проведено сравнение регрессии асцита, индуцированной приемом дапаглифлозина, с таковой на фоне приема фуросемида с использованием микрокомпьютерной томографии. В ходе эксперимента было показано, что дапаглифлозин обладал более эффективным диуретическим эффектом без отрицательного влияния на гемодинамику, что предполагает возможное применение в терапии цирроза печени [47].

Новую терапевтическую нишу иНГЛТ-2 приоткрывает исследование Ribeiro Dos Santos et al., в котором была предпринята попытка оценить эффективность терапии НАЖБП дапаглифлозином у пациентов без диабета. В исследование были включены 14 пациентов с НАЖБП, которые принимали дапаглифлозин в дозе 10 мг в течение 75 дней. По итогам лечения было отмечено значительное снижение уровней АЛТ, АСТ, ГГТ, инсулина, НОМА-IR и веса [48]. Обращает на себя внимание тот факт, что исследователями не было отмечено достоверной корреляции между снижением индекса НОМА-IR, снижением веса и снижением значений АЛТ, что указывает на возможное прямое влияние дапаглифлозина на воспалительный профиль стеатоза, опровергая косвенный эффект снижения веса.

ВЕРОЯТНЫЕ ПРОТИВОКАНЦЕРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА

На сегодняшний день совершенно иное звучание приобретает клиническое применение глифлозинов, ведь недавние исследования показали, что канаглифлозин демонстрирует противоканцерогенные эффекты [49, 50]. Еще O. Warburg в 1956 г. было установлено, что опухоли увеличивают потребность в глюкозе для синтеза АТФ путем аэробного гликолиза, что необходимо для выживания и пролиферации опухолевым клеткам [51]. Таким образом,

нацеливание на фермент, который чрезмерно активируется только в раковых клетках, но не в соответствующей нормальной ткани, может быть селективной терапевтической стратегией. Так, C. Scafoglio et al. в 2018 г. было установлено, что НГЛТ-1 и НГЛТ-2 экспрессируются в опухолевых клетках поджелудочной и предстательной желез. Авторами была продемонстрирована онкопротективная способность канаглифлозина при раке поджелудочной и предстательной желез *in vitro* и *in vivo*, потенциально путем ингибирования SGLT2-опосредованного поглощения глюкозы [52]. Переносчики глюкозы, натрий-глюкозный котранспортер 2 (SGLT2) и глюкозный транспортер 1 (GLUT1), высоко экспрессируются в ГЦК и функционально способствуют онкогенности. D. Du et al. в 2022 г. было показано, что канаглифлозин оказывает ингибирующее действие на поглощение глюкозы НГЛТ-экспрессирующими клетками НСС Huh7 и HepG2 (человеческие клеточные линии ГЦК), но не первичными гепатоцитами человека. Также было показано, что канаглифлозин ингибирует пролиферацию клеток и рост подкожных опухолей ксенотрансплантата в клетках НСС Huh7 и HepG2, облегчает апоптоз опухолевых клеток. Дополнительным противоопухолевым эффектом канаглифлозина было продемонстрировано ингибирующее действие на эктопическое накопление жира в печени и подавление соотношения «окисленный/восстановленный глутатион», что способствовало снижению окислительного стресса в жировой ткани [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы НГЛТ-2 с их широким потенциалом плейотропного действия на сегодняшний день раскрывают перед клиницистами и исследователями новые горизонты для лечения НАЖБП независимо от коморбидного сосуществования СД. В дополнение к снижению веса гепатопротективное влияние НГЛТ-2, вероятно, опосредуется, кроме того, через регуляцию окислительного стресса, стресса эндоплазматического ретикулума, влияние на интрапеченочное воспаление, аутофагию и апоптоз, как показали эксперименты *in vitro*, *in vivo* и некоторые клинические исследования.

Однако основной проблемой в верификации предполагаемых положительных терапевтических эффектов является нехватка качественных рандомизированных клинических исследований достаточной продолжительности с парными данными биопсии печени, которые являются «золотым стандартом» в вопросе о постановке диагноза НАЖБП и суждении о динамике ее разрешения. 

Поступила / Received 01.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2022

Принята в печать / Accepted 25.08.2022

Список литературы / References

1. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;(2):216–253. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.

1. Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V. et al. National consensus for physicians on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and its major comorbid conditions. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2022;(2):216–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.

2. Jichitu A., Bungau S., Stanescu A.M.A., Vesa C.M., Toma M.M., Bustea C. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics (Base)*. 2021;11(4):689. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040689>.
3. Li X., Jiao Y., Xing Y., Gao P. Diabetes Mellitus and Risk of Hepatic Fibrosis/Cirrhosis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:5308308. <https://doi.org/10.1155/2019/5308308>.
4. Nakahara T., Hyogo H., Yoneda M., Sumida Y., Eguchi Y., Fujii H. et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients. *J Gastroenterol*. 2014;49(11):1477–1484. <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0911-1>.
5. Trombetta M., Spiazzi G., Zoppini G., Muggeo M. Review article: Type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(2 Suppl.):24–27. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02590.x>.
6. Mantovani A., Scorletti E., Mosca A., Alisi A., Byrne C.D., Targher G. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;111S:154170. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154170>.
7. Targher G., Lonardo A., 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>.
8. Machado M., Marques-Vidal P., Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*. 2006;45(4):600–606. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.06.013>.
9. Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L., Paik J.M., Srishord M., Fukui N. et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793–801. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021>.
10. Masarone M., Rosato V., Aglitti A., Bucci T., Caruso R., Salvatore T. et al. Liver biopsy in type 2 diabetes mellitus: Steatohepatitis represents the sole feature of liver damage. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0178473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178473>.
11. Taylor R. Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause. *Diabetologia*. 2008;51(10):1781–1789. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1116-7>.
12. Defronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>.
13. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038–1048. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>.
14. Eslam M., Sanyal A.J., George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999–2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>.
15. Younossi Z.M., Corey K.E., Lim J.K. AGA Clinical Practice Update on Lifestyle Modification Using Diet and Exercise to Achieve Weight Loss in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;160(3):912–918. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.051>.
16. Finer N. Weight loss interventions and nonalcoholic fatty liver disease: Optimizing liver outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(Suppl. 2):44–54. <https://doi.org/10.1111/dom.14569>.
17. Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Кузина И.А. Влияние ипраглифлозина на компоненты метаболического синдрома и неалкогольную жировую болезнь печени. *Медицинский совет*. 2021;12(12):305–310. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-305-310>.
18. Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Кузина И.А. Effect of ipragliflozin on components of the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;12(12):305–310. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-305-310>.
19. Моргунов Л.Ю., Мамедгусейнов Х.С. Новые возможности коррекции сахарного диабета 2-го типа у пациентов с заболеваниями печени. *Лечащий врач*. 2021;12(2):26–32. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.12.004>.
20. Morgunov L.Yu., Mamedguseynov Kh.S. New opportunities for the correction of type 2 diabetes mellitus in patients with liver diseases. *Lechaschi Vrach*. 2021;12(2):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.12.004>.
21. Vallon V., Thomson S.C. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):317–336. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0256-y>.
22. Simes B.C., MacGregor G.G. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Clinician's Guide. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:2125–2136. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S212005>.
23. Yu A.S., Hirayama B.A., Timbol G., Liu J., Basarah E., Kepe V. et al. Functional expression of SGLTs in rat brain. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;299(6):C1277–1284. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00296.2010>.
24. Fonseca-Correa J.I., Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:777861. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.777861>.
25. Yanai H., Hakoshima M., Adachi H., Katsuyama H. Multi-Organ Protective Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4416. <https://doi.org/10.3390/ijms22094416>.
26. Амосова М.В., Фадеев В.В. Эмпаглифлозин – новые показания к применению – поворотный момент в лечении сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет*. 2017;3(5):38–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-3-38-43>.
27. Amosova M.V., Fadeev V.V. Empagliflozin – new indications for use – a turning point in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;3(5):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-3-38-43>.
28. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации*. М.; 2021. 222 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
29. Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. (eds.). *Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus: clinical recommendations*. Moscow; 2021. 228 p. (In Russ.) Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
30. Komiya C., Tsuchiya K., Shiba K., Miyachi Y., Furuze 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>.
31. Petit-da-Silva T. I., Souza-Mello V., Barbosa-da-Silva S. Empagliflozin mitigates NAFLD in high-fat-fed mice by alleviating insulin resistance, lipogenesis and ER stress. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;498:110539. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110539>.
32. Androutsakos T., Nasiri-Ansari N., Bakasis A.D., Kyrou I., Efstathopoulos E., Kassi E. SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: Expanding Their Role beyond Diabetes and Cardioprotection. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3107. <https://doi.org/10.3390/ijms23063107>.
33. Hüttl M., Markova I., Miklankova D., Zapletalova I., Poruba M., Haluzik M. et al. In a Prediabetic Model, Empagliflozin Improves Hepatic Lipid Metabolism Independently of Obesity and before Onset of Hyperglycemia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11513. <https://doi.org/10.3390/ijms222111513>.
34. Seko Y., Nishikawa T., Umehara A., Yamaguchi K., Moriguchi M., Yasui K. et al. Efficacy and safety of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis classified as stage 1-3 fibrosis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:835–843. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S184767>.
35. Wang D., Luo Y., Wang X., Orlicky D.J., Myakala K., Yang P., Levi M. The Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Dapagliflozin Prevents Renal and Liver Disease in Western Diet Induced Obesity Mice. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):137. <https://doi.org/10.3390/ijms19010137>.
36. Li B., Wang Y., Ye Z., Yang H., Cui X., Wang Z., Liu L. Effects of Canagliflozin on Fatty Liver Indexes in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pharm Pharm Sci*. 2018;21(1):222–235. <https://doi.org/10.18433/jpps29831>.
37. Gallo S., Calle R.A., Terra S.G., Pong A., Tarasenko L., Raji A. Effects of Ertugliflozin on Liver Enzymes in Patients with Type 2 Diabetes: A Post-Hoc Pooled Analysis of Phase 3 Trials. *Diabetes Ther*. 2020;11(8):1849–1860. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00867-1>.
38. Arase Y., Shiraishi K., Anzai K., Sato H., Teramura E., Tsuruya K. et al. Effect of Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Liver Fat Mass and Body Composition in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Drug Investig*. 2019;39(7):631–641. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00785-6>.
39. Eriksson J.W., Lundkvist P., Jansson P.A., Johansson L., Kvarnström M., Moris L. et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2018;61(9):1923–1934. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4675-2>.
40. Kashiwagi A., Takahashi H., Ishikawa H., Yoshida S., Kazuta K., Utsuno A. 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>.
41. Kashiwagi A., Sakatani T., Nakamura I., Akiyama N., Kazuta K., Ueyama E. et al. Improved cardiometabolic risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes treated with ipragliflozin: a pooled analysis of six randomized, placebo-controlled trials. *Endocr J*. 2018;65(7):693–705. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0491>.
42. Honda Y., Imajo K., Kato T., Kessoku T., Ogawa Y., Tomeno 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>.

39. Tobita H., Sato S., Miyake T., Ishihara S., Kinoshita Y. Effects of Dapagliflozin on Body Composition and Liver Tests in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis Associated with Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective, Open-label, Uncontrolled Study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2017;87:13–19. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2017.07.002>.
40. Tabuchi H., Maegawa H., Tobe K., Nakamura I., Uno S. Effect of ipragliflozin on liver function in Japanese type 2 diabetes mellitus patients: a subgroup analysis of the STELLA-LONG TERM study (3-month interim results). *Endocr J.* 2019;66(1):31–41. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0217>.
41. Ohta A., Kato H., Ishii S., Sasaki Y., Nakamura Y., Nakagawa T. et al. Ipragliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces intrahepatic lipid content and abdominal visceral fat volume in patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(14):1433–1438. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1363888>.
42. 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>.
43. Nishimiya N., Tajima K., Imajo K., Kameda A., Yoshida E., Togashi Y. et al. Effects of Canagliflozin on Hepatic Steatosis, Visceral Fat and Skeletal Muscle among Patients with Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Intern Med.* 2021;60(21):3391–3399. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7134-21>.
44. Pokharel A., Kc S., Thapa P., Karki N., Shrestha R., Jaishi B., Paudel M.S. The Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus.* 2021;13(7):e16687. <https://doi.org/10.7759/cureus.16687>.
45. Lai L.L., Vethakkan S.R., Nik Mustapha N.R., Mahadeva S., Chan W.K. Empagliflozin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dig Dis Sci.* 2020;65(2):623–631. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-5477-1>.
46. Akuta N., Watanabe C., Kawamura Y., Arase Y., Saitoh S., Fujiyama S. et al. Effects of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus: Preliminary prospective study based on serial liver biopsies. *Hepatol Commun.* 2017;1(1):46–52. <https://doi.org/10.1002/hep4.1019>.
47. Yabiku K., Nakamoto K., Tsubakimoto M. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition on Glucose Metabolism, Liver Function, Ascites, and Hemodynamics in a Mouse Model of Nonalcoholic Steatohepatitis and Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2020;2020:1682904. <https://doi.org/10.1155/2020/1682904>.
48. Ribeiro Dos Santos L., Baer Filho R. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease with dapagliflozin in non-diabetic patients. *Metabol Open.* 2020;5:100028. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2020.100028>.
49. Shiba K., Tsuchiya K., Komiya C., Miyachi Y., Mori K., Shimazu N. et al. Canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, attenuates the development of hepatocellular carcinoma in a mouse model of human NASH. *Sci Rep.* 2018;8(1):2362. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19658-7>.
50. Jojima T., Wakamatsu S., Kase M., Iijima T., Maejima Y., Shimomura K. et al. The SGLT2 Inhibitor Canagliflozin Prevents Carcinogenesis in a Mouse Model of Diabetes and Non-Alcoholic Steatohepatitis-Related Hepatocarcinogenesis: Association with SGLT2 Expression in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5237. <https://doi.org/10.3390/ijms20205237>.
51. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science.* 1956;123(3191):309–314. <https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309>.
52. Scafoglio C., Hirayama B.A., Kepe V., Liu J., Ghezzi C., Satyamurthy N. et al. Functional expression of sodium-glucose transporters in cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(30):E4111–1119. <https://doi.org/10.1073/pnas.1511698112>.
53. Du D., Liu C., Qin M., Zhang X., Xi T., Yuan S. et al. Metabolic dysregulation and emerging therapeutical targets for hepatocellular carcinoma. *Acta Pharm Sin B.* 2022;12(2):558–580. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.09.019>.

Информация об авторах:

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotoval@mail.ru

Кульмаметова Диана Салимжановна, врач-эндокринолог, Областная больница №3; 626150, Россия, Тобольск, микрорайон 3б, д. 24; d.kulmametova@mail.ru

Федорова Алена Игоревна, врач-эндокринолог, Клиническая больница «РЖД-Медицина»; 625049, Россия, Тюмень, ул. Магнитогорская, д. 8; fai140996@mail.ru

Душина Татьяна Сергеевна, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; dr.dushina@mail.ru

Макарова Ольга Борисовна, к.м.н., доцент, доцент курса эндокринологии кафедры терапии Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; dr.makarova@yahoo.com

Information about the authors:

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology course of the Department of Therapy of the Institute of Continuous Professional Development, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotoval@mail.ru

Diana S. Kulmametova, Endocrinologist, Regional Hospital No. 3; 24, 3b Microdistrict, Tobolsk, 626150, Russia; d.kulmametova@mail.ru

Alena I. Fedorova, Endocrinologist, Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 8, Magnitogorskaya St., Tyumen, 625049, Russia; fai140996@mail.ru

Tatyana S. Dushina, Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Resuscitation with the course Clinical and Laboratory Diagnostics of the Institute of Continuous Professional Development, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.dushina@mail.ru

Olga B. Makarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the course of Endocrinology of the Department of Therapy of the Institute of Continuous Professional Development, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.makarova@yahoo.com