



Агабабян И.Р. ✉, Джаббарова Н.М.

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Возможности применения ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в комплексном лечении неалкогольной жировой болезни печени: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: идеологическая концепция работы, редактирование статьи – Агабабян И.Р.; сбор и анализ источников литературы, написание текста – Джаббарова Н.М.

Подана: 27.05.2024

Принята: 19.08.2024

Контакты: irina.agababyan17@gmail.com

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) как один из факторов метаболического синдрома (МС) в настоящее время является наиболее распространенным заболеванием печени во всем мире. На сегодняшний день нет конкретной специфической медикаментозной терапии этого состояния, не разработана единая концепция лечения. В основном лечение направлено на терапию ведущих факторов риска. Первоначальное накопление триглицеридов в паренхиме печени при наличии воспалительных процессов, вызванных ожирением, митохондриальной дисфункции, липотоксичности, глюкозотоксичности и окислительного стресса может развиваться в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Основная цель состоит в том, чтобы определить факторы, способствующие этой эволюции, поскольку нелеченый НАСГ может прогрессировать от фиброза до цирроза и в конечном итоге осложниться гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Несколько групп препаратов прошли клинические испытания для использования в качестве специфической терапии НАЖБП; большинство из них препараты, используемые для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2), который является одним из основных факторов риска развития НАЖБП. Среди наиболее изученных агонисты PPAR-γ, так называемые тиазолидиндионы (пиоглитазон), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1Р), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4). На самом деле наиболее многообещающей категорией являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ2). Мы рассмотрим основные патогенетические механизмы, современные методы лечения НАЖБП, уделяя особое внимание использованию ингибиторов иНГКТ2.

Ключевые слова: стеатоз печени, НАЖБП, НАСГ, инсулинорезистентность, противодиабетические препараты, ингибитор иНГКТ2

Agababyan I. ✉, Jabbarova N.
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Opportunities for Using Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitor of Type 2 in Comprehensive Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: ideological concept of the work, editing – Agababyan I.; collection and analysis of literature sources, text writing – Jabbarova N.

Submitted: 27.05.2024

Accepted: 19.08.2024

Contacts: irina.agababyan17@gmail.com

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), as one of the factors of metabolic syndrome (MS), is currently the most common liver disease worldwide. Currently, no specific drug therapy for this condition has been developed; its treatment is based on the treatment of the main risk factors. The initial accumulation of triglycerides in the liver parenchyma, in the presence of inflammatory processes, mitochondrial dysfunction, lipotoxicity, glucose toxicity and oxidative stress, can progress into non-alcoholic steatohepatitis (NASH). The primary goal is to identify factors contributing to this evolution, as untreated NASH can progress from fibrosis to cirrhosis and ultimately be complicated by hepatocellular carcinoma (HCC). Several groups of drugs have undergone clinical trials for use as specific therapies for NAFLD; most of them are drugs used to treat type 2 diabetes mellitus (T2DM), which is one of the main NAFLD risk factors. Among the most studied of them are PPAR- γ agonists, the so-called thiazolidinediones (pioglitazone), glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1R), and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4). In fact, the most promising category is sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGCT2). We will consider the main pathogenetic mechanisms and modern methods of treating NAFLD, paying special attention to the use of SGLT2 inhibitors.

Keywords: hepatic steatosis, NAFLD, NASH, insulin resistance, antidiabetic drugs, SGLT2 inhibitor

■ ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени во всем мире. Согласно недавнему систематическому обзору и метаанализу, глобальная распространенность НАЖБП увеличилась с 25,3% в 1990–2006 гг. до 38,0% в 2016–2019 гг. [1]. Параллельно с этим неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), более активная форма НАЖБП, характеризующаяся наличием стеатоза печени, воспалением и раздуванием гепатоцитов, становится одной из ведущих причин цирроза, цирротических осложнений, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и смерти [2]. НАСГ также является

наиболее частым показанием к трансплантации печени как в Соединенных Штатах, так и в других странах мира [3–5].

Основные факторы риска развития заболевания связаны с состоянием инсулинорезистентности и, следовательно, с МС (висцеральное ожирение, СД2, дислипидемия, артериальная гипертензия), что является его фенотипическим выражением. Заболевания, характеризующие метаболический синдром, широко распространены не только у пациентов с НАЖБП – наличие одного или нескольких из этих состояний увеличивает риск развития самой НАЖБП [5, 7].

Такая двунаправленная связь между НАЖБП и компонентами метаболического синдрома настолько прочно закреплена, что НАЖБП считается печеночным проявлением метаболического синдрома и обычно сосуществует с СД2, что является фактором риска его прогрессирования в фиброз, цирроз и рак [8, 9].

По данным гистологии печени, примерно у 37,3% пациентов с СД2 развивается НАСГ, а у 17% – прогрессирующий фиброз. Развитие неалкогольной жировой болезни печени, а отсюда резистентности к инсулину, далее сахарного диабета 2-го типа у пациентов с ожирением имеет большое значение при выборе тактики лечения, его длительности и возможных неоднозначных исходах в прогрессировании НАЖБП. Снижение массы тела связано со значительным улучшением показателей стеатоза, НАСГ и фиброза у лиц с НАЖБП, а также является высокоэффективным средством профилактики начала СД2 у лиц с высоким риском [6].

■ ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ДИЕТА

Одним из основных направлений терапии НАЖБП является изменение образа жизни в виде регулярных физических упражнений и малокалорийной диеты для снижения веса [6]. Среди диет наиболее доступной и часто применяемой для снижения массы тела, уровня глюкозы в крови, инсулинорезистентности является средиземноморская диета (СД), диета с низким содержанием насыщенных жиров и животных белков, богатая антиоксидантами и клетчаткой и с адекватным соотношением омега-6 и омега-3 жирными кислотами [10]. Основу средиземноморской диеты составляют полифенолы, витамины и другие соединения, обладающие противовоспалительным и антиоксидантным действием. В частности, полифенолы имеют различную гепатозащитную активность. Они делятся на флавоноидные и нефлавоноидные полифенолы [10, 11]. Помимо влияния на вкус и цвет определенных продуктов (например, фруктов и овощей), флавоноиды обладают противовоспалительным и антиоксидантным действием [11, 12]. Один из нефлавоноидов – ресвератрол выполняет гепатопротекторную функцию, воздействуя на микроциркуляцию, агрегацию тромбоцитов и систему свертывания крови [13].

В исследовании, где участвовал 261 пациент с подтвержденной биопсией НАСГ (66% с предиабетом или СД 2-го типа и 100% с избыточной массой тела или ожирением), оценивали влияние потери массы тела с помощью диеты и физических упражнений в течение 52 недель на гистологические признаки НАЖБП. К концу исследования 30% пациентов потеряли >5% веса, из них 25% достигли разрешения НАСГ, у 47% снизились показатели активности НАЖБП и у 19% происходила регрессия фиброза печени. У большинства пациентов, потерявших от 5 до 6,9% веса, отмечалось снижение степени стеатоза печени (65%). У большинства пациентов, потерявших от 7 до 9,9% веса, наблюдалось разрешение НАСГ (64%), а у всех пациентов, потерявших

>10% веса, отмечалось снижение степени НАСГ (до 90%), у 45% – регресс фиброза. В общей группе наиболее высокие показатели снижения НАСГ, разрешения НАСГ и регресса фиброза были у пациентов с потерей массы тела >10% [14].

В 2 других исследованиях диета и физические упражнения, проводимые в течение 12 и 26 недель, по сравнению только с физическими упражнениями, приводили к значительному снижению веса и улучшению НАЖБП и НАСГ при биопсии печени [15, 16].

Тем не менее диета и режим физических нагрузок как методы снижения веса, а отсюда и уровня воспаления при НАСГ имеют ряд недостатков. Их реализация может быть затруднена из-за трудоемкости, отсутствия мотивации и отказа от длительного соблюдения гипокалорийной диеты. Поэтому в настоящее время ведутся исследования, нацеленные на разработку медикаментозного лечения НАЖБП.

■ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НАЖБП

На сегодняшний день нет определенных стандартов медикаментозного лечения НАЖБП, так как ни одно фармакологическое средство не было одобрено регулирующими органами для лечения НАЖБП/НАСГ. Все эти вопросы в настоящее время остаются открытыми и требуют дальнейшей разработки.

В нескольких исследованиях были рассмотрены возможности витамина Е для лечения НАЖБП. Витамин Е у пациентов без сахарного диабета 2-го типа был рекомендован, так как в некоторых исследованиях его применение было связано с улучшением НАСГ, снижением уровней АЛТ и АСТ. Тем не менее существуют некоторые опасения по поводу безопасности в отношении длительного использования витамина Е. Несмотря на то, что надежных данных недостаточно для окончательного ответа, было высказано предположение, что использование витамина Е увеличивает риск инсульта [11], а препарат класса тиазолидиндионов – пиоглитазон может привести к увеличению веса, отекам, остеопорозу и сердечной недостаточности [12, 13].

В то же время новые противодиабетические средства, в частности агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1 Ra), ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ2) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), были недавно внедрены для лечения НАЖБП у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и без диабета и дали интересные и многообещающие результаты. Большинство исследований были оценены неинвазивными методами УЗИ печени и лишь немногие с помощью биопсии печени (см. таблицу). Мы рассмотрели некоторые из этих препаратов.

ГПП-1 является гормоном, продуцируемым L-клетками кишечника благодаря присутствию питательных веществ и оказывает свое основное действие, стимулируя глюкозозависимое высвобождение инсулина из островков поджелудочной железы [17], также замедляет опорожнение желудка [18], ингибирует высвобождение глюкагона после еды и снижает количество потребляемой пищи за счет уменьшения аппетита. ГПП-1 и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) (оба инкретины) расщепляются ферментом ДПП-4 [19]. Поэтому ингибиторы ДПП-4 оказывают свое действие через инкретины. С другой стороны, иНГЛТ2 функционирует через новый механизм уменьшения реабсорбции глюкозы в почечных канальцах, вызывая снижение уровня глюкозы в крови без стимуляции высвобождения инсулина [20]. Эти препараты обладают эффективным гликемическим контролем без риска гипогликемии.

Фармакологические эффекты наиболее часто применяемых противодиабетических препаратов при НАЖБП
Pharmacological effects of the most commonly used antidiabetic drugs in NAFLD

Противодиабетические препараты	Молекулярный механизм	Изменение веса	Влияние на НАЖБП
Тиазолидиндионы	Активация PPAR-γ и PPAR-α-IR при реверсии жировой ткани, печени и скелетной мускулатуры. Улучшение метаболизма глюкозы и липидов. Снижение HbA1c. Повышение уровня адипонектина в плазме	Прибавка в весе 3–5%	Пиоглитазон: – разрешение НАСГ у 47% без СД2 и у 60% при СД2-АЛТ и снижении АСТ; – профилактика прогрессирования фиброза. Росиглитазон: – не влияет на липотоксичность; – снижение АЛТ и АСТ; – отсутствие эффектов гистологии печени
Агонисты ГПП-1 рецепторов	Глюкозозависимое высвобождение инсулина из островков поджелудочной железы. Снижение времени опорожнения желудка. Ингибирование высвобождения глюкагона после еды. Снижение количества потребляемой пищи. Снижение HbA1c	Лираглутид: потеря веса ~8% (3 мг/сут) Семаглутид: потеря веса ~14,9% (2,4 мг/нед.)	Лираглутид и семаглутид (агонисты ГПП-1R, ассоциированные с гистологической эффективностью): – разрешение НАСГ; – профилактика прогрессирования фиброза; – снижение АЛТ и АСТ
Ингибитор DPP-4	Ингибирование DPP-4. Повышение эффекта инкретинов ГПП-1 и постпрандиальное снижение уровня глюкозы. Умеренное снижение HbA1c	Нейтральный	Ситаглиптин: – самый проверенный DPP-4 ингибитор; – умеренное снижение печеночных липидов; – непостоянное снижение АЛТ; – нет четких эффектов гистологии печени
Ингибиторы НГЛТ2	Снижение реабсорбции глюкозы в почечных канальцах без стимуляции высвобождения инсулина. Снижение HbA1c	Потеря веса ~3–5%	Канаглифлозин и дапаглифлозин: – снижение АЛТ и АСТ; – снижение ВПТГ с помощью неинвазивных процедур; – влияние на гистологию печени. Ипраглифлозин: – значительное улучшение фиброза и НАСГ при биопсии печени

Примечание: PPAR-γ – гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом; ВПТГ – внутрипеченочные триглицериды.

Все эти препараты, в первую очередь противодиабетические, имеют сопоставимый эффект в виде улучшения результатов гистологии печени у пациентов с НАЖБП. В недавнем ретроспективном исследовании с участием 637 пациентов с сахарным диабетом и НАЖБП 472 получали иДПП-4 в течение 12 месяцев, агонисты рецептора ГПП-1 или иНГЛТ-2 в течение 12 месяцев, а 165 пациентов получали другие активные противодиабетические препараты в качестве контрольной группы. Уровни ИМТ, HbA1c и аминотрансфераз в сыворотке крови значительно снизились в группах, получавших агонисты рецептора ГПП-1 и иНГЛТ2, по сравнению с контрольной группой

иДПП-4. Жировой печеночный индекс и индекс фиброза (FIB-4) были снижены только на агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибитор НГКТ2. Сдвиг значений FIB-4 в сторону снижения прогрессирования фиброза сохранялся после прекращения применения препаратов [21].

В связи с этим мы подробно рассмотрели и проанализировали исследования, где оценивалась эффективность ингибиторов НГЛТ2 при лечении НАЖБП. Ингибиторы SGLT2 были разработаны для лечения СД2, при этом несколько исследований показали, что введение ингибиторов SGLT2 имеет доказанную эффективность с точки зрения снижения уровня АЛТ в плазме, массы тела, а также артериального давления и снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), они снижают риск сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, которые являются факторами, препятствующими прогрессированию НАСГ. Кроме того, уменьшая жировую массу, ингибиторы SGLT2 предотвращают высвобождение воспалительных цитокинов адипоцитами, тем самым уменьшая воспалительный эффект, который является одной из основных причин прогрессирования НАСГ [22].

В 2018 г. рандомизированное контролируемое клиническое исследование (исследование E-LIFT), проведенное в Индии с участием 50 пациентов с СД2 и НАЖБП, показало, что добавление 10 мг эмпаглифлозина к стандартной терапии СД2 в течение 20 недель привело к значительному снижению (с 16,2 на 11,3%) уровня жира в печени в конце лечения по данным МРТ и снижению уровня АЛТ в сыворотке [23].

Другое исследование, проведенное Kahl и соавт. (2020) у пациентов с СД2, 80% с НАЖБП, при сравнении суточной дозы 25 мг эмпаглифлозина с плацебо продемонстрировало значительное снижение содержания КПЗУ в печени с помощью магнитно-резонансной спектроскопии [24]. КПЗУ – контролируемый параметр затухания ультразвука – это неинвазивный метод, базирующийся на технологии эластографии на основе контролируемой вибрации, встроенной в фиброскан.

Кроме того, Shimizu et al. (2019) провели 24-недельное открытое контролируемое клиническое исследование с участием 57 пациентов с СД2 и НАЖБП в рандомизированных группах дапаглифлозина (5 мг/сут) (n=33) и контрольной группе без дапаглифлозина (n=24). Стеатоз и фиброз печени оценивали с помощью фиброэластографии для измерения КПЗУ и жесткости печени соответственно. Это исследование продемонстрировало значительное снижение КПЗУ в группе дапаглифлозина, а также снижение жесткости печени [25].

Ito et al. (2017) сравнивали 50 мг ипраглифлозина с пиоглитазоном в дополнение к стандартной терапии, имея в качестве основного результата изменение соотношения печени к селезенке (отношение L/S) по данным компьютерной томографии на 24-й неделе лечения по сравнению с исходным уровнем. В этом исследовании наблюдалось снижение степени стеатоза печени, оцениваемого по соотношению L/S, снижению уровня аминотрансфераз в сыворотке и благотворному влиянию на гликемические параметры. По сравнению с пиоглитазоном наблюдалось значительное снижение массы тела и висцерального жира [26].

Исследование Ohki (2016) доказало эффективность ипраглифлозина в группе пациентов, не отвечающих на терапию инкретином и иДПП4, в улучшении гликемического контроля, снижении массы тела и уровней трансаминаз [27].

В 2020 г. исследователи из Кореи Han et al. провели исследование, сравнивающее эффекты 50 мг ипраглифлозина у пациентов с СД2 и НАЖБП, которые уже получали

пиоглитазон и метформин, по сравнению с пациентами, получавшими только пиоглитазон и метформин. Результаты оценивались по индексу стеатоза печени и шкале жировой ткани печени при НАЖБП со значительным снижением у пациентов, получавших ингибиторы SGLT2, хотя эта разница между 2 группами не была продемонстрирована для КПЗУ [28].

В проспективном исследовании 9 пациентов с НАЖБП, осложненной СД2, получали лечение канаглифлозином в дозе 100 мг в день в течение 24 недель и оценивались по гистологии печени исходно и через 24 недели после начала терапии. Основной первичной конечной точкой было гистологическое улучшение, определяемое как снижение показателя активности НАЖБП на 1 балл или более без ухудшения стадии фиброза. У всех 9 пациентов достигнуто гистологическое улучшение. У 6 пациентов наблюдалась резистентность к инсулину, а еще у 3 пациентов – частичное улучшение функции секреции инсулина [29].

У пациентов с СД2 с НАЖБП Inoue et al. в 2019 г. оценили влияние канаглифлозина в дозе 100 мг 1 раз в день в течение 1 года на серологические маркеры, общее состояние организма. Состав тела определяется с помощью анализа биоэлектрического импеданса, а жир печени – с помощью МРТ. Значительное снижение массы тела и жировой массы было показано через 6 и 12 месяцев без значительного снижения мышечной массы. Фракция печеночного жира была снижена по сравнению с исходным уровнем (от $17,6 \pm 7,5\%$ до $12,0 \pm 4,6\%$ через 6 месяцев и $12,1 \pm 6,1\%$ через 12 месяцев), в то время как сывороточные ферменты печени и концентрация коллагена IV типа улучшились. От исходного уровня гликированного гемоглобина HbA1c $8,7 \pm 1,4\%$ канаглифлозин значительно снижал HbA1c через 6 и 12 месяцев до $7,3 \pm 0,6\%$ и $7,70,7\%$ соответственно ($p < 0,0005$ и $p < 0,01$) [30].

Дальнейшее исследование, проведенное Nishimiya и et al. (2021), оценило эффективность канаглифлозина в дозе 100 мг 1 раз в сутки в группе из 10 пациентов с СД2 и НАЖБП в дополнение к проводимой терапии. Степень стеатоза оценивали с использованием 3 различных методов визуализации: МРТ, компьютерной томографии (КТ) и фиброэластографии. Оценивали биогуморальные параметры гликемической, липидной и печеночной функции. Шестимесячное исследование подтвердило эффективность канаглифлозина в улучшении НАСГ, резистентности к инсулину, уменьшении жировой ткани и воспаления [31]. Также Гутам и соавт. оценили роль канаглифлозина в дозе 100 мг/сут в снижении массы тела, гликированного гемоглобина и улучшении показателей функции печени [32]. Sumida с соавт. (испытание LEAD) и Shibuya с соавт. в своих исследованиях продемонстрировали, что применение лузеоглифлозина в дозе 2,5 мг/день у пациентов с СД2 и НАЖБП приводило к улучшению ряда параметров, связанных с метаболизмом и функцией печени, а также к снижению содержания жира [33, 34].

В 2017 г. Сесо и соавт. опубликовали ретроспективное исследование для оценки эффективности иНГЛТ2 в группе пациентов с гистологически доказанной НАЖБП и СД2, получавших лечение в течение 24 недель. В общей сложности 24 пациента получали иНГЛТ2 (канаглифлозин 100 мг/день или ипраглифлозин 50 мг/день). При этом 21 пациент лечился ДПП4-И (ситаглиптин 100 мг/сут). Кроме того, в этом ретроспективном исследовании авторы рекомендуют использование иНГЛТ2 у пациентов с СД2 и НАЖБП, демонстрируя значительное снижение веса и гликированного гемоглобина. Активность трансаминаз была одинаково снижена между 2 группами [35].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие и прогрессирование НАЖБП/НАСГ, нехватка, если не полное отсутствие, специфических методов лечения этого состояния требуют повышенного внимания к возможному применению препаратов, предназначенных для лечения СД2. Особый интерес в этом смысле представляют ингибиторы НГЛТ2, которые доказали свою эффективность в снижении содержания жира в печени, уровней АСТ/АЛТ и даже жесткости печени в некоторых исследованиях, что делает этот класс препаратов одним из наиболее многообещающих препаратов для лечения НАЖБП. Более того, большинство исследований, проведенных ранее, являются ретроспективными или включают небольшое количество пациентов. В настоящее время ведутся несколько многообещающих рандомизированных исследований, касающихся лечения НАЖБП/НЖСГ противодиабетическими препаратами, которые могут оказаться весьма эффективными в профилактике фиброза печени. Тогда можно будет с уверенностью предположить, что ингибиторы НГЛТ2 станут важным вариантом лечения для людей с НАЖБП или НАСГ. Учитывая различные механизмы воздействия каждого из классов противодиабетических препаратов, которые мы анализировали, можно рассмотреть комбинированную терапию тоже как привлекательный терапевтический вариант, не забывая о немедикаментозном лечении с использованием различных диет для лечения НАЖБП.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36626630; PMCID: PMC10026948
2. Huang D.Q., Singal A.G., Kono Y., Tan D.J.H., El-Serag H.B., Loomba R. Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause of liver cancer. *Cell metabolism*. 2022;34(7):969–977.e2. doi: 10.1016/j.cmet.2022.05.003
3. Younossi Z.M., Stepanova M., Ong J., Trimble G., Alqahtani S., Younossi I., Ahmed A., Racila A., Henry L. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2021;19(3):580–589.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.064
4. Ferrarese A., Battistella S., Germani G., Russo F.P., Senzolo M., Gambato M., Vitale A., Cillo U., Burra P. Nash Up, Virus Down: How the Waiting List Is Changing for Liver Transplantation: A Single Center Experience from Italy. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2022;58(2):290. doi: 10.3390/medicina58020290
5. Aghababayan I.R., Jabbarova N.M., Rofeev M.Sh., Nazarova Z.Sh., Pulatova K.S. Metabolic syndrome as one of the main factors in the development of arterial hypertension. *Dostizheniya nauki i obrazovaniya*. 2019;10(51):54–58. (in Russian)
6. Aghababayan I.R., Kim G.S. Role of statins in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Issues of science and education*. 2023;1(166):57–69. (in Russian)
7. Golabi P., Sayiner M., Fazel Y., Koenig A., Henry L., Younossi Z.M. Current complications and challenges in nonalcoholic steatohepatitis screening and diagnosis. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2016;10(1):63–71. doi: 10.1586/17474124.2016.1099433
8. Koehler E.M., Plompen E.P., Schouten J.N., Hansen B.E., Darwish Murad S., Taimr P., Leebeek F.W., Hofman A., Stricker B.H., Castera L., Janssen H.L. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2016;63(1):138–147. doi: 10.1002/hep.27981
9. Kwok R., Choi K.C., Wong G.L., Zhang Y., Chan H.L., Luk A.O., Shu S.S., Chan A.W., Yeung M.W., Chan J.C., Kong A.P., Wong V.W. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut*. 2016;65(8):1359–1368. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309265
10. Rubenova A.I., Khudayberdievich Z.S., Abduraimovich I.J., Mamasoliyeva D.N. Analysis of the effect of food stereotypes on disease in liver circuit disease. *Asian journal of pharmaceutical and biological research*. 2022;11(2).
11. Perumpail B.J., Li A.A., John N., Sallam S., Shah N.D., Kwong W., Cholankeril G., Kim D., Ahmed A. The Role of Vitamin E in the Treatment of NAFLD. *Diseases (Basel, Switzerland)*. 2018;6(4):86. doi: 10.3390/diseases6040086
12. Billington E.O., Grey A., Bolland M.J. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density and bone turnover: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2015;58(10):2238–2246. doi: 10.1007/s00125-015-3660-2
13. Liao H.W., Saver J.L., Wu Y.L., Chen T.H., Lee M., Ovbiagele B. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2017;7(1):e013927. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013927
14. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L., Friedman S.L., Diago M., Romero-Gomez M. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367–e15. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005

15. Eckard C., Cole R., Lockwood J., Torres D.M., Williams C.D., Shaw J.C., Harrison S.A. Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2013;6(4):249–259. doi: 10.1177/1756283X13484078
16. Ueno T., Sugawara H., Sujaku K., Hashimoto O., Tsuji R., Tamaki S., Torimura T., Inuzuka S., Sata M., Tanikawa K. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *Journal of hepatology*. 1997;27(1):103–107. doi: 10.1016/s0168-8278(97)80287-5
17. Lee Y.S., Jun H.S. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism: clinical and experimental*. 2014;63(1):9–19. doi: 10.1016/j.metabol.2013.09.010
18. Koliaki C., Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2011;2(2):101–121. doi: 10.1007/s13300-011-0002-3
19. Ansari P., Choudhury S.T., Abdel-Wahab Y.H.A. Insulin Secretory Actions of Ethanol Extract of *Eucalyptus citridora* Leaf, including Plasma DPP-IV and GLP-1 Levels in High-Fat-Fed Rats, as Well as Characterization of Biologically Effective Phytoconstituents. *Metabolites*. 2022;12(8):757. doi: 10.3390/metabo12080757
20. Thomas M.C., Cherney D.Z.I. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018;61(10):2098–2107. doi: 10.1007/s00125-018-4669-0
21. Colosimo S., Ravaoli F., Petroni M. L., Brodosi L., Marchignoli F., Barbanti F.A., Sasdelli A.S., Marchesini G., Pironi L. Effects of antidiabetic agents on steatosis and fibrosis biomarkers in type 2 diabetes: A real-world data analysis. *Liver international*. 2021;41(4):731–742. doi: 10.1111/liv.14799
22. Dougherty J.A., Guirguis E., Thornby K.A. A Systematic Review of Newer Antidiabetic Agents in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The Annals of pharmacotherapy*. 2021;55(1):65–79. doi: 10.1177/1060028020935105
23. Kuchay M.S., Krishan S., Mishra S.K., Farooqui K.J., Singh M.K., Wasir J.S., Bansal B., Kaur P., Jevalikar G., Gill H.K., Choudhary N.S., Mithal A. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes care*. 2018;41(8):1801–1808. doi: 10.2337/dc18-0165
24. Kahl S., Gancheva S., Straßburger K., Herder C., Machann J., Katsuyama H., Kabisch S., Henkel E., Kopf S., Lagerpusch M., Kantartzis K., Kupriyanova Y., Markgraf D., van Gemert T., Knebel B., Wolkersdorfer M.F., Kuss O., Hwang J.H., Bornstein S.R., Kasperk C., Roden M. Empagliflozin Effectively Lowers Liver Fat Content in Well-Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Phase 4, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes care*. 2020;43(2):298–305. doi: 10.2337/dc19-0641
25. Shimizu M., Suzuki K., Kato K., Jojima T., Iijima T., Murohisa T., Iijima M., Takekawa H., Usui I., Hiraishi H., Aso Y. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2019;21(2):285–292. doi: 10.1111/dom.13520
26. Ito D., Shimizu S., Inoue K., Saito D., Yanagisawa M., Inukai K., Akiyama Y., Morimoto Y., Noda M., Shimada A. Comparison of Ipragliflozin and Pioglitazone Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, 24-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial. *Diabetes care*. 2017;40(10):1364–1372. doi: 10.2337/dc17-0518
27. Ohki T., Isogawa A., Toda N., Tagawa K. Effectiveness of Ipragliflozin, a Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitor, as a Second-line Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Do Not Respond to Incretin-Based Therapies Including Glucagon-like Peptide-1 Analogs and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Clinical drug investigation*. 2016;36(4):313–319. doi: 10.1007/s40261-016-0383-1
28. Han E., Lee Y.H., Lee B.W., Kang E.S., Cha B.S. Ipragliflozin Additively Ameliorates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Controlled with Metformin and Pioglitazone: A 24-Week Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(1):259. doi: 10.3390/jcm9010259
29. Akuta N., Kawamura Y., Watanabe C., Nishimura A., Okubo M., Mori Y., Fujiyama S., Sezaki H., Hosaka T., Kobayashi M., Kobayashi M., Saitoh S., Suzuki F., Suzuki Y., Arase Y., Ikeda K., Kumada H. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on histological features and glucose metabolism of non-alcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus. *Hepatology research*. 2019;49(5):531–539. doi: 10.1111/hepr.13304
30. Inoue M., Hayashi A., Taguchi T., Arai R., Sasaki S., Takano K., Inoue Y., Shichiri M. Effects of canagliflozin on body composition and hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of diabetes investigation*. 2019;10(4):1004–1011. doi: 10.1111/jdi.12980
31. Nishimiya N., Tajima K., Imajo K., Kameda A., Yoshida E., Togashi Y., Aoki K., Inoue T., Nakajima A., Utsunomiya D., Terauchi Y. Effects of Canagliflozin on Hepatic Steatosis, Visceral Fat and Skeletal Muscle among Patients with Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2021;60(21):3391–3399. doi: 10.2169/internalmedicine.7134-21
32. Gautam A., Agrawal P.K., Doneria J., Nigam A. Effects of Canagliflozin on Abnormal Liver Function Tests in Patients of Type 2 Diabetes with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2018;66(8):62–66.
33. Sumida Y., Murotani K., Saito M., Tamasawa A., Osonoi Y., Yoneda M., Osonoi T. Effect of luseogliflozin on hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: A prospective, single-arm trial (LEAD trial). *Hepatology research*. 2019;49(1):64–71. doi: 10.1111/hepr.13236
34. Shibuya T., Fushimi N., Kawai M., Yoshida Y., Hachiya H., Ito S., Kawai H., Ohashi N., Mori A. Luseogliflozin improves liver fat deposition compared to metformin in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: A prospective randomized controlled pilot study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2018;20(2):438–442. doi: 10.1111/dom.13061
35. Seko Y., Sumida Y., Tanaka S., Mori K., Taketani H., Ishiba H., Hara T., Okajima A., Umemura A., Nishikawa T., Yamaguchi K., Moriguchi M., Kanemasa K., Yasui K., Imai S., Shimada K., Itoh Y. Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on liver function tests in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatology research*. 2017;47(10):1072–1078. doi: 10.1111/hepr.12834