

Метаболічні ефекти емпагліфлозину

Кедик А. В., Куцин О. О.

<https://doi.org/10.57105-2415-7252-2022-5-04>

Резюме

Потенційно сприятливі метаболічні ефекти емпагліфлозину залишаються “в тіні” беззаперечних переваг препарату щодо кардіо- та ренопротекції. На сьогодні існує великий масив даних (метааналізи, систематичні огляди і окремі когортні дослідження з емпагліфлозином), які підтверджують сприятливий вплив цього препарату на різні обмінні процеси, що було систематизовано у даному науковому огляді. Наголошено на тому, що антигіперглікемічний ефект препарату не залежить від секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози та інсулінорезистентності, він проявляється лише в умовах глікозурії та лімітований розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації. Емпагліфлозин добре поєднується з усіма пероральними та парентеральними цукрознижуючими препаратами; комбінація з препаратами, що мають потенційний ризик гіпоглікемії (інсулін та препарати сульфанілсечовини), потребує редуції дози останніх. Довговічність емпагліфлозину дозволяє тривало утримувати досягнуті рівні глікованого гемоглобіну та відтерміновувати початок інсулінотерапії. Зниження ваги на фоні застосування препарату корегує показники артеріального тиску та інсулінорезистентність. В сукупності зі здатністю знижати рівень сечової кислоти та відтерміновувати призначення протиподагричних препаратів, можна вважати емпагліфлозин засобом, що має багатовекторний вплив на різні ланки метаболічного синдрому. Перспективними напрямками застосування препарату є зниження ризику нефролітіазу, стеатозу та уповільнення прогресування фіброзу печінки.

Ключові слова: інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу, емпагліфлозин, цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинні захворювання, нефропротекція, неалкогольна жирова хвороба печінки, гіперурикемія

Антигіперглікемічний ефект іНЗКТГ2

Інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2-го типу (іНЗКТГ2) є ефективним класом засобів для лікування гіперглікемії при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу, вони дозволяють досягти зниження глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) на 7–10 ммоль/моль (0,6–0,9 %) порівняно з плацебо [1]. Грунтуючись на інгібуванні реабсорбції глюкози з первинної сечі, цукрознижуючий ефект іНЗКТГ2 виникає лише в гіперглікемічному / глікозуричному стані та, порівня-

но з іншими гіпоглікемічними препаратами, їх ефект не залежить від функції β -клітин підшлункової залози, чутливості периферичних тканин до інсуліну; прийом іНЗКТГ2 не супроводжується ризиком гіпоглікемії, навіть у пацієнтів без діабету [2].

Антигіперглікемічна ефективність цих препаратів прогресивно знижується зі зниженням концентрації глюкози в крові, тому у пацієнтів з добре контрольованим діабетом спостерігається лише легка глікозурія. Призначення гліфлозинів особам без діабету з нормоглікемією супроводжується незначною екскрецією глюкози із сечею і незначним зниженням глікемії [3]. Гіпоглікемія при використанні іНЗКТГ2, принаймні у вигляді монотерапії, є рідкістю. Іншим фактором, що впливає на ступінь цукрознижувального ефекту, є розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ): чим вище рШКФ, тим більшою є абсолютна кількість глюкози, яка виділяється з сечею. І навпаки,

Кедик А. В., к. мед. н., асистент

Кафедра госпітальної терапії, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
<https://orcid.org/0000-0002-7021-9644>

Куцин О. О., к. мед. н., доцент

Кафедра госпітальної терапії, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
<https://orcid.org/0000-0001-7902-4598>

чим нижче рШКФ, тим менше глюкозурія. У середньому на 0,79 % відбувається зниження рівня HbA1c при нормальній функції нирок, на 0,3–0,4 % знижується рівень HbA1c при рШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м², а при зниженні рШКФ нижче 30 мл/хв/1,73 м² гіпоглікемічний ефект майже відсутній [4].

Застосування іНЗКТГ2 провокує зміну рівня гормонів, які залучені до метаболізму глюкози, можливо, компенсаторно у відповідь на посилення глюкозурії, що проявляється у вигляді зниження рівня інсуліну та підвищення рівня глюкагону в плазмі [3, 5]. Нещодавно повідомлялося про збільшення на фоні іНЗКТГ2 експресії гена пре-проглюкагону, впливаючи безпосередньо на α-клітини підшлункової залози [5].

Довговічність іНЗКТГ2

Довговічність цукрознижувального засобу — це здатність підтримувати контроль HbA1c з часом і відстрочувати необхідність інтенсифікації протидіабетичного лікування. Прогресуюча втрата функції β-клітин, що характеризує природний перебіг ЦД 2-го типу, є основним причинним фактором загрозливого погіршення глікемічного контролю.

Лише кілька досліджень оцінювали довговічність іНЗКТГ2. Деякі автори підраху-

вали, що час нейтральності HbA1c (тобто повернення рівня HbA1c до значень, які були на початку призначення препаратів) становив 6–8 років для канагліфлозину та повної дози емпагліфлозину; цей результат подібний до результату для максимальної дози розиглітазону та піоглітазону, але кращий, ніж для метформіну (5 років) та інгібіторів дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) і препаратів класу сульфонілсечовини (3–4 роки) [6]. Нещодавно опублікований аналітичний звіт дослідження EMPA-REG OUTCOME задокументував довговічність емпагліфлозину на основі помітно відстроченого часу до початку інсулінотерапії: імовірність нової ініціації інсулінотерапії через 4 роки терапії емпагліфлозином на 60 % нижче порівняно з плацебо. Важливим є швидке розходження кривих з помітними відмінностями уже через півроку та подальшим ще більш вираженим розходженням кривих протягом 4 років спостережень за порівнюваними групами (рис. 1) У цьому ж дослідженні зафіксовано раннє, але стійке зниження добової дози інсуліну у пацієнтів, які вже отримували його (рис. 2) [7].

Поліпшення функції β-клітин на фоні прийому іНЗКТГ2 та покращення чутливості периферичних тканин до дії інсуліну пояснює відстрочку / зменшення потреби в інсуліні. Ці ефекти, продемонстровані як

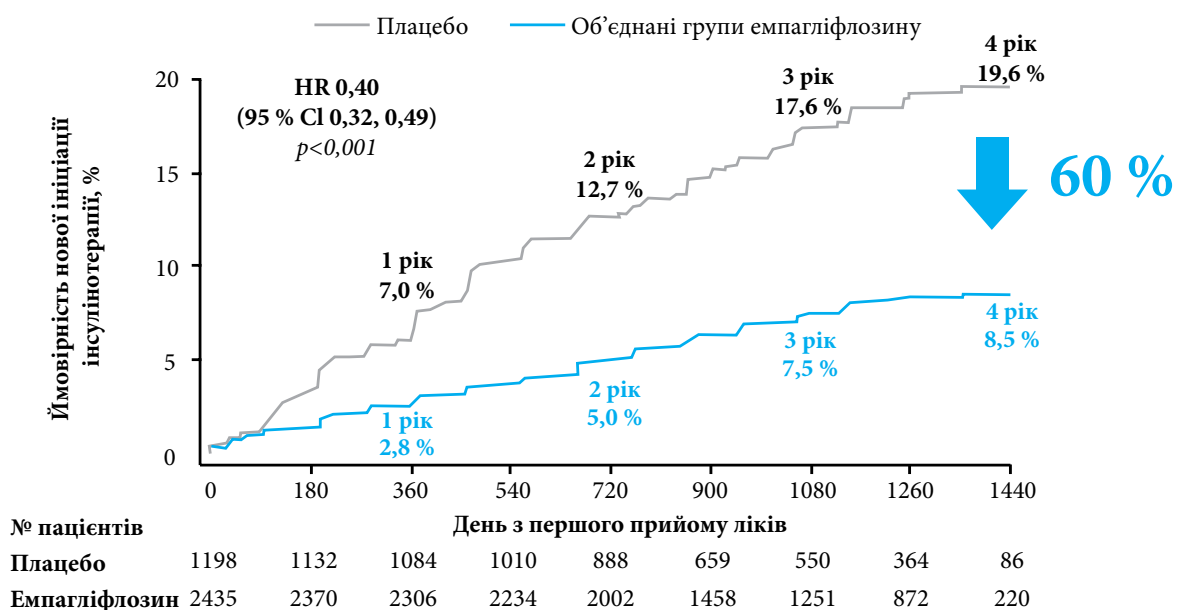


Рис. 1. Вплив емпагліфлозину на початок інсулінотерапії у інсулін-наївних пацієнтів

Примітка: n=3633.

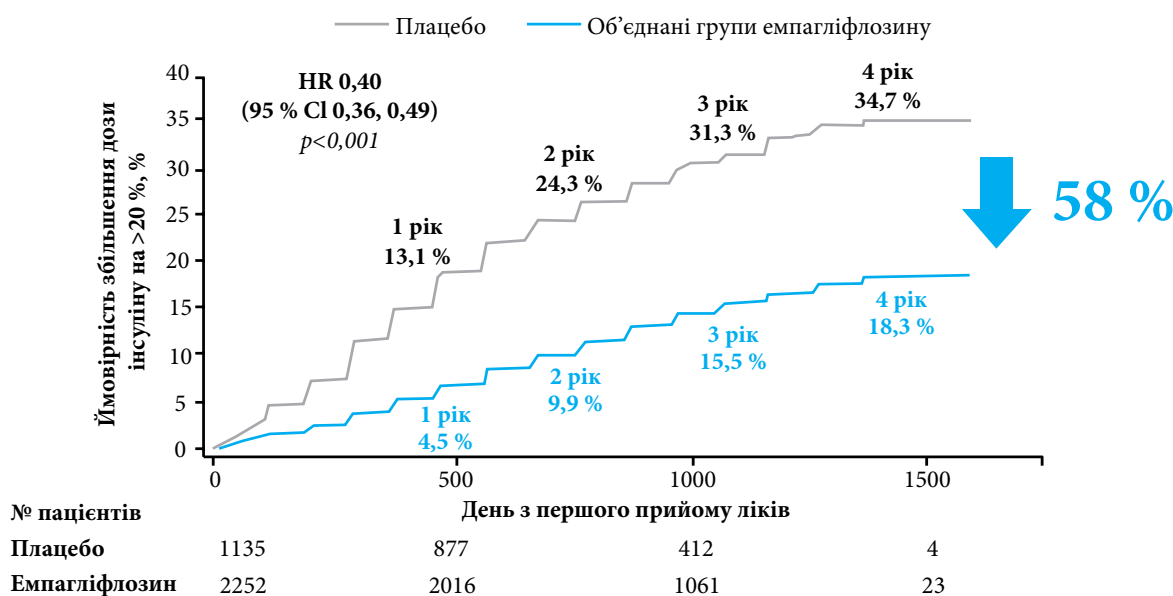


Рис. 2. Вплив емпагліфозину на загально-добову дозу інсуліну
Примітка: n=3633.

на експериментальних моделях, так і в дослідженнях у людській популяції, можуть бути результатом зниження глюкозотоксичності, зменшення маси тіла і жиру у печінці, зниження тканинного запалення, зміни продукції цитокінів адипоцитами, і збільшення проліферації β-клітин [8–10].

Комбінація іНЗКТГ2 з іншими антигіперглікемічними препаратами

Застосування іНЗКТГ2 у комбінації з іншими протидіабетичними препаратами було предметом вивчення у різноманітних дослідженнях. Застосування іНЗКТГ2 з агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) може запобігти зниженню рівня інсуліну та підвищенню рівня глюкагону в плазмі крові, викликане гліфлозинами, і призвести до більшого зниження рівня глюкози в циркулюючій крові та більшого зниження маси тіла [11]. За даними метааналізу рандомізованих клінічних досліджень (РКД), призначення максимальної дози арГПП-1 на додаток до іНЗКТГ2 порівняно з ізольованим використанням іНЗКТГ2 призвело до значимого зниження HbA1c на 0,91 %, маси тіла на 1,95 кг, систолічного артеріального тиску (САТ) на 3,64 мм рт.ст. Щоправда, платою за ці переваги є підвищення ризику будь-якої гіпоглікемії та шлунково-кишкових побічних явищ [12].

У систематичному огляді та метааналізі 14 РКД, що включали 4828 пацієнтів, які раніше не отримували лікування, або пацієнтів, які отримували лише метформін, комбінована терапія іНЗКТГ2 з інгібітором дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) значимо знизил HbA1c (-0,71 %), масу тіла (-2,05 кг) і САТ (-5,90 мм рт.ст.), проте підвищила загальний холестерин (ЗХС) на 3,24 %, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) на 6,15 % і холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на 2,55 % і ризик генітальних інфекцій порівняно з монотерапією іДПП-4 [13]. Крім того, було показано, що низькі дози іНЗКТГ2 можуть бути кращим вибором, коли потрібна комбінована терапія; така терапія асоціюється незначним, але значимим зниженням ваги та діастолічного АТ із меншим негативним впливом на показники ліпідограми (майже не спостерігається підвищення ЗХС та ХС ЛПНЩ). За результатами метааналізу з непрямим порівнянням використання іНЗКТГ2 дозволило досягти кращого контролю глікемії та більшого зниження ваги, ніж використання іДПП-4, без підвищення ризику гіпоглікемії у пацієнтів з ЦД 2-го типу, які на фоні застосування інсуліну не мали адекватного контролю глікемії [14].

Нещодавній огляд узагальнив переваги, отримані в результаті клінічних випробувань

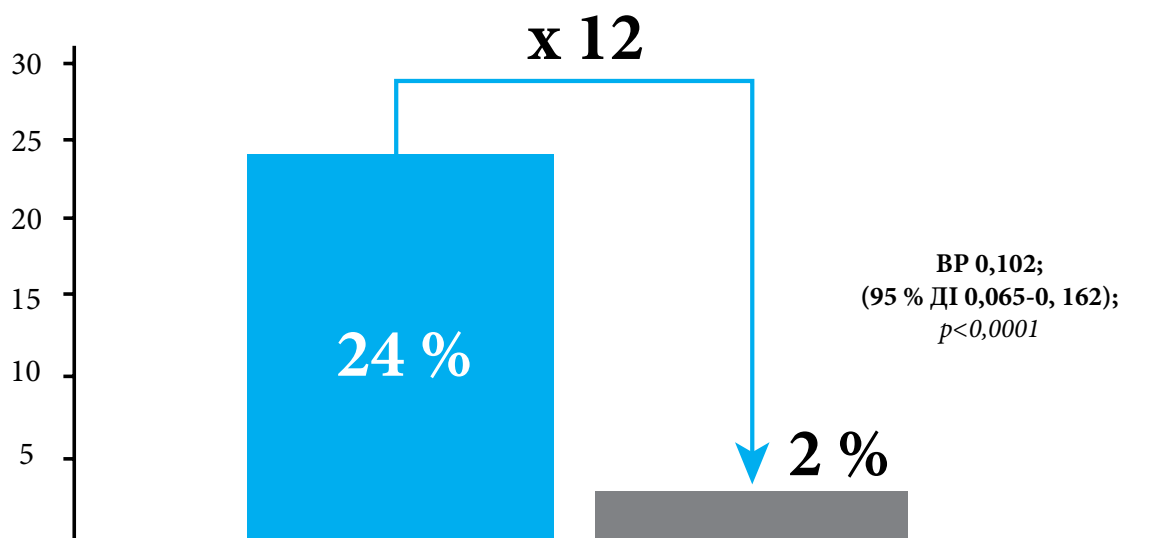


Рис. 3. Співставна ефективність емпагліфлозину та глімепіриду щодо впливу на HbA1c

Примітки: Синім — емпагліфлозин; сірим — глімепірид.

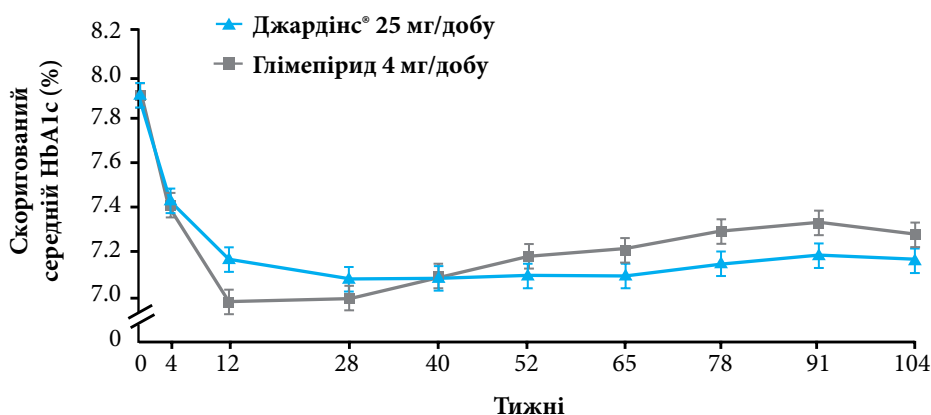
і метааналізу комбінованого використання іНЗКТГ2 та інсулінотерапії як схеми лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу. Порівняно з плацебо, іНЗКТГ2 на додаток до інсулінотерапії здатні значно знизити HbA1c, добову потребу в інсуліні та масу тіла. Іншими перевагами є покращення резистентності до інсуліну та функції β -клітин, а також зниження артеріального тиску та об'єму вісцерального жиру. На тлі цих бажаних ефектів підвищується ризик генітальних інфекцій, еуглікемічного діабетичного кетоацидозу і рівень гематокриту. Загалом, комбінована терапія є ефективним терапевтичним варіантом для інсулінотерапії ЦД 2-го типу за умови забезпечення ретельного моніторингу побічних явищ [15, 16].

Комбінована терапія іНЗКТГ2 з піоглітазоном може теоретично сприяти кільком перевагам. Діуретичний ефект гліфлозинів може зменшити затримку рідини, яка провокується піоглітазоном, особливо у пацієнтів із ризиком розвитку серцевої недостатності (СН). Накопичення жиру в організмі і збільшення ваги, що спостерігається при застосуванні тіазолідиндіону, також можуть бути ослаблені додаванням іНЗКТГ2 [17]. Відомо, що додавання іНЗКТГ2 до піоглітазону може покращити контроль глікемії та зменшити як масу тіла, так і САТ, збільшуючи ризик генітальних інфекцій [18].

У подвійному сліпому дослідженні дорослі пацієнти з ЦД 2-го типу та концентраці-

єю HbA1c 7–10 %, незважаючи на лікування метформіном та консультації щодо дієти та фізичних вправ, були розподілені випадковим чином у співвідношенні 1:1 за допомогою штучно генерованої випадкової послідовності, стратифікованою за HbA1c, рШКФ до групи емпагліфлозину (25 мг один раз на день перорально) або глімепіриду (1–4 мг один раз на день перорально) як доповнення до метформіну на 104 тижнів терапії [19]. Первинною кінцевою точкою була зміна рівня HbA1c порівняно з вихідним на 52-му та 104-му тижнях. Емпагліфлозин за своєю ефективністю виявився співставним з глімепіридом як на 52-му, так і на 104-му тижнях (рис. 3), але давав у 12 разів менше епізодів гіпоглікемії (рис. 4) [20].

Оновлені настанови Американської діабетичної асоціації (2022 р.) рекомендують використовувати іНЗКТГ2 з продемонстрованою серцево-судинною (СС) користю у пацієнтів з ЦД 2-го типу та встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (СС3) або кількома факторами ризику СС3 (а саме емпагліфлозин, канагліфлозин), щоб зменшити ризик великих (серйозних) серцево-судинних подій та/або госпіталізацій з приводу серцевої недостатності (СН). Це стосується як пацієнтів, які уже приймають метформін, так і тих, хто лише розпочинає лікування діабету та не залежить від досягнення цільових рівнів показників глікемічного контролю. У хворих на ЦД 2-го ти-



Зниження рівня HbA1c на Джардінс® 25 мг/добу у порівнянні з глімепіридом в дозі 4 мг/добу було:

- ✓ співставним;
- ✓ більш довготривалим

Рис. 4. Низький ризик гіпоглікемій при застосуванні емпагліфлозину порівняно з глімепіридом

Рекомендації KDIGO 2021 р.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) + ЦД:

- як перша лінія терапії розглядається застосування метформіну з додатковим застосуванням інгібітора іНЗКТГ2 при наявності ХХН, навіть якщо це не потрібно для контролю глікемії.

Для пацієнтів, у яких додаткове зниження рівня глюкози може збільшити ризик розвитку гіпоглікемії (наприклад, ті, хто лікується інсуліном або сульфонілсечовиною і в даний час досягають цільових показників глікемії), може знадобитися припинення або зменшення дози антигіперглікемічного препарату, але не метформіну, щоб полегшити додавання іНЗКТГ2.

пу при встановленому діагнозі СНзнСФ рекомендується іНЗКТГ2 з доведеною користю (емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин, ертугліфлозин) для зниження ризику погіршення перебігу СН (декомпенсації) та попередження СС смерті [21]. Ці ж настанови рекомендують при лікуванні пацієнтів із ЦД 2-го типу з діабетичною нефропатією (із рШКФ ≥ 25 мл/хв/1,73 м² та співвідношенням альбумін/креатинін у сечі ≥ 300 мг/г) використовувати канагліфлозин, емпагліфлозин або дапагліфлозин для зменшення прогресування діабетичної нефропатії та СС подій [22].

Особливості функціонування нефрона у хворих на цукровий діабет

Об'єм ниркової реабсорбції глюкози підвищується при цукровому діабеті через надмірну

експресію НЗКТГ2 у клітинах проксимальних звивистих каналців, що можна пояснити постійним впливом на них високих рівнів глюкози [23]. Дослідження на тваринних моделях з ЦД показали підвищення рівня вироблення матричними РНК НЗКТГ2 на 38–56 %, пов'язане з посиленою експресією у гепатоцитах ядерного транскрипційного фактора-1 α [24, 25]. Нещодавнє дослідження показало, що рівень глюкози в плазмі регулює як утворення, так і вплив цього фактора транскрипції на експресію НЗКТГ2 [26]. Відомо, що пацієнти з ЦД мають вищий поріг екскреції глюкози із сечею та вищу ступінь реабсорбції глюкози, ніж здорові люди [27, 28]. Ці патофізіологічні зміни мінімізують глюкозурію та створюють вадове коло, яке посилює затримку глюкози в організмі.

Збільшення натрій-залежної реабсорбції глюкози при гіперглікемії через НЗКТГ1 і

НЗКТГ2-канали призводить до зниження концентрації натрію у низхідному коліні каналців [29]. Наприкінці петлі Генле щільною плямою юкстагломерулярного апарату ця концентрація хибно сприймається як ефективна гіповолемія, і це запускає механізм каналцево-клубочкового зворотнього зв'язку (ККЗЗ). Зокрема, високий рівень натрію в клітинах пригнічує перетворення АТФ у потужний вазодилататор аденозин. У результаті активується менше рецепторів аденозину, що призводить до зменшення вазодилатації аферентної артеріоли. З іншого боку, внутрішньониркова активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи звужує еферентну артеріолу [30, 31]. Наслідком таких змін є підвищення внутрішньоклубочкового тиску, що супроводжується гіперфільтрацією та пошкодженням клубочків із виділенням альбуміну з сечею. Абсолютне та понаднормове підвищення ШКФ спостерігається на ранніх стадіях природного розвитку у 10–67 % та у 6–73 % пацієнтів із ЦД 1-го та ЦД 2-го типу відповідно [32].

Для задоволення потреб у синтезі аденозинтрифосфату (АТФ), необхідного для функціонування транспортерів, нирки фізіологічно потребують дуже велику кількість кисню, поступаючись лише потребам серця. Оскільки приблизно 80 % енергії нирок витрачається на реабсорбцію натрію з первинної сечі, більша частина кисню споживається у проксимальних звивистих каналцях [33]. Таким чином, ще одним наслідком глюкозурії є збільшення витрат енергії на активність Na^+/K^+ -АТФ-ази та підвищення потреби кіркового шару і зовнішнього мозкового шару нирок у кисні, що зумовлює локальну гіпоксію [34]. На тваринних моделях з ЦД було продемонстровано збільшення ниркового споживання кисню на 40 % у кортикальних сегментах і на 16 % — у сегменті збірних трубочок [35].

Інші механізми роблять діабетичну нирку особливо схильною до гіпоксії. При діабетичній нефропатії не відбувається збільшення кількості генів, регуляція яких здійснюється індукованим гіпоксією фактором 1 α , зокрема не зростає рівень еритропоетину. Це, швидше за все, пов'язано з тубулоінтерстиціальною дисфункцією, спровокованою гіпоксією, що призводить до

зменшення кількості еритроцитів і подальшого зниження доставки кисню [36, 37]. Крім того, гіпоксія стимулює активацію запальних і профіброзних процесів, що визначає втрату навколканалцевих капілярів і ішемічне пошкодження, яке посилює гіпоксію [38].

Ниркові ефекти пригнічення НЗКТГ2: корекція гіперфільтрації, альбумінурії та гіпоксії

Спільне розташування NHE3-транспортерів і НЗКТГ забезпечує потенційний механізм, за допомогою якого іНЗКТГ2 може здійснювати захист нирок при діабеті, впливаючи на обидва транспортери [39]. Блокування НЗКТГ2 та NHE3-транспортерів корегує надмірну реабсорбцію у проксимальних звивистих каналцях, типову для ЦД. іНЗКТГ2 посилюють глюкозурію та натрійурез, відновлюють ККЗЗ шляхом збільшення доставки натрію до macula densa та сприяють вазоконстрикції аферентних і вазодилатації еферентних артеріол [40].

Змінюючи ниркову гемодинаміку, іНЗКТГ можуть зменшити клубочкову гіпертензію, гіперфільтрацію та їх наслідки, якими є баротравма та альбумінурія. Усі ці ранні ефекти іНЗКТГ мають велике значення для профілактики розвитку діабетичної нефропатії та гальмування її прогресування у довгостроковій перспективі. Це було виявлено серед моделей-гризунів з ЦД 2-го типу, у яких спостерігалася клубочкова гіперфільтрація [41–44]. У нещодавньому дослідженні на мишачій моделі з ЦД 1-го типу емпагліфлозин збільшив виділення аденозину з сечею та зменшив гіперфільтрацію через звуження аферентних артеріол, вимірюване *in vivo* за допомогою багатофотонної мікроскопії [45]. Ренопротекція, продемонстрована великими проспективними дослідженнями у пацієнтів з ЦД 2-го типу, може бути спричинена іншими механізмами, відмінними від описаних для ЦД 1-го типу. Жорсткість артерій, типова для пацієнтів старшого віку з ЦД 2-го типу, може обмежити потенціал прегломерулярної вазоконстрикції, таким чином пояснюючи нижчий внутрішньоклубочковий тиск і менш виражену гіперфільтрацію порівняно з пацієнтами з ЦД 1-го типу. У таких пацієнтів нефропротекторну роль може грати збіль-

шення продукції простагландину, який запобігає каналцево-клубочковому механізму прегломерулярної вазоконстрикції і стимулює постгломерулярну вазодилатацію [46].

Як повідомлялося в кількох дослідженнях, зміни ниркової гемодинаміки під впливом іНЗКТГ2 можуть призвести до початкового падіння рШКФ з наступною стабілізацією [45, 47–49]. Довготривале лікування іНЗКТГ2 порівняно з плацебо пов'язане з більш повільним зниженням рШКФ і зниженням альбумінурії на 30–50 % у пацієнтів із ЦД 2-го типу [50, 51]. Ці кінцеві точки були досягнуті незалежно від змін АТ або контролю рівня глюкози, навіть у суб'єктів із явною діабетичною нефропатією [52, 53]. Збільшення екскреції альбуміну, що спостерігається як серед пацієнтів із ЦД 1-го типу, так і серед пацієнтів із ЦД 2-го типу, здебільшого пов'язане з порушенням клубочкового-фільтраційного бар'єру та ураженням подоцитів [54, 55].

Підвищений парціальний тиск кисню у нирках є вторинним, він виникає через зниження використання кисню для реабсорбції натрію і може сприяти нефропротекторним ефектам іНЗКТГ [56, 57].

Грунтуючись на демонстрації посиленої активності та експресії NHE3 на фоні гіперглікемії у мезангіальних клітинах, можна припустити, що інгібування NHE3 у цих клітинах є потенційним механізмом, за допомогою якого іНЗКТГ2 може запобігти гломерулосклерозу та уповільнити прогресування діабетичної нефропатії [58].

Ниркові ефекти пригнічення іНЗКТГ2: вплив на метаболізм у нирках

Не схоже на те, що СС переваги при застосуванні іНЗКТГ2 виникають через корекцію метаболічних порушень, пов'язаних з гіперглікемією, з трьох простих причин. По-перше, ці переваги непропорційні відносно невеликому ступеню зниження HbA1c (0,6–1,0 %); по-друге, іНЗКТГ2 справляють подібний ефект у пацієнтів з діабетом і без нього; по-третє, прагнення до інтенсивного контролю глікемії у великих клінічних дослідженнях, розроблених попередньо, не призвело до отримання значимого результату щодо впливу на СС

події. Субаналіз EMPA-REG OUTCOME, проведений Inzucchi та співавт., показав незначний внесок зниження HbA1c щодо виявлених у РКД кардіопротекторних ефектів емпагліфлозину [59]. Як і артеріальна гіпертензія, хронічна гіперглікемія є основним фактором ризику розвитку діабетичної нефропатії, прогресування ниркових порушень та є основною причиною діалізу та ниркової трансплантації в усьому світі [60].

Реабсорбція глюкози у нирках є незалежним від інсуліну процесом і збільшується пропорційно концентрації глюкози у плазмі. При ЦД або перевантаженні глюкозою, клітини клубочків та проксимальних звивистих каналців переключаються на негліколітичні шляхи утилізації глюкози. Це призводить до глікозилювання білків, генерації кінцевих продуктів глікозилювання та активації відповідних рецепторів, які сприяють мітохондріальній дисфункції, окислювальному стресу, запаленню та апоптозу [61]. Знижуючи рівень глюкози в плазмі, іНЗКТГ2, як і будь-яка цукрознижувальна терапія, може запобігти цим несприятливим метаболічним ефектам. Тим не менш, ренопротекція, яка спостерігалася в дослідженні CREDESCENCE, є непропорційною щодо помірного зниження рівня глюкози в крові, а препарати з більшою ефективністю зниження рівня глюкози не дали таких же швидких і помітних переваг, як іНЗКТГ2 [62].

Вплив іНЗКТГ на масу тіла. ІНЗКТГ2 був спеціально розроблений для сприяння глюकोзурії та, таким чином, втрати калорій, що є унікальною особливістю порівняно з усіма іншими цукрознижувальними препаратами. Розраховано, що щоденні втрати енергії через глюкозурію на фоні іНЗКТГ2 становлять приблизно 200–300 ккал. Втраті ваги сприяє також активація катаболічних процесів, таких як посилення ліполізу та окислення жиру [63].

Клінічні випробування застосування іНЗКТГ2 зареєстрували втрату ваги приблизно на 2–3 кг протягом перших 6–12 місяців терапії. Щоб додатково підтвердити втрату ваги, пов'язану з використанням цього класу препаратів, метааналіз 29 РКД з низьким ризиком зміщення показав, що середня втрата ваги у 12 000 пацієнтів коливалася від -2,26

кг до -0,79 кг [64]. Спочатку втрата ваги відбувалася в основному через втрату рідини, але згодом — через втрату жирової тканини, в тому числі з вісцеральних депо [65]. Хоча підвищений індекс маси тіла є добре відомим фактором серцево-судинного ризику (ССР), незалежно пов'язаним із більшим ризиком ХХН та потреби у гемодіалізі, помірна втрата ваги не може пояснити значне зниження СС смертності [66–68].

Вплив іНЗКТГ2 на рівень сечової кислоти в сироватці крові

Підвищений рівень сечової кислоти пов'язаний з ССЗ, запаленням і оксидативним стресом та є потенційним фактором ризику розвитку та прогресування ХХН [69, 70]. Гіперурикемія викликає запалення в адипоцитах, а також ендотеліальну дисфункцію, що знижує біодоступність оксиду азоту та призводить до інсулінорезистентності. Підвищений рівень сечової кислоти погіршує поглинання глюкози скелетними м'язами [71]. Гіперінсулінемія при ЦД 2-го типу веде до підвищення рівня сечової кислоти через зниження ниркової екскреції останньої [72].

Регуляція транспорту та концентрації сечової кислоти відбувається за допомогою білків GLUT9a та GLUT9b, локалізованих на апікальній та базальній поверхні клітин проксимальних звивистих каналців. J. Zhou та співавт. виявили, що виділення сечової кислоти з сечею прямо корелює з екскрецією глюкози з сечею. Підвищена концентрація глюкози в сечі через дію іНЗКТГ2 може зменшувати реабсорбцію сечової кислоти в проксимальному звивистому каналці через GLUT9b [73]. Частково зниження урикемії може відбуватися через зменшення маси тіла на фоні застосування іНЗКТГ2. Попередні дослідження показали сильну позитивну кореляцію між індексом маси тіла та рівнем сечової кислоти сироватки [74, 75].

Згідно результатів субаналізу РКД EMPREG OUTCOME з оцінки впливу емпагліфлозину на рівень сечової кислоти, призначення протиподагричних препаратів та виникнення приступів подагри встановлено, що емпагліфлозин знижував рівні сечової кислоти плазми крові (у середньому на 22,0 мкмоль/л, більш виражене зниження було характерне у паці-

єнтів із вихідними рівнями сечової кислоти $\geq 416,4$ мкмоль/л), та сукупний показник перших нападів подагри та призначення протиподагричних препаратів: серед 6607 пацієнтів, які не приймали протиподагричних препаратів на початковому етапі, 5,2 % у групі плацебо мали перший епізод подагри або розпочали лікування антигіперурикемічними препаратами проти 3,6 % у групі емпагліфлозину відповідно: співвідношення ризиків 0,67 (95% ДІ 0,53, 0,85; $P = 0,001$). Отримані результати були співставні для доз 10 та 25 мг емпагліфлозину та не залежали від наявності ХХН [76].

Метааналіз 62 РКД (34 941 пацієнт з ЦД 2-го типу, Y. Zhao et al.) надає переконливі докази помірного зниження рівня сечової кислоти (-37,73 мкмоль/л, ДІ [-40,51, -34,95], 73,5%) в сироватці крові на фоні застосування будь-якого іНЗКТГ2, яке зберігається протягом всього періоду лікування цими препаратами, але відсутнє у пацієнтів із рШКФ < 60 мл/хв [77]. Лікування емпагліфлозином має найбільший вплив на зниження сироваткового рівня сечової кислоти порівняно з іншими представниками цього класу (-45,83 мкмоль/л, 95% ДІ [-53,03, -38,63]) [77].

Метааналіз 31 РДК (Y. Xin et al.) вивчав зміни сироваткового рівня сечової кислоти на фоні застосування 5 препаратів іНЗКТГ2 у пацієнтів з ЦД 2-го типу (13650 пацієнтів). Усі іНЗКТГ2 значно знижували рівень урикемії порівняно з плацебо: канагліфлозин сприяв зниженню сечової кислоти сироватки на -37,02 мкмоль/л (95% ДІ [-38,41, -35,63]), дапагліфлозин — на -38,05 мкмоль/л (95% ДІ [-44,47, -31,62]), емпагліфлозин – на -42,07 мкмоль/л (95% ДІ [-46,27, -37,86]), тофогліфлозин — на -18,97 мкмоль/л (95% ДІ [-28,79, -9,16]) та іпрагліфлозин — на -19,75 мкмоль/л (95% ДІ [-28,17, -11,34]) [78].

Метааналіз 55 РДК (Akbari A. et al.) дозволив оцінити дані 23 494 пацієнтів, які отримували іНЗКТГ2, порівняно з даними 12 721 пацієнта, які отримували плацебо. Середня різниця змін урикемії становила приблизно -34,07 мкмоль/л (95% ДІ [-37,00, -31,14], $I^2 = 78,8$ %) серед хворих на ЦД 2-го типу. Емпагліфлозин продемонстрував найбільший потенціал у зниженні рівня сечової кислоти, тоді як іпрагліфлозин сприяв найменшим змінам урикемії [79].

Вплив іНЗКТГ2 на ризик нефролітазу

Нещодавно опубліковані дані обсерваційного дослідження за участю 24 650 осіб з ЦД 2-го типу (12 325 пацієнтів приймали іНЗКТГ2 та 12 325 пацієнтів — арГПП-1) показують, що терапія іНЗКТГ2 пов'язана зі зниженим ризиком розвитку нефролітазу на 50 %, порівняно з терапією арГПП-1 [80].

Згідно результатів метааналізу 20 РКД (15 081 пацієнт з ЦД 2-го типу, 10 177 пацієнтів приймали емпагліфлозин 10 мг або 25 мг та 4904 пацієнтів — плацебо) прийом емпагліфлозину асоціювався зі зниженням ризику сечокам'яної хвороби приблизно на 40 % порівняно з плацебо [81].

Близько 75–80 % усіх ниркових каменів складаються з солей кальцію (оксалату кальцію, фосфату кальцію), а решта 20–25% каменів складаються з сечової кислоти, струвіту або цистину. Підвищена концентрація літогенних речовин у сечі разом зі зниженим відтоком сечі сприяє кристалізації солей, що утворюють камені. Одним із запропонованих механізмів зниження ризику утворення каменів при застосуванні іНЗКТГ2 є збільшення швидкості сечовипускання внаслідок осмотичного діурезу, спричиненого глюкозурією, натрійурезу та подальших змін концентрації літогенних речовин у сечі. Об'єм сечі збільшується на 200–400 мл/добу на початку лікування іНЗКТГ2 і, швидше за все, супроводжується відповідним збільшенням споживання рідини. Терапія іНЗКТГ2 призводить до значного збільшення екскреції цитрату з сечею, що призводить до підвищення рН сечі, знижує концентрацію кальцію в сечі шляхом утворення комплексів цитрату з іонами кальцію, і, в результаті, робить сечу менш літогенною. Крім того, у лужному середовищі добре розчиняються кристали сечової кислоти, тому навіть високий вміст уратів у сечі не супроводжується утворенням ниркових каменів [82].

З метою оцінки впливу емпагліфлозину на надмірне насичення сечі оксалатом кальцію, фосфатом кальцію та сечовою кислотою в осіб з сечокам'яною хворобою без ЦД проводиться РКД SWEETSTONE, результати якого очікуються наприкінці 2022 року [83].

Саме вивчення літогенного профілю сечі у осіб з сечокам'яною хворобою після інгібування НЗКТГ2 може дати розуміння точних механізмів, що лежать в основі зниження ризику нефролітазу, спричиненого цією групою препаратів.

Вплив іНЗКТГ2 на ліпіди сироватки

Проведено метааналіз 36 РКД (17 561 пацієнт з ЦД 2-го типу), згідно результатів якого, на фоні застосування іНЗКТГ2 щонайменше протягом 24 тижнів спостерігається помірне зниження рівня тригліцеридів і підвищення рівнів холестерину ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ [84].

З патофізіологічної точки зору іНЗКТГ2 можуть збільшити забезпечення печінки субстратами холестерину шляхом посилення ліполізу, що призводить до збільшення синтезу холестерину, зниження активності рецепторів ЛПНЩ у гепатоцитах і, як результат, підвищення рівня холестерину ЛПНЩ у сироватці крові. З іншого боку, посилення ліполізу та збільшення чутливості до інсуліну, внаслідок зменшення системної глюкозотоксичності, може знизити рівень тригліцеридів у сироватці крові та підвищити рівень холестерину ЛПВЩ [85]. Зміни ліпідного профілю, викликані іНЗКТГ2, у значній мірі відповідають необхідним корекціям «атерогенної тріади», компонентами якої є гіпертригліцеридемія, високий рівень ХС ЛПНЩ та знижений рівень ХС ЛПВЩ [85].

іНЗКТГ2 та атеросклероз

Хоча наявних доказів для прямого підтвердження антиатеросклеротичного механізму дії іНЗКТГ2 недостатньо, деякі доклінічні та клінічні дослідження на тваринах доводять, що іНЗКТГ2 здатні пригнічувати прогресування атеросклерозу, впливаючи на рівні прозапальних інтерлейкінів в сироватці крові, пригнічуючи ендотеліальну дисфункцію, проліферацію та міграцію судинних молекул адгезії, макрофагів, утворення пінистих клітин, активацію тромбоцитів та утворення вільних радикалів. Оскільки дослідження EMPA-REG OUTCOME показало сприятливий вплив емпагліфлозину на людей зі встановленими атеросклеротичними ССЗ, включаючи ішемічну хворобу серця, до-

слідження EMPA-CARD було розроблено, щоб зосередитися на молекулярних ефектах емплагліфлозину у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ІХС та краще зрозуміти вплив цього препарату на процеси запалення, як одного з найважливіших механізмів розвитку атеросклерозу [86]. Первинною кінцевою точкою дослідження є вплив емплагліфлозину на зміни інтерлейкіну-6 (IL-6) плазми крові після 26 тижнів лікування. Вторинними кінцевими точками є зміни інших запальних біомаркерів (інтерлейкіну 1-бета та високочутливого С-реактивного білка), маркерів оксидативного стресу, функції тромбоцитів та глікемічного статусу. Дослідження досі триває, результати будуть відомі пізніше.

З іншого боку, хоча клінічні дослідження з іНЗКТГ2 щодо впливу на СС події, показали значне зниження СС смертності, проте вони не продемонстрували жодних переваг у зменшенні нефатальних атеросклеротичних СС подій, таких як інфаркт міокарда та інсульт. Можливою причиною є переважна роль інших механізмів щодо зниження СС смертності та короткий час спостереження [87–89].

іНЗКТГ2 та когнітивні порушення

Когнітивна дисфункція у хворих на ЦД є багатофакторною проблемою, яка спричинена комбінацією механізмів інсулінорезистентності, епізодів гіпоглікемії, церебральної мікро- та макроангіопатії спричиненої гіперглікемією, а також відкладенням амілоїду. ЦД асоціюється з підвищенням ризику когнітивної дисфункції у 1,5 рази, зростанням ризику деменції у 1,9 разів та збільшенням ризику інсульту у 2,2 рази [90]. Відповідно до результатів метааналізу, проведеного Zhang J. та співавт., пацієнти з ЦД 2-го типу мають на 53 % вищий відносний ризик виникнення хвороби Альцгеймера порівняно з особами без діабету (ОР 1,53, 95% ДІ: 1,42–1,63) [91].

Доведено, що при хворобі Альцгеймера порушується метаболізм глюкози у центральній нервовій системі, тому її іноді називають «діабетом 3-го типу» або «діабетом мозку».

іНЗКТГ2 може мати потенційний нейропротекторний ефект при виникненні церебральної ішемії. Дванадцять досліджень *in vivo* та *in vitro* досліджували основний механізм впливу іНЗКТГ2 на розвиток ішемії

при інсульті. Лікування емплагліфлозином після двосторонньої оклюзії сонної артерії, спричиненої ішемією та наступною реперфузією у щурів, зменшувало розмір інфаркту та покращувало нейроповедінкові функції дозозалежним чином [92].

З'являється все більше доказів того, що іНЗКТГ2 мають нейропротекторний потенціал, оскільки в мишачій змішаній моделі цукрового діабету та хвороби Альцгеймера емплагліфлозин зменшив церебральні мікросудинні та когнітивні розлади [93]. Багатообіцяючий вплив іНЗКТГ2 на центральну нервову систему описано Bathina S. та співавт. для емплагліфлозину, який значно підвищив церебральний рівень мозкового нейротрофічного фактора у мишей, який бере участь у зростанні, виживанні та пластичності нейронів, передачі сигналів між нейронами та є важливим фактором для процесів навчання та запам'ятовування [94].

іНЗКТГ2 є жиророзчинними та проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Вони мають здатність безпосередньо впливати на свою мішень, оскільки корецептори НЗКТГ1 та НЗКТГ2 експресуються в центральній нервовій системі людини і відіграють важливу роль у підтримці гомеостазу глюкози. НЗКТГ1 присутні в пірамідних клітинах кори головного мозку, клітинах Пуркінє у мозочку, пірамідних і гранулярних клітинах гіпокампу, в гліальних клітинах вентромедіального гіпоталамусу [95]. Експресія НЗКТГ2 у мозку нижча, ніж НЗКТГ1; вона відбувається в основному в мікросудинах гематоенцефалічного бар'єру, а також у мигдалевидному тілі, гіпоталамусі, у ядрі солітарного тракту [96]. Ті ділянки мозку, де присутні НЗКТГ, як було доведено, відповідають за процеси навчання, споживання їжі, гомеостаз енергії та глюкози, а також центральну серцево-судинну та вегетативну регуляцію [96].

Когортне дослідження Wium-Andersen та співавт. (11 619 пацієнтів із ЦД 2-го типу) виявили, що використання іНЗКТГ2 було пов'язане із значно нижчим ризиком деменції (співвідношення шансів (OR), 0,58; 95 % ДІ: 0,42–0,81) [97].

Нещодавно (у березні 2022 р.) були опубліковані результати когортного дослідження щодо впливу емплагліфлозину на когні-

тивну функцію. Загалом 162 німецьких людей похилого віку із СНЗбСФ та діабетом успішно завершили дослідження. Показники Монреальської когнітивної оцінки на початку та через 1 місяць становили $19,80 \pm 3,77$ проти $22,25 \pm 3,27$ ($P < 0,001$) у групі емпагліфлозину, $19,95 \pm 3,81$ проти $20,71 \pm 3,56$ ($P = 0,26$) у групі метформіну та $19,00 \pm 3,56$ ($P = 0,26$) проти $19,1 \pm 3,56$ ($P = 0,81$) у групі інсуліну. Це перше дослідження, яке показало значні сприятливі ефекти інгібітора НЗКТГ2 емпагліфлозину на когнітивні та фізичні порушення у німецьких людей похилого віку з діабетом і СНЗбСФ [98].

ІНЗКТГ2 та очні захворювання

У метааналізі 41 РКД щодо встановлення зв'язку між прийомом іНЗКТГ2 та розвитком очних захворювань у пацієнтів з ЦД 2-го типу [99]. Порівняно з контрольною групою, використання іНЗКТГ2 у пацієнтів із ЦД 2-го типу не було пов'язане із розвитком нових випадків катаракти, глаукоми, захворювань сітківки та скловидного тіла. Ертугліфлозин ($RR=0,47$, $P=0,01$) знижував ризик захворювання сітківки, тоді як емпагліфлозин ($RR=0,44$, $P=0,05$) знижував ризик діабетичної ретинопатії порівняно з контрольною групою [99].

Інгібітори НЗКТГ2 ($RR=0,50$, $P=0,02$), переважно за рахунок емпагліфлозину ($RR=0,47$, $P=0,06$), знижували ризик захворювань сітківки порівняно з іншими антигіперглікемічними засобами. Канагліфлозин ($RR=4,50$, $P=0,03$) підвищував ризик захворювання склоподібного тіла порівняно з плацебо [99].

Вплив ІНЗКТГ2 на еритропоез

Усі іНЗКТГ2 продемонстрували невелике збільшення (2–4 %) гематокриту у клінічних дослідженнях СС подій, що ймовірно, залежало від гемоконцентрації, викликаной посиленням діурезу. Однак розбіжності у часі між посиленням діурезу та зміною гематокриту дозволяє розглядати інші механізми, зокрема стимуляцію еритропоезу відповідно до супутнього підвищення рівня еритропоетину та ретикулоцитів під час лікування іНЗКТГ2 [100, 101]. У недавньому РКД, емпагліфлозин підвищив концентрацію гемоглобіну та гема-

токрит через 3 місяці лікування, що, враховуючи одночасне підвищення утилізації заліза, швидше було пов'язане саме з посиленням еритропоезу, а не гемоконцентрацією [102]. Еритропоетин виробляється нирковими інтерстиціальними фіброblastами та регулюється гіпоксією індукованими факторами [103].

Дослідження на тваринах показали, що селективне ушкодження проксимальних звивистих каналців індукує трансдиференціацію еритропоетин-продукуючих фіброblastів у міофіброblastи, які активно синтезують молекули, відповідальні за фіброз, проте втрачають здатність виробляти еритропоетин [104]. Виходячи з цього, гіпоксичне мікросередовище в проксимальних каналцях при ЦД 2-го типу може пояснити, чому рівень еритропоетину в сироватці крові у таких пацієнтів низький, навіть коли функція нирок нормальна, і надалі знижується у міру підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну [105].

Зменшуючи реабсорбцію глюкози іНЗКТГ2 може зменшити метаболічний стрес проксимальних каналців і знизити тубуло-інтерстиціальну гіпоксію, таким чином спонукаючи міофіброblastи до відновлення вироблення еритропоетину. Зрештою, підвищення гематокриту під час терапії іНЗКТГ2 вказуватиме на відновлення тубуло-інтерстиціальної функції діабетичної нирки [100]. Посилення еритропоезу за допомогою іНЗКТГ2 у хворих на діабет спостерігають як при нормальній, так і при зниженій функції нирок [101]. Серед пацієнтів із ХХН інгібування НЗКТГ2 було пов'язано зі зниженим ризиком виникнення подій, асоційованих з анемією, зокрема потреби у лікарських засобах, що стимулюють еритропоез [106].

Підвищення рівня еритропоетину може бути одним із механізмів, що опосередковують захист нирок за допомогою іНЗКТГ2, що підтримується даними, отриманими на тваринних моделях з діабетичною нефропатією [107]. Подібним чином збільшення кількості еритроцитів може сприяти покращенню постачання кисню тканинам міокарда та зменшенню маси ЛШ у хворих на цукровий діабет з ішемічною хворобою серця [108, 109]. У субаналізі даних дослідження EMPAREG OUTCOME, було оцінено, що зміна гематокриту та гемоглобіну

відповідно опосередковувала на 51 % та 54 % зниження ризику серцево-судинної смерті, переважно за рахунок зменшення подій, пов'язаних із СН [110].

ІНЗКТТ 2 та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП)

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — це метаболічний розлад, спричинений складною взаємодією генетичних, гормональних і харчових факторів [111]. Ожиріння та метаболічний синдром є найважливішими факторами ризику НАЖХП, а ЦД 2-го типу та артеріальна гіпертензія асоціюються з подальшим прогресуванням захворювання [112, 113]. Важливим механізмом патогенезу як НАЖХП, так і ЦД 2-го типу є інсулінорезистентність. ЦД 2-го типу також посилює стеатоз печінки, що призводить до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), фіброзу та цирозу печінки та, зрештою, до підвищення ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми [114]. З іншого боку, пацієнти з НАЖХП мають підвищений ризик цукрового діабету [115]. Крім того, фіброз печінки відомий як незалежний фактор прогнозування смертності [116, 117] і вважається незалежним фактором ризику фатальних та не фатальних СС подій [118]. Деякі дані свідчать про те, що НАЖХП пов'язана з серцевою аритмією та венозним тромбозом [118]. Стеатоз печінки, який є основним критерієм діагностики НАЖХП, можна виявити за допомогою неінвазивних розрахункових індексів (FLI, SteatoTest, NAFLD-scale), за рівнем печінкових ферментів чи даними УЗД [119]. «Золотим стандартом» діагностики фіброзу є біопсія печінки; з метою оцінки ризику фіброзу було також впроваджено кілька візуалізаційних методів, включаючи транзиторну еластографію з вібраційним контролем або магнітно-резонансну еластографію. Неінвазивні індекси (NAFLD fibrosis score, Fibrosis-4 (FIB-4), European Liver Fibrosis panel (ELF) або FibroTest та ін.), розраховані на основі демографічних, антропометричних і лабораторних параметрів, дають можливість оцінити поширеність і вплив медикаментозних втручань на ризик фіброзу печінки у великих когортах пацієнтів [120, 121].

З метою оцінки впливу лікування емплагліфлозином у осіб із ЦД 2-го типу та встановленими ССЗ на показники стеатозу та фіброзу печінки, на глікемію та масу тіла, а також на серцево-ниркові події та смертність від усіх причин у групах з різним ризиком стеатозу та фіброзу було проведено субаналіз дослідження EMPA-REG OUTCOME [122]. Для того, щоб оцінити ризик стеатозу та фіброзу, було розраховано Далласський індекс стеатозу, індекс стеатозу печінки, проведено оцінку фіброзу НАЖХП та оцінку фіброзу-4. На початковому етапі 73 % і 84 % учасників мали високий ризик стеатозу за індексом стеатозу Далласа та індексом стеатозу печінки відповідно, тоді як 23 % і 4 % мали високий ризик розвиненого фіброзу за шкалою фіброзу НАЖХП та шкалою фіброзу-4 (FIB-4). Емплагліфлозин може зменшити ризик стеатозу, але не фіброзу, у осіб із діабетом 2-го типу та ССЗ. Вплив емплагліфлозину на розвиток стеатозу у довгостроковій перспективі також може вплинути на виникнення фіброзу [122]. У дослідженні EMPA-REG OUTCOME кількість тромбоцитів, яка включена в знаменник у формулі для розрахунку FIB-4 і віднімається в формулі для розрахунку NFS, була дещо нижчою при застосуванні емплагліфлозину порівняно з плацебо протягом усього часу лікування та могла сприяти отриманню «нейтрального» ефекту на ризик фіброзу. Зменшення серцево-ниркових подій і смертності, пов'язані з терапією емплагліфлозином, не залежать від ризику стеатозу та фіброзу [122].

Зміни вихідної аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ) оцінювали окремо у кількох дослідженнях: EMPA-REG OUTCOME® (n = 7020), об'єднаних даних чотирьох 24-тижневих плацебо-контрольованих досліджень (n = 2477) і дослідженні емплагліфлозин проти глімепіриду протягом 104 тижнів (n = 1545) [123]. У дослідженні EMPA-REG OUTCOME® середні \pm SE зміни від початкового рівня АЛТ на 28 тижні становили $-2,96 \pm 0,18$ та $-0,73 \pm 0,25$ Од/л для емплагліфлозину та плацебо відповідно (коригована середня різниця: $-2,22$ [95% ДІ $-2,83, -1,62$]; $p < 0,0001$). Зниження АЛТ було найбільшим у найвищому тертілі АЛТ (середня різниця, скоригована за пла-

цебо на 28 тижні: -4,36 Од/л [95% ДІ -5,51, -3,21]; $p < 0,0001$). Скоригована середня різниця в зміні АЛТ становила -3,15 Од/л (95% ДІ -4,11, -2,18) з емпагліфлозином порівняно з плацебо на 24 тижні в об'єднаних 24-тижневих даних і -4,88 Од/л (95% ДІ -6,68, -3,09) з емпагліфлозином проти глімепіриду на 28-му тижні. Зниження АЛТ не залежало від змін ваги або HbA1c. Зміни АСТ показали подібні моделі до АЛТ, але зниження було значно нижчим. Ці узгоджені результати свідчать про те, що емпагліфлозин знижує амінотрансферази в осіб з ЦД 2-го типу за схемою (зниження АЛТ > АСТ), яка потенційно відповідає зменшенню жиру в печінці, особливо коли рівні АЛТ високі.

Було проведено проспективне рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження, яке включало 106 пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2-го типу, їх було розділено для прийому емпагліфлозину 10 мг ($n = 35$), піоглітазону 30 мг ($n = 34$) або плацебо ($n = 37$) протягом 24 тижнів. Вміст жиру в печінці та жорсткість печінки вимірювали за допомогою фібросканів (перехідна еластографія). Оцінку складу тіла проводили за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA). Первинною кінцевою точкою була зміна стеатозу печінки порівняно з вихідним рівнем, використовуючи показник контрольованого параметра ослаблення хвилі (controlled attenuation parameter – CAP) [124]. При застосуванні емпагліфлозину спостерігалось значуще граничне зниження показника CAP порівняно з плацебо, середня різниця: - 29,6 дБ/м (від - 39,5 до - 19,6) проти - 16,4 дБ/м (від - 25,0 до - 7,8), відповідно; $p = 0,05$. За допомогою багатфакторного аналізу було виявлено значне зниження змін вимірювання жорсткості печінки (LSM) з поправкою на плацебо при застосуванні емпагліфлозину порівняно з піоглітазоном: - 0,77 кПа (- 1,45, - 0,09), $p = 0,02$, проти 0,01 кПа (95 % ДІ) - 0,70, 0,71, $p = 0,98$, $p = 0,03$. Зміни АСТ і АЛТ, інсуліну натще, гомеостатичної моделі оцінки резистентності до інсуліну (НОМА-IR), НОМА2-IR, індексу фіброзу-4, оцінки фіброзу НАЖХП, індекс співвідношення АСТ / тромбоцити, співвідношення андроїд/

гінекоїд та індекс скелетних м'язів були подібними між двома групами лікування, тоді як значне зменшення маси тіла та площі вісцерального жиру спостерігалось лише в групі емпагліфлозину ($p < 0,001$ і $p = 0,01$ відповідно) і обидва показники були збільшені в групах плацебо та піоглітазону [124].

Невелике дослідження було проведено щодо оцінки впливу емпагліфлозину у дозі 25 мг/добу на гістологічну картину НАСГ у пацієнтів із ЦД 2-го типу і підтвердженим біопсією НАСГ. У цьому відкритому пілотному дослідженні, дев'ять пацієнтів із ЦД 2-го типу та НАСГ, підтвердженим біопсією, отримували емпагліфлозин у дозі 25 мг щодня протягом 24 тижнів. Біопсія печінки була повторена в кінці лікування [125]. Гістологічні результати порівнювали з групою плацебо в попередньому 48-тижневому клінічному дослідженні. Усі гістологічні компоненти або залишилися незмінними, або покращилися, за винятком одного пацієнта, у якого погіршилося балонування. Емпагліфлозин призвів до вираженішого зменшення стеатозу (67 % проти 26 %, $p = 0,025$), балонування (78 % проти 34 %, $p = 0,024$) та фіброзу (44 % проти 6 %, $p = 0,008$) у порівнянні з плацебо. Це пілотне дослідження надає первинні гістологічні докази того, що емпагліфлозин може бути корисним для лікування НАСГ та повинен спонукати до більш масштабних клінічних випробувань для оцінки ефективності емпагліфлозину у лікуванні НАСГ у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Дослідження E-LIFT (вплив емпагліфлозину на вміст жиру в печінці у пацієнтів з діабетом 2-го типу) було ініційованим дослідником, проспективним, відкритим, рандомізованим клінічним дослідженням для вивчення ефекту емпагліфлозину в дозі 10 мг/день, включеного до стандарту лікування ЦД 2-го типу порівняно зі стандартним лікуванням без емпагліфлозину у пацієнтів з ЦД 2-го типу та НАЖХП [126]. П'ятдесят пацієнтів з діабетом 2-го типу та НАЖХП були випадковим чином розподілені до групи емпагліфлозину (стандартне лікування діабету 2-го типу плюс емпагліфлозин 10 мг на день, 25 пацієнтів) або контрольної групи (стандартне лікування без емпагліфлозину, 25 пацієнтів) протягом 20 тижнів. Дві

групи продемонстрували суттєву різницю щодо зміни рівня АЛАТ у сироватці крові ($P = 0,005$) і несуттєві відмінності для рівнів АсАТ ($P = 0,212$) і ГГТ ($P = 0,057$).

Також було проведено дослідження з вивчення впливу емпагліфлозину на стеатоз і фіброз печінки у пацієнтів з НАЖХП без ЦД 2-го типу [127]. У цьому проспективному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні учасники з НАЖХП були рандомізовані для емпагліфлозину (10 мг/день) ($n = 43$) або плацебо ($n = 47$) протягом 24 тижнів. У групі емпагліфлозину спостерігалось значне зниження вмісту жиру в печінці при візуальному аналізі ультразвукових зображень, АсАТ, АЛАТ і рівнів інсуліну натще, тоді як у групі плацебо змін не спостерігалось. Емпагліфлозин покращує стеатоз печінки і, що більш важливо, показники фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП без ЦД 2-го типу.

Згідно практичних рекомендацій Американської асоціації клінічної ендокринології з діагностики та лікування НАЖХП та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки 2022 року, особам із ЦД 2-го типу та підтвердженим біопсією НАСГ рекомендовано застосовувати піоглітазон або арГПП-1. Зважаючи на значний протективний кардіометаболічний та нирковий ефект, інгібітори ІНЗКТГ 2 можна розглядати у якості допоміжної фармакотерапії для осіб із ЦД 2-го типу та НАЖХП, оскільки вони зменшують стеатоз печінки проте вплив на стеатогепатит та фіброз печінки потребують проведення додаткових РКД в тому числі з використанням біопсії печінки [128].

Висновки

Емпагліфлозин є новою універсальною молекулою, якій вдалося змінити глюкозоцентричний підхід в ендокринології на органопротективний. Результати базових клінічних досліджень, проведених з емпагліфлозином (EMPA-REG-OUTCOME, EMPEROR-REDUCED, EMPEROR-PRESERVED та EMPULSE), дозволяють впевнено стверджувати про здатність препарату знижувати СС смерть та госпіталізацію з приводу серцевої недостатності та уповільнювати прогресування хронічної хвороби нирок.

У той же час клініцисти часто нехтують метаболічними ефектами емпагліфлозину, які відіграють важливу роль у поліморбідного пацієнта. Серед підтверджених та потенційно сприятливих метаболічних наслідків прийому емпагліфлозину слід зазначити наступні:

- вибіркового антигіперглікемічного ефекту лише в умовах гіперглікемії/глюкозурії, що не залежить ані від продукції інсуліну, ані від чутливості периферичних тканин до інсуліну, а лімітований тільки рШКФ; цей ефект дозволяє уникати гіпоглікемії навіть у пацієнтів без діабету;
- препарат є одним з найбільш довговічних серед пероральних цукрознижуючих засобів і дозволяє протягом 6–8 років утримувати досягнуті значення HbA1c, відстрочуючи ініціацію інсулінотерапії у пацієнтів з ЦД 2-го типу;
- емпагліфлозин у пацієнтів з ЦД 2-го типу переважав плацебо у запобіганні смертності внаслідок серцево-судинних захворювань, нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту;
- можливе поєднання з іншими пероральними та ін'єкційними цукрознижуючими препаратами; при поєднанні з препаратами сульфанілсечовини або інсуліном, останні потребують корекції дози у бік її зменшення;
- втрата до 2–3 кг ваги на фоні емпагліфлозину є очікуваним явищем, яке здатне модифікувати показники АТ та резистентність до інсуліну;
- корекція рівня сечової кислоти призводить як до зменшення появи перших нападів подагри, так і до відтермінування призначення протиподагричних препаратів;
- прийом емпагліфлозину асоціювався зі зниженням ризику сечокам'яної хвороби приблизно на 40 %;
- препарат здатний знижувати стеатоз та покращувати показники фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП;
- виявлений сприятливий вплив препарату на: когнітивні порушення та зниження ризику деменції; стимуляцію еритропоезу; зниження ризику розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії;
- клінічні дослідження, які проводяться на даний момент та заплановані на

найближчий час дозволять розширити клінічні показання до застосування емпагліфлозину при різноманітних метаболічних порушеннях.

Література

1. Thomas, M.C., Cherney, D.Z.I. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 61, 2098–2107 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4669-0>
2. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017 Feb;60(2):215-225. doi: 10.1007/s00125-016-4157-3.
3. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, Xiong J, Perez Z, Norton L, Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest*. 2014 Feb;124(2):509-14. doi: 10.1172/JCI70704.
4. van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, Kramer MH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney-From Mechanisms to Clinical Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Apr 3;12(4):700-710. doi: 10.2215/CJN.06080616.
5. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, Broedl UC, Woerle HJ. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 2014 Feb;124(2):499-508. doi: 10.1172/JCI72227.19
6. Cherukuri L, Smith MS, Tayek JA. The durability of oral diabetic medications: Time to A1c baseline and a review of common oral medications used by the primary care provider. *Endocrinol Diabetes Metab J*. 2018 Sep;2(3):<http://researchopenworld.com/wp-content/uploads/2018/07/EDMJ-2018-105-John-A.-Tayek-USA.pdf>. Epub 2018 Jul 8.
7. Vaduganathan M, Inzucchi SE, Sattar N, Fitchett DH, Ofstad AP, Brueckmann M, George JT, Verma S, Mattheus M, Wanner C, Zinman B, Butler J. Effects of empagliflozin on insulin initiation or intensification in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: Findings from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Dec;23(12):2775-2784. doi: 10.1111/dom.14535.
8. Jurczak MJ, Lee HY, Birkenfeld AL, Jornayvaz FR, Frederick DW, Pongratz RL, Zhao X, Moeckel GW, Samuel VT, Whaley JM, Shulman GI, Kibbey RG. SGLT2 deletion improves glucose homeostasis and preserves pancreatic beta-cell function. *Diabetes*. 2011 Mar;60(3):890-8. doi: 10.2337/db10-1328.
9. Obata A, Kubota N, Kubota T, Iwamoto M, Sato H, Sakurai Y, Takamoto I, Katsuyama H, Suzuki Y, Fukazawa M, Ikeda S, Iwayama K, Tokuyama K, Ueki K, Kadowaki T. Tofogliflozin Improves Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Accelerates Lipolysis in Adipose Tissue in Male Mice. *Endocrinology*. 2016 Mar;157(3):1029-42. doi: 10.1210/en.2015-1588.
10. Merovci A, Abdul-Ghani M, Mari A, Solis-Herrera C, Xiong J, Daniele G, Tripathy D, DeFronzo RA. Effect of Dapagliflozin With and Without Acipimox on Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in T2DM Males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Mar;101(3):1249-56. doi: 10.1210/jc.2015-2597.
11. Meier JJ, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in biology and pathology. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005 Mar-Apr;21(2):91-117. doi: 10.1002/dmrr.538.
12. Singh AK, Singh R. Metabolic and cardiovascular benefits with combination therapy of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *World J Cardiol*. 2022 Jun 26;14(6):329-342. doi: 10.4330/wjc.v14.i6.329.
13. Li D, Shi W, Wang T, Tang H. SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Aug;20(8):1972-1976. doi: 10.1111/dom.13294.
14. Min SH, Yoon JH, Hahn S, Cho YM. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Jan;33(1). doi: 10.1002/dmrr.2818.
15. Yang Y, Zhao C, Ye Y, Yu M, Qu X. Prospect of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors Combined With Insulin for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Apr 15;11:190. doi: 10.3389/fendo.2020.00190.
16. Lu J, Tang L, Meng H, Zhao J, Liang Y. Effects of sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors in addition to insulin therapy on glucose control and safety outcomes in adults with type 1 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Oct;35(7):e3169. doi: 10.1002/dmrr.3169.
17. Forst T, Heise T, Plum-Morschel L. Pharmacological Intervention in Type 2 Diabetes Mellitus – A Pathophysiologically Reasoned Approach? *Curr Diabetes Rev*. 2016;12(4):429-439. doi: 10.2174/1573399812666160613111959.
18. Liao HW, Wu YL, Sue YM, Lee M, Ovbiagele B. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor plus pioglitazone vs pioglitazone alone in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2018 Nov 15;2(1):e00050. doi: 10.1002/edm2.50.
19. Ridderstråle M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Sep 5;12:129. doi: 10.1186/1475-2840-12-129. PMID: 24007456; PMCID: PMC3844307.
20. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Sep;2(9):691-700. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2. Epub 2014 Jun 16. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Sept;3(9):e7. PMID: 24948511.
21. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S144-S174. doi: 10.2337/dc22-S010. Erratum in: *Diabetes Care*. 2022 Mar 07; Erratum in: *Diabetes Care*. 2022 Sep 1;45(9):2178-2181.
22. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, Green J, Huang E, Isaacs D, Kahan S, Leon J, Lyons SK, Peters AL, Prahallad P, Reusch JEB, Young-Hyman D. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S175-S184. doi: 10.2337/dc22-S011. Erratum in: *Diabetes Care*. 2022 Mar 1;45(3):758. Erratum in: *Diabetes Care*. 2022 Sep 1;45(9):2182-2184.
23. Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011 May;300(5):R1009-22. doi: 10.1152/ajp-regu.00809.2010.
24. Freitas HS, Anhê GF, Melo KF, Okamoto MM, Oliveira-Souza M, Bordin S, Machado UF. Na(+) -glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1alpha expression and activity. *Endocrinology*. 2008 Feb;149(2):717-24. doi: 10.1210/en.2007-1088.
25. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, Masuda T, Satriano J, Mayoux E, Koepsell H, Thomson SC, Rieg T. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Jan;306(2):F194-204. doi: 10.1152/ajprenal.00520.2013.
26. Kaur P, Behera BS, Singh S, Munshi A. The pharmacological profile of SGLT2 inhibitors: Focus on mechanistic aspects and pharmacogenomics. *Eur J Pharmacol*. 2021.5;904:174169. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174169.
27. Rabizadeh S, Nakhjavani M, Esteghamati A. Cardiovascular and Renal Benefits of SGLT2 Inhibitors: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab*. 2019. 22;17(2):e84353. doi: 10.5812/ijem.84353.
28. Vlotides G, Mertens PR. Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney

- disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Aug;30(8):1272-6. doi: 10.1093/ndt/gfu299.
29. Vallon V, Rose M, Gerasimova M, Satriano J, Platt KA, Koepsell H, Cunard R, Sharma K, Thomson SC, Rieg T. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013 Jan 15;304(2):F156-67. doi: 10.1152/ajprenal.00409.2012.
 30. Vallon V, Schroth J, Satriano J, Blantz RC, Thomson SC, Rieg T. Adenosine A(1) receptors determine glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early streptozotocin diabetes mellitus. *Nephron Physiol*. 2009;111(3):p30-8. doi: 10.1159/000208211.
 31. Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol*. 2012;74:351-75. doi: 10.1146/annurev-physiol-020911-153333.
 32. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, Joles JA. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Apr;28(4):1023-1039. doi: 10.1681/ASN.2016060666.
 33. Evans RG, Harrop GK, Ngo JP, Ow CP, O'Connor PM. Basal renal O₂ consumption and the efficiency of O₂ utilization for Na⁺ reabsorption. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Mar 1;306(5):F551-60. doi: 10.1152/ajprenal.00473.2013.
 34. Takiyama Y, Haneda M. Hypoxia in diabetic kidneys. *Biomed Res Int*. 2014;2014:837421. doi: 10.1155/2014/837421.
 35. Layton AT, Laghmani K, Vallon V, Edwards A. Solute transport and oxygen consumption along the nephrons: effects of Na⁺ transport inhibitors. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 Dec 1;311(6):F1217-F1229. doi: 10.1152/ajprenal.00294.2016.
 36. Persson P, Palm F. Hypoxia-inducible factor activation in diabetic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017 Sep;26(5):345-350. doi: 10.1097/MNH.0000000000000341.
 37. García-Pastor C, Benito-Martínez S, Moreno-Manzano V, Fernández-Martínez AB, Lucio-Cazaña FJ. Mechanism and Consequences of The Impaired Hif-1 α Response to Hypoxia in Human Proximal Tubular HK-2 Cells Exposed to High Glucose. *Sci Rep*. 2019 Nov 1;9(1):15868. doi: 10.1038/s41598-019-52310-6.
 38. Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001 Nov;281(5):F887-99. doi: 10.1152/ajprenal.2001.281.5.F887.
 39. Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int*. 1983 Apr;23(4):647-55. doi: 10.1038/ki.1983.72.
 40. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol*. 2021 May;17(5):319-334. doi: 10.1038/s41581-021-00393-8.
 41. Thomson SC, Rieg T, Miracle C, Mansoury H, Whaley J, Vallon V, Singh P. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012 Jan 1;302(1):R75-83. doi: 10.1152/ajpregu.00357.2011.
 42. Terami N, Ogawa D, Tachibana H, Hatanaka T, Wada J, Nakatsuka A, Eguchi J, Horiguchi CS, Nishii N, Yamada H, Takei K, Makino H. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One*. 2014 Jun 24;9(6):e100777. doi: 10.1371/journal.pone.0100777.
 43. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, Fagan NM, Woerle HJ, Johansen OE, Broedl UC, von Eynatten M. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014 Feb 4;129(5):587-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
 44. Skrtić M, Yang GK, Perkins BA, Soleymanlou N, Lytvyn Y, von Eynatten M, Woerle HJ, Johansen OE, Broedl UC, Hach T, Silverman M, Cherney DZ. Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia*. 2014 Dec;57(12):2599-602. doi: 10.1007/s00125-014-3396-4.
 45. Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, Nagasu H, Satoh M, Kanda E, Sasaki T, Kashihara N. Evaluation of Glomerular Hemodynamic Function by Empagliflozin in Diabetic Mice Using In Vivo Imaging. *Circulation*. 2019 Jul 23;140(4):303-315. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037418.
 46. Corrigendum to "van Bommel EJM, Muskiet MHA, van Baar MJB, et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial." *Kidney Int*. 2020;97:202-212. *Kidney Int*. 2020 May;97(5):1061. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.009.
 47. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016 Sep 6;134(10):752-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.
 48. Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, Hantel S, Woerle HJ, Broedl UC, von Eynatten M, Groop PH; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Kidney Function Decline in Patients with Type 2 Diabetes: A Slope Analysis from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Nov;29(11):2755-2769. doi: 10.1681/ASN.2018010103.
 49. De Nicola L, Gabbai FB, Garofalo C, Conte G, Minutolo R. Nephroprotection by SGLT2 Inhibition: Back to the Future? *J Clin Med*. 2020 Jul 15;9(7):2243. doi: 10.3390/jcm9072243.
 50. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018 Jul;94(1):26-39. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.027.
 51. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, von Eynatten M, Wanner C. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Aug;5(8):610-621. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30182-1.
 52. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
 53. Giugliano D, De Nicola L, Maiorino MI, Bellastella G, Garofalo C, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K. Preventing major adverse cardiovascular events by SGLT-2 inhibition in patients with type 2 diabetes: the role of kidney. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Mar 19;19(1):35. doi: 10.1186/s12933-020-01010-x.
 54. Steffes MW, Schmidt D, McCreery R, Basgen JM; International Diabetic Nephropathy Study Group. Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. *Kidney Int*. 2001 Jun;59(6):2104-13. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00725.x.
 55. Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, Nelson RG, Myers BD, Rennke HG, Coplon NS, Sun L, Meyer TW. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest*. 1997 Jan 15;99(2):342-8. doi: 10.1172/JCI119163.
 56. Tanaka S, Tanaka T, Nangaku M. Hypoxia as a key player in the AKI-to-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Dec 1;307(11):F1187-95. doi: 10.1152/ajprenal.00425.2014.
 57. Hesp AC, Schaub JA, Prasad PV, Vallon V, Laverman GD, Bjornstad P, van Raalte DH. The role of renal hypoxia in the pathogenesis of diabetic kidney disease: a promising target for newer renoprotective agents including SGLT2 inhibitors? *Kidney Int*. 2020 Sep;98(3):579-589. doi: 10.1016/j.kint.2020.02.041.
 58. Ganz MB, Hawkins K, Reilly RF. High glucose induces the activity and expression of Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchange in glomerular mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000 Jan;278(1):F91-6. doi: 10.1152/ajprenal.2000.278.1.F91.
 59. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, Schmoor C, Ohneberg K, Johansen OE, George JT, Hantel S, Bluhmki E, Lachin JM. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation

- Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*. 2018 Feb;41(2):356-363. doi: 10.2337/dc17-1096.
60. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018 Mar;25(2):121-132. doi: 10.1053/j.ackd.2017.10.011.
 61. Maeda S, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Sodium-glucose cotransporter 2-mediated oxidative stress augments advanced glycation end products-induced tubular cell apoptosis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Jul;29(5):406-12. doi: 10.1002/dmrr.2407.
 62. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
 63. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1730-5. doi: 10.2337/dc15-0355.
 64. Wang H, Yang J, Chen X, Qiu F, Li J. Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitor Monotherapy on Weight Changes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: a Bayesian Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2019 Feb;41(2):322-334.e11. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.01.001.
 65. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sugg J, Parikh S. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Mar;97(3):1020-31. doi: 10.1210/jc.2011-2260.
 66. Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2016 Oct;70(10):1024-31. doi: 10.1136/jech-2015-206948.
 67. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasan RS, Levy D, Fox CS. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis*. 2008 Jul;52(1):39-48. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.003.
 68. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med*. 2006 Jan 3;144(1):21-8. doi: 10.7326/0003-4819-144-1-200601030-00006.
 69. Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 17;22(22):12394. doi: 10.3390/ijms222212394.
 70. Goldberg A, Garcia-Arroyo F, Sasai F, Rodriguez-Iturbe B, Sanchez-Lozada LG, Lanasa MA, Johnson RJ. Mini Review: Reappraisal of Uric Acid in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2021;52(10-11):837-844. doi: 10.1159/000519491.
 71. A. F. Cicero, M. Rosticci, M. Bove et al. Serum uric acid change and modification of blood pressure and fasting plasma glucose in an overall healthy population sample: data from the Brisighella heart study. *Annals of Medicine*. 2017; 49 (4):275–282.
 72. E. Muscelli, A. Natali, S. Bianchi et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *American Journal of Hypertension*. 1996; 9(8):746–752.
 73. J. Zhou, Y. Wang, F. Lian et al. Physical exercises and weight loss in obese patients help to improve uric acid. *Oncotarget*. 2017; 8(55):94893–94899.
 74. Y. Chino, Y. Samukawa, S. Sakai et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2014; 35(7):391–404.
 75. S. M. Nielsen, E. M. Bartels, M. Henriksen et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017; 76(11):1870–1882.
 76. Ferreira JP, Inzucchi SE, Mattheus M, Meinicke T, Steubl D, Wanner C, Zinman B. Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: A post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Jan;24(1):135-141. doi: 10.1111/dom.14559.
 77. Y. Zhao, L. Xu, D. Tian et al., "Effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 20, no. 2, pp. 458–462, 2018.
 78. Y. Xin, Y. Guo, Y. Li, Y. Ma, L. Li, H. Jiang. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: a systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2019; 26(2): 421–426.
 79. Akbari A, Rafiee M, Sathyapalan T, Sahebkar A. Impacts of Sodium/Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Circulating Uric Acid Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2022 Feb 17;2022:7520632. doi: 10.1155/2022/7520632
 80. Kristensen KB, Henriksen DP, Hallas J, Pottegård A, Lund LC. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of nephrolithiasis. *Diabetologia*. 2021 Jul;64(7):1563-1571. doi: 10.1007/s00125-021-05424-4.
 81. Balasubramanian P, Wanner C, Ferreira JP, Ofstad AP, Elsaesser A, Zinman B, Inzucchi SE. Empagliflozin and Decreased Risk of Nephrolithiasis: A Potential New Role for SGLT2 Inhibition? *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jun 16;107(7):e3003-e3007. doi: 10.1210/clinem/dgac154
 82. Wiederkehr MR, Moe OW. Uric Acid Nephrolithiasis: A Systemic Metabolic Disorder. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2011 Dec;9(3-4):207-217. doi: 10.1007/s12018-011-9106-6. PMID: 25045326;
 83. Schietzel S, Bally L, Cereghetti G, Faller N, Moor MB, Vogt B, Rintelen E, Trelle S, Fuster D. Impact of the SGLT2 inhibitor empagliflozin on urinary supersaturations in kidney stone formers (SWEETSTONE trial): protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *BMJ Open*. 2022 Mar 14;12(3):e059073. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059073.
 84. Chen MB, Wang H, Cui WY, Xu HL, Zheng QH. Effect of SGLT inhibitors on weight and lipid metabolism at 24 weeks of treatment in patients with diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 12;100(6):e24593. doi: 10.1097/MD.00000000000024593.
 85. Filippas-Ntekouan S, Tsimihodimos V, Filippatos T, Dimitriou T, Elisaf M. SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018 Nov;14(11):1113-1121. doi: 10.1080/17425255.2018.1541348.
 86. Gohari, S., Reshadmanesh, T., Khodabandehloo, H. et al. Study rationale and design of a study of EMPAGliflozin's effects in patients with type 2 diabetes mellitus and Coronary Artery disease: the EMPA-CARD randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 21, 318 (2021). doi.org/10.1186/s12872-021-02131-1
 87. Neal, B.; Perkovic, V.; Mahaffey, K.W.; de Zeeuw, D.; Fulcher, G.; Erondou, N.; Shaw, W.; Law, G.; Desai, M.; Matthews, D.R.; et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2017; 377:644–657.
 88. Zinman, B.; Wanner, C.; Lachin, J.M.; Fitchett, D.; Bluhmki, E.; Hantel, S.; Mattheus, M.; Devins, T.; Johansen, O.E.; Woerle, H.J.; et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Wiviott, S.D.; Raz, I.; Bonaca, M.P.; Mosenzon, O.; Kato, E.T.; Cahn, A.; Silverman, M.G.; Zelniker, T.A.; Kuder, J.F.; Murphy, S.A.; et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2019, 380, 347–357.
 90. van Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Apr;8(4):325-336. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30405-X.
 91. Zhang J, Chen C, Hua S, Liao H, Wang M, Xiong Y, Cao F. An updated meta-analysis of cohort studies: diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2017 41–47. (https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.024)

92. Amin EF, Rifaai RA, Abdel-Latif RG. Empagliflozin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats via repressing oxidative-inflammatory-apoptotic pathway. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020 Oct;34(5):548-558. doi: 10.1111/fcp.12548.
93. Hierro-Bujalance C, Infante-Garcia C, Del Marco A, Herrera M, Carranza-Naval MJ, Suarez J, Alves-Martinez P, Lubian-Lopez S, Garcia-Alloza M. Empagliflozin reduces vascular damage and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Alzheimers Res Ther.* 2020 Apr 7;12(1):40. doi: 10.1186/s13195-020-00607-4.
94. Bathina S., Das U.N. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch. Med. Sci.* 2015;11:1164-1178. doi: 10.5114/aoms.2015.56342.
95. Poppe R., Karbach U., Gambaryan S., Wiesinger H., Lutzenburg M., Kraemer M., Witte O.W., Koepsell H. Expression of the Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 in neurons. *J. Neurochem.* 1997;69:84-94. doi: 10.1046/j.1471-4159.1997.69010084.x.
96. Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 2020;472:1299-1343. doi: 10.1007/s00424-020-02441-x.
97. Wiium-Andersen IK, Osler M, Jørgensen MB, Rungby J, Wiium-Andersen MK. Antidiabetic medication and risk of dementia in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. *Eur J Endocrinol.* 2019 Nov;181(5):499-507. doi: 10.1530/EJE-19-0259.
98. Pasquale Mone, Angela Lombardi, Jessica Gambardella, Antonella Pansini, Gaetano Macina, Maria Morgante, Salvatore Frullone, Gaetano Santulli; Empagliflozin Improves Cognitive Impairment in Frail Older Adults With Type 2 Diabetes and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Diabetes Care* 1 May 2022; 45 (5): 1247-1251. <https://doi.org/10.2337/dc21-2434>
99. Zhou B, Shi Y, Fu R, Ni H, Gu L, Si Y, Zhang M, Jiang K, Shen J, Li X, Sun X. Relationship Between SGLT-2i and Ocular Diseases in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 May 26;13:907340. doi:10.3389/fendo.2022.907340.
100. Sano M, Goto S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation.* 2019 Apr 23;139(17):1985-1987. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881.
101. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J Clin Med Res.* 2016 Dec;8(12):844-847. doi: 10.14740/jocmr2760w.
102. Thiele K, Rau M, Hartmann NK, Möllmann J, Jankowski J, Böhm M, Keszei AP, Marx N, Lehrke M. Effects of empagliflozin on erythropoiesis in patients with type 2 diabetes: Data from a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Dec;23(12):2814-2818. doi: 10.1111/dom.14517
103. Haase VH. Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006 Aug;291(2):F271-81. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2006.
104. Takaori K, Nakamura J, Yamamoto S, Nakata H, Sato Y, Takase M, Nameta M, Yamamoto T, Economides AN, Kohno K, Haga H, Sharma K, Yanagita M. Severity and Frequency of Proximal Tubule Injury Determines Renal Prognosis. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Aug;27(8):2393-406. doi: 10.1681/ASN.2015060647.
105. Symeonidis A, Kouraklis-Symeonidis A, Psiroyiannis A, Leotsinidis M, Kyriazopoulou V, Vassilakos P, Vagenakis A, Zoumbos N. Inappropriately low erythropoietin response for the degree of anemia in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Hematol.* 2006 Feb;85(2):79-85. doi: 10.1007/s00277-005-1102-9.
106. Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ, Bakris G, Edwards R, Levin A, Mahaffey KW, Neal B, Pollock C, Rosenthal N, Wada T, Wheeler DC, Perkovic V, Heerspink HJL. Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Nov;8(11):903-914. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30300-4.
107. Yanai H, Katsuyama H. A Possible Mechanism for Renoprotective Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Elevation of Erythropoietin Production. *J Clin Med Res.* 2017 Feb;9(2):178-179. doi: 10.14740/jocmr2857w.
108. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, Teoh H, Leiter LA, Zinman B, Jüni P, Zuo F, Mistry N, Thorpe KE, Goldenberg RM, Yan AT, Connelly KA, Verma S. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2020 Feb 25;141(8):704-707. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235.
109. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, Zuo F, Quan A, Farkouh ME, Fitchett DH, Goodman SG, Goldenberg RM, Al-Omran M, Gilbert RE, Bhatt DL, Leiter LA, Jüni P, Zinman B, Connelly KA. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2019 Nov 19;140(21):1693-1702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
110. Fitchett D, Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Schumacher M, Schmoor C, Ohneberg K, Ofstad AP, Salsali A, George JT, Hantel S, Bluhmki E, Lachin JM, Zannad F. Mediators of the improvement in heart failure outcomes with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *ESC Heart Fail.* 2021 Dec;8(6):4517-4527. doi: 10.1002/ehf2.13615.
111. Severson TJ, Besur S, Bonkovsky HL. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review. *World J Gastroenterol.* 2016 Aug 7;22(29):6742-56. doi: 10.3748/wjg.v22.i29.6742.
112. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol.* 2005 Jan;42(1):132-8. doi: 10.1016/j.jhep.2004.09.012.
113. Pappachan JM, Antonio FA, Edavalath M, Mukherjee A. Non-alcoholic fatty liver disease: a diabetologist's perspective. *Endocrine.* 2014 Apr;45(3):344-53. doi: 10.1007/s12020-013-0087-8.
114. Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, Bugianesi E, Messa P, Miele L, Svegliati-Baroni G, Valenti L, Bonino F. Pathophysiology of Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2016 Dec 11;17(12):2082. doi: 10.3390/ijms17122082.
115. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Schattenberg JM, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. *Gut.* 2022 Jan;71(1):156-162. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323082.
116. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, Ishigami M, Toyoda H, Wai-Sun Wong V, Peleg N, Shloma A, Sebastiani G, Seko Y, Bhala N, Younossi ZM, Anstee QM, McPherson S, Newsome PN. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2020 May;158(6):1611-1625.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.043.
117. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multi-national cohort study. *Gastroenterology.* 2018;155(2):443-457.e17. doi:10.1053/j.gastro.2018.04.034
118. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010 Sep 30;363(14):1341-50. doi: 10.1056/NEJMr0912063.
119. Kahl S, Straßburger K, Nowotny B, et al. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS One.* 2014;9(4):e94059. doi:10.1371/journal.pone.0094059
120. EASL-EASD-EASO. Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia.* 2016;59(6):1121-1140. doi:10.1007/s00125-016-3902-y
121. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratziv V. Performance and limitations of steatosis biomarkers