

УДК 615.252+616.379-008.64+616.36

Перспективи застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу в осіб із стеатотичною хворобою печінки, пов'язаною з метаболічною дисфункцією (огляд літератури)

Костицька І. О., Протас Н. М., Петровська Л. Р.

<https://doi.org/10.57105-2415-7252-2023-5-01>

Резюме

Зважаючи на глобальну поширеність у близько 30 % світової популяції, стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією (МАЖХП), визнана серйозною проблемою охорони здоров'я. Найпоширенішим хронічним захворюванням печінки є неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який сягає масштабів епідемії серед 12–21 % осіб із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. При коморбідності ЦД 2-го типу, атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ), вісцерального ожиріння (ВО), синдрому інсулінорезистентності (ІР), частота МАЖХП становить 70 %. Саме тому провідне значення має сучасний, комплексний, пацієнт-орієнтований підхід до терапії осіб із МАЖХП, який передбачає одночасне лікування кількох розладів, шляхом попередження взаємодії між окремими нозологіями, що лежать в основі НАСГ у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Зростаючий тягар захворюваності, терапевтична інертність лікарів первинної ланки та вузькопрофільних спеціалістів — гастроентерологів, ендокринологів щодо ранньої діагностики НАСГ в осіб з ЦД 2-го типу та ВО, веде до того, що у більшості випадків прояви МАЖХП залишаються не у повному обсязі пролікованими. На сьогодні інноваційним класом цукрознижувальних препаратів є інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ2), які удосконалили глюкозоцентричний підхід терапії ЦД 2-го типу. Дані, отримані у ході епохальних контрольованих клінічних досліджень та реальної клінічної практики, дають можливість відкриття нових клінічних горизонтів щодо гепатопротекторних властивостей ІНЗКТГ2. У цьому огляді проведено оцінку ефективності й безпеки та перспективи застосування ІНЗКТГ2 в осіб із МАЖХП.

Ключові слова: інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ2), дапа-гліфлозин, емпагліфлозин, стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією, не-алкогольний стеатогепатит, цукровий діабет 2-го типу.

Костицька І. О., д.м.н., проф.

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна
<https://orcid.org/0000-0003-4319-0986>

Протас Н. М., ендокринолог

КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», м. Івано-Франківськ, Україна
<https://orcid.org/0009-0004-3192-0413>

Петровська Л. Р., ендокринолог

ТзОВ «Фірма «Асклепій»,
м. Івано-Франківськ, Україна
<https://orcid.org/0009-0007-1580-1053>

Вступ

Стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією (МАЖХП), належить до числа найбільш поширених захворювань, які є глобальним економічним тягарем для суспільства. Майже у 70 % осіб з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, синдромами інсулінорезистентності (ІР) діагностують неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП). В цій популяції у тричі вищий ризик розвитку неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). У 12–14 % пацієнтів підтверджено агресивний перебіг НАСГ, який прогресує до вираженого фіброзу, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [1–5].

Дослідження останніх років продемонстрували, що печінка також «залоза ендокринної системи», так як гепатоцити секретують гормоноподібні білки — гепатокіни (фетуїн А), які взаємодіють із іншими органами та системами і відіграють головну роль в метаболічному обміні речовин. Зростання вмісту фетуїну А потенціє порушення регуляції метаболічних процесів: системного запалення, толерантності до вуглеводів, чутливості рецепторів до інсуліну та інше [6–9]. Тому коморбідність ЦД 2-го типу, атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ), вісцерального ожиріння (ВО) та синдрому ІР беззаперечно слід вважати провідними позапечінковими захворюваннями, які тісно пов'язані із розвитком і прогресуванням МАЖХП.

Експерти Американської діабетологічної асоціації (ADA) у червні 2023 р. опублікували прес-реліз, в якому оголошено сенсаційні результати проспективного дослідження (n=396) за висновками магнітно-резонансної еластографії печінки. Було показано, що ризик прогресування фіброзу печінки в осіб із обтяженим сімейним анамнезом зростає більше ніж на 15 %, якщо у родичів першого ступеня спорідненості діагностовано НАЖХП [10]. Актуальною проблемою сучасної медичної науки є ведення коморбідного пацієнта із поєднанням МАЖХП, ЦД 2-го типу, АССЗ, ВО. Результати метааналізу 12 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) із залученням близько 280 тисяч осіб свід-

чать, що гостру серцеву недостатність (СН) частіше діагностують у пацієнтів із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка серця і компенсованим ЦД 2-го типу у поєднанні із НАЖХП та незалежно від інших факторів ризику [11–13]. У більшості випадків серцево-судинних захворювань (ССЗ) та ГЦК, цироз печінки і позапечінковий рак є ключовими факторами високої летальності, пов'язаної із НАЖХП [14–17].

Спеціально схвалених фармакологічних препаратів для лікування МАЖХП не зареєстровано, але у клінічних випробуваннях активно вивчають різноманітні лікарські засоби, які зможуть ефективно і безпечно попередити ліпотоксичне ураження печінки, її запалення, фіброз, а також ІР із корекцією вже діагностованих метаболічних ускладнень. Слід акцентувати увагу на той факт, що значні переваги у гепатопротекції із більш вираженим раннім ефектом лікування демонструють інгібітори натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2-го типу (iN3KTГ2). Тому цей огляд літератури ґрунтувався на систематичному пошуку в PubMed, Cochrane Library РКД, обсерваційних досліджень, метааналізів, оглядів літератури / систематичних оглядів та звітів про випадки, опублікованих до червня 2023 року, із оцінкою ефективності і безпеки застосування iN3KTГ2 при лікуванні осіб із чи без ЦД 2-го типу у поєднанні із НАЖХП.

Щодо питання термінології «неалкогольна жирова хвороба печінки» та «стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією»

Впливові медичні товариства відзначають доцільність заміни терміна «НАЖХП» на «МАЖХП». Ця концепція базується на провідних патогенетичних механізмах розвитку і прогресування захворювання. Зокрема, Міжнародний експертний консенсус підтримав необхідність зміни дефініції, яка зможе стати новим етапом раціонального лікування. Отже, вперше в 2020 році міжнародною групою експертів (52 особи) Delphi із 31 країни світу було запропоновано модифікацію терміну НАЖХП

на більш точніший із патогенетичним підґрунтям — МАЖХП [18, 19]. В 2022 році Американська асоціація серця визнала, що МАЖХП є незалежним фактором розвитку АССЗ, а корекція цієї метаболічної патології сприяє зниженню ризику виникнення макроваскулярних катастроф. На сьогодні дискусійні питання щодо оновлення термінології відкривають нові горизонти на шляху до створення концепції персоналізованого лікування, яка невпинно набирає обертів у більшості галузях медицини.

Нещодавно, 24 червня 2023 року, у Відні, на конгресі Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL) прийнято нову номенклатуру НАЖХП, так як поточна термінологія не враховує більшості етіопатогенетичних чинників розвитку захворювання, зокрема ЦД 2-го типу, ВО, гіпертригліцеридемії та ін.

За ініціативою гепатологів, гастроентерологів, ендокринологів, експертів охорони здоров'я, представників промисловості та організацій захисту прав пацієнтів для вирішення ряду дискусійних питань багатонаціональні товариства печінки у складі Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Disease, AASLD), EASL і Latinoамериканської асоціації з вивчення захворювань печінки (Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado, ALEN) провели масштабну роботу із видання нового консенсусу щодо номенклатури і діагностичних критеріїв НАЖХП [20].

Оголошено нову номенклатуру «**Стеатотична хвороба печінки**» (Steatotic liver disease, SLD), яка не стигматизує, а чітко визначає захворювання, що поєднує різні етіологічні чинники стеатозу, які поділяється на наступні нозології:

- **Стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією** (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD або МАЖХП). МАЖХП слід діагностувати в осіб зі стеатозом печінки та принаймні одним із п'яти кардіометаболічних факторів ризику;
- **Алкоголь-асоційована хвороба печінки** (alcohol associated liver disease, ALD)

діагностують після документального підтвердження регулярного споживання алкоголю 20-50 г EtOH/добу (жінки) та 30-60 г EtOH/добу (чоловіки) за наявності клінічних та / або біологічних аномалій, що підтверджують ураження печінки;

- **МАЖХП із надмірним вживанням алкоголю (MetALD)** — нова категорія для позначення МАЖХП на фоні споживання алкоголю у кількості, що перевищує 20–50 г/добу (140–150 г/тиждень) для жінок і 30–60 г/добу (210–420 г/тиждень) для чоловіків;

- **Стеатотична хвороба печінки специфічної етіології:**

а) медикаментозне ураження печінки (Drug-induced Liver Injury, медикаментозно-індукований FLD);

б) моногенні захворювання (дефіцит лізосомної кислотної ліпази, хвороба Вільсона-Коновалова, гіпобетабілірубінемія, вроджені вади метаболізму);

в) різне (гепатит С, целиакія, генотип 3, недоїдання).

Первинна і вторинна НАЖХП та медикаментозно-індуковане ураження печінки можуть співіснувати в окремих пацієнтів із метаболічними факторами ризику та звичками споживання алкоголю вище безпечних меж.

- **Криптогенна стеатотична хвороба печінки (SLD)** діагностують у пацієнтів без метаболічних чинників ризику, причина невідома.

Отож, згідно консенсуса мультиспільства Delphi, 2023 [21], МАЖХП діагностують при наявності стеатогепатозу та одного чи більше із п'яти кардіометаболічних факторів ризику і відсутності іншої помітної причини стеатозу печінки. Якщо виявлено додаткові причини стеатозу, тоді це захворювання є комбінованою етіологією.

Кардіометаболічні фактори ризику:

1. ІМТ ≥ 25 кг/м² (країни Азії ІМТ ≥ 23 кг/м² або ОТ >94 см (чоловіки)/ > 80 см (жінки) або з поправкою на етнічну приналежність);
2. Рівень глюкози в сироватці крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл) або 2-годинний рівень глюкози після навантаження $\geq 7,8$ ммоль/л (≥ 140 мг/дл) або рівень HbA1c \geq

- 5,7 % (≥ 39 ммоль/л) або ЦД 2-го типу або лікування ЦД 2-го типу;
3. Артеріальний тиск $\geq 130/85$ мм.рт.ст. або специфічне антигіпертензивне медикаментозне лікування;
4. Тригліцериди (ТГ) в плазмі крові $\geq 1,70$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл) або гіполіпідемічна терапія;
5. Рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у плазмі крові $\leq 1,0$ ммоль/л (≤ 40 мг/дл) (чоловіки) та $\leq 1,3$ ммоль/л (≤ 50 мг/дл) (жінки) або гіполіпідемічна терапія.

Семантична видозміна термінології не лише вплинула на формулювання діагнозу згідно оновлених діагностичних алгоритмів, але й викликала експертну полеміку щодо оптимізації терапевтичних принципів лікування МАЖХП.

Міжнародні настанови щодо медикаментозної терапії МАЖХП

В 2017 році Комітет клінічних рекомендацій і рада директорів американської асоціації клінічної ендокринології (ААСЕ) обґрунтували потребу у створенні настанов щодо ведення осіб з НАЖХП. Було сформовано робочу групу, основним завданням якої був пошук у базі даних PubMed із наступним узагальненням керівних положень у формі «запитання – відповідь». В 2022 році медичні експерти ААСЕ за результатами 12-ти річного (з 1 січня 2010 року до 15 листопада 2021 року) наукового огляду із цитуванням 385 статей відповідно до встановленого протоколу удосконалили 34 клінічні рекомендації щодо діагностики і лікування осіб з НАЖХП та / або стеатогепатитом з акцентом на клінічні докази, практичний досвід та попередній консенсус [22].

Американська гастроентерологічна асоціація (AGA, 2022) у 15 положеннях практичних порад оновила клінічні настанови діагностики і лікування НАЖХП у худих людей [23].

В 2023 році AASLD опублікувала сучасні рекомендації ведення пацієнтів з НАЖХП, в яких також відсутні фармакологічні стандарти лікування та препарати, що схвалені

Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) для корекції цього захворювання [24]. Актуальний алгоритм ведення осіб з ознаками НАЖХП передбачає призначення препаратів, які схвалені для лікування супутніх захворювань й та / чи молекул, які можуть бути потенційно ефективними у корекції терапії НАЖХП, впливаючи на нормалізацію печінкових трансаміназ й зменшення ознак дисфункції печінки із поліпшенням гістологічної картини гепатоцитів, а також стабілізацію показників вуглеводного та жиrowого обмінів.

У червні 2023 року ADA опублікувала реліз оновлених рекомендацій щодо виявлення та лікування НАЖХП / НАСГ в осіб з ЦД на основі сучасних наукових досліджень і клінічних випробувань [25]. Стандарти медичної допомоги були переглянуті та оновлені комітетом з професійної практики, міждисциплінарною командою провідних американських експертів у галузі лікування ЦД [26]. Отож, до 4 розділу «Комплексна медична оцінка та оцінка супутніх захворювань» стандартів медичної допомоги хворим на ЦД (ADA, 2023) включено оновлення, а зокрема:

- Зміна способу життя у пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2-го типу з надмірною вагою / ожирінням;
- Застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) для дорослих з ЦД 2-го типу та надмірною вагою / ожирінням, у яких діагностовано НАЖХП;
- Надавати перевагу інсулінотерапії для корекції гіперглікемії у дорослих з ЦД 2-го типу та декомпенсованим цирозом печінки;
- Контроль і корекція серцево-судинних ризиків у пацієнтів із НАЖХП;
- Застосування статинотерапії у дорослих з ЦД 2-го типу та компенсованим цирозом печінки на фоні НАЖХП;
- Метаболічна хірургія — один із принципів лікування НАСГ у дорослих із ЦД 2-го типу, але її слід з обережністю застосовувати в осіб з ЦД 2-го типу та компенсованим цирозом печінки на фоні НАЖХП.

Загальновідомо, що існує настороженість ендокринологів та інших спеціалістів

щодо призначення чи подальшого застосування різних класів пероральних цукрознижувальних препаратів при підтвердженні лабораторно-інструментальних ознак НАСГ, тому триває дискусія стосовно безпеки та ефективності призначення гіпоглікемічних лікарських засобів цій популяції хворих.

Обґрунтовані відповіді щодо діагностики і лікування НАЖХП на первинній ланці та в клінічних ендокринологічних установах можна отримати в клінічних рекомендаціях ААСЕ спільно із AASLD (2023), де окремим пунктом розглянуто питання ефективності глюкозознижувачої терапії при ЦД 2-го типу та НАЖХП (табл. 1) [22, 27–28].

Беззаперечний факт, що препаратом першої лінії для корекції вуглеводного обміну в осіб із переддіабетом та ЦД 2-го типу

є метформін. У ряді РКД з'ясовано, що сенсibilізатор інсуліну незначно знижує рівень трансаміназ сироватки крові, володіє нейтральними властивостями щодо проявів НАСГ та не підтверджено позитивних гістологічних змін стану печінки [33, 54–56].

Тоді як на гістологічному рівні підтверджено позитивну динаміку проявів активності НАСГ в осіб, що отримують тiazолідиндіони (ТЗД), які знижують ознаки печінкової ІР та покращують рівень маркерів некротичного запалення [57]. Більшість позитивних ефектів зникає після завершення прийому піоглітазону. На жаль, при дотриманні принципів пацієнт-орієнтованого підходу корекції вуглеводного обміну у коморбідних пацієнтів із МАЖХП (ЦД 2-го типу, АССЗ, СН, НАСГ та ін.), акцентуючи увагу на кар-

Таблиця 1. Цукрознижувальні препарати та їх ефективність у лікуванні НАЖХП в осіб з ЦД 2-го типу (Клінічні настанови діагностики та лікування НАЖХП на первинній ланці та в профільному ендокринологічному закладі, ААСЕ & AASLD, 2023)

Препарат	Жирова інфільтрація печінки	Активність захворювання (НАСГ/ NAS НАЖХП)	Дослідження
Метформін	Без змін	Нейтрально	Loomba R et al., 2009 [29] Musso G et al., 2012 [30] Cassader M et al., 2012 [31] Li Y et al., 2013 [32] Sawangjit R et al., 2016 [33] Huang Y et al., 2022 [34]
Піоглітазон	Зниження	Покращення*	Belfort R et al., 2006 [35] Aithal GP et al., 2008 [36] Sanyal AJ et al., 2010 [37] Cusi K et al., 2016 [38] Bril F et al., 2019 [39]
Інсулін	Зниження	Ефект не відомий	Lingvay I et al., 2007 [40] Juurinen L et al., 2007 [41] Cusi K et al., 2016 [42]
арГПП-1 семаглутид/ ліраглутид	Зниження	Покращення*	Armstrong MJ 2016 [43] Cusi K 2019 [44] Newsome PN et al., 2021 [45] Patel Chavez C et al., 2022 [46]
іНЗКТГ2 дапагліфлозин емпагліфлозин канагліфлозин	Зниження	Ефект не відомий	Cusi K et al., 2019 [44] Latva-Rasku A et al., 2019 [47] Kanwal F et al., 2020 [48] Cusi K et al., 2020 [49] Kahl S et al., 2020 [50]
іДПП-4 ситагліптин вілдагліптин	Без змін (за висновками РКД)	Ефект не відомий	Smits MM et al., 2016 [51] Cui J et al., 2016 [52] Joy TR et al., 2017 [53] Cusi K et al., 2019 [44]

Примітки: *Вплив на фіброз печінки цукрознижувальних препаратів, які покращують стеатогепатит, був загалом незначним, хоча деякі окремі дослідження та метааналіз РКД свідчать про зменшення проявів фіброзу при застосуванні піоглітазону.

діо-ренальній безпеці, ТЗД не слід вважати препаратами вибору. Позитивні властивості арГПП-1 на ліпідний обмін та метаболізм глюкози, втрату ваги та безпеку щодо АССЗ окреслюють інноваційні перспективи лікування осіб із НАСГ [58]. Вражають висновки невеликих РКД щодо ефективності ліраглутиду на зменшення прогресування НАСГ, стеатозу та фіброзу печінки [43, 46]. Зокрема арГПП-1 (ліраглутид, семаглутид та інші) [45, 59] схвалено для лікування ЦД 2-го типу, ВО, проте на сьогодні жодний препарат із цієї групи не має офіційних показань для терапії МАЖХП.

Відомо більшість позитивних метаболічних ефектів іНЗКТГ2: втрата ваги (на 2–3 %), позитивні кардіо- та ренопротекторні властивості, покращення показників ліпідного обміну та сечової кислоти [60–65]. Доступні дослідження, що оцінюють роль іНЗКТГ2 у лікуванні НАЖХП / НАСГ, обмежені відносно малими розмірами вибірок досліджуваних осіб без ЦД та відсутністю гістологічних результатів пункційної біопсії печінки.

Однією із рекомендацій AACE & AASLD (2023) із високим ступенем доказовості А: особам із ЦД 2-го типу та МАЖХП не слід рекомендувати метформін, акарбозу, інгібітори дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) [53, 66–67] та інсулін через відсутність доказів ефективності у попередженні некрозу / запалення гепатоцитів при лікуванні НАСГ, але при досягненні компенсації вуглеводного обміну за потреби їх не слід відмінати.

На думку членів робочої групи AASLD (2022), що незважаючи на добре вивчений механізм дії метформіну, урсодезоксихолевої кислоти, іДПП-4, статинів, силімарину, їх не слід вважати лікарськими препаратами першого вибору для лікування НАСГ, оскільки гістологічно не підтверджена їх ефективність [24].

Отож, ведення осіб з МАЖХП потребує постійного оновлення принципів лікування із врахуванням складних багатофакторних та багатовекторних механізмів розвитку захворювання і потребує подальших наукових досліджень. А також у більшості клініцистів виникає питання: «Чи слід очікувати дива навіть й на рівні гепатоцитів при застосуванні

іНЗКТГ2?». Важливим завданням науковців залишається патогенетичне обґрунтування позитивних метаболічних властивостей різних молекул іНЗКТГ2 на більшість кластерів МАЖХП у пацієнтів із ЦД 2-го типу, так і без нього. Наукова дискусія пов'язана із невизначеністю щодо порівняльної ефективності чи підтвердження класового ефекту більшості іНЗКТГ2 щодо гепатопротекторних властивостей [68–72]. Перші відомості про гліфлозини сягають XIX століття, коли французький хімік Петерсон (1835) винайшов в корі яблуні флоризин, а фон Мерінг (1886) відкрив механізм впливу флоризину на глюкозурию та рівень глюкози в плазмі. Тільки в 1999 році японська фармацевтична компанія розробила перший іНЗКТГ2 (Т-1095), який у щурів з діабетом покращував виведення глюкози із сечею та знижував рівень глюкози крові. Основним недоліком флоризину була неселективність дії, тому були розроблені молекули із переважним впливом на НЗКТГ2. На сьогодні у світі синтезовано більше десяти молекул іНЗКТГ2, що схвалені FDA, так і Європейською агенцією з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA): дапагліфлозин (комерційна назва форксига (Forxiga), фірма Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca, зареєстровано FDA 08.01.2014, EMA — 12.11.2012), емплагліфлозин (торгова назва джардінс (Jardiance), фірма Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc, зареєстровано FDA 01.08.2014, EMA — 22.05.2014), канагліфлозин (торгова назва інвокана (Invokana), фірма Johnson&Johnson, зареєстровано FDA 29.03.2013, EMA — 15.11.2013) та ертугліфлозин (торгова назва стеглатро (Steglatro), фірма Merck Sharp &Dohme Corp., зареєстровано FDA 19.12.2017, EMA — 03.2018). Такі молекули як: лузеогліфлозин, топогліфлозин, енавогліфлозин, тофогліфлозин, ремогліфлозин, іпрагліфлозин схвалені для використання тільки в Японії [60, 73]. Сьогодні на фармацевтичному ринку України доступні тільки два представники іНЗКТГ2: дапагліфлозин (ДАПА) та емплагліфлозин (ЕМПА).

Заслугове на увагу той факт, що іНЗКТГ2 вивчено у більшості масштабних РКД, які започаткували нову еру вивчення різних метаболічних плейотропних властивостей,

у тому числі й гепатопротекцію. Враховуючи велику кількість представників іНЗКТ2 у пошуковій системі Cochrane протягом 10-ти років (2013–2023 рр.), знайдено 31 РКД, а в системі PubMed більше 700 наукових праць щодо вивчення ефективності іНЗКТ2 при лікуванні НАЖХП / НАСГ в осіб із ЦД 2-го типу так і без нього.

Схожість висновків більшості РКД підтверджено за результатами двох метааналізів по 18 РКД кожний: I (n=1430 осіб) [74] та II за участю 1063 пацієнтів [75]. З'ясовано, що прийом іНЗКТ2 протягом 16–40 тижнів достовірно знижує масу тіла, індекс маси тіла, окружність талії, площу вісцерального жиру і підшкірно-жирової клітковини, масу і відсоток жирової тканини, але ці дослідження не вивчали безпосередні гепатопротекторні механізми впливу іНЗКТ2 в осіб з ЦД 2-го типу та НАЖХП.

Останнім часом науковці акцентують увагу на ряді дискусійних питань впливу іНЗКТ2 на розвиток гіперглюкагонемії, яка внаслідок гіперінсулінемії на рівні м'язової тканини та гепатоцитів посилює глюконеогенез та глікогеноліз, відповідно пришвидшується розпад білка у м'язах, тому в осіб із низьким розподілом м'язової маси частіше виникає саркопенія [68, 76–77].

Метааналіз порівняння ефективності арГПП-1 та іНЗКТ2 виконано серед 25 РКД за участю 1959 пацієнтів із НАЖХП, у тому числі 6 РКД (n=448) проведено в осіб без ЦД 2-го типу із середнім терміном лікування більше 26 тижнів. Зокрема, контрольна група учасників складала 524 особи, метформін отримували 218 пацієнтів, іДПП-4 — 60 хворих, 403 учасника приймали ТЗД, похідні сульфанілсечовини — 62 особи, тоді як 131 учасник — арГПП-1, а 266 пацієнтам призначено іНЗКТ2. Висновки свідчать, що арГПП-1 порівняно з іНЗКТ2 значно зменшують площу вісцерального жиру (-0,560 [-0,961 до -0,131]) і тригліцериди (ТГ) (-0,607 [-1,095 до -0,117]) та знижують ознаки ІР, тоді як для іНЗКТ2 це не було характерним [78]. Існує наукова гіпотеза, що іНЗКТ2 опосередковано приймають участь у реверсуванні патологічного потоку вільних жирних кислот (ВЖК) з білої жирової тканини до інших ор-

ганів, тому у розробці принципів лікування фіброзу печінки та інших кластерів МАЖХП слід надавати перевагу в їх назначенні [75] і більш досконало вивчати інші метаболічні властивості цього класу препаратів.

Дапагліфлозин

Цікавий факт, що в експериментальних дослідженнях на тваринах із НАЖХП / НАСГ інтенсивно вивчаються властивості ДАПА на генетично модифікованих моделях (миші з дефіцитом лептину (ob/ob), резистентні до лептину (db/db), миші з мутацією Agouti (КК-Ау), миші з нокаутом аполіпопротеїну Е (АроЕ-/-), щурі з празькою спадковою гіпертригліцеридемією (ННТg), щурі з діабетом Zucker (ZDF), щурі Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF)) і тваринних моделях, викликаних дієтичними / фармакологічними маніпуляціями (дієта з дефіцитом метіоніну / холіну (MCD), дієта, що містить трансжири AMLN (аміліновий безалкогольний стеатогепатит печінки, NASH)) [79, 80]. Існують докази, що гени НЗКТГ1 та НЗКТГ2 екскретуються в тканинах печінки, а високі рівні білка НЗКТГ2 виявлено в печінкових макрофагах і Т-клітинах мишей і щурів. Досліджено більшість молекулярних механізмів позитивних властивостей іНЗКТГ2, але безпосередні гепатопротекторні механізми активно вивчають у тварин. Відомо, що іНЗКТГ2 сприяють зниженню симптомів системної ІР, зокрема: зменшення ваги, підвищення температури тіла та основного метаболізму, тому на печінковому рівні уповільнюються процеси оксидативного стресу, відповідно знижуються ознаки стеатогепатозу і не прогресує запалення — фіброз печінки [80, 81].

Вчені з Китаю на експериментальній моделі НАЖХП у щурів вивчили дію ДАПА на процеси запалення та оксидативного стресу *in vitro* на рівні гепатоцитів і підтвердили позитивний вплив на пригнічення активності маркерів ендоплазматичного ретикулярного стресу [82].

Результати більшості експериментальних досліджень з вивчення гепатопротекторних ефектів ДАПА у тварин окреслюють нові перспективи медикаментозної метаболічної

терапії дорослих з ЦД 2-го типу та НАЖХП. Разом з тим, навіть у більшості науковців і вузькопрофільних спеціалістів відсутній практичний досвід застосування ДАПА з метою зниження ступеня фіброзу печінки в осіб з ЦД 2-го типу та МАЖХП. Наразі представлені висновки щодо ефективності іНЗКТГ2 в експериментальних РКД на тваринах та низка клінічних досліджень [47, 83–88] що підкреслили переваги ДАПА у лікуванні людей із НАЖХП та ЦД 2-го типу (таб. 2).

В 2018 році Eriksson J.W. і співавтори опублікували результати РКД [90] оцінки впливу комбінованої терапії ДАПА та омега-3-поліненасичених жирних кислот (омега-3-ПНЖК), що ефективно знижує відсоток жирової інфільтрації печінки, така ж позитивна динаміка характерна у групі осіб, які отримували монотерапію ДАПА. Це дослідження свідчить про позитивний вплив іНЗКТГ2 окремо або в комбінації з омега-3-ПНЖК на прояви НАЖХП у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Дослідження фази 2 [95] вивчало вплив ДАПА (10 мг/добу) на вміст жиру в печінці у пацієнтів з НАЖХП із ЦД 2-го типу. За результатами КТ встановлено, що ДАПА ефективно зменшував розмір об'єму жирової інфільтрації печінки порівняно з групою плацебо, а також ДАПА позитивно впливав на показники АЛТ і НbA1c. Інше РКД, фази 2 [97], вивчало вплив ДАПА (5 мг/добу) на рівні розчинної ДПП-4 в осіб з НАЖХП та ЦД 2-го типу. Розчинна ДПП-4 секретується гепатоцитами та посилює ІР і запалення адипоцитів. ДАПА значно покращує показники печінкових трансаміназ (АСТ, АЛТ) та зменшує прояви ІР (індекс НОМА-ІР). Доведено позитивний кореляційний зв'язок між ферментами печінки та концентрацією розчинної ДПП-4. Отже, не виключно ДАПА ефективно впливає на ще один патогенетичний шлях і попереджає прогресування НАЖХП.

Проаналізовано результати РКД [93] із вивчення ефективності ДАПА у поєднанні із іДПП-4 (саксagliптин, тенеліглiптин) в осіб із НАЖХП і ЦД 2-го типу та глобального 104-тижневого багатоцентрового подвійного сліпого піддослідження у паралельних групах з активним контролем

(глімепірид+метформін) [96], за заключеннями МРТ печінки підтверджено ефективність комбінованої терапії у поєднанні із ДАПА.

Декілька інших подібних РКД підтверджують, що внаслідок ефективного зниження маси тіла, досягнення глікемічного контролю та ліпідного обміну, додаткові метаболічні ефекти ДАПА у комбінації із арГПП-1 (екзенатид DURATION-8, EXENDA RESILIENT) сприяють гепатопротекції [91, 92, 94, 98] в осіб з ВО, ЦД 2-го типу та НАЖХП.

У 12-тижневому проспективному одноцентровому дослідженні вивчено ефективність ДАПА у порівнянні із іДПП-4 (тенеліглiптин) в осіб без ЦД та НАЖХП. Було підтверджено зниження рівня печінкових трансаміназ сироватки крові в обох групах дослідження, тоді як тільки у групі ДАПА зменшився об'єм навколклітинної рідини, вісцерального жиру та її маси тіла [99].

Беззаперечно, актуальним питанням сьогодення є впровадження результатів міжнародних наукових досліджень, рекомендацій (настанов) у реальну клінічну практику. Нещодавно Imamura T. та співавтори (2023) опублікували клінічний випадок комбінованої терапії пемафібратом та ДАПА при лікуванні 37-річного чоловіка із ожирінням у динаміці. Через 3 місяці досягнуто зменшення маси тіла, нормалізація вмісту ТГ і показників вуглеводного обміну та протеїнурії й попередження прогресування фіброзу печінки. Отже, слід вважати багатообіцяючою подвійну медикаментозну стратегією (фібрати та іНЗКТГ2) для покращення перебігу МАЖХП [100].

Метааналіз 4 РКД терапевтичних результатів застосування ДАПА у пацієнтів з ЦД 2-го типу та НАЖХП опубліковано Ну С. і співавторами (2023). Було доведено, що ДАПА сприяє покращенню функції печінки (зниження АЛТ, АСТ) та контролю вуглеводного обміну (глюкози натще, НbA1c) [101].

У березні 2019 року розпочато й триває багатоцентрове РКД, 3 фази (Dapagliflozin Efficacy and Action in NASH, DEAN study, NCT03723252) із вивчення ефективності і безпеки ДАПА в осіб із НАСГ у порівнянні із групою плацебо (n=100 учасників), орієнтована дата завершення дослідження — листопад

Таблиця 2. Дослідження впливу дапагліфлозину на ознаки НАЖХП у пацієнтів із ЦД 2-го типу

Дослідження	Дизайн дослідження	Кількість пацієнтів загалом/ДАПА	Контрольна група	Тривалість лікування, тижні	Діагностика НАЖХП	Ключові результати
Hayashi T et al., 2017 [83]	Рандомізоване, одноцентрове, відкрите, проспективне	80/40	ситагліптин 50 мг/добу	12	неінвазивні методи лабораторної діагностики	ДАПА ↓ масу тіла, ↓ систолічний артеріальний тиск, ↓ рівень ТГ у плазмі крові, ↓ печінкових трансаміназ, ↑ адипонектин
EFFECT-II / Eriksson JW et al., 2018 [90]	Рандомізоване, подвійне сліпе, проспективне	84/42	омега-3 ПНЖК	12	МРТ	у групі ДАПА та групі ДАПА+ омега-3 ПНЖК ↓ печінкових трансаміназ, ↓ жирової інфільтрації печінки
Choi DH et al., 2018 [85]	Ретроспективне	102 (↑АЛТ)/50 ДАПА+ метформін	іДПП-4 + метформін	44.4 ± 18.4 для ДАПА і 50.4 ± 21.6 для іДПП-4	УЗД	у групі ДАПА + метформін у порівнянні із іДПП-4 ↓ АЛТ
Kurinami N et al., 2018 [84]	Проспективне, відкрите дослідження у паралельних групах	55/28	стандартна терапія не приймали іНЗКТГ2	24	КТ	↓ накопичення жиру в печінці, ↓ розмірів печінки порівняно з пацієнтами контрольної групи
Guja S et al., 2018 [91]	Рандомізоване, багатоцентрове, подвійне сліпе дослідження	695/231 ДАПА+ екзенатид 230 екзенатид+ плацебо 233 ДАПА+ плацебо	екзенатид п/ш 1 раз/тиждень	28/52	УЗД	комбінація ДАПА+ екзенатид ефективно ↓ масу тіла та інші метаболічні параметри; ↓ НІС ↓ ІР, яке утримувалося до 52 тижня
Latva-Rasku A et al., 2019 [47]	Рандомізоване, подвійне сліпе у паралельних групах, плацебо-контрольоване дослідження	32/16	плацебо	8	МРТ	↓ жирової фракції протонної щільності печінки; ↓ об'єму вісцеральної жирової тканини
Shimizu M et al., 2019 [86]	Рандомізоване, відкрите, проспективне	57/33	стандартна терапія	24	УЗД	покращення КПЗ і СПС, особливо для високого СПС на початку дослідження
DURATION-8 / Gastaldelli A et al., 2020 [91-92]	Багатоцентрове РКД	695 228 — екзенатид 1 раз/тиждень + ДАПА 227 — екзенатид 1 раз / тиждень + плацебо 230 — ДАПА + плацебо	екзенатид+ плацебо	52	МР спектроскопія + неінвазивні методи лабораторної діагностики (FLI, FIB-4)	покращення неінвазивних маркерів стеатозу, фіброзу печінки

Дослідження	Дизайн дослідження	Кількість пацієнтів загалом/ДАПА	Контрольна група	Тривалість лікування, тижні	Діагностика НАЖХП	Ключові результати
Kinoshita T et al., 2020 [87]	Рандомізоване, відкрите, проспективне	98/32	піоглітазон (33) глімепірид (33)	28	КТ	ДАПА покращення СПС і АЛТ у порівнянні із піоглітазоном
Yano K et al., 2020 [88]	Ретроспективне	69/10	стандартна терапія	162	біопсія печінки	поліпшення сироваткових трансаміназ в обох групах (без прямого порівняння)
Johansson L et al., 2020 [93]	Рандомізоване, багатоцентрове, подвійне сліпе дослідження у паралельних групах	444/59	глімепірид + плацебо	52	MRI-PDFF	ДАПА + саксагліптин + метформін порівняно з глімепірид + метформін ↓ жиру в печінці >30 % від вихідного рівня (p=0,007) і >10 % відповідно ↓ об'єму жирової тканини (p <0,01) при застосуванні на 52-му тижні
EXENDA/ Harreiter J et al., 2021 [40]	Проспективне, рандомізоване, плацебо-контрольоване пілотне дослідження	30/16 екзенатид+ ДАПА	14 + плацебо	24	МР спектроскопія +FLI + FIB-4	поліпшення внутрішньо-печінкового ліпідного вміста
Euh W et al., 2021 [89]	Ретроспективне	283/58	стандартна терапія, крім арГПП-1 та інсуліну	39	УЗД	↓ АЛТ маси тіла в осіб, що приймали іНЗКТГ2 порівняно із стандартною терапією
Phrueksotsai S et al., 2021 [95]	Подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване одноцентрове дослідження	38/18	плацебо	12	КТ	↓ вмісту жиру в печінці; ↓ вісцерального жиру; ↓ маси тіла; нормалізація глікемічного контролю
Frias JP et al., 2022 [96]	Глобальне багатоцентрове подвійне сліпе дослідження у паралельних групах з активним контролем	338/82 (піддослідження МРТ) ДАПА+ саксагліптин+ метформін	глімепірид+ метформін	105	МРТ	↓ рівня підшкірно-жирової клітковини; ↓ вісцеральної жирової тканини; ↓ жирової інфільтрації печінки

Примітки: ДАПА — дапагліфлозин; арГПП-1 — агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1; РКД — рандомізоване клінічне дослідження; ↓ — зниження; ↑ — підвищення; АЛТ — аланінамінотрансфераза; FIB-4 — індекс фіброзу-4; FLI — індекс ожиріння печінки; HSI — індекс стеатозу печінки; NFS — шкала неалкогольної жирової хвороби печінки; КПЗ — контрольові параметри зниження; СПС — співвідношення печінки і селезінки; УЗД — ультразвукове дослідження; МРТ — магнітно-резонансна томографія; КТ — комп'ютерна томографія; MRI-PDFF — МРТ з визначенням протонної щільності жирової фракції.

2023 року. За результатами біопсії печінки та визначення метаболічних факторів ризику буде проведено оцінку дії ДАПА на гістологічні параметри та зміни показників фіброзу у досліджуваної групи пацієнтів [102, 103].

Отож, враховуючи все вище викладене, можна зробити висновок, що низка масштабних РКД, експериментальних досліджень та випробувань в умовах реальної клінічної практики чітко демонструють гепатопротекторні властивості ДАПА, як в осіб з НАЖХП та ЦД 2-го типу, так і у пацієнтів із НАСГ без ЦД.

Емпагліфлозин

Слід акцентувати увагу на результати субаналізу дослідження EMPA-REG OUTCOME, в якому вивчено зміни показників стеатозу / фіброзу печінки, глікемічний контроль, вагу, а також ризик серцево-ниркових подій і смертність від усіх причин при застосуванні ЕМПА у групах осіб із ЦД 2-го типу та з різним ризиком стеатозу, фіброзу печінки і підтвердженими ССЗ. На скринінговому етапі за Даллаським індексом стеатозу у 73 % обстежених діагностовано високий ризик стеатозу, а згідно індексу стеатозу печінки відповідно — у 84 % учасників, тоді як у 23 % пацієнтів підтверджено високий ризик фіброзу за шкалою фіброзу НАЖХП та в 4 % — згідно шкали FIB-4. Встановлено, що в осіб із ЦД 2-го типу та ССЗ ЕМПА може ефективно знизити тільки ризик стеатозу, але не фіброзу. В осіб, які приймали ЕМПА протягом усього періоду лікування, у порівнянні із групою контролю дещо знижувався вміст тромбоцитів, які потенціювали «нейтральний» ефект щодо зниження розвитку і прогресування фіброзу. У довгостроковій перспективі не виключно, що ЕМПА зможе позитивно впливати на процеси фіброзу печінки. З'ясовано, що на фоні прийому ЕМПА, навіть при покращенні перебігу стеатозу печінки, не спостерігалось зниження частоти випадків серцево-судинних, ниркових подій та смертності [104].

В дослідженні EMPA-REG OUTCOME (n=7020), об'єднаних чотирьох 24-тижневих плацебоконтрольованих РКД (n=2477) досліджено зміни рівня печінкових трансаминаз (АЛТ, АСТ), а в 104-тижневому дослі-

дженні (n=1545) виконано оцінку ефективності ЕМПА у порівнянні із гліметіридом [105]. Дослідження EMPA-REG OUTCOME підтвердило, що починаючи із 28-го тижня спостереження скоригована середня різниця зниження вмісту АЛТ складала -4,36 Од/л (95 % ДІ -5,51...-3,21; $p < 0,0001$), тоді як за чотирма об'єднаними 24-тижневими РКД в групі пацієнтів, які приймали ЕМПА у порівнянні із плацебо, середня скоригована різниця зниження показника АЛТ становила -3,15 Од/л (95 % ДІ -4,11...-2,18). Також у 104-тижневому РКД з 28-го тижня терапії отримано подібні результати ефективності ЕМПА щодо зниження рівня АЛТ — -4,88 Од/л (95 % ДІ -6,68...-3,09) порівняно із гліметіридом. З'ясовано, що на фоні прийому ЕМПА, незважаючи на зміну маси тіла і досягнення компенсації вуглеводного обміну (HbA1c), спостерігається зниження вмісту АЛТ, тоді як значно нижчим є зменшення рівня АСТ. Отож, ЕМПА сприяє зниженню печінкових трансаминаз, особливо високого рівня АЛТ у пацієнтів з ЦД 2-го типу, внаслідок зменшення проявів жирової інфільтрації печінки.

Протягом 20 тижнів проспективного відкритого РКД E-LIFT (Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease) вивчено вплив ЕМПА на вміст жиру в печінці у пацієнтів із ЦД 2-го типу та доведено ефективність ЕМПА у дозі 10 мг/добу, що включено до стандарту лікування осіб з ЦД 2-го типу у порівнянні із стандартним курсом лікування без ЕМПА у пацієнтів з ЦД 2-го типу та НАЖХП. Результати дослідження свідчать, що при застосуванні ЕМПА спостерігається зменшення вмісту жиру в печінці (середня різниця MRI-PDFF між ЕМПА і контрольною групою -4,0 %; $p < 0,0001$), а також порівняно із вихідним рівнем характерне достовірне зниження в MRI-PDFF наприкінці лікування для групи ЕМПА (16,2 % до 11,3 %; $p < 0,0001$), і незначні зміни було виявлено в осіб контрольної групи (відповідно 16,4 % до 15,5 %; $p = 0,057$). В обох групах досягнуто суттєва різниця щодо зміни вмісту АЛТ сироватки крові ($p = 0,005$) і не досягнуто значних відмінностей показника АСТ ($p = 0,212$) і γ -глутамілтранспептидази ($p = 0,057$) [106].

Відповідно до результатів 24-тижневого проспективного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження щодо впливу 10 мг/добу ЕМПА на стеатоз і фіброз печінки у пацієнтів з НАЖХП без ЦД 2-го типу встановлено, що у групі ЕМПА (n=43) виявили значне зниження вмісту жиру в печінці при візуальному аналізі ультразвукових зображень, АСТ і АЛТ, рівня інсуліну натще, тоді як у групі плацебо (n=47) змін не зафіксовано [107]. Слід зазначити, що ЕМПА в осіб без ЦД 2-го типу з ознаками НАЖХП покращує прояви стеатозу і навіть фіброзу печінки, тоді як потребує вивчення із застосуванням біопсії печінки у додаткових РКД, зокрема впливу ЕМПА на НАСГ і фіброз печінки в осіб з ЦД 2-го типу та без нього.

В 2021 році було опубліковано результати 24-тижневого проспективного, рандомізованого, подвійного, сліпого, плацебо-контрольованого дослідження (IRCT20190122042450N3) щодо оцінки ефективності використання ЕМПА у порівнянні із піоглітазоном у пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2-го типу за участю 106 осіб, які були розподілені на 3 групи: 1 група (n=35) отримували 10 мг/добу ЕМПА; 2 група (n=34) приймали 30 мг/добу піоглітазону; 3 група (n=37) плацебо. За допомогою фібросканів (перехідна еластографія) визначали вміст жиру та еластичну щільність печінки. Первинною кінцевою точкою вважали зміну стеатозу печінки порівняно із стартовими показниками. Результати багатофакторного аналізу свідчать про позитивну динаміку змін щільності печінки із поправкою на плацебо: в осіб, які приймали ЕМПА у порівнянні із групою пацієнтів, що застосовували піоглітазон: середня різниця -0,77 кПа (-1,45, -0,09, p=0,02, відповідно 0,01 кПа (95 % ДІ), -0,70, 0,71, p=0,98; для порівняння p=0,03). Поміж групами було проаналізовано динаміку показників печінкових трансамін (АСТ, АЛТ), ступеня ІР (інсулін натщесерце, індекс НОМА-ІР, НОМА2-ІР) та FIB-4, андроїд / гінекоїдне співвідношення, індексу скелетних м'язів та встановлено, що достовірно зменшення маси тіла та площі вісцерального жиру спостерігалось лише у групі ЕМПА (p<0,001, p=0,01

відповідно), тоді як в групах плацебо та прийому піоглітазону обидва параметри зросли. Слід зазначити, що 24-тижневий курс терапії ЕМПА, на відміну від піоглітазону, асоціюється зі зменшенням проявів стеатозу та фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2-го типу, а також зниженням маси тіла та площі абдомінального жиру [108].

Вражають результати невеликого пілотного 24-тижневого дослідження за результатами біопсії печінки у порівнянні із групою плацебо, де визначали вплив 25 мг/добу ЕМПА на гістологічну картину проявів НАСГ у 9 осіб із ЦД 2-го типу. У групі пацієнтів, які отримували ЕМПА, виявлено достовірне зниження ІМТ (медіана змін, $\Delta = -0,7$ кг/м², p=0,011), окружності талії ($\Delta = -3$ см, p=0,033), систолічного артеріального тиску ($\Delta = -9$ мм.рт.ст., p=0,024), діастолічного артеріального тиску ($\Delta = -6$ мм.рт.ст., p=0,033), рівня глюкози натще ($\Delta = -1,7$ ммоль/л, p=0,008), загального холестерину ($\Delta = -0,5$ ммоль/л, p=0,011), γ -глутамілтранспептидази ($\Delta = -19$ Од/л, p=0,013), об'єма вмісту жиру у печінці ($\Delta = -7,8$ %, p = 0,017), стеатозу ($\Delta = -1$, p=0,014), балонування ($\Delta = -1$, p=0,034) і фіброзу ($\Delta = 0$, p=0,046). У більшості досліджуваних гістологічні компоненти залишалися без змін або покращувалися за винятком одного пацієнта, у якого погіршилися ознаки балонування гепатоцитів. Встановлено, що ЕМПА у порівнянні із плацебо спричиняє значному покращенню ознак стеатозу (67 % проти 26 %, p= 0,025), балонування (78 % проти 34 %, p=0,024) і фіброзу (44 % проти 6 %, p=0,008). Таким чином, висновки цього пілотного дослідження свідчать про первинні гістологічні докази того, що ЕМПА є ще одним із препаратів для ефективного лікування НАСГ [109].

Альтернативний дизайн дослідження для визначення ефективного лікування осіб із НАЖХП та ЦД 2-го типу запропоновано науковцями університету Мініа (Єгипет). Elhini Sahar H. і співавтори (2022) опублікували результати 24-тижневого РКД (NCT04910178) за участю 240 осіб, яких було рандомізовано: I група (n=89) отримували 25 мг/добу ЕМПА, II група (n=87) приймали 250 мг/добу урзодезоксихолевої кислоти та

III контрольна група (n=80) — плацебо. У динаміці через 24 тижні лікування пацієнтам повторно виконано MRI-PDFF і продемонстровано, що в особ, які приймали ЕМПА, досягнуто позитивної динаміки у зменшенні ознак стеатозу печінки та зниження вмісту жиру у печінці (-8,73 % проти -5,71 % проти -1,99 %; $p < 0,0001$) у порівнянні із групами урсодезоксихолевої кислоти та плацебо, а також досягнуто значної регресії індексу FIB-4 (-0,34 проти -0,55; $p=0,011$) та балів шкали НАЖХП (NFS) (-1,00 проти -1,11; $p=0,392$), відповідно. II група пацієнтів досягла більшого зниження проявів ІР, ніж група ЕМРА ($p=0,03$); але тільки ЕМРА значно підвищував функціональну активність β -клітин підшлункової залози (54,20; $p=0,03$) [110].

Попередні висновки більшості наукових досліджень (табл. 3) повинні спонукати науковців до більш масштабних клінічних випробувань з оцінки ефективності застосування ЕМПА та інших іНЗКТГ2 при лікуванні НАСГ в осіб із ЦД 2-го типу.

Не достатньо вивчено питання впливу ЕМПА на функцію печінки в осіб без ЦД з ознаками НАСГ / фіброзом печінки. Perakakis N. та співавтори (2021) провели оцінку метаболічних властивостей та побічних ефектів ЕМПА на рівні гепатоцитів у мишей без ЦД та без ожиріння із гістологічно підтвердженими ознаками НАСГ. Мишей-самців C57BL/6Jrj із стеатозом / фіброзом (DIO-NASH), що підтверджено за допомогою біопсії, було рандомізовано для отримання протягом 12 тижнів: (а) ЕМПА (10 мг/кг/добу перорально), або (б) транспортний засіб (плацебо). З'ясовано, що ЕМПА сприяє покращенню проявів НАЖХП порівняно з плацебо, головним чином за рахунок зменшення процесів запалення без опосередкованого впливу на стеатоз чи навіть стадію фіброзу та маркери активації печінкових макрофагів (клітини Купфера) та зірчастих клітин. ЕМПА сприяв зниженню концентрації прозапальних лактозилцерамідів (фактори запалення, які регулюють шляхи адгезії / міграції клітин) у печінці та підвищував концентрацію поліненасичених ТГ, що свідчить про менш виражену ефектив-

ність препарату на рівні гепатоцитів при недіабетичних станах, а для досягнення відповідних переваг для печінки вимагає більшого терміну лікування. Отож, ЕМПА у мишей DIO-NASH без ЦД володіє сприятливими метаболічними ефектами на печінковому рівні, здебільшого протизапального характеру, і тому може бути високоефективним препаратом, що попереджає прогресування ознак НАСГ навіть при недіабетичних станах [112]. Без сумніву, існує нагальна потреба подальших наукових досліджень серед людей без ЦД із ознаками НАЖХП чи / та НАСГ для з'ясування основних механізмів дії іНЗКТГ2 на печінковому рівні.

Park H.J. та співавтори (2019) опублікували результати наукового дослідження із вивчення адитивних властивостей ЕМПА у поєднанні із дулаглутидом та сучасні перспективи лікування бронхіальної астми, спричиненої ожирінням. З'ясовано, що у мишей протягом 12-ти тижнів застосування цих антидіабетичних препаратів, як окремо, так й у поєднанні, наявна позитивна динаміка щодо зменшення ваги, ІР та фіброзу легень [113]. У цьому експериментальному дослідженні не вивчено вплив іНЗКТГ2 на прояви НАЖХП.

Нещодавно Hossain M. та співавтори (2022) опублікували висновки 7-річного (2016–2022 рр.) систематичного огляду 39 наукових статей електронних науково-метричних баз, вибірку яких виконано згідно чіткого дотримання принципів протоколу для систематичних оглядів і метааналізів (PRISMA). Деякими недоліками цього огляду слід вважати, що більшість випробувань проведено на тваринах, тоді як кількість робіт у людей мала, а також тривалість досліджень коротка. Усім критеріям включення відповідали тільки шість наукових робіт, зокрема одне РКД на тваринах, а інші п'ять — серед людей. Kullmann S. та співавтори (2022) [114] стверджують, що протягом восьми тижнів лікування ЕМПА відновлюється чутливість гіпоталамуса до інсуліну у пацієнтів із переддіабетом. Крім того, підтверджено висновки попереднього дослідження за результатами 12-тижневого дослідження застосування іНЗКТГ2 в осіб із синдромом ІР та надмірною

Таблиця 3. Дослідження впливу ЕМПА на ознаки НАЖХП у пацієнтів із ЦД 2-го типу

Дослідження	Дизайн дослідження	Кількість пацієнтів загалом/ ЕМПА	Контрольна група	Тривалість лікування, тижні	Діагностика НАЖХП	Ключові результати
E-LIFT/ Kuchay MS et al., 2018 [106]	Рандомізоване, відкрите, проспективне	42/22	стандартна терапія	20	МРТ	↓жирової інфільтрації печінки; ↓АЛТ
Kahl S et al., 2020, [50]	Рандомізоване, подвійне, сліпе, проспективне	84/42	плацебо	24	МРТ	↓жирової інфільтрації печінки
Chehrehgosha H et al., 2021 [108]	Рандомізоване, подвійне, сліпе, проспективне	78/21	піоглітазон або плацебо	24	еласто- графія	кращий КПЗ, СПС, відсутня різниця у порівнянні із піоглітазоном для сироватко- вих трансамі- наз або FIB-4
EMPACEF/ Gaborit B et al., 2021 [111]	Рандомізоване, подвійне, сліпе, проспективне	34/18	плацебо	12	МРТ	↓жирової інфільтрації печінки
Euh W et al., 2021 [89]	Ретроспективне	283/34	стандартна терапія, крім арГПП-1 та інсуліну	39	УЗД	↓АЛТ; ↓маси тіла
Elhini SH et al., 2022 [110]	Рандомізоване, подвійне, сліпе, клінічне дослідження	240/89 ЕМПА 25 мг/добу	урсодезоксико- холієва кисло- та/плацебо	24	MRI-PDFF	ЕМПА ↓вмісту жиру у печінці; ↓FIB-4 у порівнянні із групою урсо- дезоксиколева кислота

Примітки: ЕМПА — емпагліфлозин; арГПП-1 — агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1; ↓ — зниження; ↑ — підвищення; АЛТ — аланінамінотрансфераза; FIB-4 — індекс фіброзу-4; КПЗ — контрольні параметри зниження; СПС — співвідношення печінки і селезінки; УЗД — ультразвукове дослідження; МРТ — магнітно-резонансна томографія; КТ — комп'ютерна томографія; MRI-PDFF — МРТ з визначенням протонної густини жирової фракції.

вагою без ЦД, щодо зниження ознак ІР [115]. Таким чином, з'ясовано, що прийом ЕМПА в осіб з переддіабетом попереджає розвиток явного ЦД і покращує метаболізм ліпідів у печінці [116].

Треба зазначити, що безперервно збільшується кількість наукових праць щодо порівняння позитивних результатів лікування на зменшення чи утримання маси тіла у пацієнтів з ЦД 2-го типу при комбінації інсулінотерапії із іНЗКТГ2 та / чи іДПП-4 або арГПП-1, але у більшості із них не вивчалися прямі / непрямі ефекти на рівні печінки в осіб із МАЖХП.

Приміром результати 24-тижневого відкритого РКД (UMIN000027614) підтвердили, що ліраглутид ефективніше ніж ЕМПА сприяв нормалізації вуглеводного обміну ($HbA1c -1,24 \pm 0,15$ % проти $-0,35 \pm 0,11$ %, $p < 0,0001$) і зменшенню маси тіла ($-1,3 \pm 0,4$ кг проти $-1,5 \pm 0,3$ кг, $p = 0,69$); співвідношення альбуміну / креатиніну сечі (медіана $-5,3$ мг/г креатиніну проти $-12,9$ мг/г креатиніну, $p = 0,23$); істотно не відрізнялася частота гіпоглікемії у досліджуваних групах пацієнтів [117].

За результатами 24-тижневого РКД (NCT03458715) проведено аналіз особли-

востей ведення осіб з ЦД 2-го типу, які приймають премікс інсулін у поєднанні із 25 мг/добу ЕМПА (n=46) або 5 мг/добу лінагліптину (n=51) для попередження збільшення маси тіла. Середня різниця між групами лінагліптину та ЕМПА щодо зміни середньої маси тіла від вихідного рівня становила -1,80 кг (95 % ДІ -2,57, -1,03), а також ЕМПА суттєво зменшував м'язову масу (-1,39 кг, 95 % ДІ -2,49, -0,29) і загальний вміст води в організмі (-1,07 кг, 95 % ДІ -1,88, -0,27) порівняно з лінагліптином. Встановлено, що у порівнянні із лінагліптином ЕМПА ефективніше зменшує жирову масу у пацієнтів на фоні ін'єкцій премікс інсуліну (-0,31 кг, 95 % ДІ -1,51, 0,90) [118]. У рамках цього клінічного дослідження в азіатській популяції не вивчався вплив ЕМПА чи лінагліптину на прояви НАСГ, але можна б було очікувати позитивний результат. Очевидно потрібні подальші дослідження серед пацієнтів із ЦД 2-го типу, які отримують інсулін, щоб вивчити довготривалий вплив іНЗКТГ2 та іДПП-4 на склад тіла, м'язову силу, фізичну функцію та на інші кластери МАЖХП.

Медицина спільнота очікує результати РКД, які на цей час ще тривають або у процесі оголошення даних [103], зокрема 24-тижневого багатоцентрового, проспективного, плацебо-контрольованого, подвійного сліпого, рандомізованого у двох паралельних групах, інтервенційного пілотного дослідження, 4 фази (NCT02637973, EmLiFa), що вивчає вплив ЕМПА (25 мг/добу) на вміст жиру в печінці, енергетичний обмін і склад тіла у пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2-го типу. Також вивчають ефективність ЕМПА (25 мг/добу) на НАЖХП в осіб азіатського походження з ЦД 2-го типу у 24-тижневому проспективному відкритому дослідженні (NCT02964715). В РКД (NCT03646292), фази 4 виконується оцінка ефективності зниження жиру у печінці та безпеки 10 мг ЕМПА, 15 мг піоглітазону окремо або в комбінації з ЕМПА (10 мг) / піоглітазоном (15 мг) протягом 6-ти місяців терапії у пацієнтів з НАЖХП і ЦД 2-го типу. Триває набір учасників РКД (NCT04642261), фази 4 з визначення впливу ЕМПА (10 мг/добу) на жирову інфільтрацію печінки в осіб з НАЖХП без ЦД.

Інші молекули іНЗКТГ2

Беручи до уваги доказову базу наукових досліджень, як на тваринах, так і у пацієнтів щодо гепатопротекторних властивостей канагліфлозину (КАНА), в науковців та клініцистів зможуть відкритися нові горизонти в обґрунтуванні патогенетичних принципів сучасного лікування пацієнтів із НАЖХП / НАСГ / ГЦК [119–123]. Встановлено, що комбінована терапія іНЗКТГ2 (КАНА) та іДПП4 (тенелігліптин), які володіють синергічними властивостями й шляхом пригнічення проліферації та ангиогенезу гепатоцитів сприяють профілактиці гепатоканцерогенезу [124]. На самцях мишей C57BL/6J з ожирінням і ЦД виявлено позитивний ефект КАНА на рівень ТГ в плазмі крові та зниження їх вмісту у печінці. Дискусійним питанням із багатьма невідомими слід вважати відкриття клітин печінки, які є джерелом простагландину E₂, що накопичується у відповідь на лікування КАНА. На думку Xu Z. та співавторів (2022) КАНА завдяки шляху індукції аутофагії пригнічує запалення і відповідно покращує прояви НАЖХП [125, 126].

Важливо, що у ряді проспективних і ретроспективних досліджень в осіб із ЦД 2-го типу під контролем біопсії печінки вивчено ефективність КАНА й підтверджено достовірне зниження рівнів печінкових трансаміназ, нормалізацію показника FIB-4 із покращенням індексу стеатозу печінки, а також у межах 2 балів зменшення ознак фіброзу [127–131]. Приголомшують висновки об'єднаного аналізу 12- та 24-тижневого багатоцентрового, рандомізованого, плацебо-контрольованого, подвійного сліпого дослідження у паралельних групах осіб японської популяції з високим рівнем АЛТ (АЛТ > 30 Од/л) із ЦД 2-го типу й 52-тижневого РКД із вивчення ефективності і безпеки монотерапії / комбінованої терапії КАНА. Отож, навіть через 12 тижнів терапії, КАНА ефективно покращує функціональну активність печінки, а через 52 тижні лікування досягнуто достовірного зниження вмісту АЛТ, нормалізації показників вуглеводного обміну, маси тіла; терапія добре переносилася пацієнтами [132]. Ще одне підтверджен-

ня того, що іНЗКТГ2 слід вважати одним із представників цукрознижуючих препаратів для лікування осіб із НАСГ у поєднанні із ЦД 2-го типу та МАЖХП. У 24-тижневому подвійному сліпому плацебо-контрольованому РКД за результатами протонної магнітно-резонансної спектроскопії визначено чутливість рецепторів печінки / м'язів / жирової тканини до інсуліну, а також під час проведення двоетапного еуглікемічного інсулінового клемп тесту з'ясовано функцію β -клітин підшлункової залози та проведено оцінку впливу КАНА на накопичення ТГ у гепатоцитах, зміну маси тіла і метаболізм глюкози в осіб з ЦД 2-го типу. Підтверджено, що на фоні прийому КАНА у порівнянні із групою плацебо (38 % проти 7 %, $p=0,009$) навіть при втраті маси тіла на ≥ 5 % спостерігається зниження вмісту внутрішньопечінкових ТГ на ≥ 30 %. При застосуванні КАНА на печінковому рівні покращується чутливість рецепторів до інсуліну ($p<0,01$), але це не було характерно для м'язової і жирової тканин [133]. В двох проспективних 24-тижневих одноцентрових дослідженнях за висновками пункційної біопсії печінки підтверджено позитивну динаміку змін її гістологічної структури із нормалізацією рівня печінкових трансамінази й феритину на фоні прийому КАНА (100 мг/добу) в осіб із ЦД 2-го типу та НАЖХП. Позитивна гістологічна динаміка проявів НАЖХП утримується більше 1 року за умови тривалого прийому КАНА [134].

McCrimmon R.J. та співавтори (2020) опублікували результати 52-тижневого багатоцентрового РКД (NCT03136484) за участю 11 країн світу, в якому вивчено ефективність щоденного прийому КАНА ($n=90$) у порівнянні із щотижневими ін'єкціями семаглутиду ($n=88$) на зміну вмісту вісцерального жиру та загальний склад тіла за показниками подвійної енергетичної рентгенівської абсорбціометрії. В зв'язку із відсутністю порівняння даних із групою плацебо дискусійним залишається питання щодо специфічних особливостей дії на більшість кластерів МАЖХП двох класів препаратів іНЗКТГ2 та арГПП-1 [135]. Предиктором розвитку серцево-судинних катастроф та ниркової недостатності в осіб з ЦД 2-го типу вважають дисфункцію печінки,

тому у рамках групи програми досліджень CANVAS Program розроблено багатофакторну модель розрахунку пропорційних ризиків із визначення факторів ризику та зв'язку між функціональною активністю печінки та госпіталізацією з приводу серцевої недостатності, серцево-судинної та смерті від будь-яких причин. З'ясовано, що у досліджуваній популяції ($n=10142$) незалежно асоційований ризик розвитку серцево-судинних подій: при підвищенні показника АЛТ є низьким, тоді як при високому рівні γ -глутамілтранспептидази ризик зростає. Підтверджено, що КАНА незалежно від зміни / нормалізації функції печінки ефективно і безпечно знижує ризик СН та ураження нирок [136].

На сьогодні доступно мало даних щодо впливу ертугліфозину на різні складові МАЖХП, зокрема НАСГ. Під час роботи 57-ї щорічної зустрічі EASD (57th Annual Meeting of the EASD, 2021) оголошено результати аналізу РКД VERTIS CV щодо довгострокового впливу ертугліфозину на печінкові ферменти у хворих на ЦД 2-го типу та АССЗ. Додаткові переваги ертугліфозину на рівні печінки визначено у post hoc аналізі оцінки змін попередньо визначених рівнів печінкових ферментів і неінвазивних критеріїв НАЖХП (FIB-4, HSI). Протягом п'яти років зберігалось незначне, стабільне й тривале зниження рівня печінкових трансаміназ (АСТ, АЛТ), але середній індекс HSI залишався вище рівня референтної норми, характерної для стеатозу печінки у групі пацієнтів, які приймали ертугліфозин. У дослідженні VERTIS CV серед популяції пацієнтів з ЦД 2-го типу, АССЗ та високим ризиком НАЖХП, які приймали ертугліфозин, підтверджено помірне зниження печінкових ферментів та нормалізацію HSI, але не фіброзу. Не з'ясовано, чи зумовлені ці зміни перевагами ертугліфозину щодо показників вуглеводного обміну ($HbA1c$), ІМТ чи іншими факторами [137; 138].

У 24-тижневому багатоцентровому, подвійному сліпому, рандомізованому дослідженні (NCT04634500) серед осіб із ЦД 2-го типу проведено порівняння ефективності антигіперглікемічного ефекту та інших корисних метаболічних дій різних молекул

іНЗКТГ2, зокрема, на фоні прийому метформіну пацієнтам додавали енавогліфлозин (3 мг/добу) або ДАПА (10 мг/добу). Результати цього РКД свідчать, що при антигіперглікемічній терапії метформіном у поєднанні із енавогліфлозином характерна виражена позитивна динаміка показників вуглеводного обміну та більшості метаболічних характеристик, ніж у групі осіб, які приймали ДАПА [139]. В 23 лікарнях Кореї у пацієнтів з ЦД 2-го типу проведено 24 тижневе РКД із вивчення ефективності монотерапії енавогліфлозину (0,3 мг/добу) у порівнянні із групою плацебо. З'ясовано, що в осіб, які приймали енавогліфлозин, спостерігалася достовірне зниження артеріального тиску, ХС ЛПНЩ, ТГ та індексу ІР (індекс НОМА), одночасно із значним підвищенням вмісту ХС ЛПВЩ [140, 141]. В дослідженні ENHANCE-D проведено оцінку ефективності і безпеки енавогліфлозину у порівнянні із ДАПА серед популяції корейських пацієнтів із ЦД 2-го типу і незадовільним контролем вуглеводного обміну при застосуванні метформіну (≥ 1000 мг/добу) у поєднанні із гемігліптіном (50 мг/добу), які були рандомізовані: із додаванням енавогліфлозину (0,3 мг/добу) або ДАПА (10 мг/добу). Встановлено, що як у групі осіб, що отримували енавогліфлозин, так і при застосуванні ДАПА досягнуто рівнозначних змін вмісту HbA1c (різниця між групами: -0,06 %, ДІ 95 %: -0,19, 0,06). Енавогліфлозин, як і ДАПА, є безпечним та ефективним представником іНЗКТГ2 для лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу [142]. В перерахованих дослідженнях не проводили оцінку ефективності енавогліфлозину на функціональну активність печінки в осіб із МАЖХП.

В Японії селективний іНЗКТГ2 тофогліфлозин у 2013 році отримав своє перше глобальне схвалення для лікування ЦД 2-го типу, як для монотерапії, так і в комбінації з іншими антигіперглікемічними засобами [143]. Але тільки з 2021 року в японському реєстрі наукових клінічних досліджень зареєстровано перші повідомлення щодо вивчення його ефективності у порівнянні із піоглітазоном для лікування осіб з ЦД 2-го типу і НАЖХП, зокрема 24-тижневе відкрите, проспективне, одноцентрове РКД

(ToPiND study) провело оцінку ефективності і безпеки тофогліфлозину (20 мг/добу) у порівнянні із піоглітазоном (15-30 мг/добу). Згідно висновків магнітно-резонансної еластографії (МРЕ) через 24 тижні лікування в обох групах дослідження спостерігалася позитивна динаміка ознак стеатозу печінки (-7,54 %, $p < 0,0001$ і -4,12 %, $p = 0,0042$ при прийомі тофогліфлозину і піоглітазону відповідно). Порівняно з вихідним рівнем у групі тофогліфлозину характерне зниження маси тіла (-3,6 %, $p = 0,0443$), а серед осіб, які отримували піоглітазон — збільшення (1,7 %, $p = 0,0002$) ваги. Отже, дослідження продемонструвало, що тофогліфлозин ефективно і безпечно знижує прояви стеатозу в осіб з НАЖХП та ЦД 2-го типу [144]. Takeshita Y. та співавтори (2022) опублікували результати 48-тижневого рандомізованого відкритого дослідження в паралельних групах за участю пацієнтів із НАЖХП порівняння ефективності іНЗКТГ2 (тофогліфлозин) та похідного сульфанілсечовини (гліметірид). Основні результати РКД свідчать, що у групі осіб із ЦД 2-го типу, які приймали тофогліфлозин покращилися показники фіброзу (60 %, $p = 0,001$), гістологічні прояви стеатозу (65 %, $p = 0,001$), гепатоцелюлярного балонування (55 %, $p = 0,002$) і часткового запалення (50 %, $p = 0,003$), тоді як лише виявлено позитивну динаміку щодо гепатоцелюлярного балонування у групі обстежених, що отримували гліметірид (25 %, $p = 0,025$). Також на фоні прийому тофогліфлозину виявлено печінкову експресію генів, які приймають участь в енергетичному обміні, запаленні та прогресуванні фіброзу печінки, що свідчить про позитивні гістологічні зміни гепатоцитів [145]. В експерименті у мишей вивчено вплив комбінованої терапії селективним модулятором PPAR α (пемафібрат) та іНЗКТГ2 (тофогліфлозин) на балонну дегенерацію гепатоцитів — основну гістологічну ознаку прогресування НАСГ. Комбіноване лікування сприяло значному зменшенню проявів балонної дегенерації гепатоцитів, збільшенню гліцеронеогенезу, ліполізу та повторної етерифікації ВЖК і вивільнення ТГ із утворенням ліпідних крапель, а також знижувало рівні експресії генів, пов'язаних

зі стресом ендоплазматичного ретикулу, значно підвищило показники виживаності та зменшило кількість пухлинних утворень печінки порівняно з контрольною групою мишей із проявами НАСГ [146]. Таким чином, сучасні антидіабетичні препарати із групи іНЗКТГ2 у поєднанні із селективними модуляторами PPAR α володіють терапевтичним потенціалом у запобіганні прогресування НАСГ і ГЦК. Нещодавно в 2023 році Pathak M. та співавтори опублікували систематичний огляд 4 РКД (n=226 осіб) щодо впливу тофогліфлозину на печінкові події. Доведено значне зниження рівнів АСТ, АЛТ, γ -глутамілтрансферази, лужної фосфатази у досліджуваних, які приймали тофогліфлозин у порівнянні з контрольною групою. Крім того, у динаміці лікування за результатами МРЕ визначено щільність печінки і підтверджено, що у групі осіб з ЦД 2-го типу, які приймали тофогліфлозин, виявлено виражений позитивний результат щодо ознак жирової інфільтрації печінки [147]. Дуже важливим є те, що тофогліфлозин у пацієнтів з ЦД 2-го типу і супутніми захворюваннями печінки сприяє покращенню функціональної активності печінки, але щоб довести ефективність цього селективного іНЗКТГ2 у профілактиці розвитку печінкових подій існує нагальна потреба збільшення чисельності РКД.

В Японії високоселективний іНЗКТГ2 лузеогліфлозин (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.) схвалений для лікування ЦД 2-го типу [148, 149]. Вперше на моделі гризунів було чітко продемонстровано корисні ефекти лузеогліфлозину при лікуванні НАСГ в осіб із ЦД, зокрема покращення проявів стеатозу: зменшення ознак запалення печінки, загибелі гепатоцитів і фіброзу [150]. Висновки рандомізованого перехресного контрольованого дослідження згідно результатів КТ свідчать про те, що лузеогліфлозин порівняно із ситагліптином достовірно зменшує ознаки стеатозу печінки та прогресування жирової інфільтрації печінки [151]. У проспективному 24-тижневому РКД (LEAD) вивчено ефективність лузеогліфлозину (2,5 мг/добу) на прояви жирової інфільтрації печінки у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Встановлено, що зменшення вмісту жиру в печінці

корелювало зі зниженням рівня АЛТ та концентрацією сироваткового феритину, тоді як маркери фіброзу печінки не змінювалися. Це ще одні докази того, що іНЗКТГ2 можуть стати альтернативними лікарськими засобами у лікування осіб з МАЖХП [152]. Також за результатами проспективного пілотного дослідження [153], реальної клінічної практики [154] та відкритого 52-тижневого РКД [155] з'ясовано, що лузеогліфлозин значно зменшує відкладення жиру в печінці порівняно з метформіном, що може свідчити про значні переваги іНЗКТГ2 у лікуванні стеатозу та навіть фіброзу печінки. В одноцентровому відкритому проспективному дослідженні (BLUE) [156] підтверджено сприятливий вплив лузеогліфлозину на ліпідний профіль, функцію печінки (АЛТ, γ -глутамілтранспептидази) та нормалізацію індексу жирової дистрофії у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Зараз науковці активно вивчають безпеку та ефективність ремоґліфлозину в осіб із ожирінням, ЦД 1-го типу та ЦД 2-го типу [77], але відсутні дані щодо його гепатопротекції. В експерименті на мишачій моделі (C57BL/6J із ожирінням) доведено, що ремоґліфлозин етанонат завдяки інсуліносенсibiliзуючих та антиоксидантних властивостей покращує перебіг НАЖХП: на 42 % зменшує масу печінки та на 40 % знижує вміст ТГ у гепатоцитах [157, 158]. Без сумніву, чільне місце у майбутніх перспективах лікування НАСГ в людей без ЦД належить іНЗКТГ2.

Результати 12-тижневого проспективного рандомізованого, відкритого дослідження [159] та 24-тижневого проспективного рандомізованого відкритого дослідження (UMIN000022651) в японській популяції [160] згідно висновків КТ свідчать про покращення співвідношення індексу щільності печінки / селезінки та зниження об'єму вісцеральної жирової тканини у групі осіб, які приймали іпраґліфлозин (50 мг/добу). Схожі висновки отримані за результатами іншого корейського 24-тижневого рандомізованого відкритого дослідження порівняльної ефективності комбінованої терапії іпраґліфлозином із піоглітазоном у групах пацієнтів, що отримували метформін із окре-

мою терапією метформіну та піоглітазону. Згідно заключень УЗД досягнуто достовірне зменшення індексу жирової інфільтрації печінки, вмісту вісцерального жиру та підшкірно-жирової клітковини в осіб, які на фоні метформіну приймали іпрагліфлозин та піоглітазон, тоді як у контрольній групі досягнуто незначний позитивний результат [161]. Інші РКД, проведені в Японії, зокрема 12-тижневе (UMIN000014738) [162] та 24-тижневе (UMIN000018839) [163], у яких відповідно вивчали вплив іпрагліфлозину у порівнянні із ситагліптином, а також ефективність іНЗКТГ2 на масу тіла серед пацієнтів із ЦД 2-го типу на інсулінотерапії, тоді як гепатопротекторні властивості не досліджено. В 2022 році Takahashi Н. та співавтори опублікували результати 72-тижневого проспективного рандомізованого, відкритого дослідження, в якому за висновками біопсії печінки підтверджено ефективність, безпеку іпрагліфлозину та достовірне зниження ознак жирової інфільтрації печінки та фіброзу у пацієнтів, які отримували іНЗКТГ2 порівняно із контрольною групою [164].

Перспективи наукових досліджень

Відомо про розробку і вивчення нових молекул подвійних іНЗКТГ1/2, таких як сотагліфлозин (LX4211, Lexicon) і лікогліфлозин (Novartis) [165–167]. Встановлено, що сотагліфлозин ефективний у пацієнтів із ЦД 1-го типу, які не досягають компенсації вуглеводного обміну на інсулінотерапії. Відомі попередні висновки невеликої кількості доказових клінічних випробувань, які ще тривають, зокрема 2 фази з вивчення впливу іНЗКТГ1/2 на СН та РКД 3 фази визначення ефективності і безпеки у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Завершено РКД 2а фази (NCT03205150) за участю 110 пацієнтів із ожирінням та НАСГ 1–3 стадій (рівень АЛТ у чоловіків ≥ 50 IU, у жінок ≥ 30 IU), яких рандомно розділено на три групи: I (n=44) приймали лікогліфлозин 30 мг/добу, II (n=44) — лікогліфлозин 150 мг/добу і III плацебо (n=22). У динаміці через 12 тижнів терапії у порівнянні із стартовими показниками досягнуто дозозалежного покращення рівня печінкових ферментів,

яке пов'язане із втратою ваги. Але в 76,5 % пацієнтів, які отримували вище дозування лікогліфлозину 150 мг/добу, спостерігалася діарея, тоді як вона була присутня у ~40 % осіб груп плацебо і низького дозування [168]. На сьогодні, відсутні повідомлення щодо ранніх стадій РКД із вивчення ефективності іНЗКТГ1/2 в осіб з МАЖХП.

Нещодавно завершився набір пацієнтів із ЦД 2-го типу та НАСГ у дослідження 2а фази для оцінки безпеки й переносимості MET409 (синтетичного агоніста фарнезоїдних X рецепторів) окремо або в комбінації з ЕМПА. Найближчим часом очікуємо на повідомлення результатів цього дослідження [169, 170].

Активно досліджують напівсинтетичний аналог жовчної кислоти — хенодезоксихолевої кислоти (обетихолева кислота), що володіє потужною агоністичною активністю щодо фарнезоїдних X рецепторів (FXR) жовчних кислот печінки та кишківника. Обетихолева кислота, як й інші агоністи FXR, може мати численні терапевтичні ефекти на НАСГ через протизапальні та антифібротичні властивості, які сприяють зниженню ІР, покращенню метаболізму ліпідів і глюкози на печінковому рівні. У клінічному випробуванні 2b фази FLINT (Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis) за участю осіб із НАСГ без ознак цирозу печінки у порівнянні із плацебо продемонстровано перспективи застосування обетихоевої кислоти для зниження проявів поширеного фіброзу щонайменше на 2 бали, що підтверджено результатами біопсії печінки [171]. Зараз цей препарат проходить випробування у масштабному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні 3 фази (REGENERATE trial, NCT2548351) щодо оцінки довгострокових ефектів на прояви НАСГ і фіброз в осіб із 1–3 стадією фіброзу. Висновки проміжного аналізу свідчать про значне покращення проявів фіброзу печінки майже у 20 % пацієнтів, які отримували обетихоеву кислоту, тоді як у групі плацебо досягнуто ефекту тільки у 12 % осіб, але ще не досягнуто кінцевої точки. У досліджуваних пацієнтів зареєстровано ряд побічних ефектів обетихоевої кислоти: дозозалежний

свербіж, який навіть у <10 % випадках вимагав припинення лікування та підвищення рівня холестерину, тому нещодавно майже 50 % пацієнтів було додано статини [172].

Обговорення

У цьому огляді узагальнено результати мета-аналізів, РКД, дані експериментальних досліджень на тваринах, оглядів літератури / систематичних оглядів та звітів про клінічні випадки щодо ефективності і безпеки іНЗКТГ-2 (ДАПА, ЕМПА, КАНА, ертугліфозин, енавогліфозин, тофогліфозин, лузегліфозин, ремогліфозин, іпрагліфозин, сотагліфозин, лікогліфозин) у лікуванні осіб із НАЖХП, як із ЦД так і без нього.

Отримані висновки більшості експериментальних та клінічних досліджень свідчать про те, що іНЗКТГ2 зменшують ознаки жирової інфільтрації печінки, але відкритим питанням для дискусії залишається з'ясування особливостей прямої дії цього класу гіпоглікемічних лікарських засобів на прояви запалення та фіброзу печінки. В експериментальних дослідженнях на тваринах при прийомі іНЗКТГ2 підтверджено зниження синтезу ліпідів у печінці, пригнічення активності запальних цитокінів, активацію PPAR α та антиоксиданту дію (підвищений синтез глутатіону) й уповільнення механізмів розвитку фіброзу та збільшення фактору росту фібробластів 19 [79, 173, 174].

Зафіксовано повідомлення про те, що білі адипоцити посилюють термогенез внаслідок пришвидшення адипогенезу бурої жирової тканини та активації макрофагів (M2), які покращують чутливість клітин до інсуліну [74, 175]. Відомо, що іНЗКТГ2 знижують ІР на рівні жирової тканини, потенціюючи негативний енергетичний баланс, а в осіб з ЦД 2-го типу спостерігається гіперінсулінемія, яка уповільнює процеси ліполізу білої жирової тканини. Внаслідок пришвидшення окислення ліпідів організм починає використовувати інші жири відкладення, тому збільшується метаболізм ВЖК у печінці. Цей патогенетичний ланцюг обґрунтовує механізми зниження вмісту внутрішньопечінкових ліпідів і відповідно покращення проявів НАЖХП [176, 177].

Встановлено, що іНЗКТГ2 збільшують екскрецію гена препроглюкогону, який безпосередньо впливає на α -клітини підшлункової залози. При зниженні співвідношення синтезу інсуліну до глюкагону пришвидшуються процеси вивільнення ВЖК у печінкову вену, які стимулюють процеси кетогенезу, тому розвивається метаболічний стан, схожий на такий, як при тривалому голодуванні. За умови цих патофізіологічних механізмів більшість інсулінозалежних тканин змушені спрямувати основний енергетичний субстрат з глюкози на розпад ВЖК [77, 178].

Крім того, іНЗКТГ2 пригнічують активність симпатичної нервової системи та активізують блукаючий нерв, який уповільнює діяльність клітин Купфера й посилює проти-запальну дію [179]. Отже, ймовірні механізми дії за допомогою яких іНЗКТГ2 володіють гепатопротекторними властивостями (рис.1) є взаємодоповнюючими та здебільшого незалежними від їх цукрознижувальних властивостей.

В осіб без ЦД, але з ознаками НАЖХП проведено невелике 12-тижневе проспективне, рандомізоване одноцентрове дослідження порівняння ефективності ДАПА та іДПП-4 (тенелігліптину). Досягнуто достовірного зниження рівня печінкових трансаміназ в обох групах дослідження, тоді як в осіб, що приймали ДАПА зменшився вміст загальної кількості рідини та жиру в організмі, що призвело до нормалізації маси тіла [99].

В 2023 році був опублікований огляд літератури щодо питань пошуку уніфікованої гіпотези використання різних класів цукрознижувальних препаратів: бігуанідів, ТЗД, арГПП-1, іДПП-4 та іНЗКТГ2 у пацієнтів з НАЖХП [76].

Отже, вважають суперечливою гіпотезу щодо позитивних властивостей метформіну в осіб з стеатогепатозом, так як бігуаніди не впливають на використання і перерозподіл ВЖК, не знижують масу тіла, але володіють позитивними механізмами щодо ІР та уповільнюють вироблення глюкози печінкою. Без сумніву, перспективами подальших досліджень слід вважати вивчення патогенетичних механізмів впливу на прояви НАЖХП метформіну у поєднанні із іНЗКТГ2 та арГПП-1.

Одним із найефективніших цукрознижувальних препаратів на ознаки стеатогепатозу

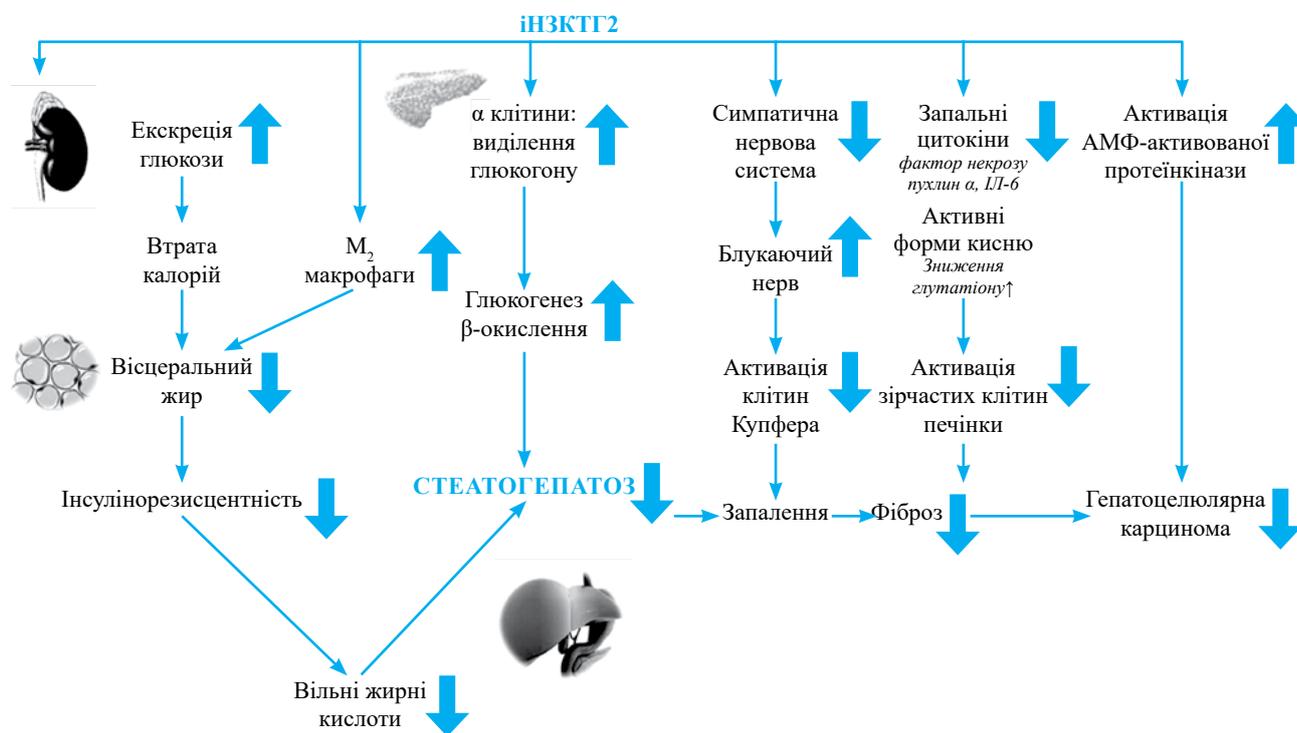


Рис. 1. Гепатопротекторні властивості iN3KTT2

Адаптовано за: Sumida Y. та співавт., 2020.

є ТЗД (піоглітазон), який знижує ознаки ІР та сприяє запобіганню прогресуванню фіброзу печінки [37, 38]. Безпосередня гепатопротектарна дія піоглітазону пов'язана із протизапальними властивостями цього цукрознижуючого препарату на клітини Купфера. За результатами РКД доведено ефективність піоглітазону при НАЖХП. У 47 % осіб без ЦД та 60 % осіб з ЦД 2-го типу на фоні прийому піоглітазону знижуються гістологічні прояви НАСГ [180]. На сьогодні, цей клас цукрознижувальних препаратів значно рідше назначають клініцисти у зв'язку із рядом побічних ефектів: високий ризик розвитку СН, переломи поперекового відділу хребта та шийки стегнової кістки, збільшення ваги [181].

Висока ефективність арГПП-1 на уповільнення прогресування проявів НАЖХП ймовірно спричинена рядом етіопатогенетичних механізмів щодо зменшення об'єму і калорійності їжі та втратою ваги, які в кінцевому результаті покращують прояви макро-везикулярного стеатозу печінки. Подвійні та потрійні арГПП, володіючи аналогічними ефектами, що й арГПП-1, а також поєднують

ефекти глюкозозалежного інсулінотропного пептиду і глюкагону, які додатково сприяють кращій утилізації ліпідів [46].

Крім того, іДПП-4 збільшують період напіврозпаду фізіологічних ГПП-1 і глюкозозалежного інсулінотропного пептиду, які не приймають участі в утворенні та розпаді ВЖК, відповідно не зменшують прояви жирової інфільтрації гепатоцитів.

Підсумовуючи, слід погодитись із висновками більшості наукових робіт, що усі глюкозознижуючі препарати ефективно сприяють оптимізації глікемічного контролю, тоді як iN3KTT2 також володіють рядом метаболічних переваг, а зокрема зменшують ознаки ІР внаслідок посилення процесів окислення ВЖК у тканинах. Позитивна динаміка у перебізі усіх стадій НАЖХП спостерігається в осіб з ЦД 2-го типу при застосуванні iN3KTT2.

РКД із вивчення ефективності ДАПА, КАНА, ЕМПА та ертугліфлозину у пацієнтів із ЦД 2-го типу та НАЖХП свідчать, що усі представники iN3KTT2 покращують більшість гістологічних характеристик НАЖХП: зниження вмісту внутрішньопечінкових лі-

підів, тоді як тільки ертугліфлозин покращує ознаки фіброзу печінки [68, 182, 183]. Не виключно, одним із патофізіологічних механізмів впливу іНЗКТГ2 на прояви МАЖХП слід вважати пришвидження обміну ВЖК [184]. Отже, подальші дослідження у цьому напрямку можуть покращити наше розуміння щодо складних патогенетичних механізмів гепатопротекторних властивостей іНЗКТГ2.

Добре відомо, що значним тягарем для клініцистів залишаються принципи медикаментозної поліпрагмазії і пов'язана з цим клінічна інертність у дотриманні сучасних алгоритмів лікування пацієнтів з НАСГ у поєднанні із ЦД 2-го типу, так і без нього. Як більшість коморбідних захворювань, МАЖХП змушує лікарів й науковців індивідуально, пацієнт-орієнтовано приймати рішення про ефективне удосконалення схем медикаментозної терапії із врахуванням світових та національних настанов і власного клінічного досвіду, які зможуть одночасно якісно оптимізувати вуглеводний, ліпідний обмін із кардіоренальною користю і будуть безпечні для печінки. У рутинній практиці клініцисти повинні мінімізувати поліпрагмазію, тому слід надавати перевагу призначенню препаратів, які володіють кардіоренальною безпекою із позитивними метаболічними властивостями.

Незважаючи на те, що іНЗКТГ2 володіють високим профілем безпеки і багатьма метаболічними властивостями, але на сьогодні не зареєстровано препарату із високим потенціалом для корекції усіх компонентів МАЖХП.

Все більш очевидною стає ефективність іНЗКТГ2 в осіб із МАЖХП, але деякі питання залишаються дискусійними. Один із прикладів є лікування іНЗКТГ2 осіб із вірусними гепатитами, а також декомпенсованим цирозом печінки та ГЦК без ЦД, а також можливість подальшого прийому при прогресуванні печінкової недостатності. Ймовірно фармакологічний алгоритм лікування осіб із МАЖХП та НАСГ зміниться у найближчому майбутньому, не тільки відповідно до різних стадій хвороби, але й із врахуванням коморбідності стану. Висновки більшості випробувань різних представників із групи іНЗКТГ2 свідчать про позитивну динаміку щодо проявів НАСГ,

НАЖХП, як в осіб із ЦД 2-го типу, так і без нього. Обнадійливі результати РКД свідчать про корекцію принаймні трьох основних компонентів МАЖХП: стеатоз, запалення та фіброз [68, 71, 76, 185, 186].

Отож, на сьогодні іНЗКТГ2 слід вважати інноваційними препаратами із позитивними метаболічними властивостями, які покращують прогноз та зменшують економічні витрати на лікування складних коморбідних пацієнтів. Треба зазначити, що використання іНЗКТГ2 слід активно впроваджувати в оновлені алгоритми лікування основних кластерів МАЖХП та використовувати у щоденній клінічній практиці.

Скорочення

AACE — Американська асоціація клінічних ендокринологів;

AASLD — Американська асоціація з вивчення захворювань печінки;

ADA — Американська діабетологічна асоціація;

AGA — Американська гастроентерологічна асоціація;

ALEN — Латиноамериканська асоціація з вивчення захворювань печінки;

CAP — контрольований параметр ослаблення хвилі;

EASD — Європейська асоціація з вивчення цукрового діабету;

EASL — Європейська асоціація з вивчення захворювань печінки;

EMA — Європейська агенція з лікарських засобів;

FDA — Управління із контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США;

FLI — індекс ожиріння печінки;

FIB-4 — індекс фіброзу-4;

HbA1c — глікований гемоглобін;

HSI — індекс стеатозу печінки;

NAS — оцінка активності неалкогольної жирової хвороби печінки;

NFS — шкала неалкогольної жирової хвороби печінки;

MRI-PDFE — МРТ з визначенням протонної щільності жирової фракції;

ROS — активні форми кисню;

арГПП-1 — агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1;

АЛТ — аланінамінотрансфераза;
АССЗ — атеросклеротичні серцево-судинні захворювання;
АСТ — аспартатамінотрансфераза;
ВЖК — вільні жирні кислоти;
ВО — вісцеральне ожиріння;
ГЦК — гепатоцелюлярна карцинома;
ДАПА — дапагліфлозин;
ДІ — довірчий інтервал;
ЕМПА — емплагліфлозин;
КАНА — канагліфлозин;
МАЖХП — стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією (метаболічно асоційована жирова хвороба печінки);
МРЕ — магнітно-резонансна еластографія;
МРТ — магнітно-резонансна томографія;
НАЖХП — неалкогольна жирова хвороба печінки;
НАСГ — неалкогольний стеатогепатит;

іДПП-4 — інгібітор дипептидилпептидази-4;
ІНЗКТГ2 — інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу;
ІМТ — індекс маси тіла;
РКД — рандомізоване контрольоване дослідження;
ССЗ — серцево-судинні захворювання;
СН — серцева недостатність;
ТГ — тригліцериди;
ТЗД — тiazолідиндіони;
ТЕ — транзиторна еластографія;
ХС ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїнів високої щільності;
ХС ЛПДНЩ — холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності;
ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності;
ЦД — цукровий діабет.

Література

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64: 73–84. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
2. Younossi ZM, Wong G, Anstee QM, Henry L. The Global Burden of Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul; 21 (8): 1978–1991. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.04.015>.
3. Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between nonalcoholic fatty liver disease and diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022; 10 (4): 284–296. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00003-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00003-1).
4. Alonso-Peña M, Del Barrio M, Peleteiro-Vigil A, Jimenez-Gonzalez C, Santos-Laso A, Arias-Loste MT, et al. Innovative Therapeutic Approaches in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: When Knowing Your Patient Is Key. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 27; 24(13): 10718. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms241310718>.
5. Fadiencko GD, Cherehliuk NI, Galchinskaya VY. Metabolic diseases and non-alcoholic fatty liver disease - features of the composition of gut microbiota. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020; 74 (4): 99–105. Ukrainian. Available from: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.4.13>.
6. Kurinna OG. Effects of stressogenic factors on the course of metabolic-associated fatty liver disease. Review. *Modern Gastroenterology (Ukraine)*. 2023; 2 (130): 69–73. Ukrainian. Available from: <https://doi.org/10.30978/MG-2023-2-69>.
7. Lee S, Norheim F, Gulseth HL, Langleite TM, Kolnes KJ, Tangen DS, et al. Interaction between plasma fetuin-A and free fatty acids predicts changes in insulin sensitivity in response to long-term exercise. *Physiol Rep*. 2017 Mar; 5(5): e13183. Available from: <https://doi.org/10.14814/phy2.13183>.
8. Kim H, Lee DS, An TH, Park HJ, Kim WK, Bae KH, et al. Metabolic Spectrum of Liver Failure in Type 2 Diabetes and Obesity: From NAFLD to NASH to HCC. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 26; 22(9): 4495. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22094495>.
9. Kushnir IE, Chernova VM, Solomentseva TA, Fadiencko GD. Regulation of metabolic homeostasis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: the role of fetuin-A. Literature review. *Ukrainian Therapeutical Journal*. 2023; 1: 64–71. Ukrainian. Available from: <http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-64>.
10. American Diabetes Association releases updates to the 2023 standards of care in diabetes on the use of teplizumab in delaying the onset of type 1 diabetes. News release. American Diabetes Association. June 25, 2023. Accessed June 28 2023. Available from: <https://diabetes.org/newsroom/press-releases/2023/american-diabetes-association-releases-updates-2023-standards-of-care-diabetes-use-teplizumab-delaying-onset-type-1-diabetes>.
11. Ismaiel A, Dumitraşcu DL. Cardiovascular Risk in Fatty Liver Disease: The Liver-Heart Axis-Literature Review. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Sep 13; 6: 202. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00202>.
12. Bentsa TM. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: features of the comorbid course. *Medicine of Ukraine*. 2020; 1 (237): 44–47. Ukrainian. Available from: [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.1\(237\).214176](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.1(237).214176).
13. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022; 18(1): 57–69. Ukrainian. Available from: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146>.
14. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67: 328–357. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.29367>.
15. Canbay A, Kachru N, Haas JS, Sowa JP, Meise D, Ozbay AB. Patterns and predictors of mortality and disease progression among patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 52: 1185–94. Available from: <https://doi.org/10.1111/apt.16016>.

16. Teslenko OB, Fedorov SV, Bielinskyi MV, Serediuk NM. Non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: the main markers of this association. *Zaporozhye medical journal*. 2023; 25(3), 198-203. Ukrainian. Available from: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.3.273664>.
17. Yefimenko TI, Mykytyuk MR. Non-alcoholic fatty liver disease: time for changes. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021; 17(4): 334-345. Ukrainian. Available from: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.4.2021.237350>.
18. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020; 73 (1): 202-209. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.
19. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, Harrison SA, Brunt EM, Goodman Z, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology. *Hepatology*. 2021 Mar; 73(3): 1194-1198. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.31420>.
20. Manzhaliy EG. Nonalcoholic fatty liver disease. New nomenclature. Review. *Modern Gastroenterology (Ukraine)*. 2023; 4: 91-97. Available from: <http://doi.org/10.30978/MG-2023-4-91>.
21. Zhou XD, Targher G, Byrne CD, Somers V, Kim SU, Chahal CAA, et al. An international multidisciplinary consensus statement on MAFLD and the risk of CVD. *Hepatol Int*. 2023 Aug; 17(4): 773-791. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10543-8>.
22. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract*. 2022 May; 28(5): 528-562. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>.
23. Long MT, Noureddin M, Lim JK. AGA Clinical Practice Update: diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals: expert review. *Gastroenterology*. 2022; 163 (3): 764-774. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.06.023>.
24. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023 May 1; 77(5): 1797-1835. Available from: <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>.
25. American diabetes association releases a guideline update in NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) and diabetes. News release. American Diabetes Association; June 25, 2023. Accessed June 27, 2023. Available from: <https://diabetes.org/newsroom/press-releases/2023/american-diabetes-association-releases-guideline-update-NAFLD-diabetes>.
26. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Addendum. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes and associated comorbidities. *Diabetes Care*. 2023; 46 (Suppl.1): S49-S67. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc23-ad09>.
27. Pafili K, Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Mol Metab*. 2021; 50: 101122. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101122>.
28. Miao L, Xu J, Targher G, Byrne CD, Zheng MH. Old and new classes of glucose-lowering agents as treatments for non-alcoholic fatty liver disease: A narrative review. *Clin Mol Hepatol*. 2022; 28(4): 725-738. Available from: <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0015>.
29. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29(2): 172-182. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03869.x>.
30. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Diabetologia*. 2012; 55(4): 885-904. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2446-4>.
31. Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Diabetologia*. 2012; 55(4): 885-904. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2446-4>.
32. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep*. 2013; 1(1): 57-64. Available from: <https://doi.org/10.3892/br.2012.18>.
33. Sawangjit R, Chongmelaxme B, Phisalprapa P, Saokaew S, Thakkestian A, Kowdley KV, et al. Comparative efficacy of interventions on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a prisma-compliant systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(32): e4529. Available from: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004529>.
34. Huang Y, Wang X, Yan C, Li C, Zhang L, Zhang L, et al. Effect of metformin on nonalcoholic fatty liver based on meta-analysis and network pharmacology. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Oct 28; 101(43): e31437. Available from: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031437>.
35. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006; 355 (22): 2297-2307. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060326>.
36. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008; 135(4): 1176-1184. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.047>.
37. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362 (18): 1675-1685. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>.
38. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016; 165(5): 305-315. Available from: <https://doi.org/10.7326/M15-1774>.
39. Bril F, Biernacki DM, Kalavalapalli S, Lomonaco R, Subbarayan SK, Lai J, et al. Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2019; 42(8): 1481-1488. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc19-0167>.
40. Lingvay I, Raskin P, Szczepaniak LS. Effect of insulin-metformin combination on hepatic steatosis in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2007; 21(3): 137-142. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2007.02.005>.
41. Juurinen L, Tiikkainen M, Häkkinen AM, Hakkarainen A, Yki-Järvinen H. Effects of insulin therapy on liver fat content and hepatic insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 292 (3): E829-E835. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00133.2006>.
42. Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S, Hoogwerf BJ, Chang AM, Jacober SJ, et al. Different effects of basal insulin peglispro and insulin glargine on liver enzymes and liver fat content in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18 (suppl 2): 50-58. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.12751>.
43. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (lean): a multicentre, doubleblind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016; 387 (10019): 679-690. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X).
44. Cusi K. Incretin-based therapies for the management of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Hepatology*. 2019; 69(6): 2318-2322. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.30670>.

45. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanou T, Ratzju V, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021; 384 (12): 1113-1124. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>.
46. Patel Chavez C, Cusi K, Kadiyala S. The emerging role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(1): 29-38. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab578>.
47. Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J, Mononen N, Lehtimäki T, Saltevo J, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-week treatment in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care.* 2019; 42(5): 931-937. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc18-1569>.
48. Kanwal F, Kramer JR, Li L, Dai J, Natarajan Y, Yu X, et al. Effect of metabolic traits on the risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2020; 71(3): 808-819. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.31014>.
49. Cusi K. Time to include nonalcoholic steatohepatitis in the management of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2020; 43(2): 275-279. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc19-0064>.
50. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, Herder C, Machann J, Katsuyama H, et al. 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. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc19-0641>.
51. Smits MM, Tonneijck L, Muskiet MH, Kramer MH, Pouwels PJ, Pieters-van den Bos IC, et al. Twelve week liraglutide or sitagliptin does not affect hepatic fat in type 2 diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Diabetologia.* 2016; 59(12): 2588-2593. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4100-7>.
52. Cui J, Philo L, Nguyen P, Hofflich H, Hernandez C, Bettencourt R, et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2016; 65(2): 369-376. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.021>.
53. Joy TR, McKenzie CA, Tirona RG, Summers K, Seney S, Chakrabarti S, et al. Sitagliptin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(1): 141-150. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i1.141>.
54. Gkiourtzis N, Michou P, Moutafi M, Glava A, Cheirakis K, Christakopoulos A, et al. The benefit of metformin in the treatment of pediatric non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr.* 2023 Aug 28. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05169-9>.
55. Zhang ZY, Yan Q, Wu WH, Zhao Y, Zhang H, Li J. PPAR-alpha/gamma agonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists and metformin for non-alcoholic fatty liver disease: A network meta-analysis. *J Int Med Res.* 2023 Jun; 51 (6): 3000605231177191. Available from: <https://doi.org/10.1177/03000605231177191>.
56. Feng WH, Bi Y, Li P, Yin TT, Gao CX, Shen SM, et al. Effects of liraglutide, metformin and gliclazide on body composition in patients with both type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: A randomized trial. *J Diabetes Investig.* 2019 Mar; 10(2): 399-407. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdi.12888>.
57. Susilawati E, Levita J, Susilawati Y, Sumiwi SA. Review of the Case Reports on Metformin, Sulfonylurea, and Thiazolidinedione Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Med Sci (Basel).* 2023 Aug 15; 11(3): 50. Available from: <https://doi.org/10.3390/medsci11030050>.
58. Gu Y, Sun L, Zhang W, Kong T, Zhou R, He Y, et al. Comparative efficacy of 5 sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitor and 4 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist drugs in non-alcoholic fatty liver disease: A GRADE-assessed systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharma-*
- col. 2023 Mar 13; 14: 1102792. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1102792>.
59. Zheng S, Huang H, Chen H, Liu Y. Glp-1 Receptor Agonists Regulate the Progression of Diabetes Mellitus Complicated with Fatty Liver by Down-regulating the Expression of Genes Related to Lipid Metabolism. *Appl Biochem Biotechnol.* 2023 Aug; 195(8): 5238-5251. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12010-023-04505-x>.
60. Prybyla O. Pharmacokinetic characteristics and morphometric effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in men and women with type 2 diabetes mellitus (literature review and own results). *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2021; 17(4): 293-303. Available from: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.4.2021.237342>.
61. Levchuk NI, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. Effect of sodium-dependent glucose cotransporter type 2 inhibitors on lipid metabolism in patients with diabetes mellitus (literature review). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. (Ukraine)* 2023; 29 (1-2): 5-21. Available from: <https://doi.org/10.37621/JNAMSU-2023-1-2-1>.
62. Kedyk AV, Kutsyn OO. Metabolic effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery (Ukraine).* 2022; 4 (80): 40-56. Ukrainian. Available from: <https://doi.org/10.30978/CEES-2022-4-42>.
63. Xu B, Li S, Kang B, Zhou J. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21(1): 83. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01512-w>.
64. Kashiwagi A, Maegawa H. Metabolic and hemodynamic effects of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors on cardio-renal protection in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2017; 8 (4): 416-427. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdi.12644>.
65. Akiyama H, Nishimura A, Morita N, Yajima T. Evolution of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors from a glucose-lowering drug to a pivotal therapeutic agent for cardio-renal-metabolic syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jan 30; 14: 1111984. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1111984>.
66. Ren J, Wang X, Yee C, Gorrell MD, McLennan SV, Twigg SM. Sitagliptin Is More Effective Than Gliclazide in Preventing Pro-Fibrotic and Pro-Inflammatory Changes in a Rodent Model of Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Molecules.* 2022; 27(3): 727. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules27030727>.
67. Yan J, Yao B, Kuang H, Yang X, Huang Q, Hong T, et al. Liraglutide, Sitagliptin, and Insulin Glargine Added to Metformin: The Effect on Body Weight and Intrahepatic Lipid in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2019; 69 (6): 2414-2426. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.30320>.
68. Chrysavgis L, Papatheodoridi AM, Chatzigeorgiou A, Cholongitas E. The impact of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr; 36(4): 893-909. Available from: <https://doi.org/10.1111/jgh.15202>.
69. Budd J, Cusi K. Role of Agents for the Treatment of Diabetes in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Diab Rep.* 2020 Oct 5; 20 (11): 59. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01349-1>.
70. Athyros VG, Polyzos SA, Kountouras J, Katsiki N, Anagnostis P, Doumas M, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Treatment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus; New Kids on the Block. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020; 18(2): 172-181. Available from: <https://doi.org/10.2174/1570161117666190405164313>.
71. Androutsakos T, Nasiri-Ansari N, Bakasis AD, Kyrou I, Efstathopoulos E, Randeava HS, et al. SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: Expanding Their Role beyond Diabetes and Cardioprotection. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(6): 3107. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms23063107>.
72. Caturano A, Galiero R, Loffredo G, Vetrano E, Medicamento G, Acierio C, et al. Effects of a Combination of Empagliflozin Plus Metformin vs. Metformin Monotherapy on NAFLD Progression in Type 2 Diabetes: The IMAGIN Pilot Study.

- Biomedicines. 2023 Jan 23; 11 (2): 322. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020322>.
73. Zuiiev K. Review of the evidence base of representatives of the group of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors available at the Ukrainian market (literature review). *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020; 16(3): 237–244. Available from: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.3.2020.205273>.
 74. Pan R, Zhang Y, Wang R, Xu Y, Ji H, Zhao Y. Effect of SGLT-2 inhibitors on body composition in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2022 Dec 30; 17(12): e0279889. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279889>.
 75. Wang X, Wu N, Sun C, Jin D, Lu H. Effects of SGLT-2 inhibitors on adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr*. 2023 May 31; 15(1): 113. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01085-y>.
 76. Ciccarelli G, Di Giuseppe G, Cinti F, Moffa S, Mezza T, Giaccari A. Why do some glucose-lowering agents improve non-alcoholic fatty liver disease where as others do not? A narrative review in search of a unifying hypothesis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023 Jun 12: e3668. Available from: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3668>.
 77. Kuchay MS, Farooqui KJ, Mishra SK, Mithal A. Glucose Lowering Efficacy and Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1307: 213–230. Available from: https://doi.org/10.1007/5584_2020_479.
 78. Yan H, Huang C, Shen X, Li J, Zhou S, Li W. GLP-1 RAs and SGLT-2 Inhibitors for Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front. Endocrinol*. 2022; 13: 923606. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.923606>.
 79. Yabiku K, Nakamoto K, Tsubakimoto M. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition on Glucose Metabolism, Liver Function, Ascites, and Hemodynamics in a Mouse Model of Nonalcoholic Steatohepatitis and Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2020 Dec 27; 2020: 1682904. Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/1682904>.
 80. ElMahdy MK, Helal MG, Ebrahim TM. Potential anti-inflammatory effect of dapagliflozin in HCHF diet-induced fatty liver degeneration through inhibition of TNF- α , IL-1 β , and IL-18 in rat liver. *International Immunopharmacology*. 2020 Sep 1; 86: 106730. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106730>.
 81. Han T, Fan Y, Gao J, Fatima M, Zhang Y, Ding Y, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin depressed adiposity and ameliorated hepatic steatosis in high-fat diet induced obese mice. *Adipocyte*. 2021 Jan 1; 10 (1): 446–55. Available from: <https://doi.org/10.1080/21623945.2021.1979277>.
 82. Lin D, Song Y. Dapagliflozin Presented Nonalcoholic Fatty Liver Through Metabolite Extraction and AMPK/NLRP3 Signaling Pathway. *Horm Metab Res*. 2023 Jan; 55 (1): 75–84. Available from: <https://doi.org/10.1055/a-1970-3388>.
 83. Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, Yamamoto S, Tomoyasu M, Osamura A, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin. *Cardiovascular Diabetology* 2017; 16 (1): 1–3. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0491-5>.
 84. Kurinami N, Sugiyama S, Yoshida A, Hieshima K, Miyamoto F, Kajiwara K, et al. Dapagliflozin significantly reduced liver fat accumulation associated with a decrease in abdominal subcutaneous fat in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Aug; 142: 254–263. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.017>.
 85. Choi DH, Jung CH, Mok JO, Kim CH, Kang SK, Kim BY. Effect of dapagliflozin on alanine aminotransferase improvement in type 2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver disease. *Endocrinology and Metabolism*. 2018 Sep 1; 33(3): 387–394. Available from: <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.3.387>.
 86. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, Jojima T, Iijima T, Murohisa T, et al. 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 and Metabolism*. 2019 Feb; 21 (2): 285–292. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.13520>.
 87. Kinoshita T, Shimoda M, Nakashima K, Fushimi Y, Hirata Y, Tanabe A, et al. Comparison of the effects of three kinds of glucose-lowering drugs on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, open-label, three-arm, active control study. *Journal of diabetes investigation*. 2020 Nov; 11 (6): 1612–1622. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdi.13279>.
 88. Yano K, Seko Y, Takahashi A, Okishio S, Kataoka S, Takemura M, et al. Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on renal function in patients with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes in Japan. *Diagnostics*. 2020 Feb 6; 10 (2): 86. Available from: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10020086>.
 89. Euh W, Lim S, Kim JW. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors ameliorate liver enzyme abnormalities in Korean patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Frontiers in Endocrinology*. 2021 Jun 10; 12: 613389. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.613389>.
 90. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, Johansson L, Kvarnström M, Moris L, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2018 Sep; 61: 1923–1934. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4675-2>.
 91. Guja C, Repetto E, Han J, Hardy E, Jabbour SA. Effect of the exenatide plus dapagliflozin combination on fatty liver index and insulin resistance in type 2 diabetes patients: The DURATION-8 trial. *Diabetologia*. 2018; 61 (Supplement 1): S350.
 92. Gastaldelli A, Repetto E, Guja C, Hardy E, Han J, Jabbour SA, et al. Exenatide and dapagliflozin combination improves markers of liver steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab*. 2020; 22: 393–403. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.13907>.
 93. Johansson L, Hockings PD, Johnsson E, Dronamraju N, Maaske J, Garcia-Sanchez R, et al. Dapagliflozin plus saxagliptin add-on to metformin reduces liver fat and adipose tissue volume in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Jul; 22 (7): 1094–1101. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.14004>.
 94. Harreiter J, Just I, Leutner M, Bastian M, Brath H, Schelkshorn C, et al. Combined exenatide and dapagliflozin has no additive effects on reduction of hepatocellular lipids despite better glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: EXENDA, a 24-week, prospective, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Diabetes Obes. Metab*. 2021; 23: 1129–1139. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.14319>.
 95. Phruksotsai S, Pinyopornpanish K, Euathrongchit J, Leera-pun A, Phrommintikul A, Buranapin S, et al. The effects of dapagliflozin on hepatic and visceral fat in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol. Hepatol*. 2021; 36: 2952–2959. Available from: <https://doi.org/10.1111/jgh.15580>.
 96. Frías JP, Maaske J, Suchower L, Johansson L, Hockings PD, Iqbal N, et al. Long-term effects of dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride on a background of metformin in patients with type 2 diabetes: Results of a 104-week extension to a 52-week randomized, phase 3 study and liver fat MRI substudy. *Diabetes Obes. Metab*. 2021; 24: 61–71. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.14548>.
 97. Aso Y, Kato K, Sakurai S, Kishi H, Shimizu M, Jojima T, et al. Impact of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on serum levels of soluble dipeptidyl peptidase-4 in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *International journal of clinical practice*. 2019 May; 73 (5): e13335. Available from: <https://doi.org/10.1111/ijcp.13335>.
 98. Brown E, Wilton MM, Sprung VS, Harrold JA, Halford JCG, Stancak A, et al. A randomised, controlled, double blind study

- to assess mechanistic effects of combination therapy of dapagliflozin with exenatide QW versus dapagliflozin alone in obese patients with type 2 diabetes mellitus (RESILIENT): study protocol. *BMJ Open*. 2021; 11 (7): e045663. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045663>.
99. Tobita H, Yazaki T, Kataoka M, Kotani S, Oka A, Mishiro T, et al. Comparison of dapagliflozin and teneligliptin in non-alcoholic fatty liver disease patients without type 2 diabetes mellitus: a prospective randomized study. *J Clin Biochem Nutr*. 2021 Mar; 68 (2): 173-180. Available from: <https://doi.org/10.3164/jcbn.20-129>.
 100. Imamura T, Kinugawa K. Combination Therapy Using Pemafibrate and Dapagliflozin for Metabolic Dysfunction-associated Fatty Liver Disease. *Intern Med*. 2023 May 1; 62 (9): 1371-1373. Available from: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0277-22>.
 101. Hu C, Qu T, Li L, Huang Y, Liu H, Rao C. Therapeutic outcome of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Afri Health Sci*. 2023; 23 (2): 416-21. Available from: <https://doi.org/10.4314/ahs.v23i2.48>.
 102. Yabiku K. Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Concurrent Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Review of the Evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 7; 12: 768850. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.768850>.
 103. Chen JYS, Chua D, Lim CO, Ho WX, Tan NS. Lessons on Drug Development: A Literature Review of Challenges Faced in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2022; 24 (1): 158. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms24010158>.
 104. Kahl S, Ofstad AP, Zinman B, Wanner C, Schüller E, Sattar N, et al. Effects of empagliflozin on markers of liver steatosis and fibrosis and their relationship to cardiorenal outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Jun; 24 (6): 1061-71. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.14670>.
 105. Sattar N, Fitchett D, Hantel S, George JT, Zinman B. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetologia*. 2018; 61 (10): 2155-63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4702-3>.
 106. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, et al. 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* 1 August 2018; 41 (8): 1801-1808. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc18-0165>.
 107. Taheri H, Malek M, Ismail-Beigi F, Zamani F, Sohrabi M, Reza Babaei M, et al. Effect of empagliflozin on liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease without diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled. *Adv Ther*. 2020; 37 (11): 4697-708. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01498-5>.
 108. Chehrehgosha H, Sohrabi MR, Ismail-Beigi F, Malek M, Babaei MR, Zamani F, et al. Empagliflozin Improves Liver Steatosis and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Diabetes Ther*. 2021. 12 (3): 843-861. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01011-3>.
 109. Lai LL, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Empagliflozin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci*. 2020 Feb; 65 (2): 623-31. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-5477-1>.
 110. Elhini SH, Wahsh EA, Elberry AA, El Ameen NE, Abdelfadil Saedii A, Refaie SM, et al. The Impact of an SGLT2 Inhibitor versus Ursodeoxycholic Acid on Liver Steatosis in Diabetic Patients. *Pharmaceuticals*. 2022; 15 (12): 1516. Available from: <https://doi.org/10.3390/ph15121516>.
 111. Gaborit B, Ancel P, Abdullah AE, Maurice F, Abdesselam I, Calen A, et al. Effect of empagliflozin on ectopic fat stores and myocardial energetics in type 2 diabetes: the EMPACEF study. *Cardiovascular diabetology*. 2021 Dec; 20: 1-4. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01237-2>.
 112. Perakakis N, Chrysafi P, Feigh M, Veidal SS, Mantzoros CS. Empagliflozin Improves Metabolic and Hepatic Outcomes in a Non-Diabetic Obese Biopsy-Proven Mouse Model of Advanced NASH. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (12): 6332. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22126332>.
 113. Park HJ, Han H, Oh EY, Kim SR, Park KH, Lee JH, et al. Empagliflozin and Dulaglutide are Effective against Obesity-induced Airway Hyperresponsiveness and Fibrosis in A Murine Model. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 15601. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51648-1>.
 114. Kullmann S, Hummel J, Wagner R, Dannecker C, Vosseler A, Fritsche L, et al. Empagliflozin improves insulin sensitivity of the hypothalamus in humans with prediabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Diabetes Care*. 2022. 45: 398-406. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc21-1136>.
 115. Szekeres Z, Toth K, Szabados E. The effects of SGLT2 inhibitors on lipid metabolism. *Metabolites*. 2021. 11: 87. Available from: <https://doi.org/10.3390/metabo11020087>.
 116. Hossain MF, Khan NA, Rahman A, Chowdhury MFI, Bari S, Khan MA, et al. Empagliflozin Ameliorates Progression From Prediabetes to Diabetes and Improves Hepatic Lipid Metabolism: A Systematic Review. *Cureus*. 2022; 14 (8): e28367. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.28367>.
 117. Nakaguchi H, Kondo Y, Kyohara M, Konishi H, Oiwaka K, Terauchi Y. Effects of liraglutide and empagliflozin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled study. *J Diabetes Investig*. 2020. 11 (6): 1542-1550. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdi.13270>.
 118. Zeng Y, Liu S, Lee C, Sun F, Liu JJ. Effect of empagliflozin versus linagliptin on body composition in Asian patients with type 2 diabetes treated with premixed insulin. *Sci Rep*. 2022. 12 (1): 17065. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21486-9>.
 119. Borisov AN, Kutz A, Christ ER, Heim MH, Ebrahimi F. Canagliflozin and Metabolic Associated Fatty Liver Disease in Patients with Diabetes Mellitus: New Insights from CANVAS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 May 7: dgad249. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad249>.
 120. Kabil SL, Mahmoud NM. Canagliflozin protects against non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetic rats through zinc alpha-2 glycoprotein up-regulation. *European journal of pharmacology*. 2018 Jun 5; 828: 135-145. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.03.043>.
 121. Shiba K, Tsuchiya K, Komiya C, Miyachi Y, Mori K, Shimazu N, et al. Canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, attenuates the development of hepatocellular carcinoma in a mouse model of human NASH. *Scientific reports*. 2018 Feb 5; 8 (1): 2362. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19658-7>.
 122. Jojima T, Wakamatsu S, Kase M, Iijima T, Maejima Y, Shimomura K, et al. The SGLT2 Inhibitor Canagliflozin Prevents Carcinogenesis in a Mouse Model of Diabetes and Non-Alcoholic Steatohepatitis-Related Hepatocarcinogenesis: Association with SGLT2 Expression in Hepatocellular Carcinoma. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20: 5237. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms20205237>.
 123. Tanaka K, Takahashi H, Katagiri S, Sasaki K, Ohsugi Y, Watanabe K, et al. Combined effect of canagliflozin and exercise training on high-fat diet-fed mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2020 Apr 1; 318 (4): E492-E503. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00401.2019>.
 124. Ozutsumi T, Namisaki T, Shimozato N, Kaji K, Tsuji Y, et al. Combined treatment with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (Canagliflozin) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (teneligliptin) alleviates NASH progression in A non-diabetic rat model of steatohepatitis. *International journal of molecular sciences*. 2020 Mar 21; 21 (6): 2164. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms21062164>.
 125. Yoshino K, Hosooka T, Shinohara M, Aoki C, Hosokawa Y, Imamori M, Ogawa W. Canagliflozin ameliorates hepatic fat deposition in obese diabetic mice: Role of prostaglandin E2. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2021 Jun 11; 557: 62-68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.04.012>.

126. Xu Z, Hu W, Wang B, Xu T, Wang J, Wei D. Canagliflozin ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by regulating lipid metabolism and inhibiting inflammation through induction of autophagy. *Yonsei Medical Journal*. 2022 Jul; 63 (7): 619-631. Available from: <https://doi.org/10.3349/ymj.2022.63.7.619>.
127. Akuta N, Watanabe C, Kawamura Y, Arase Y, Saitoh S, Fujiyama S, et al. Effects of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus: preliminary prospective study based on serial liver biopsies. *Hepatology communications*. 2017 Feb; 1 (1): 46-52. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep4.1019>.
128. Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H, et al. 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 Sep; 47 (10): 1072-1078. Available from: <https://doi.org/10.1111/hepr.12834>.
129. Gautam A, Agrawal PK, Doneria J, Nigam A. Effects of Canagliflozin on Abnormal Liver Function Tests in Patients of Type 2 Diabetes with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Assoc Physicians India*. 2018 Aug; 66 (8): 62-66.
130. Bajaj HS, Brown RE, Bhullar L, Sohi N, Kalra S, Aronson R. SGLT2 inhibitors and incretin agents: Associations with alanine aminotransferase activity in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2018 Dec; 44 (6): 493-499. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.08.001>.
131. Itani T, Ishihara T. Efficacy of canagliflozin against nonalcoholic fatty liver disease: a prospective cohort study. *Obesity Science & Practice*. 2018 Oct; 4 (5): 477-482. Available from: <https://doi.org/10.1002/osp4.294>.
132. Seko Y, Sumida Y, Sasaki K, Itoh Y, Iijima H, Hashimoto T, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, canagliflozin ameliorate liver function in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: subgroup analyses of clinical trials. *Journal of hepatology*. 2019; 70 (1): e797-e398. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(09\)00831-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(09)00831-9).
133. Cusi K, Bril F, Barb D, Polidori D, Sha S, Ghosh A, et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Apr; 21 (4): 812-821. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.13584>.
134. Akuta N, Kawamura Y, Watanabe C, Nishimura A, Okubo M, Mori Y, et al. 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 May; 49 (5): 531-539. Available from: <https://doi.org/10.1111/hepr.13304>.
135. McCrimmon RJ, Catarig A, Frias JP, Lausvig NL, Roux CWI, Thielke D, et al. Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: a substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial. *Diabetologia*. 2020. 63 (3): 473-485. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05065-8>.
136. Ferrannini G, Rosenthal N, Hansen MK, Ferrannini E. Liver function markers predict cardiovascular and renal outcomes in the CANVAS Program. *Cardiovasc Diabetol*. 2022; 21 (1): 127. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01558-w>.
137. Corbin KD, Dagogo-Jack S, Cannon CP, Charbonnel B, Cherney DZI, Cosentino F, et al. Long-term effects of ertugliflozin (ERTU) on liver enzymes and indices in patients with type 2 diabetes: analyses from VERTIS CV. *Diabetologia*. 2021; 64: S218-S219. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05519-y>.
138. Täger T, Atar D, Agewall S, Katus HA, Grundtvig M, Cleland JGF, et al. Comparative efficacy of sodium- glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Fail Rev*. 2021; 26: 1421-1435. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09954-8>.
139. Han KA, Kim YH, Kim DM, Lee BW, Chon S, Sohn TS, et al. Efficacy and Safety of Enavogliflozin versus Dapagliflozin as Add-on to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A 24-Week, Double-Blind, Randomized Trial. *Diabetes Metab J*. 2023 Feb 9. Available from: <https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0315>.
140. Kwak SH, Han KA, Kim KS, Yu JM, Kim E, Won JC, et al. Efficacy and safety of enavogliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, in Korean people with type 2 diabetes: A 24-week, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Jul; 25 (7): 1865-1873. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.15046>.
141. Dutta D, Harish BG, Anne B, Nagendra L. Role of novel sodium glucose co-transporter-2 inhibitor enavogliflozin in type-2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2023 Jul 3; 17 (8): 102816. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2023.102816>.
142. Kim KS, Han KA, Kim TN, Park CY, Park JH, Kim SY, et al. Efficacy and safety of enavogliflozin versus dapagliflozin added to metformin plus gemigliptin treatment in patients with type 2 diabetes: A double-blind, randomized, comparator-active study: ENHANCE-D study. *Diabetes Metab*. 2023 Jul; 49 (4): 101440. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2023.101440>.
143. Poole RM, Prossler JE. Tofogliflozin: first global approval. *Drugs*. 2014 Jun; 74 (8): 939-944. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0229-1>.
144. Yoneda M, Honda Y, Ogawa Y, Kessoku T, Kobayashi T, Imajo K, et al. Comparing the effects of tofogliflozin and pioglitazone in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus (ToPiND study): a randomized prospective open-label controlled trial. *BMJ Open Diab Res Care*. 2021; 9: e001990. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001990>.
145. Takeshita Y, Honda M, Harada K, Kita Y, Takata N, Tsujiguchi H, et al. Comparison of Tofogliflozin and Glimepiride Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Participants With Type 2 Diabetes: A Randomized, 48-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2022 Sep 1; 45 (9): 2064-2075. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc21-2049>.
146. Murakami K, Sasaki Y, Asahiyama M, Yano W, Takizawa T, Kamiya W, et al. Selective PPAR α Modulator Pemafibrate and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Tofogliflozin Combination Treatment Improved Histopathology in Experimental Mice Model of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Cells*. 2022 Feb 18; 11 (4): 720. Available from: <https://doi.org/10.3390/cells11040720>.
147. Pathak M, Parveen R, Khan P, Saha N, Agarwal N. Impact of tofogliflozin on hepatic outcomes: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023 Jul 18. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03537-w>.
148. Seino Y. Luseogliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Dec; 15 (18): 2741-2749. Available from: <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.978290>.
149. Yabe D, Hamamoto Y, Seino Y, Kuwata H, Kurose T, Seino Y. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitor luseogliflozin in the management of type 2 diabetes: a drug safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Oct; 16 (10): 1211-1218. Available from: <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1359252>.
150. Qiang S, Nakatsu Y, Seno Y, Fujishiro M, Sakoda H, Kushiyama A, et al. Treatment with the SGLT2 inhibitor luseogliflozin improves nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model with diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2015 Nov 19; 7: 104. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-015-0102-8>.
151. Fushimi N, Shibuya T, Takeishi S, Itou S, Kawai H, Mori A. Hepatic fat deposition is improved more with SGLT2 inhibitor luseogliflozin compared with sitagliptin: a randomised, crossover, controlled study using computed tomography. *Diabetologia*. 2015; 58 (1): S392. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3687-4>.
152. Sumida Y, Murotani K, Saito M, Tamasawa A, Osonoi Y, Yoneda M, et al. 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). *Hepatol Res*. 2019 Jan; 49 (1): 64-71. Available from: <https://doi.org/10.1111/hepr.13236>.

153. Shibuya T, Fushimi N, Kawai M, Yoshida Y, Hachiya H, Ito S, et al. 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 Obes Metab.* 2018 Feb; 20 (2): 438-442. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.13061>.
154. Fujimori N, Tanaka N, Kimura T, Sano K, Horiuchi A, Kato N, et al. Long-term luseogliflozin therapy improves histological activity of non-alcoholic steatohepatitis accompanied by type 2 diabetes mellitus. *Clin J Gastroenterol.* 2020 Feb; 13 (1): 83-89. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12328-019-01018-1>.
155. Seino H. Efficacy and Safety of Luseogliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Complicated by Hepatic Dysfunction: A Single-Site, Single-Arm, Open-Label, Exploratory Trial. *Diabetes Ther.* 2021 Mar; 12 (3): 863-877. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01014-0>.
156. Hajika Y, Kawaguchi Y, Hamazaki K, Kumeda Y. Beneficial effects of luseogliflozin on lipid profile and liver function in patients with type 2 diabetes mellitus (BLUE trial): a single-center, single-arm, open-label prospective study. *Diabetol Metab Syndr.* 2023 May 11; 15 (1): 97. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01074-1>.
157. Mohan V, Mithal A, Joshi SR, Aravind SR, Chowdhury S. Remogliflozin Etabonate in the Treatment of Type 2 Diabetes: Design, Development, and Place in Therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2020 Jun 24; 14: 2487-2501. Available from: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S221093>.
158. Nakano S, Katsuno K, Isaji M, Nagasawa T, Buehrer B, Walker S, et al. Remogliflozin Etabonate Improves Fatty Liver Disease in Diet-Induced Obese Male Mice. *J Clin Exp Hepatol.* 2015 Sep; 5 (3): 190-198. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2015.02.005>.
159. Bando Y, Ogawa A, Ishikura K, Kanehara H, Hisada A, Notumata K, et al. The effects of ipragliflozin on the liver-to-spleen attenuation ratio as assessed by computed tomography and on alanine transaminase levels in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology international.* 2017 Jun; 8: 218-227. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13340-016-0302-y>.
160. Ito D, Shimizu S, Inoue K, Saito D, Yanagisawa M, Inukai K, et al. 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. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc17-0518>.
161. Han E, Lee YH, Lee BW, Kang ES, Cha BS. 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 Jan 18; 9 (1): 259. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm9010259>.
162. Tsurutani Y, Nakai K, Inoue K, Azuma K, Mukai S, Maruyama S, et al. Comparative study of the effects of ipragliflozin and sitagliptin on multiple metabolic variables in Japanese patients with type 2 diabetes: A multicentre, randomized, prospective, open-label, active-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2018. 20 (11): 2675-2679. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.13421>.
163. Inoue H, Morino K, Ugi S, Tanaka-Mizuno S, Fuse K, Miyazawa I, et al. Ipragliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, reduces body weight and fat mass, but not muscle mass, in Japanese type 2 diabetes patients treated with insulin: A randomized clinical trial. *J Diabetes Investig.* 2019. 10 (4): 1012-1021. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdi.12985>.
164. Takahashi H, Kessoku T, Kawanaka M, Nonaka M, Hyogo H, Fujii H, et al. Ipragliflozin improves the hepatic outcomes of patients with diabetes with NAFLD. *Hepatology communications.* 2022 Jan; 6 (1): 120-32. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep4.1696>.
165. Zhou F, Du N, Zhou L, Wang C, Ren H, Sun Q. The safety of sotagliflozin in the therapy of diabetes mellitus type 1 and type 2: A meta-analysis of randomized trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep 26; 13: 968478. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.968478>.
166. Posch MG, Walther N, Ferrannini E, Powell DR, Banks P, Wason S, et al. Metabolic, Intestinal, and Cardiovascular Effects of Sotagliflozin Compared With Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind Study. *Diabetes Care.* 2022 Sep 1; 45 (9): 2118-2126. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc21-2166>.
167. Bode D, Semmler L, Wakula P, Hegemann N, Primessnig U, Beindorff N, et al. Dual SGLT-1 and SGLT-2 inhibition improves left atrial dysfunction in HFpEF. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Jan 7; 20 (1): 7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01208-z>.
168. Harrison SA, Manghi FP, Smith WB, Alpenidze D, Aizenberg D, Klarenbeek N, et al. Licogliflozin for nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Nat Med.* 2022 Jul; 28 (7): 1432-1438. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01861-9>.
169. Fiorucci S, Biagioli M, Sepe V, Zampella A, Distrutti E. Bile acid modulators for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Expert Opin Investig Drugs.* 2020 Jun; 29 (6): 623-632. Available from: <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1763302>.
170. Jiang H, Chen HC, Lafata KJ, Bashir MR. Week 4 Liver Fat Reduction on MRI as an Early Predictor of Treatment Response in Participants with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Radiology.* 2021 Aug; 300 (2): 361-368. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2021204325>.
171. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2015; 385 (9972): 956-965. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61933-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61933-4).
172. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 2019; 394 (10215): 2184-2196. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33041-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33041-7).
173. Tacke F, Weiskirchen R. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/non-alcoholic steatohepatitis (NASH)-related liver fibrosis: mechanisms, treatment and prevention. *Ann Transl Med.* 2021 Apr; 9 (8): 729. Available from: <https://doi.org/10.21037/atm-20-4354>.
174. Sangro P, de la Torre Aláez M, Sangro B, D'Avola D. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): an update of the recent advances in pharmacological treatment. *J Physiol Biochem.* 2023. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13105-023-00954-4>.
175. Marjot T, Green CJ, Charlton CA, Cornfield T, Hazlehurst J, Moolla A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition does not reduce hepatic steatosis in overweight, insulin-resistant patients without type 2 diabetes. *JGH Open.* 2019 Nov 5; 4 (3): 433-440. Available from: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12274>.
176. Liu X, Chen Y, Liu T, Cai L, Yang X, Mou C. The effects of Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on adipose tissue in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jan 27; 14: 1115321. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1115321>.
177. Lazarus JV, Kakalou C, Palayew A, Karamanidou C, Maramis C, Natsiavas P, et al. A Twitter discourse analysis of negative feelings and stigma related to NAFLD, NASH and obesity. *Liver Int.* 2021 Oct; 41 (10): 2295-2307. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.14969>.
178. Dougherty JA, Guirguis E, Thornby KA. A Systematic Review of Newer Antidiabetic Agents in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Pharmacother.* 2021 Jan; 55 (1): 65-79. Available from: <https://doi.org/10.1177/1060028020935105>.
179. Sumida Y, Yoneda M, Tokushige K, Kawanaka M, Fujii H, Yoneda M, et al. Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD). Hepatoprotective Effect of SGLT2 Inhibitor on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Diab Res Open Access.* 2020 Mar 05; 2 (S1): 17-25. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms21061907>.

180. Mazzone T, Meyer PM, Feinsein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2006; 296 (21): 2572-2581. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.296.21.joc60158>.
181. Gastaldelli A, Harrison S, Belfort-Aguiar R, Hardies J, Balas B, Schenker S, et al. Pioglitazone in the treatment of NASH: the role of adiponectin. *Alimentary Pharmacol and Ther*. 2010; 32 (6): 769-775. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04405.x>.
182. Cho KY, Nakamura A, Omori K, Takase T, Miya A, Yamamoto K, et al. Favorable effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on non-alcoholic fatty liver disease compared with pioglitazone. *J Diabetes Investig*. 2021 Jul; 12 (7): 1272 - 1277. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdi.13457>.
183. Bica IC, Stoica RA, Salmen T, Janež A, Volčanšek Š, Popovic D, et al. The Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2-Inhibitors on Steatosis and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease or Steatohepatitis and Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jun 12; 59 (6): 1136. Available from: <https://doi.org/10.3390/medicina59061136>.
184. Cusi K. A diabetologist's perspective of non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Knowledge gaps and future directions. *Liver Int*. 2020 Feb; 40 (1): 82-88. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.14350>.
185. Bellanti F, Lo Buglio A, Dobrakowski M, Kasperczyk A, Kasperczyk S, Aich P, et al. Impact of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on liver steatosis/fibrosis/inflammation and redox balance in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2022 Jul 14; 28 (26): 3243-3257. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i26.3243>.
186. Arase Y, Shiraishi K, Anzai K, Sato H, Teramura E, Tsuruya K, et al. Effect of Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Liver Fat Mass and Body Composition in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Drug Investig*. 2019; 39 (7): 631-641. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00785-6>.

Prospects of using sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with metabolic-associated fatty liver disease

Kostitska IO, Protas NM, Petrovska LR

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Abstract

Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is recognised worldwide as a serious health problem, given the global prevalence of about 30% of the world population and high incidence of nonalcoholic steatohepatitis (NASH), which has reached epidemic levels in the 12%-21% of people with type 2 diabetes mellitus (DM). In patients with comorbidity of type 2 DM, atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), visceral obesity (VO), insulin resistance syndrome (IRS) the frequency of MAFLD is 70%. For this reason a modern, complex and patient-oriented approach to the treatment of MAFLD is of paramount importance, which can simultaneously treat several disorders by preventing interaction between underlying causes of NASH in patients with type 2 DM. The growing burden of morbidity, therapeutic inertia of primary care physicians and highly specialized gastroenterologists, endocrinologists regarding early diagnostics of NASH in people with type 2 DM and VO often leads to incomplete treatment of MAFLD manifestations. Nowadays SGLT-2 inhibitors present an innovative class of hypoglycemic drugs which have improved the glucose-centric approach to the therapy of type 2 DM combined with organ-protective properties. The data obtained from epoch-making controlled clinical trials and clinical practice presents an opportunity of new clinical horizons regarding the hepatoprotective properties of SGLT-2 inhibitors. In this review the efficacy, safety and prospects of using SGLT-2 in patients with MAFLD were evaluated.

Key words: sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors, empagliflozin, dapagliflozin, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD), nonalcoholic steatohepatitis (NASH), type 2 diabetes mellitus (DM)