

# DOMO

ДІАБЕТ / ОЖИРІННЯ / МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№5 (XII) 2023

ISSN 2304-6090 (Print)

ISSN 2415-7252 (Online)



# ФОРКСІГА

(дапагліфлозин)

## КОЛИ ЗАХИСТ ДАРУЄ ЖИТТЯ

Показання:

- ЛІКУВАННЯ ЦД 2 типу
- ЛІКУВАННЯ СНЗнФВ

NEW

## ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК



## ФОРКСІГА – ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ІНЗКТГ-2,

що знижує прогресування ХХН, термінальну стадію ниркової недостатності та знижує загальну смертність у пацієнтів з ХХН<sup>1\*</sup>



ЦД – цукровий діабет, СНЗнФВ – серцева недостатність із зниженою фракцією викиду, ХХН – хронічна хвороба нирок, ІНЗКТГ-2 – інгібітор натрій залежного коотранспортера глюкози 2 типу.  
<sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №814 від 16.05.2022, рестраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018  
\* єдиний ІНЗКТГ-2, який рекомендований для лікування ХХН за даними Державний реєстр лікарських засобів України, <http://www.drz.com.ua>, дані на 20.09.2022.

**Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозин).<sup>\*</sup> Склад:** діюча речовина: дапагліфлозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного коотранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ А10ВК01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування нестійкого контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень, - як монотерапія, коли застосування метформи вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; - у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. Серцева недостатність. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності із зниженою фракцією викиду. Хронічна хвороба нирок. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування нижчих доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Хронічна хвороба нирок. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-CKD дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нирок. Лікарський засіб Форксига потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції.** Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфлозину у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нирок відповідав відомому профілю безпеки дапагліфлозину. **Особливості застосування.** Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфлозином пацієнтів з ШКО < 25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрознижувальна ефективність дапагліфлозину знижується, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКО) < 45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Тому, якщо показник ШКО < 45 мл/хв, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпоглікемічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового глікемічного контролю. Відсутній досвід застосування дапагліфлозину для лікування хронічної хвороби нирок у пацієнтів без цукрового діабету, які не мають альбумінурії. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірного зменшення артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфлозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму міжклітинної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму міжклітинної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфлозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфлозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів, таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросенсусу може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфлозину. При підозрі на гангрену Фурнье, застосування препарату Форксига необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфлозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Дапагліфлозин не слід застосовувати під час годування груддю. Вплив дапагліфлозину на репродуктивну функцію у людини не вивчався. Діти. Безпека та ефективність дапагліфлозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. **Увага.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Рестраційні посвідчення** МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018. **Інформація** представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксига. Ця інформація для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. **Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відомо про виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенек, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенек Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або електронною поштою PatientsSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Залиште, що стосується медичної інформації, неприймайте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com.**

«ФОРКСІГА» – торгова марка компанії «АстраЗенек»  
© AstraZeneca 2013-2022

За повною інформацією звертатися до ТОВ «АстраЗенек Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел.: 391 52 82, факс: 391 52 81.

AstraZeneca



ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 5 (XII) 2023

## Зміст

### КОЛОНКА РЕДАКТОРА

6 Слово редактора

### ОГЛЯДИ

8 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.*

Prospects of using sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with metabolic-associated fatty liver disease  
*Kostitska IO, Protas NM, Petrovska LR*

### КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

38 Хронічна хвороба нирок у пацієнтки з цукровим діабетом 1-го типу (клінічний випадок)  
*Саєнко Я. А., Марушко Є. Ю., Озерянська О. Є., Монашненко О. О., Зубович І. В., Єпішина Д. Д., Маньковський Б. М.*

Chronic kidney disease in a patient with type 1 diabetes mellitus: expectations and reality based on a case report  
*Saienko YA, Marushko YU, Ozerianska OE, Monashnenko OO, Zubovych IV, Iepishyna DD, Mankovsky BM*

### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

45 Ферментовані молочнокислі продукти як складова раціонального харчування (огляд літератури та власні дослідження)  
*Мельниківська Н. В., Устенко Н. В., Кудря М. Я.*

Fermented milk products as a component of rational nutrition (literature review and own research)  
*Melnikovs'ka NV, Ustenko NV, Kudria MJ*

Електронну версію журналу представлено на сайті [www.diabetes-ukraine.org.ua](http://www.diabetes-ukraine.org.ua), а також на сайті Національної бібліотеки імені В. І. Вернадського в розділі «Наукова періодика України»

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР  
Маньковський Б. М.

Редакційна колегія  
Біссельс Гірт-Ян (Нідерланди)  
Власенко М. В. (Україна)  
Галушко О. А. (Україна)  
Глонті Саломе (Грузія)  
Груп Пер-Хендрік (Фінляндія)  
Дразнін Борис (США)  
Зіглер Ден (Німеччина)  
Зіммет Пол (Австралія)  
Караченцев Ю. І. (Україна)  
Кепмлер Пітер (Угорщина)  
Комісаренко С. В. (Україна)  
Костицька І. О. (Україна)  
Кравчун Н. О. (Україна)  
Кучмеровська Т. М. (Україна)  
Міщенко Т. С. (Україна)  
Нагібін В. С. (Україна)  
Паньків В. І. (Україна)  
Саєнко Я. А. (Україна)  
Урбанович А. М. (Україна)  
Чуприняк Лешек (Польща)

ДИЗАЙН  
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

ПОШТОВА АДРЕСА РЕДАКЦІЇ  
01133, м. Київ, вул. Євгена Коновальця, 32 а  
e-mail: [doms.vira@gmail.com](mailto:doms.vira@gmail.com)

ЗАСНОВНИК  
ВГО «Українська діабетологічна асоціація»  
Національний університет охорони  
здоров'я України імені П. Л. Шупика

ВИДАВЕЦЬ  
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

СВІДОЦТВО ПРО РЕЄСТРАЦІЮ  
КВ№25095-15035ПР

ПІДПИСАНО ДО ДРУКУ:  
27.10.2023 р.

ЗАМОВЛЕННЯ:  
№ 961 від 27.10.2023 р.

Виходить 6 разів на рік

Видання призначене для медичних установ та лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях і симпозиумах з медичної тематики. Матеріали друкуються українською та російською мовами. Редакція залишає за собою право редагувати надані матеріали. Повне або часткове відтворення опублікованих матеріалів можливе лише за згодою редакції. При використанні матеріалів посилання на журнал «Діабет Ожиріння Метаболічний синдром» є обов'язковим. Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби – замовник. Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами. Знаком ■ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.



## Зміст

### РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 54 Нові можливості нефропротекції при цукровому діабеті 2-го типу з використанням фінеренону  
Консенсус ради експертів  
*Маньковський Б. М., Більченко О. В., Дудар І. О., Зайченко Г. В., Іванов Д. Д., Комісаренко Ю. І., Саєнко Я. А., Соколова Л. К., Урбанович А. М., Юзвенко Т. Ю., Кравченко Є. Я.*

New possibilities of nephroprotection in type 2 diabetes using finerenone

Consensus of the board of experts

*Mankovsky BM, Bilchenko OV, Dudar IO, Zaichenko HZ, Ivanov DD, Komisarenko YI, Sayenko YA, Sokolova LK, Urbanovych AM, Yuzvenko TY, Kravchenyuk EY*

### ПОДІЯ

- 64 Щорічна науково-практична конференція  
Гранд Раунд 2023

The Grand Round Annual Meeting 2023

- 67 Щорічна конференція Європейської асоціації  
з вивчення цукрового діабету EASD —  
участь Української діабетологічної асоціації

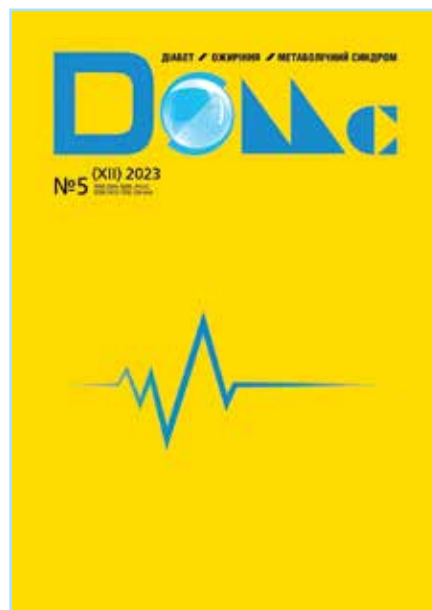
The EASD Annual Meeting 2023;

participation of the Ukrainian Diabetological Association

### ЖИТТЯ З ДІАБЕТОМ

- 68 Життя з діабетом очима художників

Life with diabetes through the eyes of artists



Обкладинка п'ятого номера журналу Діабет Ожиріння Метаболічний Синдром присвячена щорічній науково-практичній конференції Актуальні питання кардіометаболічної медицини.

# ВЕЛИКА УПАКОВКА

# ЗАДЛЯ КРАЩОЇ ПРИХИЛЬНОСТІ\*



## Для пацієнтів із ЦД 2 типу

\*Можливість збільшити прихильність до лікування та зменшити кількість візитів в аптеку. Brown M.T. et al. Medication Adherence: WHO Cares? Mayo Clin Proc. 2011; 86 (4): 304–314.

**Склад\***. Діюча речовина: гліклазид; 1 таблетка містить гліклазиду 60 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат та ін.  
**Лікарська форма\***. Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група\***. Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Протидіабетичні засоби. Цукрознижувальні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТХ А10В В09. **Фармакологічні властивості\***. Діабетон® MR 60 мг – це пероральний цукрознижувальний засіб, є похідною речовиною сульфанілсечовини та відрізняється наявністю гетероциклічного кільця, що містить азот та має ендоециклічний зв'язок. Гліклазид знижує рівень глюкози в плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами островців Лангерганса підшлункової залози. Підвищення рівня пострадіального інсуліну та секреція С-пептиду зберігаються навіть після 2 років застосування препарату. Окрім вказаних метаболічних властивостей, гліклазид має також гемовазкулярні властивості. У хворих на діабет II типу гліклазид відновлює ранній пік інсуліносекреції у відповідь на надходження глюкози та підвищує другу фазу секреції інсуліну. Збільшення виділення інсуліну спостерігається у відповідь на прийняття їжі чи навантаження глюкозою. **Показання\***. Цукровий діабет II типу у дорослих: зниження та контроль глюкози в крові при неможливості нормалізувати рівень глюкози тільки дієтою, фізичними вправами та зменшенням маси тіла. **Протипоказання\***. Підвищена чутливість до гліклазиду або до інших препаратів сульфанілсечовини, сульфонамідів або до будь-якого компонента препарату; цукровий діабет I типу; діабетична прекома та кома, діабетичний кетоацидоз; тяжка ниркова або печінкова недостатність (в таких випадках рекомендоване застосування інсуліну); лікування міконазолом; період годування груддю. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій\***. Препарати, які ймовірно підвищують ризик гіпоглікемії. Протипоказане одночасне застосування: міконазол. Не рекомендоване одночасне застосування: фенібутазол, алкоголь. Комбінації, що потребують обережності: інші цукрознижувальні препарати (інсуліни, акарбоза, метформін, тіазолідиніони, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюконолітичного петлуду-1 (ГПП-1)),  $\beta$ -блокатори, флуконазол, інгібітори АТФ (каптоприл, еналаприл), антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів, інгібітори MAO, сульфонаміди, кларитроміцин та нестероїдні протизапальні препарати. Препарати, які можуть спричинити гіпоглікемію. Не рекомендоване одночасне застосування: даназол. Комбінації, що потребують обережності: хлорпропамид при застосуванні у високих дозах, глюкокортикоїди (для системного та місцевого застосування: внутрішньослободові, нашіркові та ректальні препарати) та тетрацоксидитин, внутрішньовенні: ритодрин, салбутамол, тербуталін, препарати з виробом. Препарати, які можуть спричинити дисліпемію. Комбінації, що потребують обережності: фторхінолони. Комбінації, щодо яких є застереження: антикоагулянти (наприклад варфарин та ін.). При одночасному застосуванні з антикоагулянтами препарати сульфанілсечовини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності дозу антикоагулянтів можна вікоригувати. **Особливості застосування\***. Цей лікарський засіб слід призначати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харчуватися (включаючи сніданок). При прийомі препаратів сульфанілсечовини може виникати гіпоглікемія. В такому випадку може бути необхідною госпіталізація та призначення глюкози на декілька днів. Фактори, що підвищують ризик виникнення гіпоглікемії: нездоровий, нерегулярний харчування, пропуски прийому їжі, періоди годування або зміни дієти; дисбаланс між фізичним навантаженням та вживанням вуглеводів; ниркова недостатність; тяжка печінкова недостатність; передозування препарату. Пацієнт має бути проінформований про важливість дотримання рекомендацій лікаря щодо дієти, про важливість регулярного виконання фізичних вправ та регулярного моніторингу глюкози в крові. У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) слід бути обережними та розглянути питання щодо призначення пацієнтам з Г6ФДГ-недостатністю альтернативної терапії препаратом іншого класу. Випадки виникнення гострої порфірії описані при застосуванні деяких інших препаратів сульфанілсечовини у пацієнтів з порфірією. До складу лікарського засобу входить лактоза, тому пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями переносимості галактози, недостатністю лактази Лаппа або синдромом мальабсорбції глюкози та галактози не рекомендовано призначати цей препарат. **Застосування у період вагітності або годування груддю\***. Дані щодо застосування гліклазиду під час вагітності відсутні або їх кількість обмежена, також недостатньо даних щодо застосування інших препаратів сульфанілсечовини. Для лікування діабету в період вагітності препаратом першого вибору є інсулін, а пероральні гіпоглікемічні препарати не є прийнятними. При плануванні або одразу після встановлення вагітності необхідно перевести жіночку з пероральних цукрознижувальних препаратів на інсулін.

Діабетон® MR 60 мг протипоказаний під час годування груддю через ризик виникнення неонатальної гіпоглікемії. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами\***. Діабетон® MR 60 мг може мати незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами. Пацієнтам слід знати симптоми гіпоглікемії, вміти їх розпізнавати та у разі їх виникнення бути обережними під час керування автомобілем або роботи з іншими механізмами, особливо на початку лікування. **Спосіб застосування та дози\***. Для перорального застосування. Призначається тільки дорослим. Добова доза може змінюватися від 0,5 до 2 таблеток (від 30 до 120 мг на добу). Таблетка може бути розділена на рівні дози. Добову дозу слід приймати одноразово під час сніданку. 1 таблетка з модифікованим вивільненням лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам гліклазиду 30 мг з модифікованим вивільненням. Таблетка з модифікованим вивільненням лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг підлягає поділу, що дає можливість застосовувати препарат у дозі 30 мг (0,5 таблетки) та в дозі 90 мг (1,5 таблетки). Одночасне застосування з іншими протидіабетичними препаратами. Діабетон® MR 60 мг можна застосовувати у комбінації з бігуанідами, інгібіторами альфа-глюкозидази або інсуліном. При недосягненні адекватного контролю глюкози в крові у пацієнтів, які приймають Діабетон® MR 60 мг, можна розпочати одночасну терапію інсуліном під ретельним медичним наглядом. Для пацієнтів віком понад 65 років режим дозування лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг є таким самим, як і для пацієнтів віком до 65 років. Для пацієнтів із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості режим дозування лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг є таким самим, як і для пацієнтів з нормальною функцією нирок, але пацієнт має перебувати під ретельним наглядом. Пацієнтам групи ризику виникнення гіпоглікемії рекомендується мінімальна початкова доза 30 мг на добу. **Передозування\***. Передозування препаратів сульфанілсечовини може спричинити гіпоглікемію. Можливе виникнення тяжкої гіпоглікемії з розбиттям коми, конвульсіями або іншими неврологічними розладами потребує невідкладної медичної допомоги з негайною госпіталізацією. При встановленні діагнозу гіпоглікемічної коми або при підозрі на розвиток коми пацієнту необхідно швидко внутрішньовенно ввести 50 мл концентрованого розчину глюкози (від 20% до 30%) з подальшим постійним введенням менш концентрованого розчину глюкози (10%) з частотою, яка буде підтримувати рівень глюкози в крові понад 1 г/л. Необхідно забезпечити постійний нагляд за пацієнтом. Залежно від стану пацієнта лікар приймає рішення щодо подальшого моніторингу. **Побічні реакції\***. Найбільш частою побічною реакцією при застосуванні гліклазиду є гіпоглікемія. Шлунково-кишкові розлади, включаючи біль в абдомінальній ділянці, нудоту, блювання, диспепсію, діарею та запор. Додатримання рекомендацій щодо прийому препарату під час сніданку допоможе уникнути або мінімізувати виникнення цих проявів. Рідше спостерігаються нижчезазначені небажані ефекти. З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, кропив'яка, ангіоневротичний набряк, еритема, макулопапулезні висипи, бульозні реакції (такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз та аутоімунні бульозні розлади) та дуже рідко – медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS). З боку системної крові та лімфатичної системи: гематологічні розлади виникають рідко та можуть включати анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію, гранулоцитопенію. Зазвичай ці явища зникають після відміни лікування. З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази), гепатит (поодинокі випадки). У разі виникнення холестатичної жовтяниці лікування препаратом слід припинити. Зазначені небажані ефекти зазвичай зникають після відміни препарату. З боку органів зору: через зміни рівня глюкози в крові можуть виникнути тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування. Реакції, характерні для класу препаратів сульфанілсечовини: випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії, алергічного васкуліту, гіпонатріємії, підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (наприклад з холестазом та жовтяницею), гепатиту з регресією після відміни препарату сульфанілсечовини або у поодиноких випадках з подальшою печінковою недостатністю, що загрожувала життю. **Упаковка\***. По 15 таблеток у блистері (ПВХ/алюміній). По 2 або по 6, або по 8 блистерів у коробці з картону. **Категорія відпуску\***. За рецептом.

\*Для отримання повної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування препарату Діабетон® MR (p/n UA/2158/02/02 затверджено наказом МОЗ України від 22.02.2021 № 301).

**SERVIER**  
moved by you

Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Сервіс Україна»: 01054, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41.  
Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 494-14-96.  
За додатковою інформацією відвідайте сайт [www.servier.ua](http://www.servier.ua)

Матеріал призначений для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних складів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.  
Copyright © 2023 TOB «Сервіс Україна».  
Всі права захищені.

DMR-C1-2 (2022-2023)-58



## Дорогі колеги!

Насамперед дозвольте подякувати Вам за активну участь у наших зустрічах у рамках Клубу ендокринологічних новацій, які ми проводимо у різних містах нашої країни.

Новий номер нашого журналу виходить напередодні конференції, присвяченій дуже важливій, на наш погляд, проблемі — профілактиці, діагностиці та лікуванню кардіометаболічних захворювань. У нашому відділенні кардіометаболічних захворювань, яке було відкрито у травні минулого року, пройшли обстеження та лікування понад 1000 осіб.

У запропонованому номері ми пропонуємо Вашій увазі актуальну статтю професора Костіцької І. О., присвячену можливості використання класу кардіо- та нефропротекторних препаратів у лікуванні пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки. Також ми публікуємо клінічний випадок з практики нашого відділення, консенсус думки фахівців щодо розширення можливостей нефропротекторної терапії та інші матеріали.

Як завжди, ми будемо раді можливості опублікувати на сторінках журналу Ваші статті та клінічні випадки.

*Борис Маньковський*

Щиро Ваш,  
**Борис Маньковський**



# Джардінс® (емпагліфлозин)

# Сінджарді® (емпагліфлозин / метформіну гідрохлорид)

При лікуванні цукрового діабету 2 типу<sup>1</sup>

## СИЛА ДОСЯГТИ БІЛЬШОГО<sup>1-3</sup>

### ДЖАРДІНС®

- Знижує ризик серцево-судинної смертності на 38%<sup>3†</sup>
- Подовжує життя пацієнтів з ЦД 2 типу та ССЗ від 1 до 5 років<sup>4</sup>

### СІНДЖАРДІ®

- Комбінація переваг Джардінс® і метформіну в 1 таблетці<sup>2</sup>

Зображено уявного пацієнта

ЗПА — захворювання периферичних артерій; ІМ — інфаркт міокарда; СС — серцево-судинний; ССЗ — серцево-судинне захворювання; ЦД — цукровий діабет; рШКФ — розривовий швидкість клубочкової фільтрації

<sup>1</sup>Дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА чи ІМ або інсуліном в анамнезі<sup>1</sup>.

<sup>2</sup>Джардінс®, інструкція для медичного застосування, листопад 2022 р. 2. Сінджарді®, інструкція для медичного застосування, липень 2023 р.3. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. 4. Cragget et al. Poster presented at Global Cardiovascular Clinical Trialists (CVCT) Forum, 30 November-2 December 2017, Washington DC, USA.

<sup>†</sup> У дорослих із цукровим діабетом 2 типу та СС-захворюванням.

<sup>3</sup>Зниження відносного ризику СС смертності на 38% було досягнуто в загальній популяції дослідження EMPA-REG OUTCOME® (дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА або ІМ та інсуліном в анамнезі) протягом усього періоду дослідження (HR = 0,62; 95% ДІ: 0,49, 0,77; p < 0,001).

**Коротка інструкція\*** для препарату Джардінс®. **Склад:** діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат та інші. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ A10B K03. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії; як монотерапія у разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікеміючими лікарськими засобами. Щодо результатів досліджень комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості». **Обсяги недостатності Джардінс®** показані дорослим пацієнтам для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності. **Спосіб застосування та дози.\*** **Дозування.** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія або у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин у дозі 10 мг 1 раз на добу та які мають рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів з нирковою недостатністю (рШКФ 30-60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) розпочинати терапію із 10 мг емпагліфлозину. Серцева недостатність. Рекомендована доза пацієнтам із рШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу. **Спосіб застосування.** Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає, проте не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.\*** Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонієвими засобами або інсуліном. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко, КГ, Німеччина або Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ, Німеччина. РЛ в Україні: № UA/14980/01/01, № UA/14980/01/02. Термін дії реєстраційних посвідчень: необмежений з 10.12.2020. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Джардінс®.**

**Коротка інструкція\*** для препарату Сінджарді®. **Склад:** діюча речовина: емпагліфлозин, метформіну гідрохлорид; 1 таблетка містить 12,5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду; допоміжні

речовини: таблетки 12,5 мг/1000 мг: крохмаль кукурудзяний, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка Opadry® Purple 02B200005; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовують при цукровому діабеті. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. **Показання.** Лікування цукрового діабету 2-го типу у дорослих як доповнення до дієтотерапії та режиму фізичних навантажень; якщо застосування максимально переносимої дози одного лише метформіну недостатньо; якщо застосування метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету не забезпечує достатнього глікемічного контролю; якщо пацієнти вже отримують терапію із застосування комбінації емпагліфлозину і метформіну у вигляді окремих препаратів. Щодо результатів дослідження застосування комбінації, впливу на глікемічний контроль та серцево-судинні захворювання див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості». **Спосіб застосування та дози.\*** **Дози.** Дорослі з нормальною функцією нирок (рШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Рекомендована доза становить 1 таблетка двічі на добу. Дозу препарату підбирають індивідуально на основі поточного режиму пацієнта, ефективності та переносимості рекомендованої добової дози 10 мг або 25 мг емпагліфлозину, при цьому не перевищуючи максимальну рекомендовану добову дозу метформіну. **Спосіб застосування.** Препарат СІНДЖАРДІ застосовують двічі на добу під час їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням метформіну. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. ВСІ пацієнти повинні продовжувати дотримуватися дієти з низьким рівнем вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковою вагою слід продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти. У разі пропуску прийому дози її слід прийняти якомога швидше, не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-який тип метаболічного ацидозу (лактоїдоз, діабетичний ацидоз) (див. розділ «Особливості застосування»); діабетична прекома; тяжка ниркова недостатність (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»); гострі стани, що можуть змінювати ниркову функцію, такі як зневоднення, тяжка інфекція, шок (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»); гострі або хронічні захворювання, що можуть спричинити тяжку гіпоглікемію: серцева або дихальна недостатність, недавнє перенесений інфаркт міокарда, шок (див. розділи «Особливості застосування»); печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). **Побічні реакції.\*** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були гіпоглікемія (у разі застосування з інсуліном та/або сульфонієвими засобами) та шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювотка, діарея, біль у животі та втрата апетиту). Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у інструкції для медичного застосування препарату Сінджарді®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко, КГ, Німеччина або Берінгер Інгельхайм Хелтс Сінгл Мембер С.А., Греція або ПАТЕОН ФРАНЦІЯ, Франція. РЛ в Україні: № UA/15722/01/01. Термін дії реєстраційних посвідчень: необмежений з 16.12.2021. **\* Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Сінджарді®.**

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуального спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до виліченого вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71 або електронною поштою: PV\_local\_ukraine@boehringer-ingenheim.com

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenheim.com

Представництво «Берінгер Інгельхайм РІВ ГмбХ энд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3-й поверх; тел.: (044) 494-12-75.





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, неалкогольний 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  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> (країни Азії ІМТ  $\geq 23$  кг/м<sup>2</sup> 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 ( $\geq 100$  мг/дл) або 2-годинний рівень глюкози після навантаження  $\geq 7,8$  ммоль/л ( $\geq 140$  мг/дл) або рівень HbA1c  $\geq$

- 5,7 % ( $\geq 39$  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 ( $\geq 150$  мг/дл) або гіполіпідемічна терапія;
5. Рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у плазмі крові  $\leq 1,0$  ммоль/л ( $\leq 40$  мг/дл) (чоловіки) та  $\leq 1,3$  ммоль/л ( $\leq 50$  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).

Заслуговує 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 (KK-Ay), миші з нокаутом аполіпопротеїну E (ApoE-/-), 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, тенелігліптин) 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 (тенелігліптин) 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; ↓ НІS ↓ 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 — магнітоно-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 гліметпіридом [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 гліметпіридом. 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  $\gamma$ -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, андройд / гінекоїдне співвідношення, індексу скелетних м'язів та встановлено, що достовірне 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/м<sup>2</sup>, 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),  $\gamma$ -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  $\beta$ -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 E<sub>2</sub>, 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  $\beta$ -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  $\geq 5$  % спостерігається зниження вмісту внутрішньопечінкових ТГ на  $\geq 30$  %. 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  $\gamma$ -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 ( $\geq 1000$  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 $\alpha$  (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 $\alpha$  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,  $\gamma$ -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,  $\gamma$ -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 етабонат 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  $\geq 50$  IU, у жінок  $\geq 30$  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 $\alpha$  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  $\alpha$ -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 цукрознижувачих препаратів: бігуанідів, ТЗД, арГПП-1, іДПП-4 та іНЗКТГ2 у пацієнтів з НАЖХП [76].

Отож, 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 МАЖХП метформіну у поєднанні із іНЗКТГ2 та арГПП-1.

Одним із найефективніших цукрознижувальних препаратів на ознаки стеатогепатозу

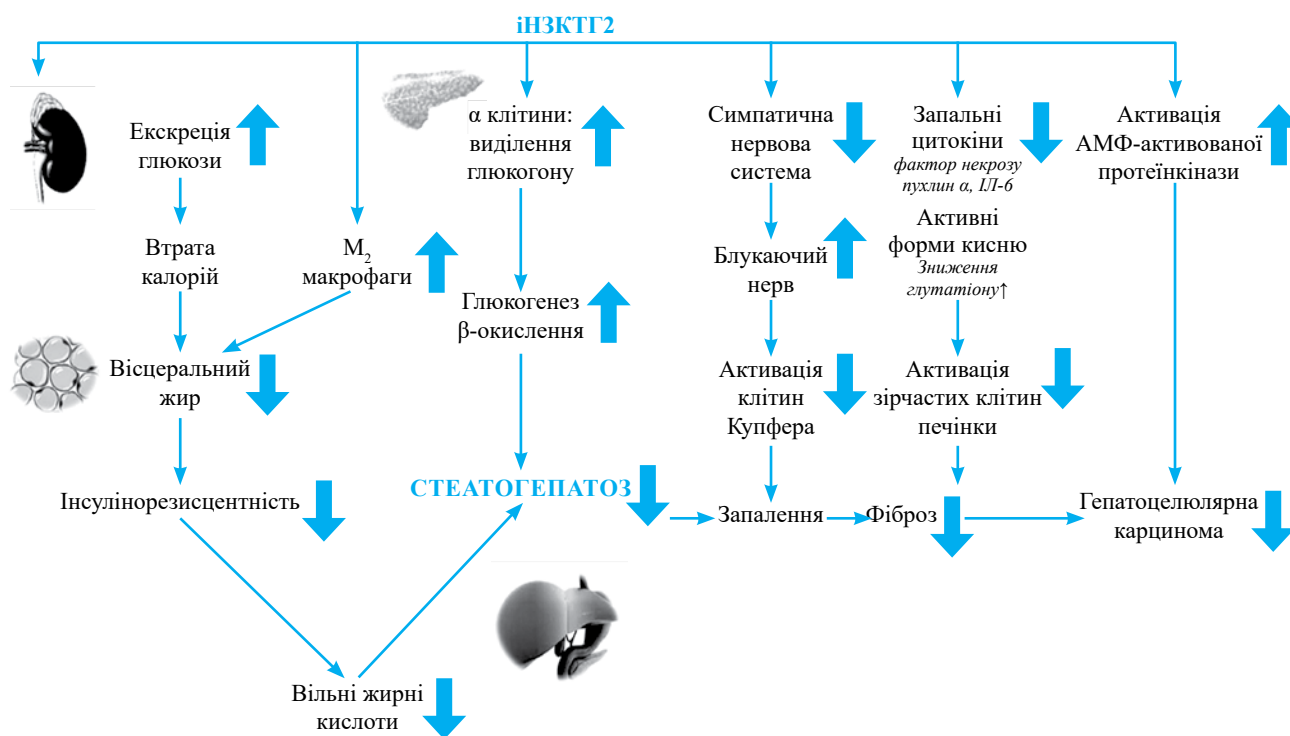


Рис. 1. Гепатопротекторні властивості iN3KTT2

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, Myktyuk 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](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- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , 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, Kajiwaru 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 $\alpha$  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, Kushiya 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, Feinstein 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)

# Хронічна хвороба нирок у пацієнтки з цукровим діабетом 1-го типу (клінічний випадок)

Саєнко Я. А., Марушко Є. Ю., Озерянська О. Є., Монашненко О. О., Зубович І. В., Єпішина Д. Д., Маньковський Б. М.

<https://doi.org/10.57105-2415-7252-2023-5-02>

## Резюме

Декомпенсація цукрового діабету призводить до серйозних наслідків, обумовлених наявністю судинних ускладнень: мікроангіопатії (ретинопатія і нефропатія), макроангіопатії (інфаркт міокарда, інсульт, захворювання периферичних артерій), нейропатії (діабетична периферична та автономна нейропатія). Фаховий підхід спеціаліста і пацієнта до терапії цукрового діабету призводить до сприятливого перебігу захворювання та досягнення компенсації. Наведений клінічний випадок чітко показує зв'язок декомпенсації цукрового діабету та розвитку тяжких наслідків.

**Ключові слова:** цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, діабетична автономна гастропатія, діабетична ретинопатія, інсуліноterapia.

## Вступ

В основі розвитку цукрового діабету (ЦД) 1-го типу лежить майже повна загибель  $\beta$ -клітин клітин острівців підшлункової залози, що робить неможливим синтез інсуліну. Наразі кількість хворих на ЦД 1-го типу стрімко зростає. Згідно останніх даних атласу IDF (2021) глобальна поширеність ЦД 1-го типу становить 5,9 на 10 тис осіб [1]. Мікросудинні ускладнення є одними з найпоширеніших та серйозних ускладнень у хворих з ЦД 1-го типу. Вони включають:

1. Ретинопатію: ураження судин сітківки очного дна, що може призвести до значного погіршення зору та сліпоті.

2. Діабетичну хворобу нирок (нефропатію): ураження судин нирок, яка спричиняє розвиток хронічної ниркової недостатності та потребу в діалізі або трансплантації нирки.

3. Нейропатію: ураження центральної та периферичної нервової системи, що спричиняє зниження та втрату чутливості у кінцівках, з порушенням функції органів, таких як серце, шлунок, кишечник та сечовий міхур.

Також надзвичайно серйозним ускладненням у пацієнтів з ЦД 1-го типу є гіпоглікемія — зниження глюкози крові нижче 3,9 ммоль/л [1, 2]. Однією з частих причин гіпоглікемії є введення некоректної дози інсуліну, а також фізичні навантаження, деякі супутні стани. Якщо у пацієнтів дуже часто

Саєнко Я. А., к.м.н., провідн. н. с.

Відділ кардіоваскулярної діабетології,  
ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої  
кардіології та кардіохірургії МОЗ України»  
<https://orcid.org/0000-0003-1953-1066>

Марушко Є. Ю., к.м.н., зав. відділення

Відділення кардіометаболічних захворювань,  
ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої  
кардіології та кардіохірургії МОЗ України»  
<https://orcid.org/0000-0002-0696-9926>

Озерянська О. Є., лікар ендокринолог  
вищої категорії

Відділення кардіометаболічних захворювань,  
ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої  
кардіології та кардіохірургії МОЗ України»

Монашненко О. О., лікар-ендокринолог

Відділення кардіометаболічних захворювань,  
ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої  
кардіології та кардіохірургії МОЗ України»  
<https://orcid.org/0009-0006-5762-588X>

виникають гіпоглікемії, то це може призвести до розвитку синдрому нерозпізнання низьких показників глюкози крові, а це в свою чергу призводить до ризику розвитку гіпоглікемічної коми та серцево-судинних катастроф.

Запорукою ефективного лікування ЦД 1-го типу та профілактики розвитку ускладнень є контроль глікемії, дотримання часу в цільовому діапазоні та застосування інсулінотерапії. Невід'ємними складовими досягнення компенсації ЦД є дотримання режиму раціонального харчування, регулярної фізичної активності та усвідомлення й розуміння необхідності самоконтролю з боку пацієнта [2, 3].

### Актуальність теми

В світовій популяції більше 1,1 мільйона дітей та підлітків і віком до 20 років мають цукровий діабет 1 типу. За даними CDC (The Centers for Disease Control and Prevention), приблизно 10 % людей з ЦД у світі мають ЦД 1-го типу. Станом на 2023 рік в Україні більше 10 тисяч дітей віком до 18 років хворіють на ЦД 1-го типу. Загалом налічується більше ніж 200 тисяч пацієнтів, які мають потребу в інсулінотерапії [4]. Хочемо зазначити, що смертність за 5-річний період у хворих на ЦД 1-го типу з чіткими ознаками діабетичної автономної нейропатії становить 56 %, порівняно з 15 % серед пацієнтів з ЦД без ураження центральної нервової системи [5].

Гіпоглікемія є найнебезпечнішим ускладненням ЦД 1-го типу, згідно статистичних даних в середньому цей стан фіксується 1 раз на 8 днів [6]. Діабетична нейропатія спостерігається в 54 % хворих на ЦД 1-го типу [5]. Близько 30 % людей, які хворіють на ЦД 1-го типу більше

20 років, мають діабетичну нефропатію. Для хворого з тривалістю діабету понад 20 років ризик виникнення діабетичної ретинопатії наближається до 100 % [1, 7].

### Опис клінічного випадку та обговорення

Пацієнтка К, 20 років, що проживає в східному регіоні нашої країни, госпіталізована до відділення кардіометаболічних захворювань Клініки для дорослих Державної Установи «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» зі скаргами на: безперервну блювоту, запаморочення, підвищення артеріального тиску до 250/120 мм рт. ст. та діарею. Об'єктивно: зріст — 157 см, вага — 46 кг, ІМТ — 18,7 кг/м<sup>2</sup>. На момент госпіталізації глікований гемоглобін — 6,8 %, глюкоза крові натще — 15,4 ммоль/л, ацетонурія — негативна, рН крові — 7,29. Креатинін на момент госпіталізації — 224 мкмоль/л, рШКФ — 35 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

З анамнезу ми з'ясували, що пацієнтка хворіє ЦД 1-го типу з 6 річного віку (близько 14 років). Зі слів пацієнтки та її рідних, часто відмічались гіпоглікемічні стани, що проявлялися різкою слабкістю, блідістю, запамороченням, відчуттям голоду та пітливістю. Гіпоглікемії пацієнтка, під наглядом рідних, купувала самостійно вживанням швидких вуглеводів, на кшталт пепсі-коли чи меду. Однак, декілька разів гіпоглікемія прогресувала й пацієнтка втрачала свідомість, що потребувало виклику карети швидкої медичної допомоги та внутрішньовенного введення розчину 40 % глюкози. Пацієнтка перенесла дві гіпоглікемічні коми, через які була госпіталізована у відділення інтенсивної терапії за місцем проживання. Глікований гемоглобін зі слів пацієнтки в червні 2021 року — 7,2 %, в жовтні 2022 року — 6,9 %.

**Зубович І. В., лікар-терапевт**

Відділення кардіометаболічних захворювань,  
ДУ «Науково-практичний медичний  
центр дитячої кардіології та кардіохірургії  
МОЗ України»  
<https://orcid.org/0009-0007-5209-6701>

**Єпішина Д. Д.**

ДУ «Науково-практичний медичний центр  
дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»  
<https://orcid.org/0009-0004-9118-186X>

**Маньковський Б. М., д.м.н.,  
проф., чл.-к. НАМН України**

Відділ кардіоваскулярної діабетології,  
ДУ «Науково-практичний медичний центр  
дитячої кардіології та кардіохірургії  
МОЗ України»;  
Кафедра діабетології, Національний  
університет охорони здоров'я України  
імені П. Л. Шупика  
<https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>



Також у 2021 році пацієнтка перенесла гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом з геморагічною трансформацією. Протягом останніх 2-х років відмічає підвищення артеріального тиску до 250/120 мм рт. ст., що супроводжується головним болем, нудотою, блювотою, тахікардією. За останні два роки відмічається підвищення показників креатиніну до 240 мкмоль/л, зауважує поступове зниження зору з викривленням шрифту при читанні.

Лікування на момент госпіталізації в наш центр:

- Інсулін глюлізин 10 ОД, підшкірно 3 рази на добу, перед їжею.
- Інсулін гларгін 100, 16 ОД, підшкірно, ввечері, о 21:00.
- Бісопролол 5 мг 1 раз на добу, вранці.
- Спіронолактон 50 мг 2 рази на добу.
- Моксонідин 0,2 мг 2 рази на добу.
- Доксазозин 2 мг 1 раз на добу, ввечері.
- Пантопразол 20 мг 2 рази на добу.

Під час обстеження в загальному аналізі крові звертала на себе увагу анемія середнього ступеню важкості (гемоглобін 85 г/л, еритроцити  $3,1 \times 10^{12}/л$ ). В біохімічному аналізі крові були ознаки порушення функції нирок (рШКФ 35 мл/хв/м<sup>2</sup>). Глікований гемоглобін 6,8 %, глюкоза крові 15,4 ммоль/л. Можемо припустити, що такий показник глікованого гемоглобіну при попередніх обстеженнях та на момент госпіталізації були за рахунок частих гіпоглікемій. В загальному аналізі сечі виявлено протеїнурію до 0,33 г/л, ацетонурія негативна, лейкоцитурія до 20-30 у полі зору, бактеріурія. В аналізі на кислотно-основний стан (КОС) крові рН становив 7,29. Тиреотропний гормон 3,1 мкМО/мл.

**УЗД органів черевної порожнини:** дифузні зміни печінки та видимої частини підшлункової залози.

**УЗД щитовидної залози:** ехо-ознаки вузла лівої частки. TIRADS 2.

**ЕКГ:** ритм синусовий, регулярний, ЧСС 78 уд/хв. Гіпертрофія лівих відділів серця.

**ЕХО-КГ:** скоротливість міокарду лівого та правого шлуночка збережена, без зон сегментарних розладів скорочення в стані спокою. Концентрична гіпертрофія стінок лівого шлуночка без обструкції виносного тракту лівого шлуночка (ВТЛШ). Клапанної патології

не виявлено. Ознак легеневої гіпертензії не виявлено. В перикарді та плевральних порожнинах вільної рідини не візуалізується.

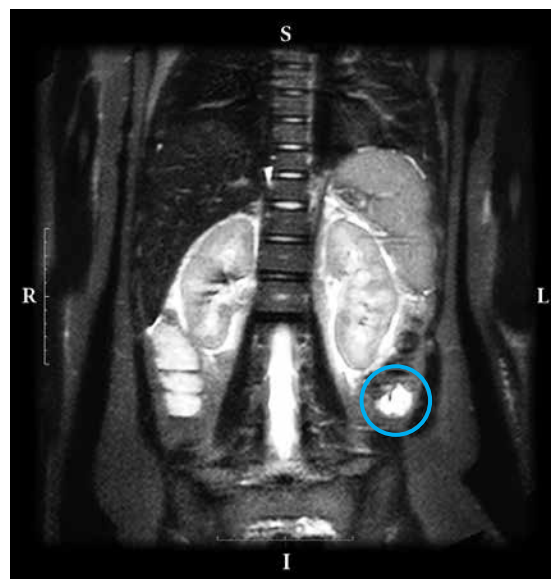
**УЗД судин голови та шиї:** УЗ-даних за патологію артерій голови та шиї не виявлено.

**УЗД ниркових артерій:** УЗ-даних за патологію ниркових артерій не виявлено.

**SUDOSCAN:** дистальна симетрична полінейропатія (DSPN).

Також під час попередньої госпіталізації за місцем проживання, пацієнтка була направлена на КТ органів черевної порожнини, де було запідозрено у структурі правого наднирника округле утворення розміром 14x11 мм з достатньо чіткими контурами, зліва — аналогічно 6x12 мм. У зв'язку з цим нами було проведено лабораторне дообстеження пацієнтки.

Діагноз феохромоцитоми було винесено під сумнів, коли ми отримали аналізи на загальні метанефрини в добовій сечі, які склали 120 мкг/добу (референтні значення менше 350 мкг/добу), тому було прийнято рішення додатково провести магнітно-резонансну томографію органів черевної порожнини із внутрішньовенним контрастуванням на приладі Siemens Magnetom Lumina 3t, який є у нас в центрі, і встановлено, що додаткових новоутворень наднирників не виявлено, але знайдено додаткове новоутворення в паранефральній клітковині, більш



**Рис. 1.** МРТ органів черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням (передня проекція)

подібне на ангиоміліому. На нашу думку, дане утворення при попередній КТ органів черевної порожнини без внутрішньовенного контрастування через близьку до наднирника локалізацію виглядало як можливе утворення наднирника (рис. 1).

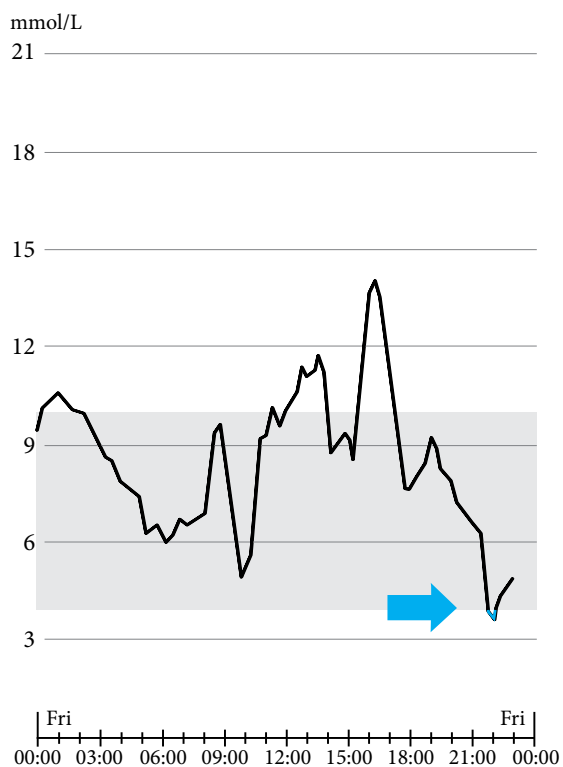
Консультант хірург-ендокринолог включив діагноз феохромоцитоми та рекомендував повторити магнітно-резонансну томографію наднирників в динаміці.

Таким чином, на основі скарг пацієнтки, анамнезу захворювання, результатів лабораторних та інструментальних обстежень нами встановлено клінічний діагноз: Цукровий діабет 1-го типу, важка форма в стані декомпенсації. Хронічна хвороба нирок 3В ст. Діабетична автономна та периферична нейропатія. Вузловий зоб I ступеня, еутиреоз. Гіпертонічна хвороба III ст., ступінь 3 (кризовий перебіг), ризик 4. Стан після перенесеного ішемічного інсульту з геморагічною трансформацією у басейні лівої середньомозкової артерії (за даними КТ ГМ). Залізодефіцитна анемія середнього ступеню

важкості. Хронічна інфекція сечовивідних шляхів. Ангиоміліома паранефральної клітковини (за даними МРТ).

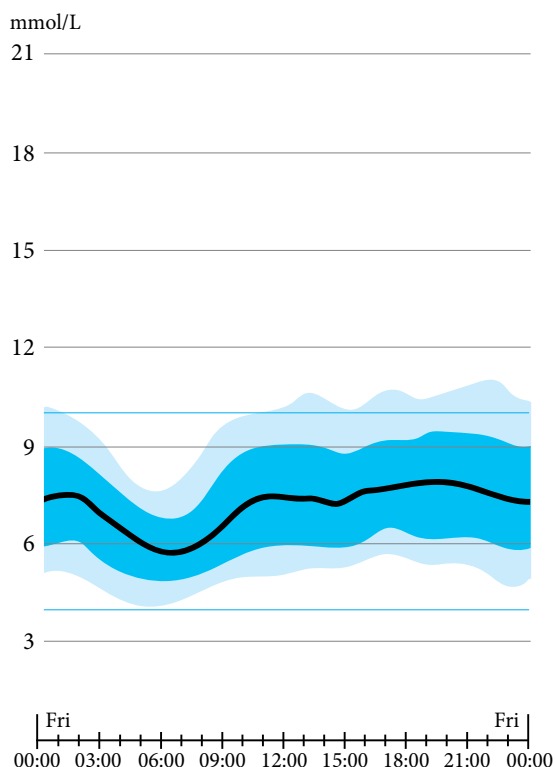
Пацієнтка перебувала у відділенні інтенсивної терапії протягом 18 днів та отримувала відповідне лікування: урапідил в дозі до 100 мг на добу при підйомах АТ, метопролол по 50 мг 3 рази на добу, аміназин по 1 мл 3 рази на добу, потім 2 рази на добу, потім 1 мл 1 раз на добу, венофер по 100 мг на 1 раз на добу, цефтріаксон по 1 г 2 рази на добу, альбумін 20 % по 100 мл 1 раз на добу. Оскільки пацієнтка відмовлялась від їжі, проводилось парентеральне харчування олікліномелем в дозі до 1,5 л протягом всього часу.

При спостереженні за пацієнткою стало зрозуміло, що вона зовсім не розуміється на розрахунку хлібних одиниць (ХО) та дози короткого інсуліну. А найголовніше, що вона зовсім не хотіла це робити, була агресивною до всіх. Зважаючи на стан пацієнтки, нами було прийнято рішення про тимчасову постійну внутрішньовенну інфузію короткого інсуліну за допомогою інфузомату.



**Рис. 2.** Варіабельність глікемії протягом доби

**Примітки:** стрілкою позначено епізод гіпоглікемії.



**Рис. 3.** Варіабельність глікемії після корекції інсуліно-терапії

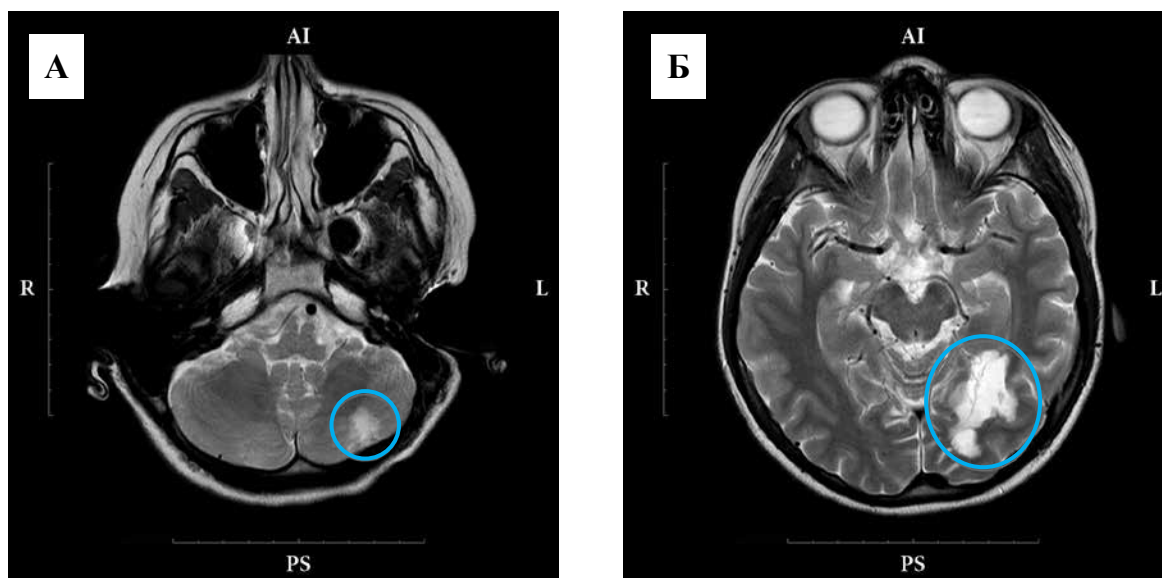


Рис. 4 (А, Б). МРТ головного мозку з внутрішньовенним контрастуванням

**Примітка:** даних за гостру, об'ємну патологію не виявлено. МР-ознаки перенесеного ГПМК по геморагічному типу в басейні задньої мозкової артерії (зліва) та у вертебро-базиллярному басейні. Поодинокі вогнища лобно-тім'яної локалізації, найбільш ймовірно дисциркуляторно-дистрофічного генезу.

Відповідно до рекомендацій ADA, 2023 для більш коректного контролю глікемії та для досягнення компенсації діабету рекомендовано застосування безперервного моніторингу глікемії. При цьому час в цільовому діапазоні (TIR) має становити > 70 % [2, 8]. За нашими наполегливими переконаннями хворій було встановлено безперервний моніторинг глікемії, для того щоб більш ефективно відкоригувати схему та дозу інсулінотерапії. Під час моніторингу глікемії в перші два дні, коли хвора отримувала інсулінотерапію за раніше призначеною схемою, було зафіксовано декілька епізодів гіпоглікемії. На рисунку 2 наведено результати одного дня моніторингу та зафіксовано гіпоглікемію у вечірній час.

Хочемо також звернути увагу, що гіпоглікемії у пацієнтки часто спостерігалися вночі, тому нами було замінено інсулін гларгін 100 на інсулін гларгін 300 в дозі 12 ОД/добу о 21:00 ± 3 год. Дозу інсуліну Тожео ми корегували щодня, додаючи по 1 ОД інсуліну. Інсулін глюлізин залишили та навчали пацієнтку розрахунку ХО. Після корекції інсулінотерапії та застосування безперервного моніторингу глікемії гіпоглікемії не спостерігалося, а загальний відсоток гіпоглікемії складав менше 1 %. На рисунку 3 пред-

ставлено варіабельність глікемії в пацієнтки вже після корекції інсулінотерапії.

Оскільки у пацієнтки часто виникала блювота, що з її слів, приносила полегшення, було прийнято рішення провести фіброгастроуденоскопію (ФГДС) для виключення шлунково-кишкової патології.

Заключення ФГДС: Рефлюкс езофагіт LA стадія С. Еритематозна гастродуоденопатія. Дуоденогастральний рефлюкс. Після консультації гастроентеролога та виключення патології шлунку й дванадцятипалої кишки, що могло спровокувати блювоту, ми продовжили обстеження пацієнтки.

Показники альфа-амілази були в нормі, рівень загального білірубіну складав 27,1 мкмоль/л, рівні АлАТ та АсАТ були підвищені до 67 та 74 МО/л відповідно, проте менш ніж вдвічі, що виключало гепатит, як причину шлунково-кишкової симптоматики. Відповідно органічну патологію ШКТ ми виключили та запідозрили діабетичну автономну гастропатію.

Оскільки діабетична гастропатія на сьогодні вважається діагнозом виключення, щоб виключити органічну патологію мозку, яка могла б давати дані симптоми, пацієнтці необхідно було провести МРТ головного мозку з внутрішньовенним підсиленням (рис. 4).

Виключення органічної патології головного мозку та шлунково-кишкового тракту дозволяє нам стверджувати про наявність у пацієнтки такого ускладнення цукрового діабету, як діабетична автономна гастропатія.

Протягом усього часу лікування відмічалась демонстративність поведінки пацієнтки, небажання дослуховуватись до рекомендацій. Пацієнтка потребувала підвищеної уваги увесь час, і всі розмови зводились до розмов про блювоту, тому неврологом було також запідозрено конверсивний розлад (психогенна блювота), який успішно вдалось купувати шляхом призначення аміназину, який є антипсихотичним препаратом.

Після всіх обстежень було проведено консультації офтальмолога та нефролога.

Заключення нефролога: Хронічна діабетична нефропатія 3В ст. (рШКФ 35 мл/хв/м<sup>2</sup>).

Заклучення офтальмолога: Діабетична ретинопатія, проліферативна стадія, геморагічна форма обох очей. Гіпертонічна ангіопатія сітківки обох очей.

Висновки. Виявлені нами зміни у даній пацієнтки з боку нирок, судин очного дна та шлунково-кишкового тракту підтверджують прогресування ЦД 1-го типу та наявність важких ускладнень. При діабетичній нефропатії відбуваються зміни у базальній мембрані, які призводять до зниження її негативного заряду та збільшення діаметру пор, а внаслідок гіперглікемії зростає внутрішньо гломерулярний тиск; результатом цього є підвищення фільтрації альбуміну. З плином часу виникає гіаліноз клубочків, фіброз інтерстиціальної тканини і розвиток ниркової недостатності [9].

Ретинопатія починається з легких непроліферативних порушень, що характеризуються появою мікроаневризм, які можуть розростатися та потоншуватись. Зі збільшенням ступеня тяжкості спостерігається підвищення проникності та оклюзії судин, а також прогресування від помірної і тяжкої непроліферативної ретинопатії до проліферативної, що характеризується розростанням нових кровоносних судин на сітківці і задньої поверхні склоподібного тіла [7].

Діабетична автономна нейропатія (ДАН) — це порушення симпатичної та па-

расимпатичної іннервації внутрішніх органів у хворих на ЦД (після виключення інших можливих причин ураження нервової системи). Автономна діабетична нейропатія, у випадку нашої пацієнтки, це — гастропатія, в цілому є діагнозом виключення. Вегетативна нервова система уражається частіше, ніж периферичні нерви, тому що представлена безмієліновими нервовими волокнами. Через відсутність адекватного контролю глікемії, часті гіпоглікемії, невідкориговану схему інсулінотерапії, відсутність розрахунку хлібних одиниць, саме ці основні ускладнення ЦД і розвинулися в нашої пацієнтки [9, 10, 11, 12, 13].

Остаточна терапія в стаціонарі та рекомендації на виписку:

- Інсулін гларгін 300, 14 ОД 1 раз на добу підшкірно в передню черевну стінку, о 21:00 ± 3 год.
- Інсулін глюлізін 20 ОД/добу, відповідно до розрахунку ХО та показників глікемії, перед їжею, підшкірно в передню черевну стінку.
- Раміприл 2,5 мг 2 рази на добу, зранку та ввечері, під контролем артеріального тиску.
- Верошпірон 25 мг 2 рази на добу, зранку та ввечері.
- Метопролол 25 мг 2 рази на добу, зранку та ввечері, під контролем пульсу.
- Моксонідин 0,2 мг 2 рази на добу, зранку та ввечері.
- Еглоніл 50 мг 2 рази на добу з подальшою корекцією у невролога.
- Креон 25000 ОД 3 рази на день під час їжі 1 місяць, надалі симптоматично за потребою.
- Мотиліум 1 таблетка 3 рази на день за 40 хвилин до їжі 1 місяць, надалі при нудоті
- Сорбіфер Дурулес по 1 таблетці 2 рази на добу за 30 хвилин до їжі.

Заклучний діагноз: Цукровий діабет 1-го типу, важка форма в стані декомпенсації. Хронічна хвороба нирок 3В ст. Діабетична ретинопатія, проліферативна форма, геморагічна форма обох очей. Діабетична автономна гастропатія та периферична нейропатія. Вузловий зоб I ступеня, еутиреоз. Гіпертонічна хвороба III ст., ступінь 3 (кризовий перебіг), ризик 4. Стан після перенесеного ГПМК по геморагічному типу в басейні задньої мозкової артерії (зліва) та

вертебро-базиллярному басейні. Залізодефіцитна анемія середнього ступеню важкості. Конверсійний розлад (психогенна блювота). Ангіоміліома паранефральної клітковини (за даними МРТ).

Пацієнтка виписана з покращенням соматичного стану та настрою. За період перебування в стаціонарі проведено навчання пацієнтки розрахунку хлібних одиниць, техніки ін'єкцій інсуліну та правильності вимірювання глюкози крові, надані рекомендації щодо дотримання режиму харчування. Хворій та її рідним надані детальні інструкції, щодо тактики дій при виникненні гіпоглікемії. Родичів навчено користуватись та роз'яснено ситуації, коли потрібно скористатись введенням глюкагону. Наразі пацієнтка знаходиться на амбулаторному спостереженні за місцем проживання.

Історія нашої хворої підкреслює необхідність наполегливого контролю глікемії та застосування безпечних і ефективних аналогових інсулінів нових генерацій у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу.

#### Література:

1. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition committee. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021; 13-18.
2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru. RR, Brown FM, Bruemmer D, et al.; American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023; 7-10, 15-30.
3. Ostling S, Wyckoff J, Ciarkowski SL, et al. The relationship between diabetes mellitus and 30-day readmission rates. *Clin Diabetes Endocrinol* 2017; 37-45.
4. Bell DSH, Goncalves E. Stroke in the patient with diabetes (part 1) — Epidemiology, etiology, therapy and prognosis. *Diabetes Res Clin Pract*. May 2020; 164-171. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108193
5. Jermendy G., Rokszin G., Fábrián I., Kempler P., Wittmann I. Morbidity and mortality of patients with diabetic neuropathy treated with pathogenetically oriented alpha-lipoic acid versus symptomatic pharmacotherapies – a nationwide database analysis from Hungary. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2023; 201:110734. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110734.
6. E. R. Seaquist, J. Anderson, B. Childs et al., Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. *Diabetes Care*, vol. 36, no. 5, 2013; 1384-1395.
7. Abdhish R Bhavsar, MD; Chief Editor: Romesh Khardori, MD, PhD, FACP. *Diabetic Retinopathy*. May 19, 2020; 25-45.
8. Vigersky RA, McMahon C. The relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019; 81-85. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0310>
9. Nuha A ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R Aroda, Raveendhara R Bannuru, Florence M Brown, Dennis Bruemmer, Billy S Collins, Marisa E Hilliard, Diana Isaacs, Eric L Johnson, Scott Kahan, Kamlesh Khunti, Jose Leon, Sarah K Lyons, Mary Lou Perry, Priya Prahalad, Richard E Pratley, Jane Jeffrie Seley, Robert C Stanton, Robert A Gabbay, on behalf of the American Diabetes Association. *Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023*; 17-47. <https://doi.org/10.2337/dc23-S011>
10. B. M. Mankovsky *Diabetic neuropathy: from head to toe – 2021*; 36-47, 74-80.
11. D.K. Arnett, R.S. Blumenthal, M.A. Albert, A.B. Buroker, Z.D. Goldberger, E. J. Hahn, C.D. Himmelfarb, A. Khera, D. Lloyd-Jones, J.W. McEvoy, E.D. Michos, M. D. Miedema, D. Munoz, S.C. Smith Jr, S.S. Virani, K.A. Williams Jr, J. Yeboah, B. Ziaian, 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines, *J. Am. Coll. Cardiol* – 2019 177-232.
12. Mechanick J.I., Hurley D.L., Garvey W.T. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement // *Endocr Pract*. – 2017. – V. 23, N. 3. 372-378.
13. Standards of Medical Care in Diabetes-2022 Abridged for Primary Care Providers American Diabetes Association Downloaded from <http://diabetesjournals.org/clinical/article-pdf/doi/10.2337/cd22-as01/635672/cd22as01.pdf> by guest on 13 January 2022; 89-90.

### Chronic kidney disease in a patient with type 1 diabetes mellitus: expectations and reality based on a case report

Saienko YA, Marushko YU, Ozerianska OE, Monashnenko OO, Zubovych IV, Iepishyna DD, Mankovsky BM Ukrainian Children's Cardiac Center, Kyiv, Ukraine

#### Abstract

Decompensation of diabetes mellitus leads to serious consequences due to the presence of vascular complications: microangiopathy (retinopathy and nephropathy), macroangiopathy (myocardial infarction, stroke, peripheral arterial disease), neuropathy (diabetic peripheral and autonomic neuropathy). The professional approach of a specialist and a patient to the treatment of diabetes leads to a favorable course of the disease and the achievement of compensation. The presented clinical case clearly shows the connection between the decompensation of diabetes mellitus and the development of severe consequences.

**Keywords:** diabetes, chronic kidney disease, diabetic autonomic gastropathy, diabetic retinopathy, insulin therapy

УДК 637.146:637.136.5+612.395.25:613.24

# Ферментовані молочнокислі продукти як складова раціонального харчування (огляд літератури та власні дослідження)

Мельниківська Н. В., Устенко Н. В., Кудря М. Я.

<https://doi.org/10.57105-2415-7252-2023-5-03>

## Резюме

Аналіз наукової літератури підтвердив корисні властивості кисломолочних продуктів з підсолоджувачем стевією щодо серцево-судинної та кісткової систем, перебігу цукрового діабету, метаболічного синдрому, стабільної маси тіла, що обумовлено модуляцією кишкової мікробіоти та пригніченням факторів запалення завдяки молочнокислим бактеріям та антиоксидантній дії стевії. Встановлено, що тривале введення молочнокислих напоїв «Імуноцея» 1,2 % жирності з ехінацеєю, підсолоджувачем стевією та ягідними наповнювачами — малиною, манго, чорницею Лубенського молокозаводу (Гармонія) не чинив негативного впливу на біохімічні маркери загальнотрофічних процесів, стану гомеостазу глюкози та ліпідів у щурів.

**Ключові слова:** кисломолочні продукти, гомеостаз глюкози та ліпідів, стевія, цукровий діабет 2-го типу, метаболічний синдром, вісцеральний жир.

Харчування, як фізіологічний акт, є сукупністю процесів підтримки життя та здоров'я організму за допомогою їжі. Це в свою чергу забезпечує сталий перебіг життєдіяльності, поповнення запасу енергії та реалізацію процесів зростання та розвитку будь-якого живого організму й людини у тому числі.

Завдяки харчуванню в організмі функціонує репродуктивна система, формується опір різноманітним захворюванням, збільшується тривалість життя, зокрема активного. Крім того, харчування захищає від впливу несприятливих екологічних умов й

шкідливих виробничих та побутових чинників тощо [1].

Між тим, саме раціональне харчування, тобто збалансованість або оптимальне співвідношення компонентів їжі з урахуванням статі, віку, фізичної активності та клімату, здатне забезпечити надходження до організму різноманітних поживних речовин в кількостях, необхідних для нормальної життєдіяльності людини.

В структурі раціонального харчування молока та молочним продуктам відводиться 15 % від загальної кількості, так само як й

Мельниківська Н. В., к.б.н., с.н.с.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», лабораторія токсикології та гігієнічного регламентування лікарських засобів  
Адреса для листування: [patatox@ukr.net](mailto:patatox@ukr.net)  
<https://orcid.org/0000-0001-8572-4443>

Устенко Н. В., н.с.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», лабораторія токсикології та гігієнічного регламентування лікарських засобів  
<https://orcid.org/0009-0007-0042-6836>

Кудря М. Я., к.б.н., с.н.с., зав. лаб.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», лабораторія токсикології та гігієнічного регламентування лікарських засобів  
Адреса для листування: [lab-tox@ukr.net](mailto:lab-tox@ukr.net)  
<https://orcid.org/0000-0002-2535-816X>

м'ясу та риби. Молоко є природним джерелом багатьох цінних та поживних для людини речовин, що насичує організм повноцінним білком, жирами, вуглеводами, амінокислотами, кальцієм, а також вітамінами А, В<sub>2</sub> і D. Присутність молочної продукції в щоденному раціоні харчування забезпечує міцність кісток, зубів, красу волосся і нігтів тощо. Тому молочні продукти відіграють важливу роль у регулюванні громадського здоров'я та є основним компонентом харчової піраміди.

Серед молочної продукції особливе місце займають кисломолочні продукти, що виробляють з цільного молока корів, овець, кіз та інших тварин шляхом ферментації. Ферментовані молочні продукти та напої були одними з перших так званих «оброблених» харчових продуктів, які споживала людина, і використовувала протягом століть як метод консервування їжі [2].

На сьогодні ферментовані продукти зазвичай визначаються як їжа або напої, що виготовлені за допомогою контрольованого мікробного колонізування та ферментативного перетворення основних і другорядних харчових компонентів. Ферментоване (або культивоване) молоко виробляється шляхом додавання відповідних бактерій до зазвичай термічно обробленого тваринного молока з подальшою інкубацією для зниження рН. Найбільш розповсюдженими кисломолочними продуктами є йогурт, кефір, ряжанка, кисломолочні вершки, маслянка, айран, сир тощо.

Загальновідомо, що шлунково-кишковий тракт (ШКТ) людини колонізований різноманітною та складною популяцією з понад трильйона мікробів, які виконують багато важливих функцій, й перш за все, захист від потенційних патогенів. Крім того мікробіом людини сприяє вилученню поживних речовин із харчових компонентів і модулюванню травного та імунного гомеостазу. Незважаючи на відносну стабільність популяції мікробів дорослої людини, антибіотики, дієта, хвороби, гігієна та інші фактори можуть порушити склад і функціонування цієї екосистеми. Тобто, практично кожна людина має проблеми, пов'язані з недостатністю природного мікробіому.

Вплив кисломолочних продуктів на здоров'я людини є предметом багатьох до-

сліджень, включаючи епідеміологічні, обсерваційні та клінічні, які тривають вже не одне десятиліття [2]. Так, аналіз літератури, проведений дослідниками за період 1979–2017 років, показав, що існує стійкий зв'язок між споживанням ферментованого молока й зниженням ризику раку молочної залози, коло ректального раку та цукрового діабету 2-го типу. Крім того, вживання зазначених продуктів сприяє підтримці ваги тіла, покращує стан серцево-судинної системи, кісток та ШКТ.

Проведений іншими дослідниками [3] метааналіз показав, що на тлі споживання молочнокислих продуктів відмічалось зменшення як ваги, так й окружності талії. Крім того, автори пов'язали зі споживанням зазначених продуктів зниження ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу, серцево-судинних захворювань, гіпертонії та смертності від цих захворювань.

Автори ще одного великого дослідження [4] наводять дані метааналізу, який свідчить про те, що кисломолочні продукти виконують роль запобіжника резистентності печінки до інсуліну та розвитку її стеатоза за умов моделі цукрового діабету 2-го типу. Крім того, згідно дослідженню, на тлі споживання зазначених продуктів в організмі зберігається гомеостаз глюкози, й таким чином знижується захворюваність на цукровий діабет 2-го типу. Споживання кисломолочних продуктів також впливало на метаболізм у печінці, зокрема, підтримуючи рівні гідроксикислот з розгалуженим ланцюгом, що корелює з покращенням метаболічних параметрів. Дослідження трансплантації фекальної мікробіоти показали, що описані ефекти частково пов'язані саме з нею. Але достеменний механізм цього процесу досить невідомий.

Разом з тим в інших дослідженнях [5] наведено дані щодо сприяння вживання ферментованого молока кращому перебігу кардіометаболічних захворювань і профілактиці цукрового діабету 2-го типу через механізми, які включають зменшення або запобігання дисбактеріозу кишечника і вивільнення біоактивних метаболітів, які змінюють експресію генів ключових регуляторних шляхів для метаболізму глюкози, секреції інсуліну та імунометаболізму.

Інші автори [6] визнали, що молочнокислі бактерії проявляють деякі пробіотичні функції, у тому числі забезпечують полегшення непереносимості лактози, сприяють покращенню функціонування травного тракту, активації імунної системи й тим самим захисту від інфекцій, покращенню мікробіоти та засвоєнню поживних речовин. Крім того, було доведено, що означені бактерії запобігають або пом'якшують симптоми, що характерні для жінок у менопаузі, зокрема щодо підтримки балансу вагінальної мікробіоти, зменшення втрати кісткової маси та регуляції нервової системи та ліпідного обміну. Також у публікації [6] наведено дані доклінічних досліджень, які з'явилися за останні роки, щодо впливу молочнокислих бактерій на розвиток ожиріння. Так, було доведено, що зазначені бактерії значно зменшують кількість спожитої їжі, впливаючи на синтез гормону ситості — лептину. Додавання бактерій знизило рівень вісцерального жиру та ліпідів у крові мишей із ожирінням, викликаним дієтою з високим вмістом жиру [6]. В іншому дослідженні показано, що вживання кефіру, який був ферментований молочнокислими бактеріями, сприяло зменшенню ожиріння та стеатозу печінки у мишей на тлі дієти з високим вмістом жиру, шляхом модуляції кишкової мікробіоти та пригнічення факторів запалення [7].

Згідно даних, отриманих в дослідженні [8], достатньо помітним є також вплив молочнокислих бактерій на регуляцію метаболічних розладів, викликаних дефіцитом естрогену. Експериментальні дані вказують на те, що лактобактерії зменшують кількість жирової тканини у щурів з видаленими яєчниками, що імітує стан жінок у менопаузі.

Багатьма сучасними дослідниками також визначено роль молочнокислих бактерій у процесах гомеостазу кісткової тканини [9–11]. Відомо, що на тлі менопаузи відзначається нестача естрогенів, яка запускає ланцюг послідовних патологічних процесів, а саме: нестача естрогенів → підвищення кишкової проникності → запальні реакції кишечника → порушення гомеостазу кісткової тканини. Оскільки молочнокислі бактерії посилюють бар'єрну функцію кишечника, можна вважа-

ти, що це і є одним з механізмів підтримки нормального функціонування кісток під час менопаузи зазначеними бактеріями.

Останнім часом науковці приділяють увагу кисломолочним продуктам також в аспекті допоміжних засобів при лікуванні гіперхолестеролемії [12]. Поряд із стандартними фармакологічними засобами — аторвастатином та розувастатином — було доведено користь застосування ферментованих молочних продуктів для зменшення концентрації холестеролу.

Визначають дослідники й користь фітозбагачених кисломолочних продуктів, у тому числі екстрактами ехінацеї пурпурової, відомої своїми антимікробними, антиоксидантними та імунотулюючими властивостями [13].

Ще однією з сучасних концепцій створення молочнокислих продуктів є заміна в їхньому складі цукру на підсолоджувачі, насамперед екстракт стевії, який забезпечує солодкий смак, не додаючи калорій. *Stevia rebaudiana* Bertoni проявляє різноманітну фармакологічну дію, яка включає протидіабетичну, антиоксидантну, протизапальну та ін. [14]. Так, сучасні дослідження, проведені на щурах [15], підтвердили, що водний екстракт з листя стевії у дозі  $1 \times 10^{-6}$ /кг сприяє зменшенню маси тіла, рівня холестеролу, триацилгліцеролів, холестерину ліпопротеїнів низької (ХС ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) в сироватці крові та співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ (холестерину ліпопротеїнів високої щільності). Разом з цим у тварин з гіперліпідемією порівняно з щурами, які не отримували водний екстракт з листя стевії, спостерігали зростання вмісту ХС ЛПВЩ.

В іншому дослідженні [16] показано, що водний екстракт з листя стевії у дозі  $1 \times 10^{-6}$ /кг маси тіла у щурів зі стрептозотоциніндукованим діабетом сприяв зниженню спонтанного підвищення концентрації глюкози в крові, рівня базальної глікемії натщесерце та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), поряд із зростанням рівня інсуліну та глікогену в печінці у порівнянні з аналогічними даними у щурів з діабетом, але без корекції.

Проведені дослідження на здорових людях-добровольцях [17] показали, що щоден-



не споживання стевії не впливає на глікемію у здорових людей, але може допомогти підтримувати вагу тіла та знизити споживання їжі. Натепер розглядаються дослідниками й можливі механізми фармакологічної активності екстракту з листя стевії, серед яких антиоксидантний шлях, а саме супероксид-продукуючий ліпопротеїновий фракційний комплекс Nox із листя стевії завдяки специфічній активності, очевидно, може регулювати окисно-відновні сигнальні шляхи й таким чином відігравати позитивну роль у перебігу цукрового діабету 2-го типу [14].

Наведені дані літератури свідчать про корисні властивості молочнокислих, у тому числі й фітозбагачених, продуктів, їх місце у структурі раціонального харчування та актуальність дослідження їх впливу на метаболічні процеси в організмі.

Враховуючи вищенаведену інформацію **метою даної роботи** було оцінити в експерименті на тваринах вплив тривалого вживання молочнокислих напоїв Лубенського молочного заводу «Імунодея» (Гармонія), 1,2 % жирності з ехінацеєю, цукрозамінником стевією та ягідними наповнювачами — малина, манго, чорниця — на загальнотрофічні процеси та стан глюкозного і ліпідного гомеостазу в організмі.

## Матеріали та методи

Експерименти виконано на 40 безпорідних білих щурах-самцях (вихідна маса тіла (м.т.) 275–285 г) розведення віварію Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» м. Харків, яких утримували на звичайному збалансованому раціоні при вільному доступі до води. Маніпуляції з тваринами, їх евтаназію здійснювали відповідно до European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (CETS-123, Strasbourg, 1986).

Тварин розподілили на чотири групи: I, контроль — тваринам вводили воду (реакція на процедуру); та 3 піддослідні групи, щури яких отримували відповідний кисломолочний напій з ехінацеєю та ягідними наповнювачам: II — малина; III — манго; IV — чорниця. Воду та досліджувані кисломолочні напої вводили

щоденно натщесерце перорально індивідуально кожній тварині за допомогою зонду.

Дозу досліджуваних кисломолочних напоїв розраховували з використанням коефіцієнтів видової чутливості для щурів та людини [18], а також виходячи з рекомендацій Міністерства охорони здоров'я України [19] щодо середньодобової норми вживання зазначених напоїв для людини, яка становить 200 мл. Розрахунок дози кисломолочного напою виконували за допомогою формули [20]. Відомо, що максимально можливий об'єм рідини, яку одноразово можна ввести щурам є 3 мл. У зв'язку з цим було прийнято рішення вважати таку кількість досліджуваних кисломолочних напоїв щоденною дозою для зазначених тварин.

Тривалість експерименту складала 30 діб. Протягом експерименту досліджували динаміку маси тіла щурів шляхом щотижневого зважування тварин усіх груп.

Для оцінки глюкозного гомеостазу напередодні знеживлення в крові щурів визначали як рівень базальної, так й постпрандіальної глікемії (через 2 години після введення напоїв) за допомогою автоматичного аналізатора глюкози Ексан Gm.

По закінченні експериментів тварин декапітували під легким ефірним наркозом. Отримували біологічний матеріал — сироватку крові для подальших біохімічних досліджень та абдомінальний жир для зважування.

Стан ліпідного обміну характеризували за вмістом у сироватці крові загальних ліпідів [21], холестерину (ХС) [22] та триацилгліцеролів (ТАГ) [23], які визначали за допомогою наборів реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро). Також досліджували рівень  $\beta$ -ліпопротеїдів [24] та ХС ЛПВЩ [25]. Крім того за допомогою відповідних формул розраховували вміст ХС ЛПДНЩ й ХС ЛПНЩ [26] та коефіцієнт атерогенності [27].

В сироватці крові щурів також визначали вміст загального білка, який характеризує загальнотрофічні процеси в організмі, біуретовим методом [28].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики. Визначення характеру розподілу ознаки в виборці здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка (W). Мно-

жинне порівняння груп досліду та контролю між собою та з групою гепатит з нормальним розподілом даних виконували методом дисперсійного однофакторного аналізу (ANOVA) із застосуванням статистичного критерію Т'юкі для виявлення наряду та розміру впливу фактора. Результати, що представлені як середнє арифметичне та його статистична похибка ( $\bar{X} \pm S \bar{x}$ ) наведені в таблицях. Значущими вважали результати при  $P \leq 0,05$  та близькими до них при  $0,05 < P \leq 0,1$  [29].

### Результати досліджень

Щотижневе дослідження динаміки маси тіла щурів, що отримували кисломолочні напої «Імуноцея» (Гармонія) Лубенського молочного заводу 1,2 % жирності з ехінацеєю та ягідними наповнювачами — малина, манго, чорниця — не виявило значущих розбіжностей між даними тварин контрольної та піддослідних груп. Так само не зафіксовано відмінностей й з боку маси вісцерального жиру щурів контрольної та піддослідних груп.

Вісцеральний жир відноситься до так званого білого жиру, який накопичується у черевній порожнині навколо внутрішніх органів — серце, печінка, селезінка, жовчний міхур, нирки, підшлункова залоза, шлунок, кишечник, статеві органи. У фізіологічному сенсі такі відкладення є важливими для організму, оскільки виконують захисну функцію, захищаючи внутрішні органи від впливу внутрішнього середовища. Проте маса вісцерального жиру не повинна перевищувати 10–15 % від загальної кількості всього жиру організму. Надлишкова кількість зазначеного жиру є небезпечною та може сприяти розвитку таких захворювань, як варикозне розширення вен, інфаркт міокарда, онкологічні хвороби, порушення гормонального гомеостазу та обмінних процесів в організмі й т.і. Збільшення жиру навколо

внутрішніх органів негативно позначається й на функціонуванні самих органів через блокування припливу крові та лімфи до них й від них. Так, через погіршення вентиляції легенів подача кисню в організмі стає незбалансованою, що призводить до утруднення дихання й сну [30]. Накопичення вісцерального жиру є ознакою так званого метаболічного синдрому, який включає в себе інсулінорезистентність, високий артеріальний тиск та підвищений рівень холестеролу в крові, що в свою чергу збільшує ризик інсульту, розвитку цукрового діабету 2-го типу та серцево-судинних захворювань [31]. Кількість відкладень вісцерального жиру в організмі у першу чергу обумовлено генетичним фактором. Але не останню роль у цьому процесі відіграє спосіб життя та характер харчування людини.

Незалежно від статури, форми тіла й генетичної схильності у жінок у період менопаузи через різке зниження концентрації естрогенів значно зростає ймовірність росту вісцеральної тканини, яка є додатковим джерелом жіночих полових гормонів.

У зв'язку з цим обов'язково необхідно дотримуватися раціонального харчування, що сприятиме контролю ваги тіла та підтриманню здоров'я на належному рівні.

Отримані при дослідженні результати свідчать про те, що кисломолочні напої «Імуноцея» (Гармонія) Лубенського молочного заводу, 1,2 % жирності з ехінацеєю та ягідними наповнювачами — малина, манго, чорниця — не впливають на масу тіла та вміст вісцерального жиру у тварин, тобто не чинять негативного впливу на загальнофізіологічні процеси.

Дослідження впливу молочнокислих продуктів «Імуноцея» на рівень як базальної, так й постпрандіальної глікемії у щурів наведені у табл. 1. Отримані результати свідчать про відсутність статистичних розбіжностей між даними контрольних та

**Таблиця 1.** Базальна та постпрандіальна глікемія (ммоль/л) в крові щурів за умов тривалого введення кисломолочних напоїв «Імуноцея», ( $\bar{X} \pm S \bar{x}$ )

Глікемія	n	Контроль	n	Малина	n	Манго	n	Чорниця
Базальна	9	2,98±0,14	10	3,06±0,08	8	3,14±0,15	8	3,14±0,11
Постпрандіальна	9	2,91±0,16	10	3,04±0,12	8	3,02±0,21	8	3,04±0,17

піддослідних тварин. Отже досліджувані молочнокислі продукти не чинять будь-якого впливу на концентрацію глюкози в крові піддослідних щурів.

Як базальна, так й постпрандіальна глікемія є одними з основних критеріїв глюкозного гомеостазу. В сучасному світі людина все частіше знаходиться у постпрандіальному стані, який супроводжується зниженими витратами енергії, сидячим способом життя, високим споживанням калорійної їжі, нерегулярними випадками та часом прийому їжі, пропусками прийому їжі, хронічним психологічним стресом, емоційним переїданням, споживанням їжі пізно вночі тощо [32]. Все це запускає такий механізм, як розвиток інсулінорезистентності (ІР) — системи захисту від метаболічного стресу, особливо для серця. В той же час інші дослідження [33] показали, що використання альтернативних продуктів, серед яких й молочнокислі, сприяють покращенню стану постпрандіальної глікемії та резистентності до інсуліну.

За даними [34] постпрандіальна концентрація глюкози та триацилгліцеролів у плазмі є прогностичними ознаками відносного ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Автори доводять, що додавання молока й молочнокислих продуктів до щоденного раціону може бути легким засобом зменшення підвищеного рівня постпрандіальної глікемії та тригліцеридемії. Це в свою чергу корегує метаболічну дисфункцію, що виникає внаслідок споживання їжі з високим вмістом жиру або вуглеводів.

Зазначене вище доводить безумовну користь споживання молочнокислих продуктів для стану глюкозного гомеостазу та організму в цілому.

Результати дослідження впливу кисломолочних напоїв Лубенського молочного заводу «Імуноцея» (Гармонія), 1,2 % жирності з ехінацеєю та ягідними наповнювачами — малина, манго, чорниця — на ліпідний обмін щурів наведено в табл. 2. Згідно наведених даних, суттєвих змін досліджувані показники за умов вживання щурами кисломолочних продуктів не зазнали. Але спостерігалося статистичне зниження вмісту загальних ліпідів ( $P \leq 0,05$ ) у тварин, що отримували

кисломолочні напої, збагачені малиною та чорницею. Проте фактичні дані зазначеного показника ( $2,69 \pm 0,30$  та  $2,43 \pm 0,27$  г/л відповідно) знаходилися у межах фізіологічних коливань ( $2,1-4,2$  г/л).

Так само у межах референтних значень ( $0,4-1,8$  ммоль/л) зафіксовано статистичне зростання вмісту триацилгліцеролів в сироватці крові щурів, що отримували кисломолочний напій з чорницею ( $1,14 \pm 0,08$  ммоль/л) в порівнянні з аналогічними даними тварин контрольної групи.

Зареєстровано статистичне зниження концентрації загального білка у тварин, що вживали кисломолочний напій з малиною у порівнянні з даними щурів контрольної групи ( $50,1 \pm 1,4$  vs  $56,8 \pm 2,7$  г/л відповідно), але враховуючи широкий діапазон нормальних величин зазначеного показника для щурів ( $50-150$  г/л), отримані результати не вважаються суттєвими змінами та знаходяться в межах фізіологічної норми для щурів.

Всі інші досліджувані показники, які характеризують ліпідний метаболізм щурів, що отримували кисломолочні напої, збагачені фруктами, не мали статистичної різниці з даними тварин контрольної групи.

Загальновідомо, що жири, тобто ліпіди, є необхідними поживними речовинами для будь-якого організму, у тому числі й людини. Вони відіграють вирішальну роль у передачі сигналу, сприяють структурній цілісності клітинних мембран і регулюють енергетичний обмін [35]. Ліпіди складаються з тисячі різних типів молекул, включаючи жирні кислоти, фосфоліпіди, сфінголіпіди, триацилгліцероли, холестерол та його етери тощо [36]. У нормальній фізіологічній концентрації зазначені біомолекули виконують багато різноманітних функцій. Так, наприклад, холестерол є важливим компонентом біомембран, а також є попередником синтезу жовчі, стероїдних гормонів, вітаміну D та інших фізіологічно активних речовин. Також він відіграє певну роль у функціонуванні імунної системи. Триацилгліцероли є основними постачальниками макроергічних зв'язків, необхідних для метаболічних реакцій організму.

В організмі ліпіди циркулюють як у вільному, так й зв'язаному з білковими молекула-

**Таблиця 2.** Показники ліпідного та білкового обмінів в сироватці крові щурів за умов тривалого введення кисломолочних напоїв «Імуноцея»

Показник	n	Контроль	n	Малина	n	Манго	n	Чорниця
Загальні ліпіди, г/л	10	3,99±0,53	9	2,69±0,30 <sup>1</sup>	9	3,27±0,22	10	2,43±0,27 <sup>2</sup>
Триацилгліцероли, ммоль/л	10	0,88±0,07	10	0,94±0,08	9	1,13±0,14	10	1,14±0,08 <sup>2</sup>
βліпопротеїди, г/л	10	0,63±0,10	10	0,51±0,04	9	0,48±0,03	9	0,50±0,04
Загальний холестерол, ммоль/л	10	2,21±0,14	10	2,05±0,15	9	2,30±0,14	10	2,14±0,09
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	10	1,24±0,11	10	1,21±0,11	9	1,34±0,11	10	1,51±0,15
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	8	0,75±0,15	8	0,80±0,15	6	0,73±0,13	6	0,47±0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	10	0,40±0,03	10	0,42±0,04	9	0,51±0,06	10	0,51±0,04
Коефіцієнт атерогенності	9	1,01±0,20	8	1,19±0,12	8	0,66±0,14	8	0,77±0,13
Загальний білок, г/л	10	56,8±2,7	9	50,1±1,4 <sup>1</sup>	9	63,3±3,1	10	50,0±4,2

**Примітки:** 1 — відхилення близьке до значущого порівняно з контролем, ( $0,05 < P \leq 0,1$ ); 2 — відхилення значуще порівняно з контролем, ( $P \leq 0,05$ ); ХС ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ХС ЛПДНЩ — холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності.

ми стані. Це так звані ліпопротеїни. Завдяки цим речовинам відбувається транспорт ліпідів в організмі. Існує 3 типи ліпопротеїнів: холестерин ліпопротеїнів високої щільності, холестерин ліпопротеїнів низької й дуже низької щільності. Перші — ХС ЛПВЩ — вважаються «хорошим» холестерином. Переміщаючи відкладення холестерину зі стінок судин до печінки, де той піддається перетворенню, вони запобігають утворенню атеросклеротичних бляшок на кровоносних судинах. Інші — ХС ЛПНЩ й ХС ЛПДНЩ — навпаки є поганим холестерином й сприяють утворенню бляшок холестерину на стінках кровоносних судин та доставляють холестерин з печінки до судин. Тобто, якщо у крові переважає так званий «хороший» холестерин, ймовірність розвитку атеросклерозу дуже низька.

Коефіцієнт атерогенності — це фактично співвідношення «хорошого» та «поганого» холестеролу, яке допомагає виявити патологію серця і судин на початковій стадії розвитку, а також оцінити можливість їх виникнення найближчим часом.

В середньому коефіцієнт атерогенності в межах від 2 до 3 одиниць вважається нормальним. Проте, у жінок цей показник дещо нижчий, ніж у чоловіків тієї ж вікової категорії. По досягненню 40–50 років значення коефіцієнта у чоловіків і жінок можуть зрівнятися. Це пов'язано з настанням менопаузи й відповідно зниженням циркуляції естрогенів у крові жінок. Тому саме у цей час зростає й ризик виникнення серцево-судинних захворювань.

Отже, отримані результати щодо впливу кисломолочних напоїв «Імуноцея» Лубенського молочного заводу (Гармонія), 1,2 % жирності з ехінацеєю та ягідними наповнювачами — малина, манго, чорниця — на ліпідний спектр сироватки крові щурів свідчать про повну безпечність їх застосування та відсутність будь-якого впливу зазначених продуктів на ліпідний метаболізм.

Узагальнюючи результати досліджень щодо впливу кисломолочних напоїв «Імуноцея» Лубенського молочного заводу (Гармонія), 1,2 % жирності з ехінацеєю та ягідними наповнювачами — малина, манго, чорниця, на масу тіла, вміст вісцерального жиру, рівень глюкози в крові та ліпідний обмін, можна констатувати що зазначена продукція не чинить будь-якого впливу на метаболічні процеси в організмі, які характеризують глюкозний гомеостаз, ліпідний та білковий метаболізм, загальнотрофічні показники.

Отже, враховуючи результати власних досліджень та дані літератури щодо користі молочнокислих, зокрема фітозбагачених, продуктів, можна рекомендувати кисломолочні напої «Імуноцея» Лубенського молочного заводу (Гармонія), 1,2 % жирності з ехінацеєю та ягідними наповнювачами — малина, манго, чорниця — для вживання в якості складової раціонального щоденного харчування, у тому числі при цукровому діабеті 2-го типу, метаболічному синдромі та порушенні обміну речовин.

## Висновки

Проведено аналіз літератури щодо позитивного впливу ферментованих молочних продуктів на метаболічні процеси в організмі людини.

Встановлено, що за умов щоденного протягом місяця застосування кисломолочних напоїв «Імуноцея» Лубенського молочного заводу (Гармонія), 1,2 % жирності з ехінацеєю, цукрозамінником стевією та ягідними наповнювачами — малина, манго, чорниця — рівень як базальної, так й постпрандіальної глікемії у експериментальних

тварин не змінювався. На тлі проведених експериментів не зафіксовано будь-яких змін з боку ліпідного метаболізму, маси тіла та вмісту вісцерального жиру експериментальних тварин.

Рекомендовано вживання кисломолочних напоїв «Імуноцея» Лубенського молочного заводу (Гармонія), 1,2 % жирності з ехінацеєю, цукрозамінником стевією та ягідними наповнювачами — малина, манго, чорниця в якості складової раціонального харчування, у тому числі при цукровому діабеті 2-го типу, метаболічному синдромі та порушенні обміну речовин.

## Література

1. M.P. Hulych, O.M. Marzeeva. Zdorove cheloveka: nauchnye osnovi pytaniya [Tekst] / Zdorovia Ukrainy. – 2003. – № 62.
2. Dennis A Savaiano, Robert W Hutkins. Yogurt, cultured fermented milk, and health: a systematic review. *Nutr Rev* 2021;79(5): 599-614.
3. Laís Rossi Perazza, Noémie Daniel, Marie-Julie Dubois, Geneviève Pilon, Thibault Vincent Varin, Mylène Blais, José Luis Martinez Gonzales, Michaël Bouchard, Claude Asselin, Martin Lessard, Yves Pouliot, Denis Roy, André Marette. Distinct Effects of Milk-Derived and Fermented Dairy Protein on Gut Microbiota and Cardiometabolic Markers in Diet-Induced Obese Mice. *J. Nutr.* 2020;50(10): 2673-2686.
4. Noémie Daniel, Renato Tadeu Nachbar, Thi Thu Trang Tran Nat, Adia Ouellette, Thibault Vincent Varin, Aurélie Cotillard, Laurent Quinquis, Andréanne Gagné, Philippe St-Pierre, Jocelyn Trottier, Bruno Marcotte, Marion Poirer, Mathilde Saccareau, Marie-Julie Dubois, Philippe Joubert, Olivier Barbier, Hana Koutnikova. Gut microbiota and fermentation-derived branched chain hydroxy acids mediate health benefits of yogurt consumption in obese mice. *Commun* 2022;13:1343.
5. Melissa Anne Fernandez, André Marette. Novel perspectives on fermented milks and cardiometabolic health with a focus on type 2 diabetes. *Nutr Rev* 2018;76 (Suppl 1):16-28.
6. Qian Chen, Haojue Wang, Gang Wang, Jianxin Zhao, Haiqin Chen, Xianyi Lu, Wei Chen. Lactic Acid Bacteria: A Promising Tool for Menopausal Health Management in Women. *Nutrients* 2022;14 (21):4466.
7. D.H. Kim, H. Kim, I.-B. Jeong., Il-Byeong Kang, Jung-Whan Chon, Hong-Seok Kim, Kwang-Young Song, Kun-Ho Seo. Kefir alleviates obesity and hepatic steatosis in high-fat diet-fed mice by modulation of gut microbiota and mycobiota: Targeted and untargeted community analysis with correlation of biomarkers. *J. Nutr. Biochem* 2017;44:35-43.
8. E. Lim, E.-J. Song, J. Kim. S Y Jung , S-Y Lee , H S Shin , Y-D Nam , Y T Kim. Lactobacillus intestinalis YT2 restores the gut microbiota and improves menopausal symptoms in ovariectomized rats. *Benef. Microbes* 2021;12:503–516.
9. J.Y.Li, B. Chassaing, A.M.Tyagi. Chiara Vaccaro, Tao Luo, Jonathan Adams, Trevor M Darby, M Neale Weitzmann, Jennifer G Mulle, Andrew T Gewirtz, Rheinallt M Jones, Roberto Pacifici. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *Clin. Invest.* 2016;126:2049–2063.
10. F.L. Collins, N.D. Rios-Arce, S. Atkinson, Hayley Bierhalter, Daniel Schoenherr, Jason N Bazil, Laura R McCabe, Narayanan Parameswaran. Temporal and regional intestinal changes in permeability, tight junction, and cytokine gene expression following ovariectomy-induced estrogen deficiency. *Physiol. Rep* 2017;5:13263.
11. C. Ren, Q. Zhang, B.J. de Haan, Marijke M Faas, Hao Zhang, Paul de Vos. Protective effects of lactic acid bacteria on gut epithelial barrier dysfunction are Toll like receptor 2 and protein kinase C dependent. *Food Funct* 2020;11:1230–1234.
12. Kumar Harsh, Bhardwaj Kanchan, Natália Cruz-Martins Ruchi Sharma, Shahida Anusha Siddiqui, Daljeet Singh Dhanjal, Reena Singh, Chirag Chopra, Adriana Dantas, Rachna Verma, Noura S. Dosoky, and Dinesh Kumar. Phyto-Enrichment of Yogurt to Control Hypercholesterolemia: A Functional Approach. *Molecules* 2022;27(11):3479.
13. Carlo Giuseppe Rizzello, Rossana Coda, Davinia Sánchez Macías, Daniela Pinto, Barbara Marzani, Pasquale Filanino, Giammaria Giuliani, Vito Michele Paradiso, Raffaella DiCagno, Marco Gobetti. Lactic acid fermentation as a tool to enhance the functional features of Echinacea spp. *Microb Cell Fact* 2013;12: 44.
14. A. S. Isoyan, K. V. Simonyan, R. M. Simonyan, M. A. Babayan, G. M. Simonyan, V. A. Chavushyan, M. A. Simonyan. Superoxide-producing lipoprotein fraction from Stevia leaves: definition of specific activity. *BMC Complement Altern Med* 2019;19:88.
15. Uswa Ahmad, Rabia Shabir Ahmad, Muhammad Sajid Arshad, Zarina Mushtaq, Syed Makhdoom Hussain, Aneela Hameed. Antihyperlipidemic efficacy of aqueous extract of Stevia rebaudiana Bertoni in albino rats. *Lipids Health Dis* 2018;17:175.
16. Uswa Ahmad, Rabia Shabir Ahmad. Anti diabetic property of aqueous extract of Stevia rebaudiana Bertoni leaves in Streptozotocin-induced diabetes in albino rats. *BMC Complement Altern Med* 2018;18:179.
17. Nikoleta S. Stamataki, Benjamin Crooks, Abubaker Ahmed, John T. McLaughlin. Effects of the Daily Consumption of Stevia on Glucose Homeostasis, Body Weight, and Energy Intake: A Randomised Open-Label 12-Week Trial in Healthy Adults. *Nutrients* 2020; 12(10):3049.
18. A.V. Stefanova. [Tekst] pod red. – K.: Avytsenna, Doklynycheskye yssledovaniya lekarstvennykh sredstv : metod. rekomendatsyy 2002. – 568 s. Rekomendatsii shchodo zdorovoho kharchuvannia doroslykh [Elektronnyi resurs] // Rezhym dostupa: <https://uploads.strikinglycdn.com>.

19. Rubolovlev, Yu. R. Dozroyvanye veshchestv dlia mlekopytaiushchykh po konstantam byolohycheskoi aktyvnosti [Tekst] Yu. R. Rubolovlev, R. S. Rubolovlev // Dokladu AN SSSR. – 1979. – № 6. – S. 1513-1516.
20. P. Semenivym. Instruksiiia do naboru reaktiviv dlia vyznachennia zahalnykh lipidiv u syrovattsi krovi [Tekst]: zatv. Holovnym likarem klinichnoi likarni «Feofaniia» Derzhavnoho upravlinnia spravamy. 30.10.12. – [B.m.] : [Filisit-Diahnostyka], [2022]. – 2 s.
21. B. Konstantinovym. Instruksiiia z vykorystannia naboru reahentiv dlia vyznachennia kilkosti kholesterynu v syrovattsi abo plazmi krovi [Tekst]: pohodzheno dyrektorom Departamentu rehuliat. polityky u sferi obihu lik. zasobiv ta produktsii u systemi MOZ UkrainyIu. 03.12.09. – [B.m.] : [SpainLab], [2022]. – 4 s.
22. Yu. B. Konstantinovym. Instruksiiia z vykorystannia naboru reahentiv dlia vyznachennia kilkosti tryhlitserydiv v syrovattsi abo plazmi krovi [Tekst]: pohodzheno dyrektorom Departamentu rehuliat. polityky u sferi obihu lik. zasobiv ta produktsii u systemi MOZ Ukrainy. 03.12.09. – [B.m.] : [SpainLab], [2022]. – 4 s.
23. Y. P. Kondrakhyn, N. V. Kurylov, A. H. Malakhov. Klynicheskaia laboratornaia dyahnostyka v veterinaryi [Tekst]: spravochnoe yzdanye / [y dr.] – M.: Ahropromyzzdat, 1985. – 286 s.
24. M. Burstein, H. R. Scholnick, R. Morfin. Rapid method for isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *Journal of Lipid Res* 1970;11: 583-595.
25. WT Friedewald, RI Levy, DS. Fredrickson. *Clin Chem*. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. 1972;18:499-502.
26. F. Y. Komarov, B. F. Korovkyn, V. V. Menshykov. Byokhymycheskye yssledovaniya v klynike [Tekst] // APP «Dzhanhar», Elysta. – 1998. – 249 s.
27. Yu. B. Konstantinovym. Instruksiiia z vykorystannia naboru reahentiv dlia vyznachennia kilkosti zahalnoho bilka v syrovattsi abo plazmi krovi [Tekst]: pohodzheno dyrektorom Departamentu rehuliat. polityky u sferi obihu lik. zasobiv ta produktsii u systemi MOZ Ukrainy. 03.12.09. – [B.m.] : [SpainLab], [2022]. – 4 s.
28. Atramentova, L. A. Statystycheskye metody v byolohyy [Tekst]: uchebnyk dlia studentov vyssh. uchebnykh zavedenyi / L. A. Atramentova, O. M. Utevskaia. – Horlovka : Vyd-vo Likhtar, 2008. – 248 s.
29. Hiroshi Kataoka, Kosaku Nitta, Junichi Hoshino. Visceral fat and attribute-based medicine in chronic kidney disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14
30. Alan Chait, Laura J. den Hartigh. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7: 22.
31. Emilia Papakonstantinou, Christina Oikonomou, George Nychas, George D. Dimitriadis. Effects of Diet, Lifestyle, Chrononutrition and Alternative Dietary Interventions on Postprandial Glycemia and Insulin Resistance. *Nutrients* 2022;14(4):823.
32. Dimitriadis G.D., Maratou E., Kountouri A., Board M., Lambadiari V. Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach. *Nutrients*. 2021;13:159.
33. Miriam Leary, Hirofumi Tanaka. Role of Fluid Milk in Attenuating Postprandial Hyperglycemia and Hypertriglyceridemia. *Nutrients* 2020;12(12): 3806.
34. Haejin Yoon, Jillian L. Shaw, Marcia C. Haigis, and Anna Greka. Lipid metabolism in sickness and in health: emerging regulators of lipotoxicity. *Mol Cell* 2021;81(18):3708–3730.
35. Hui Cheng, Meng Wang, Jingjing Su Yueyue Li, Jiao Long, Jing Chu, Xinyu Wan, Yu Cao, Qinglin Li. Lipid Metabolism and Cancer. *Life (Basel)* 2022;12(6):784.

## Fermented milk products as a component of rational nutrition (literature review and own research)

Melnikov'ska NV, Ustenko NV, Kudria MJ

SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

### Abstract

The analysis of the research literature proved the beneficial properties of fermented milk products with stevia sweetener in relation to the cardiovascular and bone systems, the course of diabetes, metabolic syndrome, and stable body weight, that is due to the modulation of the intestinal microbiota and suppression of inflammatory factors thanks to lactic acid bacteria and the antioxidant action of stevia. It was established that long-term injection of lactic acid drinks «Immunocea», 1,2 % fat with echinacea, sweetener stevia and berry fillers — raspberry, mango, blueberry of the Lubnu Milk Factory (Harmonija) had no negative impact on biochemical markers of general trophic processes, the state of glucose and lipid homeostasis in rats.

**Key words:** fermented milk products, the state of glucose and lipid homeostasis, sweetener stevia, type 2 diabetes, metabolic syndrome, visceral fat

# Нові можливості нефропротекції при цукровому діабеті 2-го типу з використанням фінеренону

Консенсус ради експертів

<https://doi.org/10.57105-2415-7252-2023-5-04>

## Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу становить близько 90 % всіх випадків діабету. Згідно з сучасними уявленнями, ЦД є системним кардіоренометаболічним захворюванням, тобто таким розладом обміну речовин, що характеризується розвитком серцево-судинних і ниркових ускладнень [1].

Хронічна хвороба нирок (ХХН), що виникає як ускладнення ЦД, відокремлена у нозологічну одиницю «діабетична хвороба нирок» (на заміну раніше широковживаного терміну «діабетична нефропатія») код МКХ: E11.2 [61], оскільки супроводжується специфічним пошкодженням як клубочків нирок (фіброз та гломерулосклероз), так і тубуло-інтерстиціальної тканини, і призводить до прогресуючого зниження фільтраційної функції нирок та розвитку термінальної ниркової недостатності [1, 4].

Розвиток ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу призводить до значного зростання смертності, причому не тільки від ниркових причин, а й у результаті серцево-судинних (СС) подій. Крім того, при зниженні функції нирок змінюється кліренс багатьох лікарських препаратів, зростає ризик гіпоглікемічних станів, виникає потреба у відміні чи корекції доз раніше призначених медикаментозних засобів, у тому числі антигіперглікемічних препаратів [5–6].

Пацієнти з ХХН належать до категорії пацієнтів із ЦД, яких найбільш складно лікувати. Вони вимагають міждисциплінарного підходу з урахуванням багатьох факторів з метою уповільнення прогресування захворювання, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та профілактики серцево-судинної захворюваності та смертності.

ХНН визначається як аномалії структури або функції нирок, присутні більше 3 місяців. Діагноз хронічної хвороби нирок у пацієнтів з ЦД 2-го типу встановлюється на підставі виявлення сталих (тобто таких, що підтверджуються повторними визначеннями протягом щонайменше 3-х місяців) відхилень хоча б одного з 2-х лабораторних показників або виявлення інших маркерів ушкодження нирок:

- зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (розрахованої за формулою CKD-EPI)
- альбумінурії у вигляді підвищення співвідношення альбуміну у сечі до креатиніну у сечі (САК) вище 30 мг/г, що тривають протягом понад 3-х місяців, за відсутності інших первинних причин ураження нирок.

Виявлення одного або обидвох із цих порушень за наявного ЦД 2-го типу дозволяє встановити діагноз діабетичної хвороби нирок (ДХН) [6].

За даними епідеміологічних досліджень та звіту International Diabetes Federation 2019 фактична поширеність ХХН може досягати 40 % серед пацієнтів із ЦД 2-го типу [7]. Це означає, що приблизно 160 мільйонів дорослих у всьому світі мають ДХН [8].

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, у пацієнтів з ХХН стадій 1–3 (С1–С3) та ЦД 2-го типу відзначалося зменшення очікуваної тривалості життя в середньому на 16 років порівняно з пацієнтами лише з ЦД (зменшення на 10 років) та пацієнтами з ХХН без ЦД (зменшення на 6 років) [9]. Крім того, наявність ХХН на фоні ЦД асоційована з багаторазовим збільшенням ризику смерті від серцево-судинних причин. Так пацієнти з ЦД 2-го типу та супутньою ХХН мають

приблизно в 6 разів вищу стандартизовану 10-річну кумулятивну частоту СС смертності, ніж пацієнти без ЦД 2-го типу або ХХН. Крім того, у пацієнтів з обома патологіями ризик приблизно в 2 і 3 рази вищий, ніж у пацієнтів із лише ХХН чи ЦД 2-го типу, відповідно [10].

Таким чином, ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу є важливою медико-соціальною проблемою, яка потребує реалізації підходів, спрямованих на раннє виявлення та профілактику розвитку/прогресування даного захворювання. Рання діагностика порушення функції нирок необхідна для своєчасної ініціації терапії на якомога ранніх стадіях ХХН [7, 11, 12].

Скринінг на ХХН у всіх пацієнтів із ЦД 2-го типу є важливим кроком у покращенні довгострокового прогнозу, тому що, зазвичай, ХХН протікає безсимптомно, а ознаки захворювання з'являються лише на пізніх стадіях. Саме через це діагноз ґрунтується на лабораторних тестах, які дозволяють виявити ранні патологічні зміни у нирках [13].

Такі обстеження передбачені нормативними документами по веденню пацієнтів із ЦД в Україні. Так згідно з вимогами Клінічної настанови щодо ведення пацієнтів із ЦД (2022 р.) рекомендується принаймні щороку проводити такий скринінг із визначенням САК та рШКФ в усіх пацієнтів із ЦД 2-го типу незалежно від лікування [58]. А в Уніфікованому клінічному протоколі первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при ЦД 2-го типу (2012 р.) звертається увага на важливість моніторингу САК та дослідження рШКФ в залежності від стадії ДХН з частотою від 1 разу на 6 міс. до 1 разу на 3 міс. [59]. Крім того, у Адаптованій клінічній настанові (2012 р.) наголошується, що при встановленні діагнозу ЦД 2-го типу, і при кожному щорічному огляді необхідно проводити визначення концентрації альбуміну, креатиніну, САК та дослідження ШКФ та проводити їх оцінку [60]. В Консенсусі Української діабетологічної асоціації з лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу у поєднанні з серцево-судинними та/або нирковими захворюваннями (2022 р.) рекомендується проведення скринінгу на хронічну хворобу нирок, тобто визначення рШКФ за

формулою СКД-ЕРІ та визначення альбумінурії (САК у ранковій «разовій» порції сечі) щорічно [5]. Лікарі первинної ланки та ендокринологи відіграють найважливішу роль у процесі скринінгу ДХН, який слід починати з моменту встановлення діагнозу ЦД 2-го типу.

Також Міжнародні настанови ADA 2023, ESC/EASD 2019 та KDIGO 2022 рекомендують оцінювати САК та рШКФ за формулою СКД-ЕРІ не рідше одного разу на рік у всіх пацієнтів із ЦД 2-го типу та/або ХХН незалежно від того, чи отримує пацієнт лікування [21, 22, 14, 15]. Однак, незважаючи на ці рекомендації суцільних обстежень всіх пацієнтів із ЦД 2-го типу, у практиці навіть у розвинених країнах скринінг САК проводиться недостатньо часто: річні показники скринінгу складають від 49 % у США до 66 % у Великій Британії [16–19].

В Україні рутинний скринінг ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу здійснюється недостатньо та часто з використанням лише таких показників як креатинін сироватки крові, протеїнурія, якісне визначення білку в сечі, альбуміну сечі.

Тому потреба у підвищенні обізнаності лікарів щодо ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу залишається актуальною для всіх країн світу. В Україні мають бути докладені особливі зусилля щодо впровадження систематичного скринінгу та виявлення пацієнтів з діабетом і ХХН [20], оскільки ранній початок лікування може суттєво відтермінувати необхідність у нирково-замісній терапії (НЗТ) та зменшити СС захворюваність і смертність.

ХХН класифікується на основі рівнів рШКФ та САК (рис. 1). Вираженість збільшення САК в сечі та зниження рШКФ корелює зі зростанням ризиків прогресування ХХН та визначає частоту спостереження у фахівців. Відповідно до рекомендацій ADA-2023 пацієнтам з підвищеним ризиком розвитку СС та ниркових подій рекомендовано проводити моніторинг САК та рШКФ частіше одного разу на рік (кожні 3–6 місяців) [21], а частота візитів пацієнтів з ХХН та ЦД до лікаря повинна визначатися на підставі категорії альбумінурії та рШКФ (див. рис. 1). Таким чином, пацієнта слід направити до нефролога якщо: А/Кр  $\geq 300$  мг/г та/або рШКФ  $< 30$  мг/хв/1,73 м<sup>2</sup> [21, 58].

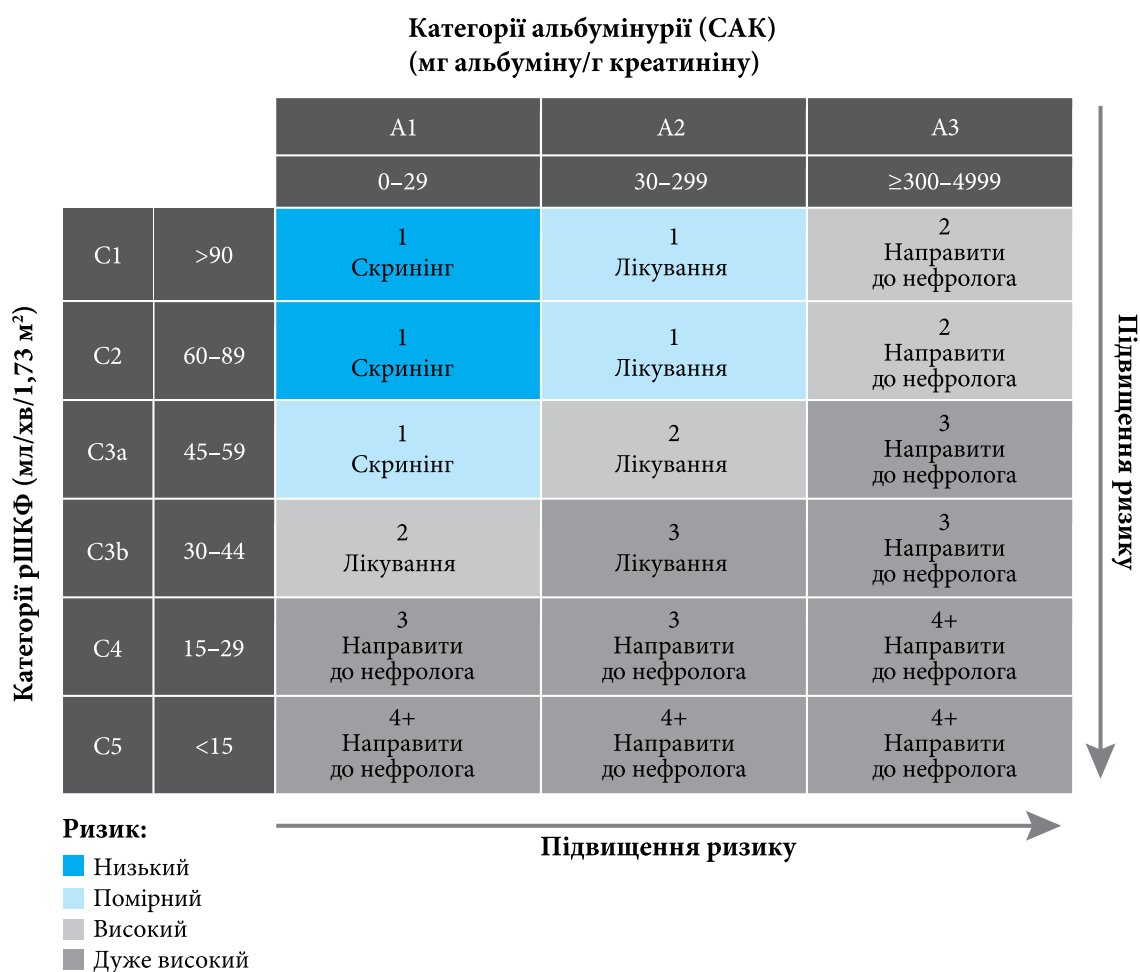


Згідно із сучасними уявленнями, розвиток ХХН при ЦД 2-го типу зумовлений комбінованим впливом метаболічних (незадовільний глікемічний контроль) та гемодинамічних факторів (підвищений артеріальний тиск та/або внутрішньоклубочковий тиск) і, що важливо, також процесів запалення та фіброзу. Порушення регуляції цих процесів у нирках призводить до несприятливих морфологічних змін, зокрема, до потовщення базальної мембрани клубочків, мезангіальної експансії, нодулярного склерозу, дифузного гломерулярного склерозу, каналцевого інтерстиціального фіброзу, артеріосклерозу та гіалінозу судин нирок [1–4].

Лікування пацієнтів із ХХН та ЦД 2-го типу є однією з найважливіших мультидисциплінарних проблем сучасної діабетології,

і воно суттєво змінилось з позицій доказової медицини протягом останніх десятиліть. Хоча сучасні методи лікування сповільнюють зниження ниркової функції, кількість пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, вторинною по відношенню до діабету, як і раніше, зростає у всьому світі через високу поширеність діабету, ожиріння та старіння населення [23].

Менеджмент ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу традиційно ґрунтується на ранньому розпізнаванні захворювання та оптимізації лікування діабету. Ключовими показниками оптимального лікування ХХН вважаються контроль рівня глюкози, артеріального тиску [24], рівня ліпідів крові [26] та використання інгібіторів ренін-альдостерон-ангіотензинової системи (РААС) [25].



**Рис. 1.** Ступені ризику в залежності від стадій ХХН та рекомендована кількість візитів до лікаря на рік  
Адаптовано за: 21, 58.

Серед останніх, блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) є сучасним стандартом для контролю артеріального тиску та гемодинамічних реакцій. Однак, незважаючи на лікування блокаторами РААС, пацієнти з ХХН і ЦД 2-го типу мають високий ризик прогресування ХХН і СС ускладнень [24, 29, 30]. Так у дослідженні RENAAL БРА лозартан суттєво знизив частоту комбінованої ниркової кінцевої точки і смертності (збільшення вдвічі рівня креатиніну сироватки, початок розвитку ниркової недостатності або летальний наслідок) порівняно з плацебо; незважаючи на це, абсолютний ризик подій залишався високим у пацієнтів в групі БРА [24, 25]. Аналогічні результати спостерігались у дослідженні IDNT [29]. Метааналіз, який об'єднав дані досліджень RENAAL, IDNT та ORIENT, показав високу частоту серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ХХН та ЦД 2-го типу, які отримували БРА, що не була суттєво нижчою, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. Разом ці дані підкреслюють необхідність додаткової терапії для захисту серцево-судинної системи та нирок у пацієнтів із ХХН та ЦД 2-го типу [30].

Додатково до цих методів лікування нещодавно було доведено сприятливий вплив інгібіторів натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2) на вповільнення прогресування ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу [27, 28]. Так у рандомізованому контрольованому дослідженні CREDENCE вивчалось застосування іНЗКТГ2 канагліфлозину як доповнення до стандартної терапії інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або БРА для контролю гемодинамічної та глікемічної відповіді у пацієнтів із ХХН та ЦД 2-го типу. Канагліфлозин суттєво знизив ризик сукупності подій первинної комбінованої кінцевої точки (час до настання ниркової недостатності, подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові або смерть від ниркових або серцево-судинних причин) порівняно з плацебо; однак абсолютний ризик прогресування ХХН і СС ускладнень залишався доволі високим. Інші препарати з групи іНЗКТГ2 у дослідженнях DAPA-СКД [64] та EMPA-KIDNEY [65] продемонстрували схожі результати. Це підкреслює потребу у

пошуку і впровадженні додаткових підходів для серцево-ниркового захисту у пацієнтів із ХХН і ЦД 2-го типу [31].

Таким чином, хоча оптимізація терапії блокаторами РААС та іНЗКТГ2 помітно сповільнює прогресування ХХН, вона не зупиняє його повністю. Незважаючи на застосування іАПФ / БРА та одночасне застосування іНЗКТГ2, частота термінальної стадії ниркової недостатності залишається неприйнятно високою, при цьому швидкість падіння функції нирок більш ніж удвічі перевищує нормальне зниження, що пов'язане із віком [31, 32].

Сучасне розуміння механізмів розвитку ХХН при ЦД 2-го типу передбачає залученість різних ланок патогенезу, в тому числі активації запалення та фіброзу.

Протягом останніх декількох десятиріч з'явилися переконливі докази, що патофізіологічна гіперактивація мінералокортикоїдних рецепторів (МКР) часто обумовлює розвиток таких розладів як ХХН та серцева недостатність (СН) [62, 63]. При ЦД 2-го типу під впливом гіперглікемії і оксидативного стресу відбувається гіперактивація МКР кількома різними шляхами, а саме: підвищення вироблення альдостерону та кортизолу, які безпосередньо стимулюють МКР [33]; збільшення кількості самих МКР [34]; ліганд-незалежним шляхом активації (наприклад, білок Ras1 — мала гуанозинтрифосфатаза-1) [33, 35]. У подальшому МКР транслюкуються з цитоплазми у ядро клітини, де утворюють димери та залучають специфічні для кожної клітини білки корегулятори (коактиватори) транскрипції генів, які кодують вироблення прозапальних (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) та профібротичних медіаторів (TGF- $\beta$ , PDGF, CTGF) [3, 33, 36–39]. Вважається, що ці субстанції і опосередковують ушкодження органів мішеней: нирок (гломерулярна гіпертрофія, гломерулосклероз, протеїнурія, ураження каналців, знижений кровотік у нирці) [3, 37], судин (ремоделювання судин, дисфункція ендотелію, підвищений судинний опір) [40, 41] та серця (гіпертрофія міокарду, ремоделювання/фіброз шлуночків, знижений коронарний кровотік, ішемія/інфаркт) [3, 40]. Таким чином, в патофізіологічних умовах активація МКР запускає неадаптивну запальну відповідь та фіброз.



**Рис. 2.** Механізм активації мінералокортикоїдних рецепторів

**Примітки:** МКР — мінералокортикоїдні рецептори.

Ці знахідки сприяли пошуку нових терапевтичних стратегій для запобігання кардіоваскулярному ремоделюванню та прогресуванню ХХН при ЦД 2-го типу. Тому надмірна активація МКР, що сприяє запаленню та фіброзу, є потенційною мішенню лікування для уповільнення прогресування ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Одним з нових терапевтичних підходів для реалізації цього є фармакотерапія, яка має на меті блокування надмірної активації МКР. При цьому особливу увагу дослідники звернули на інноваційний нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (АМКР) — фінеренон, який впливає на три критичні етапи МКР-сигнального шляху. Цими етапами є: 1) транспорт МКР в ядро; 2) зв'язування МКР з ДНК та 3) залучення корегуляторів транскрипції генів [43].

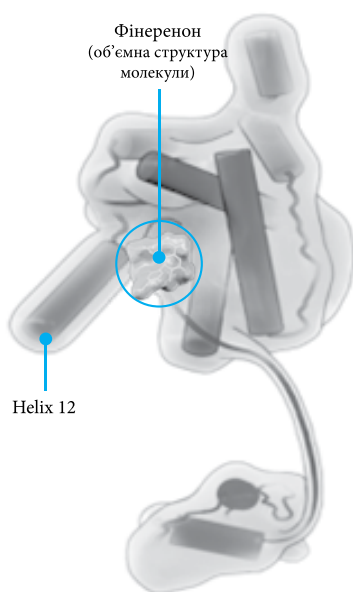
До останнього часу блокування МКР було незадіяним терапевтичним шляхом, який виглядає вельми перспективним щодо уповільнення прогресування ХХН при ЦД 2-го типу. Нова молекула — фінеренон — має механізм дії, суть якого полягає у зв'язуванні з МКР із утворенням специфічного комплексу рецептор-ліганд, який виключає залучення коактиваторів транскрипції генів,

які кодують синтез прозапальних і профіброзних медіаторів. При цьому, на відміну від стероїдних АМКР, яким притаманний частковий агонізм, фінеренон за рахунок об'ємної структури молекули змінює конформацію МКР у ділянці спіралі Helix 12 таким чином, що це не тільки перешкоджає зв'язуванню МКР з мінералокортикоїдами, але також сповільнює транспортування МКР в ядро і його накопичення там та унеможливорює залучення коактиваторів транскрипції генів, що призводить до пригнічення ефектів МКР (повний антагонізм) [42, 43].

Отже, різний механізм дії та різні клінічні ефекти визначають необхідність поділу стероїдних та нестероїдних АМКР на два різні класи препаратів [44–46]. Тому характеристики, притаманні одному класу, не можуть бути екстрапольовані на інший [47].

Клінічно значущою є така характеристика молекули фінеренону, як дуже висока селективність до МКР, що зумовлює спорідненість та зв'язування саме з цими рецепторами, тим самим нівелюючи потенційні часткові (парціальні) небажані ефекти [43].

Таким чином, основним клінічним ефектом нестероїдного АМКР фінеренону є пригнічення опосередкованого МКР синтезу



**Рис. 3.** Об'ємна молекула фінеренону викликає конформаційні зміни МКР у ділянці спіралі 12, що перешкоджає залученню корегуляторів транскрипції генів

прозапальних і профіброзних медіаторів, що уповільнює розвиток ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Протизапальна та антифібротична дія фінеренону продемонстрована у доклінічних дослідженнях [48–51], а також спостерігалося зниження альбумінурії у пацієнтів з ХХН та ЦД 2-го типу у клінічних дослідженнях II та III фази [52].

Клінічна ефективність фінеренону у пацієнтів з ДХН була доведена у дослідженні III фази FIDELIO-DKD в якому взяли участь 5674 пацієнта.

У FIDELIO-DKD досліджували вплив фінеренону порівняно з плацебо на ниркові показники (час до настання ниркової недостатності, стійкого зниження на  $\geq 40\%$  рШКФ від вихідного показника або смерті від ниркової недостатності) та СС показники (час до смерті від СС події, нефатального інфаркту міокарда (ІМ), нефатального інсульту або госпіталізації з приводу СН). Це дослідження було націлене на широку популяцію дорослих пацієнтів з різними стадіями ХХН при ЦД 2-го типу. Пацієнти включалися у дослідження за наявності даних про стійку альбумінурію ( $> 30$  мг/г до 5000 мг/г), рШКФ від 25

до 75 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, рівня калію в сироватці крові  $\leq 4,8$  ммоль/л під час скринінгу та повинні були отримувати стандартне лікування, включаючи максимально переносиму дозу іАПФ або БРА [53].

За результатами FIDELIO-DKD фінеренон суттєво знижував ризик первинної ниркової кінцевої точки (час до настання ниркової недостатності, стійкого зниження на  $\geq 40\%$  рШКФ від вихідного показника або смерті від ниркової недостатності) порівняно з плацебо (ВР=0,82; 95 % ДІ 0,73–0,93;  $p=0,0014$ ). Грунтуючись на зниженні абсолютного ризику на 3,4 % через 3 роки, кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати фінереноном для запобігання одній події первинної кінцевої точки (NNT), становила 29. Також у групі фінеренону спостерігалося відносно зниження вторинної ниркової кінцевої точки (зміна САК на 4-му місяці лікування порівнянно з початковим значенням на момент включення в дослідження) на 31,2 %, порівняно з плацебо [53].

Фінеренон суттєво знижував ризик розвитку подій основної вторинної СС кінцевої точки (час до смерті від СС події, нефатального ІМ, нефатального інсульту або госпіталізації з приводу СН) порівняно з плацебо (ВР=0,86; 95 % ДІ 0,75–0,99;  $p=0,0339$ ). Протягом 3-річного періоду кількість пацієнтів, при лікуванні яких фінереноном можливе запобігання одній СС події (NNT), склала 42 (95 % ДІ 22–397) [53].

Ефект лікування для первинних і вторинних кінцевих точок в цілому був однаковим у всіх підгрупах, включаючи регіон, вихідні показники рШКФ, САК, систолічний артеріальний тиск і рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c).

У дослідженні FIDELIO-DKD фінеренон виявив загальний профіль безпеки, зіставний з плацебо (в т.ч. з боку статевої системи, впливу на рівень HbA1c, щодо показників госпіталізації через артеріальну гіпотензію). Застосування фінеренону було асоційовано з помірним та передбачуваним впливом на динаміку зміни концентрації K<sup>+</sup> крові, а частота припинення лікування та госпіталізації через гіперкаліємію були невисокими. Максимальна різниця в концентрації K<sup>+</sup> у крові між досліджуваними

групами спостерігалася на 4-му місяці та склала 0,23 ммоль/л [53].

Також у дослідженні FIDELIO-DKD була показана висока прихильність до фінеренону. Адже на 24-му місяці серед пацієнтів, які отримували фінеренон, лише 3 % перервали лікування. Середня прихильність до режиму у дослідженні (відсоток застосованих доз по відношенню до кількості запланованих доз) склала 92,1 % у групі фінеренону та 92,6 % у групі плацебо [53].

### Місце фінеренону в сучасній стратегії лікування діабетичної хвороби нирок

Як зазначалось вище, одним з ключових механізмів прогресування ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу, поряд із впливом метаболічних та гемодинамічних факторів, є процеси розвитку запалення та фіброзу. З цієї точки зору додатковий вплив на інший шлях патогенезу ДХН, а саме блокування надмірної активації МКР, яка викликає запалення та фіброз, розглядається як клінічно вигідний (доцільний). Адже для уповільнення прогресування ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу необхідно впливати на всі ключові патогенетичні механізми [1, 2, 34, 37, 54].

Необхідність використання фінеренону у лікуванні пацієнтів з ХХН та ЦД 2-го типу з метою комплексної кардіонефропротекції, а також його сприятливий профіль безпеки підкреслюються у всіх оновленнях міжнародних рекомендацій (Наукова заява АНА-2022, ААСЕ-2022, Консенсус ADA/KDIGO-2022, KDIGO-2022, ADA-2023 «Контроль ХХН та СС ризиків», ADA-2023 «Контроль ХХН та СС ризиків») [55–57, 11, 21]. Зокрема, у настанові Американської діабетологічної асоціації ADA 2023 у наступному формулюванні: «пацієнтам з ЦД 2-го типу та ХХН з альбумінурією, які отримують іАПФ або БРА у максимально переносимих дозах, рекомендується призначити фінеренон з метою зниження ризику СС подій та уповільнення темпів прогресування ХХН» [21].

Також у спільному Консенсусному документі ADA/KDIGO-2022 зазначається: «нестероїдний АМКР з доведеними сприятливими нирковими та СС ефектами (фінеренон)

рекомендовано пацієнтам із ЦД 2-го типу, рШКФ  $\geq 25$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, нормальним К<sup>+</sup> крові та альбумінурією ( $\geq 30$  мг/г [ $\geq 3$  мг/ммоль]), незважаючи на максимально переносимі дози інгібіторів РААС» [58].

Крім того, в оновленому Консенсусі «Української діабетологічної асоціації» звертається увага на АМКР як новий клас препаратів, який рекомендований для пацієнтів із ХХН та ЦД 2-го типу: «антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів: на додаток до лікування інгібіторами РААС та іНЗКТГ-2 ми рекомендуємо нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (фінеренон) для зниження темпів прогресування хронічної хвороби нирок та зниження частоти серцево-судинних подій у пацієнтів з хронічною хворобою нирок та цукровим діабетом 2-го типу. Ця рекомендація базується на доказах, отриманих у дослідженнях FIDELIO-DKD та FIGARO-DKD, де фінеренон на додаток до лікування інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів до ангіотензину сповільнював прогресуючу втрату рШКФ та знижував ризик серцево-судинних подій у людей з цукровим діабетом 2-го типу та рШКФ  $\geq 25$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, нормальною концентрацією калію в сироватці та альбумінурією ( $\geq 30$  мг/г [ $\geq 3$  мг/ммоль]). При застосуванні фінеренону ризик розвитку гіперкаліємії є низьким, що зменшує необхідність моніторингу калію під час лікування» [5].

Таким чином, застосування фінеренону відкриває нові можливості у покращенні клінічного прогнозу у пацієнтів з ДХН.

### Резолюція Ради експертів

1. Сучасне лікування ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу передбачає вплив на різні ланки її патогенезу. Використання фінеренону є принципово новим підходом у лікуванні ХХН.
2. Запалення та фіброз, які розвиваються внаслідок надмірної активації мінералокортикоїдних рецепторів, є ключовими патофізіологічними механізмами розвитку та прогресування ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Тому блокування МКР за допомогою інноваційного нестероїдного селективного антагоніста МКР фінеренону — це перспективний шлях покращення

клінічного перебігу ХХН, та, як було доведено у дослідженні III фази FIDELIO-DKD, має сприятливий прогноз-модулюючий ефект як щодо темпів прогресування ХХН, так і щодо ризику СС подій.

- Доцільність додавання фінеренону у схеми лікування пацієнтів із ХХН та ЦД 2-го типу з метою зниження темпів прогресування ХХН та зниження частоти серцево-судинних подій обґрунтована переконливими даними клінічних досліджень та відображена в рекомендаціях Американської діабетологічної асоціації, 2023. Також фінеренон включений у рекомендації KDIGO-2022 як частина цілісного підходу для покращення прогнозу у пацієнтів з ЦД та ХХН.
- Інноваційний лікарський засіб фінеренон має пряму нефропротекторну дію, завдяки чому

достовірно сповільнюється прогресування ХХН у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Тому фінеренон має бути розглянутий для призначення вже від початкової стадії ураження нирок (рШКФ <90 мл/хв/1,73м<sup>2</sup> при САК >30 мг/г). При застосуванні фінеренону ризик розвитку гіперкаліємії є низьким, що мінімізує ризик відміни препарату під час лікування.

- Незважаючи на наявні сучасні методи лікування, які в першу чергу спрямовані на гемодинамічні та метаболічні фактори розвитку ХХН при ЦД 2-го типу, впровадження зазначеного нового патогенетичного підходу з використанням фінеренону, як засобу, механізм дії якого обумовлений безпосереднім впливом на запалення та фіброз, вбачається необхідним з точки зору покращення клінічного перебігу ХХН та прогнозу.

## Література

- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;12(12):2032–45. DOI: 10.2215/CJN.11491116. PMID: 28522654.
- Mora-Fernández C, et al. *J Physiol.* 2014;18:3997.
- Bauersachs J, et al. *Hypertension.* 2015;65:257–263.
- Menn-Josephy H, et al. *Am J Nephrol.* 2016;44:289–299. doi: 10.1159/000449511.
- Маньковський Б. М. та співавт. Консенсус з лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу у поєднанні з серцево-судинними та/або нирковими захворюваннями. ДОМС № 3 (XI) 2022 с.8-21.
- Kidney, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2020;98, s1-s115.
- International Diabetes Federation 2019. *IDF Diabetes Atlas, 9th edn.* <https://diabetesatlas.org/en/> [accessed 16 Mar 2020].
- Wu B, et al. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016;4:e000154.
- Wen C.P. et al. *Kidney Int* 2017;92:388–396. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.030.
- Afkarian M, et al. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:302–308.
- KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease; 2022. *Kidney International* 2022;102(Suppl5S), 1–127.
- Shlipak MG, et al. *Kidney Int.* 2021 Jan;99(1):34–47. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.012.
- KDIGO, CKD workgroup. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1–150.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl 1):S175–S184.
- Cosentino F, et al. *Eur Heart J.* 2020;41:255–323.
- United States Renal Data System. 2018. *USRDS annual data report Volume 1, Chapter 2.*
- Hellemans ME, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:706–715.
- Assogba GF, et al. *Diabetes Metab.* 2012;38:558–566.
- NHS Diabetes Audit. 2017–2018 Full report.
- Lunney M, et al. *Kidney Int Suppl* 2018;8:30–40.
- American Diabetes Association (ADA) Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* December 2022, Vol.46, S5–S9. doi:<https://doi.org/10.2337/dc23-Srev>.
- 2019 Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal, Volume 41, Issue 2, 7 January 2020, Pages 255–323.* <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
- Zanchi A, et al. Diabetic kidney disease in type 2 diabetes: a consensus statement from the Swiss Societies of Diabetes and Nephrology. *Swiss Med Wkly.* 2023;153:40004. doi:10.57187/smw.2023.40004.
- Brenner B, et al. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861–869.
- Lewis EJ, et al. *N Eng J Med.* 2001;345(12):851–860, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11565518/>.
- ABCD and Renal Association Clinical practice guidelines for management of hypertension and renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetic kidney disease (DKD): [https://abcd.care/sites/abcd.care/files/site\\_uploads/Resources/Position-Papers/Management-of-hypertension-and-RAAS-blockade-in-adults-with-DKD.pdf](https://abcd.care/sites/abcd.care/files/site_uploads/Resources/Position-Papers/Management-of-hypertension-and-RAAS-blockade-in-adults-with-DKD.pdf).
- ABCD Guideline on the Management of lipids in people with diabetes and kidney disease: [https://abcd.care/sites/abcd.care/files/site\\_uploads/Resources/Position-Papers/Management-of-lipids-in%20adults-with-DKD.pdf](https://abcd.care/sites/abcd.care/files/site_uploads/Resources/Position-Papers/Management-of-lipids-in%20adults-with-DKD.pdf).
- Perkovic V, et al. *N Engl J Med.* 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
- Heerspink HJL, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–1446, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2024816>.
- Lewis EJ, et al. *N Engl J Med.* 2001;345:851–860.
- Shunan F, et al. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2018;19:1470320318803495.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJ, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun; 380(24): 2295–306.
- Sternlicht H, Bakris GL. The kidney in hypertension. *Med Clin North Am.* 2017 Jan; 101(1): 207–17.
- Kolkhof P. et al. *Pharmacol Res.* 2021;172:105859. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105859

35. Kolkhof P, et al. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:271–305.
36. Nagase M & Fujita T. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:86–98.
37. Brown NJ. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:459–469.
38. Barrera-Chimal J, et al. *Kidney Int*. 2019;96:302–309.
39. Ong GS & Young MJ. *J Mol Endocrinol*. 2017;58: 33–57.
40. Capelli I, et al. *J Nephrol* 2019; doi: 10.1007/s40620-019-00600-7
41. Buonafina M, et al. *Am J Hypertension*. 2018;31:1165–1174.
42. Biwer LA, et al. *Am J Hypertension*. 2019;32:123–134.
43. Amazit L, et al. *J Biol Chem*. 2015;290:21876–21889.
44. Fagart J, et al. *J Biol Chem*. 2010;285:29932–29940.
45. Epstein M. *Am J Nephrol*. 2021;52(3):209–216. doi: 10.1159/000515622.
46. Epstein M. *Kidney Int. Suppl*. 2022;12:1–6. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.007.
47. Epstein M. *Diabetes Ther*. 2022;13(4):583–588. doi: 10.1007/s13300-022-01236-w
48. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2023; 46 (Supplement\_1):191–202. doi: 10.2337/dc23-S011
49. Kolkhof P, et al. *J Cardiovasc Pharm*. 2014;64–69.
50. Grune J, et al. *Hypertension*. 2018;71:599–608.
51. Lattenist L, et al. *Hypertension*. 2017;69:870–878.
52. Barrera-Chimal J, et al. *Kidney Int*. 2018;93:1344–1355.
53. Bakris GL, et al. *JAMA*. 2015;314:884–894.
54. George L. Bakris et al. *N Engl J Med* 2020;383:2219–29. doi: 10.1056/NEJMoa2025845
55. Alicic RZ, et al. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25:1941–191.
56. Joseph JJ et al. *Circulation*. 2022;145(9):e722–e759. doi: 10.1161/CIR.0000000000001040
57. Blonde L et al. *Endocr Pract*. 2022;28(10):923–1049. doi: 10.1016/j.eprac.2022.08.002
58. Ian H. De Boer et al. *Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Diabetes Care* 2022. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>
59. Tzukroviiy diabet. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazah. Ministerstvo ohorony zdorov'ya; ukrainskiy naukovo-practichniy centr endocrinnoyi hirurgiyi, transplantaciyi endoctinnih organiv i tkanin Ministerstvo ohorony zdorov'ya Ukrainy 2022.
60. Uniphikovaniy klinichniy protokol pervinnoyi ta vtorinnoyi (specializovanoyi) medichnoyi dopomogy tzukroviiy diabet 2 tipu. Nakaz Ministerstva ohorony zdorov'ya 21 grudnya 2012 No1118.
61. Tzukroviiy diabet 2 tipu. Adaptovanaklinichna nastanova, zasnovana na dokazah. Nakaz Ministerstva ohorony zdorov'ya 21 grudnya 2012 No1118.
62. Tomaschitz A., Pilz S., Ritz E., Obermayer-Pietsch B., Pieber T. R. Aldosterone and arterial hypertension. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2010;6:83–93.
63. Rossi G. P., Bernini G., Desideri G., Fabris B., Ferri C., Giacchetti G., Letizia C., Maccario M., Mannelli M., Matterello M.-J., Montemurro D., Palumbo G., Rizzoni D., Rossi E., Pessina A. C., Mantero F. PAPA Study Participants Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPA Study. *Hypertension*. 2006.48: 232–238.
64. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl JMed*. 2020;383:1436–1446.
65. W.G. Herrington, N. Staplin, C. Wanner et al.; Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388:117–27. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233

## Рада експертів

**Б. М. Маньковський**, Голова Ради експертів, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

**О. В. Більченко**, Харківський національний медичний університет

**І. О. Дудар**, ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

**Г. В. Зайченко**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

**Д. Д. Іванов**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

**Ю. І. Комісаренко**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**Я. А. Саєнко**, ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»

**Л. К. Соколова**, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України»

**А. М. Урбанович**, Львівський Національний медичний університет

**Т. Ю. Юзвенко**, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

**Є. Я. Кравченко**, ТОВ «Байер»

## New possibilities of nephroprotection in type 2 diabetes using finerenone

Consensus of the board of experts

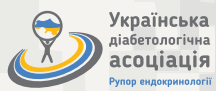
Mankovsky BM, Bilchenko OV, Dudar IO, Zaichenko HZ, Ivanov DD, Komisarenko YI, Sayen-ko YA, Sokolova LK, Urbanovych AM, Yuzvenko TY, Kravchenyuk EY

### Abstract

Patients with chronic kidney disease (CKD) belong to the category of patients with diabetes mellitus (DM), which are the most difficult to treat. They require a multidisciplinary, multifactorial approach to slow disease progression, reduce glomerular filtration rate (GFR), and prevent cardiovascular morbidity and mortality. Modern treatment of CKD in patients with type 2 diabetes involves influencing various links of its pathogenesis. The use of finerenone is a fundamentally new approach in treatment of CKD. Inflammation and fibrosis, which develop as a result of excessive activation of mineralocorticoid receptors, are key pathophysiological mechanisms of the development and progression of CKD in patients with type 2 DM. Therefore, the blocking of mineralocorticoid receptors (MCR) with the innovative nonsteroidal selective MCR antagonist finerenone is a promising way to improve the clinical course of CKD, and has a favorable prognostic effect on the rate of progression of CKD and on the risk of cardiovascular events. The feasibility of adding finerenone to the treatment regimens of patients with CKD and type 2 diabetes in order to reduce the rate of progression of CKD and reduce the frequency of cardiovascular events is substantiated by convincing data from clinical studies and reflected in the recommendations of the American Diabetes Association, 2023. The innovative drug finerenone has a direct nephroprotective effect, which reliably slows down the progression of CKD in patients with type 2 diabetes. Therefore, finerenone should be considered for prescribing from the initial stage of kidney damage. When using finerenone, the risk of developing hyperkalemia is low, which minimizes the risk of withdrawal of the drug during treatment. Despite the available modern methods of treatment, which are primarily aimed at the hemodynamic and metabolic factors of the development of CKD in type 2 diabetes mellitus, the introduction of the specified new pathogenetic approach using finerenone, as a means whose mechanism of action is due to a direct effect on inflammation and fibrosis, is considered necessary from the point of view of improving the clinical course of CKD and the prognosis.

**Key words:** chronic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, finerenone, cardiovascular morbidity, mortality





# GRAND ROUND





## 22–23 вересня у Львові проходила науково-практична конференція з міжнародною участю Гранд Раунд.

Конференцію було розпочато зі вступного слова професора Маньковського Б. М. та вітання від учасників благодійного велопробігу RIDE UKRAINE 2023.

RIDE UKRAINE 2023 — благодійний проєкт, мета якого зібрати кошти на допомогу людям хворим на цукровий діабет в Україні. Команда велосипедистів на чолі з Джеррі Гором, 62-річною людиною із цукровим діабетом 1-го типу, проїхали понад 2500 км від Лондона до Києва. Ride Ukraine 2023 мав на меті зібрати 100 000 євро на необхідні ліки та медичні вироби для людей із цукровим діабетом та іншими хронічними захворюваннями, які живуть у прифронтових районах.

Програма конференції, як завжди, містила доповіді, які освітлювали актуальні питання сучасної діабетології. Активна робота, жвавий діалог, обмін досвідом та дружня атмосфера стали традиційними складовими конференції Гранд Раунд.





Щирий інтерес викликала доповідь професора Ягеллонського університету Томаша Клупи «Базальні аналоги інсуліну 2-ї генерації — як прості терапевтичні рішення можуть суттєво вплинути на результат лікування».

Також важливо відзначити, що професор Клупа привіз в Україну гуманітарну допомогу для лікарень.

23 вересня відбулась неформальна зустріч учасників конференції, учасників RIDE UKRAINE 2023 з мером Львова Андрієм Садовим, який подякував за підтримку учасникам проєкту RIDE UKRAINE 2023. Після зустрічі учасники марафону рушили до Києва.

Учасників Гранд Раунд після закінчення конференції чекала приємна екскурсія історичними вулицями міста Лева.

Щиро дякуємо нашим іноземним друзям за їх неоціненну підтримку та допомогу!

Дякуємо всім учасникам та партнерам!

**До нових зустрічей!**

**Слава Україні!**





# EASD

## European Association for the Study of Diabetes

### 2–6 жовтня у Гамбурзі відбулась щорічна конференція EASD

У заході брали участь понад 11 000 делегатів. Конференція проходила у змішаному форматі.

Професор Маньковський Б. М. був запрошений оргкомітетом EASD до виступу на пленарному засіданні. Доповідь професора Маньковського Б. М. починається з шокуючих та незабутніх кадрів початку повномасштабного вторгнення Росії в Україну та викликала числені відгуки та підтримку.



Dear Boris,

*I had the pleasure and the thrill of watching by the EASD Hybrid program of your amazing and wonderful presentation of the situation in Ukraine for diabetes and life. It was the presentation of a true Statesman and humanitarian.*

*It will be remembered as remarkable event and contribution in these difficult times for the Ukraine and indeed globally.*

*Dear Boris, I share that same hope along with you and hopefully the global diabetes community.*

*I have watched your superb, courageous, brave and historic presentation again today. It is very important for the message it carries to all nations and people.*

*And it underlines your own and that of the Ukrainian people for the courageous stand and defence of Ukraine against the Russian terror.*

*Sincerely, Paul Zimmet.*



## Життя з діабетом очима художників



---

*Діабет — це спосіб життя, і налагодити це життя само по собі є справжнім мистецтвом. Вашій увазі представлені роботи художників, що хворіють на цукровий діабет. З притаманною для митців пристрасстю вони емоційно та відверто діляться з нами своїм болем та стражданнями, оптимізмом та сподіваннями, привертаючи увагу до проблеми цукрового діабету у світі.*

---

## Еплтон (Appleton)

Американський художник, якому у віці шести років діагностували діабет, творить дива на вулицях Нью-Йорка. Він малює флакони з інсуліном, шприци, медикаменти, щоб привернути увагу до людей, які страждають на діабет, і показати реалії їх життя. Своїм

мистецтвом Еплтон прагне підвищити обізнаність громадян та поширити інформацію про це захворювання. Художник намагається надихнути мільйони хворих на діабет продовжувати боротьбу і розуміти, що вони не самотні в цій щоденній битві.



## Джен Джейкобс (Jen Jacobs)

Діагноз цукровий діабет у віці 12 років Джен Джейкобс сприйняла як прокляття, але потім пообіцяла собі, що наочно продемонструє свій власний досвід життя з діабетом. Вона дипломована художниця, має ступінь бакалавра Бінгемтонського університету та ступінь магістра з художньої освіти Нью-Йоркського університету. Крім того, вона працювала з кількома діабетологічними організаціями. Її мистецькі

проекти винятково особисті та передають історію кожного хворого на діабет. Джен хоче, щоб люди усвідомили та відчули, як можна боротися з діабетом та гідно жити.

Вона розглядає свої «діабетичні картини» як візуальне оповідання, творчий простір для пацієнтів із діабетом, а також як інструмент для освіти та захисту інтересів пацієнтів з діабетом.



### Нора Мокате (Nora Mokate)



Художниця Нора Мокате має диплом з образотворчого мистецтва та серйозний художній досвід, який відчувається в її картинах. Вона також брала участь у Diabetes Art Day у 2014 році та створила роботу, яка яскраво демонструє зниження контролю над своїм життям, коли в ньому домінує діабет. Роботи Нори Мокате пристрасні та виразні.

### Тобіас Бротон (Tobias Broughton)



Пристрасть до мистецтва та музики спонукала художника звільнити свої емоції. У своїй роботі «Діабет, тип 1, епізод 2», він продемонстрував найбільш гострі стани хвороби.

### Ана Моралес (Ana Morales)

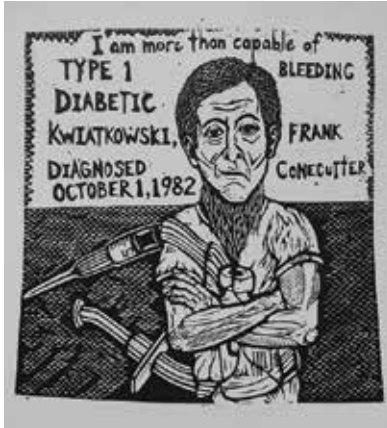
Ані Моралес діагностували діабет 1-го типу у віці 3 років. Вона почала створювати художні твори на тему діабету у 2010 році. Мисткиня була досить закритою людиною, але після участі у проєкті Diabetes Art Day її життя змінилося, і вона почала використовувати візуальні засоби, щоб донести своє образне повідомлення до аудиторії. Вона прагне зробити його доступним для всіх, вона не говорить лише про ускладнення; вона також намагається говорити про усвідомлення та складність мистецтва.



### Гарет Морган (Gareth Morgan)

Гарет Морган — мікробіолог та художник, який створює візуальне мистецтво, пов'язане з діабетом. Головна мета його творчості — привернути увагу громадськості до проблем, з якими стикаються хворі на цукровий діабет. Він започаткував проєкт під назвою «The Diabetes Art Machine», який перетворює досвід хворих на діабет у мистецтво. Крім того, він розповідає про свій досвід із реального життя у форматі анімаційних логотипів, малюнків, стоп-моушн-анімації, скульптур тощо.

## Браян Бредлі (псевдонім «Франк Квятковський»)



Ви коли-небудь чули про людину, яка зробила свою хворобу своєю особистістю? Це не хто інший, як Браян Бредлі. Ця людина вкрила весь свій простір, і навіть, своє тіло татуваннями із зображенням інсуліну,

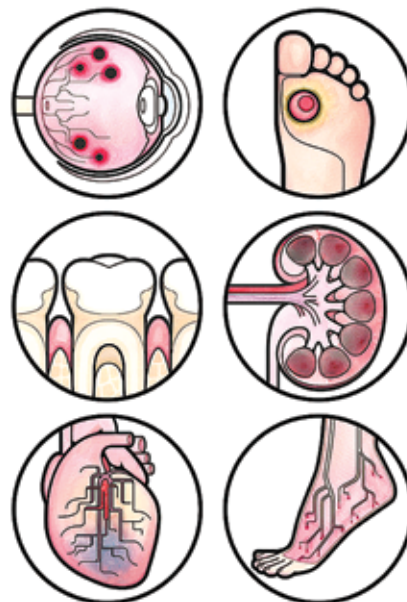
шприців та пацієнтів з діабетом. Браян Бредлі носить псевдонім «Франк Квятковський». Його підхід креативний та нестандартний. Його мистецтво красномовно говорить про його боротьбу з діабетом з дитинства.

## Агне Кісонайте (Agne Kisoniate)



Агне Кісонайте — титулована литовська професійна художниця. Завдяки своїй творчості вона не втрачає оптимізму. У спробах покращити якість свого життя мисткиня продовжувала експериментувати як у лікуванні, так і у мистецтві. На одній з її картин зображено жінку у незвичному ракурсі — зверху, яка вводить інсулін у живіт. Насправді, це — автопортрет. Агне зауважує: «На цій картині я намагаюся подивитися на себе згори, ніби вона це лише частина мене, ніби у мене все ще є шанс повністю одужати».

## Дженні Праудфут (Jenny Proudfoot)



Роботи Дженні Праудфут зосереджені на зображенні вразливих ділянок тіла, оскільки проект був призначений для провідного виробника медичного обладнання. Дженні чудово використала змішану техніку акварельних фарб та цифрової ілюстрації. Представлена нижче робота є детальним описом серйозних фізіологічних ускладнень цукрового діабету 1-го та 2-го типу.



### Сергій Кльосов (Serg Klyosov)

Деякі митці відкрито оголошують війну діабету, а деякі люблять використовувати метафоричну зброю. Сергій Кльосов, художник з Одеси, віддає перевагу посередницькому підходу — його ідейний меседж вражає усі почуття глядача. Зображення льодяника з морською міною всередині — це неймовірно яскраве вираження того, як кондитерські вироби можуть приховувати жахливий сюрприз для людей, які страждають на цукровий діабет.



### Ерін Люкс (Erin Lux)



Роботи Ерін Люкс демонструють контраст між життям звичайних людей та хворих на цукровий діабет, коли звичні побутові речі набувають іншого значення. Цю ідею художниця втілила у роботі, на якій зо-



бражені полицки холодильника, заповнені інсуліном. Це мовчазне повідомлення для людей, які не знають про проблеми, з якими доводиться щоденно жити людям з цукровим діабетом.

### Леон Муше (Leon Mussche)



Наведена нижче робота була представлена в ілюстрації в розділі здоров'я журналу «Zin». Жінка балансує на канаті, тримаючи в руках, замість шоста, шприц з інсуліном. Надзвичайно влучне порівняння, яке візуалізує життя хворих на діабет.

### Гевін Маннінгс (Gavin Munnings)



Гевін Маннінгс використовує цифрові логотипи з рукописним шрифтом, який привертає увагу до основного меседжа.

### Лорен Піцці (Lauren Pizzi)

Як воно — відкинути яскравий калейдоскоп думок та зіткнутися віч-на-віч з потворною хворобою, яка обмежує тіло? Лорен Піцці хворіє на діабет понад 15 років. Її спроба подолати страхи, пов'язані з діабетом, виявилася надзвичайно вдалою в роботі «Баланс», яка реалізована в фотографічній манері. Ло-

рен Піцці пишається своїм оптимізмом. «Ми з друзями у діабетичному таборі покладаємося на цю «пластикову підшлункову залозу», щоб вижити. Спільна проблема об'єднує нас. Цікавий факт — моя інсулінова помпа знаходиться посередині у верхній частині малюнка» – розповідає художниця.



### Саманта Вайзер (Samantha Weiser)



Саманта Вайзер художниця, яка наполегливо зображує у своїх картинах щоденне життя людини з діабетом. Її робота — це прозоро чітко вираження болю, який відчуває кілька разів на день кожна людина, що страждає на діабет.

### Лідія Жан (Lydia Jean)



Лідія Жан — художниця, що спеціалізується на милих зворушливих образах. Однак вона не відвернулася від жахливих наслідків цукрового діабету та проілюструвала свій оригінальний спосіб боротьби з хворобою.

### Вінстон Кангсуко (Winston Canguco)



Вінстон Кангсуко — філіппінський ілюстратор й дизайнер, який спеціалізується на цифровому мистецтві та змішаній техніці. Він розробив ілюстрації для кампанії «Sugar Kills».

Sugar Kills — це показова кампанія, основне завдання якої — поширення інформації та сприяння обізнаності щодо діабету та його наслідків.

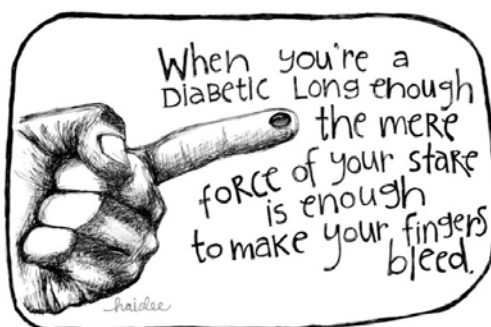
Ілюстрації виконано барвисто з використанням солодоців.

### Браян Крісті (Bryan Christie)



Браян Крісті — креативний художник та ілюстратор, його роботи були представлені у відомих виданнях. Він розробляє дизайн, використовуючи технологію програмного забезпечення для 3D моделювання, щоб підкреслити складні елементи своїх витворів. Його робота «Жінка з діабетом» візуалізує наслідки, викликані цукровим діабетом в організмі жінки.

### Хайді Мерріт (Haidee Merritt)



Хайді Мерріт — пацієнтка й художниця, і вона любить досліджувати обидві частини себе. Художниця має ступень бакалавра з літератури й переживає свою боротьбу, фіксуючи усі складні моменти з притаманним їй почуттям гумору. Хайді Мерріт каже: «Якщо ви думаєте, що це

легко — ну, ви знаєте, «просто стежте за своїм харчуванням» — тоді ви розумієте це геть невірно. Я виклала свої скарги на папір, хоча я не можу точно пригадати, чому я почала це робити. Можливо, я думала, що отримаю винагороду за мій чорний гумор?»

Підготувала Людмила Брязкало

# ТИЖНЕВИЙ курс D<sub>3</sub> в КАПСУЛІ



Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Відеїн - РП МОЗ України № UA/18050/01/01, UA/18050/01/02, UA/18050/01/03, від 23.04.2020; № UA/18050/01/04 від 15.08.2023. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Відеїн-КВ - ТУ У 10.8-35251822-017:2020.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
*Якість без компромісів!*



# ВІДДІЛЕННЯ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Клініка для дорослих  
ДУ «Науково-практичний медичний центр  
дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»

## Чим відділення кардіометаболічних захворювань відрізняється від звичайних кардіологічних та ендокринологічних установ?

Ми ставимо на перше місце взаємозв'язок між цукровим діабетом та серцево-судинними захворюваннями та неможливість лікувати одну з проблем, випускаючи з поля зору іншу. У відділенні кардіометаболічних захворювань наявний повний спектр діагностично-лікувальних можливостей для ведення пацієнтів із кардіологічною патологією та ендокринними порушеннями обміну (зокрема цукровим діабетом). Відділення кардіометаболічних захворювань є підрозділом кардіоцентру, де, за необхідності, крім терапевтичного лікування можливе будь-яке втручання на серці та судинах, якого можуть вимагати кардіоваскулярні ускладнення цукрового діабету.

## Чи можливе швидке всестороннє обстеження пацієнта на наявність кардіометаболічних захворювань?

Так! Відділення є першим в Україні, що працює за визнаним у Європі принципом «ДІАБЕТ ОДНОГО ДНЯ». Пацієнт із підозрою на поєднану кардіометаболічну патологію протягом одного дня проходить повне кардіологічне та ендокринологічне обстеження, яке включає: огляд кардіолога та ендокринолога, розширений перелік аналізів (крім стандартних — новітній моніторинг глікемії, глікований гемоглобін, біохімічну панель, оцінку функції нирок, обстеження щитоподібної залози), електро- та ехокардіографію, тест із фізичним навантаженням.

Впродовж одного дня пацієнту надається вся інформація про стан його здоров'я.

При необхідності більш детального обстеження (коронарографія, КТ, МРТ, консультація нефролога, офтальмолога, кардіохірурга) — ми маємо всі можливості провести їх у нашому Центрі.



### НАШІ КОНТАКТИ:

📍 м. Київ, вул. Ілленка, 24

@ info@cardio.org.ua

Запис на консультацію в ВКМЗ:

☎ +38 (098) 460-22-66

+38 (095) 460-22-66



ІНФОРМАЦІЯ  
ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ