



Плейотропные эффекты ипраглифлозина

Н.А. Петунина, И.А. Кузина✉, М.Э. Тельнова, Е.В. Гончарова, Н.С. Мартиросян, А.О. Щетинина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉mia986@mail.ru

Аннотация

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и его осложнения представляют серьезную угрозу для здоровья и жизни населения мира. Среди причин смертности при СД 2 – как сердечно-сосудистые, так и несосудистые причины. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) являются хорошо зарекомендовавшим себя классом препаратов для лечения СД 2, которые обладают различными гемодинамическими и метаболическими эффектами. Спектр плейотропных эффектов иНГЛТ-2 достаточно широкий и включает улучшение липидного профиля, снижение инсулинорезистентности и массы тела, снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, нефропротекцию, а также положительное влияние на течение неалкогольной жировой болезни печени. Последние данные свидетельствуют и об антипролиферативных эффектах данной группы препаратов. Один из представителей класса иНГЛТ-2 – препарат ипраглифлозин, который эффективен в отношении гликемического контроля в монотерапии и в сочетании с другими сахароснижающими препаратами. Исследования BRIGHTEN и SPOTLIGHT продемонстрировали, что применение ипраглифлозина для лечения СД 2 ассоциируется с повышением уровня липопротеинов высокой плотности и снижением уровня триглицеридов. Кроме того, ипраглифлозин способствует снижению инсулинорезистентности и массы тела, что подтверждено исследованиями PRIME-V и ILLUMINATE. В отдельных случаях была показана регрессия гипертрофии левого желудочка и снижение уровня NT-проBNP при приеме ипраглифлозина. Преимуществом ипраглифлозина является и влияние на течение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и снижение фиброза, подтвержденное биопсией печени, у пациентов с СД 2. В обзоре освещены вопросы эффективности ипраглифлозина в отношении дислипидемии, инсулинорезистентности, сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2, представлены данные положительного влияния препарата на течение НАЖБП при СД 2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ипраглифлозин, дислипидемия, гиперурикемия, инсулинорезистентность, сердечная недостаточность, неалкогольная жировая болезнь печени, рак.

Для цитирования: Петунина Н.А., Кузина И.А., Тельнова М.Э. и др. Плейотропные эффекты ипраглифлозина. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (4): 20–26. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00252

Pleiotropic effects of ipragliflozin

Nina A. Petunina, Irina A. Kuzina✉, Milena E. Telnova, Ekaterina V. Goncharova, Narine S. Martirosyan, Anna O. Shchetinina

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉mia986@mail.ru

Abstract

Type 2 diabetes mellitus and its complications is a serious threat to the health and lives of the world's population. Among the causes of death in type 2 diabetes mellitus are both cardiovascular and non-vascular causes. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors are well-established drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus with various hemodynamic and metabolic effects. The range of pleiotropic effects is quite wide and includes an improvement in the lipid profile, a decrease in insulin resistance and body weight, a decrease in the risk of adverse cardiovascular outcomes, nephroprotection, as well as a positive effect on the course of non-alcoholic fatty liver disease. Recent data also testify to the antiproliferative effects of this group of drugs. Ipragliflozin is one of the representatives of the class of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, which is effective in terms of glycemic control in monotherapy and in combination with other hypoglycemic drugs. The BRIGHTEN and SPOTLIGHT studies have shown an association of ipragliflozin with increased HDL and lower triglycerides. Ipragliflozin contributes to the reduction of insulin resistance and body weight, as confirmed by the PRIME-V and ILLUMINATE studies. In some cases, regression of LV hypertrophy and a decrease of NT-proBNP were shown when taking ipragliflozin. The effect on the course of non-alcoholic fatty liver disease and the reduction of fibrosis, confirmed by liver biopsy, in patients with type 2 diabetes is the advantage of ipragliflozin. The review highlights the effectiveness of ipragliflozin in relation to dyslipidemia, insulin resistance, cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, presents data on the positive effect of the drug on the course of NAFLD and type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes mellitus; ipragliflozin; dyslipidemia; hyperuricemia; insulin resistance; heart failure; NASH; cancer.

For citation: Petunina N.A., Kuzina I.A., Telnova M.E. et al. Pleiotropic effects of ipragliflozin. Clinical review for general practice. 2023; 4 (4): 20–26. DOI: 10.47407/kr2023.4.4.00252

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) представляет собой ведущую клиническую проблему в современном мире. Осложнения данного заболевания являются серьезной угрозой для здоровья и жизни пациентов. У лиц с СД 2 риск смерти от всех причин в два раза выше по сравнению с пациентами без него [1, 2]. Согласно данным Государственного регистра СД, в Российской Федерации в 2020 г. 54,9% смертей при СД 2 составили сердечно-сосудистые причины [3].

Стоит отметить, что в последние годы отмечается тенденция к росту смертности и от несосудистых причин

Согласно данным Государственного регистра СД, в Российской Федерации в 2020 г. 54,9% смертей при СД 2 составили сердечно-сосудистые причины [3].

при СД 2, в том числе от рака [4]. Так, СД 2 связан с колоректальным раком, раком поджелудочной железы, желчного пузыря, желчевыводящих путей, гепатоцеллюлярной опухолью, раком желудка, пищевода, полости рта, молочной железы, эндометрия, яичников, почек и щитовидной железы, а также с лейкозом. Повышение кумулятивного риска рака и доли заболевших в более молодом возрасте происходит при сочетании СД 2 с курением табака, употреблением алкоголя, отсутствием физической активности, избыточной массой тела, неправильным питанием, семейным риском или некоторыми хроническими инфекциями [5].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) прочно закрепили свое место среди пероральных сахароснижающих препаратов. Снижая способность почек реабсорбировать глюкозу, иНГЛТ-2 увеличивают почечную глюкозурию и осмотический диурез, улучшая гликемический контроль [6].

Как известно, иНГЛТ-2 проявляют многосторонние гемодинамические и метаболические эффекты, обусловленные первичным осмотическим диурезом и натрийурезом [7]. Учитывая это, терапия иНГЛТ-2 может благоприятно влиять на кардиометаболический статус и снижать риск сердечно-сосудистых осложнений. Крупномасштабные клинические испытания среди пациентов с СД 2 показали, что иНГЛТ-2 предотвращают развитие и прогрессию диабетической нефропатии и макрососудистых событий, таких как инфаркт миокарда, инсульт и сердечная недостаточность (СН) [8–10].

В соответствии с клиническими рекомендациями США и Европы, иНГЛТ-2 могут назначаться на любом этапе лечения СД 2 в составе комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами. Руководства рекомендуют иНГЛТ-2 как альтернативу метформину, а также в качестве стартовой терапии в случае наличия противопоказаний или непереносимости метформина [11, 12].

У пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, СН или хронической болезнью почек (ХБП) иНГЛТ-2 являются предпочтительными независимо от гликемического статуса и предшествующего лечения, как в моно- так и в качестве дополнительной терапии к метформину [13, 14].

Ипраглифлозин является мощным селективным иНГЛТ-2, используемым для лечения СД 2. Препарат продемонстрировал выраженный эффект в отношении снижения уровня гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}), глюкозы плазмы натощак и массы тела у пациентов с СД 2 как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами при удовлетворительном профиле безопасности [15, 16].

Трехлетнее многоцентровое исследование STELLA-LONG TERM с участием более 11 тыс. пациентов с СД 2 с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена показало, что через 24 нед уровень Hb_{A1c} снизился на 0,8% на фоне лечения ипраглифлозином. Достигну-

тые показатели эффективности лечения сохранялись в течение всего периода исследования [17].

Добавление ипраглифлозина к текущей терапии также способствует улучшению гликемического профиля. Так, в исследованиях подтверждена эффективность ипраглифлозина в комбинации с метформином [18], в том числе и в Российской Федерации [19]. Комбинированная терапия ипраглифлозином и инсулином у пациентов с СД 2 способствует улучшению гликемического контроля и снижает потребность в инсулине [20].

В отличие от других представителей класса иНГЛТ-2, ипраглифлозин показал меньшую частоту гипогликемических состояний и урогенитальных инфекций [15].

Однако эффективность ипраглифлозина выходит за рамки гликемического контроля, что позволяет расширять список показаний к применению данного препарата, особенно у коморбидных пациентов.

Представленный обзор содержит последние данные о плейотропных эффектах ипраглифлозина в отношении дислипидемии и гиперурикемии, инсулинорезистентности (ИР) и массы тела, СН, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у пациентов с СД 2.

Влияние ипраглифлозина на липиды и мочевую кислоту

Дислипидемия является хорошо известным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на то что терапия статинами, направленная на снижение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), снижает риск ишемической болезни сердца (ИБС) и смертности от всех причин, значительное число случаев ИБС не предотвращается, что требует поиска новых подходов к профилактике и лечению. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BRIGHTEN с участием 129 японских пациентов с СД 2 прием 50 мг ипраглифлозина один раз в день ассоциировался с выраженным повышением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (+2,7 мг/дл), снижением уровня триглицеридов (ТГ) (-12,3 мг/дл), а также отсутствием повышения уровня ХС ЛПНП [21]. Проведенное в дальнейшем рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах позволило оценить эффективность приема 50 мг ипраглифлозина в отношении снижения уровня ХС ЛПНП среди 62 пациентов с СД 2. В группе лечения наблюдалось статистически значимое снижение по сравнению с исходным уровнем ХС ЛПНП, а также в сравнении с контрольной группой. Множественный регрессионный анализ среди всех испытуемых выявил изменение уровня ТГ ($p=0,011$), уровня ХС ЛПНП ($p=0,024$), а также изменение массы тела ($p=0,006$) как независимого фактора, способствующего снижению ХС ЛПНП [22].

Исследование SPOTLIGHT оценивало эффективность и безопасность ипраглифлозина в добавлении его к пиоглитазону у пациентов с неудовлетворительным контролем СД 2. На протяжении 24 нед пациенты полу-

чали 50 мг ипраглифлозина в сравнении с группой плацебо. Ипраглифлозин не влиял на общий холестерин сыворотки и свободные жирные кислоты, однако ТГ и трансаминазы значительно снизились в группе ипраглифлозина по сравнению с группой плацебо. Кроме того, уровень ХС-ЛПВП увеличился в группе ипраглифлозина [23].

Гиперурикемия на фоне СД 2 ассоциирована с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Объединенный анализ шести рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ипраглифлозина показал, что уровни мочевой кислоты в сыворотке крови были снижены после лечения ипраглифлозином по сравнению с группой плацебо [24].

Таким образом, прием ипраглифлозина у пациентов с СД 2 может способствовать повышению уровня ХС-ЛПВП и снижению уровней ТГ и мочевой кислоты.

Роль ипраглифлозина в снижении инсулинорезистентности и массы тела

Основная причина СД 2 – ИР, которая является следствием как снижения экспрессии гена, кодирующего рецептор инсулина (INSR) на поверхности клетки, так и нарушения передачи сигнала [25]. ИР, связанная с ожирением, обусловлена дефектами передачи сигнала, которые дополняют имеющиеся дефекты рецептора инсулина [26, 27].

Исследование ILLUMINATE продемонстрировало значительное улучшение чувствительности к инсулину у пациентов с СД 2, которым к предшествующей терапии метформином был добавлен ипраглифлозин: средние изменения индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) в группах ипраглифлозина и плацебо составили -1,04 и -0,08 соответственно, что согласуется с скорректированной разницей между группами -0,81 (95% доверительный интервал – ДИ, -1,156 до -0,460; $p < 0,001$ [18].

Снижение ИР в группе ипраглифлозина было показано и в исследовании PRIME-V, о чем свидетельствовало снижение уровня инсулина натощак и НОМА-IR в группе ипраглифлозина по сравнению с группой метформина [28].

Способность класса иНГЛТ-2 снижать массу тела является неоспоримым достоинством. Это происходит в основном за счет жировой массы, однако при этом уменьшается как подкожное, так и висцеральное жировое депо.

Исследование PRIME-V показало, что уменьшение площади общего и подкожного жира, массы тела, индекса массы тела и окружности талии было значительно больше в группе ипраглифлозина, чем в группе метформина [38].

Систематический обзор рандомизированных клинических исследований показал, что ипраглифлозин способствовал снижению массы тела по сравнению с плацебо, при этом средние различия в изменении массы тела варьировались от -1,04 до -2,80 кг [29].

Кардио- и нефропротекция при приеме ипраглифлозина

СН представляет собой прогрессирующее и опасное для жизни состояние и нередко является серьезным осложнением СД 2, что снижает ожидаемую продолжительность жизни.

Крупных исследований сердечно-сосудистых исходов для ипраглифлозина не проводилось. Считается, что кардио- и нефропротекция иНГЛТ-2 является эффектом класса. Так, препараты продемонстрировали значительное снижение неблагоприятных исходов со стороны сердечно-сосудистой системы, а также замедление прогрессирования ХБП, что выходит за рамки их гипогликемического эффекта [30].

Прием некоторых препаратов из группы иНГЛТ-2 был связан со снижением риска госпитализации по поводу СН или смерти от сердечно-сосудистых причин среди пациентов со стабильной СН [31, 32].

В доказательство кардиопротективных эффектов ипраглифлозина можно привести масштабное международное исследование CVD-REAL 2, в котором на ипраглифлозин приходилось 8% времени воздействия иНГЛТ-2. По результатам исследования были сделаны выводы, что прием иНГЛТ-2 связан со значительно более низким риском сердечно-сосудистых исходов, включая смерть, СН и атеротромботические события [33]. Кроме того, в ретроспективном когортном исследовании с включением 25 315 пациентов с СД 2, впервые получавших различные иНГЛТ-2 (в том числе и ипраглифлозин), сравнивались различные сердечно-сосудистые исходы. Было продемонстрировано, что риски развития стенокардии напряжения, СН, инфаркта миокарда, инсульта и фибрилляции предсердий были сопоставимы между отдельными иНГЛТ-2 [34].

Рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование EXCEED было проведено с целью оценки влияния ипраглифлозина на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с СД 2 и СН с сохраненной фракцией выброса. При анализе подгрупп у участников в возрасте ≥ 70 лет наблюдалось снижение индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) и снижение уровней N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) исходным уровнем NT-proBNP ≥ 400 пг/мл [35]. Это показывает, что ипраглифлозин может способствовать регрессии гипертрофии ЛЖ или снижению уровня NT-proBNP в отдельных случаях.

Кардиозащитная эффективность иНГЛТ-2 и лежащие в ее основе молекулярные механизмы, выходящие за рамки гликемического контроля, привлекли широкое внимание исследователей. В последнее время несколько исследований продемонстрировали участие микроРНК в развитии гипертрофии ЛЖ и СН, что позволило использовать их в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней [36, 37].

При изучении кардиопротективной роли ипраглифлозина при гипертрофии ЛЖ и профили экспрессии микроРНК у крыс с СД/ожирением недиабетической

модели кардиомиопатии было показано, что препарат предотвращает гипертрофию ЛЖ и повышает выживаемость у крыс с СД/ожирением без какого-либо влияния на гликемический профиль. Лечение ипраглифлозином снижало уровень гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что могло способствовать снижению систолического артериального давления. Ипраглифлозин снижал жесткость сосудистой стенки и сосудистое сопротивление. Данное исследование идентифицировало отличающиеся профили экспрессии микроРНК ЛЖ у крыс с ожирением, предполагая, что микроРНК могут играть важную роль в развитии гипертрофии ЛЖ при артериальной гипертензии, а ипраглифлозин способствует замедлению прогрессии гипертрофии ЛЖ [38].

Ипраглифлозин и неалкогольная жировая болезнь печени

Глобальная распространенность НАЖБП и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) среди населения в целом оценивается примерно в 25% и 5% и продолжает расти [39]. Существует тесная взаимосвязь между НАЖБП и диабетом: НАЖБП поражает до 70–80% людей с СД 2 [40, 41]. Поскольку расстройства, связанные с НАЖБП/НАСГ, тесно связаны с макрососудистыми событиями и гепатоканцерогенезом, которые сокращают ожидаемую продолжительность жизни пациентов с диабетом, чрезвычайно важно проводить ранние и соответствующие терапевтические вмешательства при СД 2, сочетающимся НАЖБП.

В ряде исследований недавно изучались возможные положительные эффекты иНГЛТ-2 у лиц с СД 2 и НАЖБП [42, 43]. Лечение иНГЛТ-2 в течение в среднем 24 нед было связано со значительным улучшением сывороточных уровней АЛТ и ГГТ и, что наиболее важно, с уменьшением абсолютного процента содержания жира в печени по оценке с помощью различных методов визуализации [44].

В исследовании STELLA-LONG TERM были включены пациенты с СД 2, в том числе с установленными диагнозами гепатита В или гепатита С, которым впервые был назначен ипраглифлозин. В группе пациентов с нарушенной функцией печени наблюдалось снижение ($p < 0,001$) через 36 мес сывороточных уровней аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (с 38,8 и 53,7 Ед/л до 29,3 и 37,7 Ед/л соответственно), ГГТ (с 75,4 до 51,7 Ед/л) и щелочной фосфатазы (с 254,8 до 234,5 Ед/л) по сравнению с исходными уровнями. Снижение индекса стеатоза печени (ИСП) через 36 мес было значительным ($p < 0,001$) в подгруппах с исходным ИСП ≥ 30 или ≥ 60 . Следует отметить, что ипраглифлозин непрерывно способствовал улучшению показателей функции печени в течение 3 лет у пациентов с СД 2 с исходно нарушенной функцией. Однако частота нежелательных явлений была выше у пациентов с нарушенной функцией печени, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Среди нежелательных явлений встречались инфекции мочевыводящих путей, ин-

фекции половых органов и печеночная недостаточность [45].

Следует отметить, что тяжесть фиброза печени является наиболее значимым независимым фактором риска смертности и осложнений со стороны печени при НАЖБП [46, 47]. Таким образом, фиброз печени следует рассматривать как первичную конечную точку в клинических исследованиях лекарственных препаратов. Хорошо известно, что «эталонным» методом диагностики, а также оценки эффективности лечения НАСГ (при НАЖБП) является биопсия печени.

В многоцентровом рандомизированном исследовании с участием 25 человек оценивалось влияние ипраглифлозина у пациентов с СД 2, ожирением и НАЖБП с проведением биопсии печени. Исследование продемонстрировало уменьшение фиброза печени в результате лечения [48]. Уменьшение баллонирования гепатоцитов в группе ипраглифлозина стало еще одним важным открытием данного исследования. Известно, что класс иНГЛТ-2 и ипраглифлозин в частности подавляет окислительный стресс, что замедляет процессы апоптоза в клетках проксимальных канальцев почек [49, 50]. Но поскольку рецепторы иНГЛТ-2 не экспрессируются в гепатоцитах, снижение баллонирования гепатоцитов, вероятно, должно происходить за счет не-прямых эффектов. Так, имеются данные, что у пациентов с НАСГ часто наблюдаются гиперферритинемия, которая приводит к окислительному стрессу и активации воспалительных процессов [51]. У пациентов с СД 2, ожирением и НАЖБП наблюдалось значительное снижение концентрации ферритина в сыворотке крови в группе ипраглифлозина, что, возможно, также может быть механизмом предотвращения или снижения баллонирования гепатоцитов при НАЖБП [48].

Таким образом, ипраглифлозин может быть эффективен для лечения и профилактики НАСГ у пациентов с СД 2.

Заключение

Сегодня иНГЛТ 2 являются предпочтительными препаратами для лечения СД 2 у пациентов с СН, ХБП, а также наряду с агонистами рецептора глюкагоноподобного пептида-1 – у лиц с высоким риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Ипраглифлозин (Суглат®) доказал свою эффективность в достижении и поддержании гликемического контроля, улучшении показателей липидного обмена, снижении инсулинорезистентности и массы тела, кардио- и нефропротекции при лечении СД 2. Кроме того, ипраглифлозин показал эффективность в отношении НАЖБП и фиброза печени у пациентов с СД 2.

Терапия ипраглифлозином может способствовать улучшению гликемического контроля и быть эффективной в отношении компонентов метаболического синдрома при лечении СД 2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Вклад авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Статья размещена в электронном виде в сокращенной версии.

Литература / References

1. Gregg EW, Cheng YJ, Srinivasan M et al. Trends in cause-specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: An epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. *Lancet* 2018; 391: 2430–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30314-3
2. Pearson-Stuttard J, Bennett J, Cheng YJ et al. Trends in predominant causes of death in individuals with and without diabetes in England from 2001 to 2018: An epidemiological analysis of linked primary care records. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 165–73. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30431-9
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021; 24 (3): 204–21.
[Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiologicheskie harakteristiki saharnogo diabeta v Rossijskoj Federacii: kliniko-statisticheskij analiz po dannym registra saharnogo diabeta na 01.01.2021. *Saharnyj diabet*. 2021; 24 (3): 204–21 (in Russian).]
4. Tsunekawa S, Kamiya H, Nakamura J. Different trends in causes of death in patients with diabetes between Japan and the USA. *J Diabetes Invest* 2019; 10: 571–3. DOI: 10.1111/jdi.12962
5. Scherübl H. Typ 2 Diabetes-mellitus und Krebsrisiko [Type 2 diabetes and cancer risk]. *Dtsch Med Wochenschr* 2021; 146 (18): 1218–25. German. DOI: 10.1055/a-1529-4521
6. Scheen AJ. Sodium–glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16: 556–77. DOI: 10.1038/s41574-020-0392-2
7. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016; 134: 752–72.
8. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–34. DOI: 10.1056/NEJMoA1515920
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–57. DOI: 10.1056/NEJMoA1611925
10. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC State-of-the-Art review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 422–34.
11. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58 (3): 429–42.
12. NICE Guidelines. Type 2 diabetes in adults: Management. 2019. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
13. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323.
14. Draznin B, Aroda VR, Bakris G et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45: S125–S143.
15. Elgebaly A, Abdelazeim N, Abdelazeim B et al. Tolerability and efficacy of ipragliflozin in the management of inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Experimental Clin Endocrinol Diabetes* 2021; 129 (1): 56–72. DOI: 10.1055/a-0579-7860
16. Kashiwagi A, Takahashi H, Ishikawa H et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the long-term ASP1941 safety evaluation in patients with type 2 diabetes with renal impairment (LANTERN) study. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17 (2): 152–60. DOI: 10.1111/dom.12403
17. Nakamura I, Maegawa H, Tobe K et al. Safety and efficacy of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in realworld clinical practice: interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2018; 19 (3): 189–201. DOI: 10.1080/14656566.2017.1408792
18. Kashiwagi A, Kazuta K, Goto K et al. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabet Obesity Metab* 2015; 17 (3): 304–8. DOI: 10.1111/dom.12331
19. Shestakova MV, Wilding JPH, Wilpshaar W et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to metformin in Russian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabet Res Clin Pract* 2018; 146: 240–50. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.10.018
20. Ishihara H, Yamaguchi S, Nakao I et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as add-on therapy to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (IOLITE): a multi-centre, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabet Obesity Metab* 2016; 18 (12): 1207–16. DOI: 10.1111/dom.12745
21. Kashiwagi A, Kazuta K, Takinami Y et al. Ipragliflozin improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the BRIGHTEN study. *Diabetol Int* 2015; 6: 8–18.
22. Bando Y, Tohyama H, Aoki K et al. Ipragliflozin lowers small, dense low-density lipoprotein cholesterol levels in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Transl Endocrinol* 2016; 6: 1–7.
23. Kashiwagi A, Shiga T, Akiyama N et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to pioglitazone in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (the SPOTLIGHT study). *Diabetol Int* 2015; 6: 104–16. DOI: 10.1007/s13340-014-0182-y
24. Kashiwagi A, Sakatani T, Nakamura I et al. Improved cardiometabolic risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes treated with ipragliflozin: a pooled analysis of six randomized, placebo-controlled trials. *Endocr J* 2018; 65 (7): 693–705. DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0491

25. Kolterman OG, Gray RS, Griffin J et al. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1981; 68: 957–969. DOI: 10.1172/JCI110
26. Bollag GE, Roth RA, Beaudoin J et al. Protein kinase C directly phosphorylates the insulin receptor in vitro and reduces its protein-tyrosine kinase activity. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 83: 5822–4. DOI: 10.1073/pnas.83.16.5822
27. Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RR. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J Clin Invest* 1988; 82: 1398–406. DOI: 10.1172/JCI113744
28. Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R et al. Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin: A prospective, multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomized controlled study (PRIME-V study). *Diabetes Obes Metab* 2019; 21 (8): 1990–5. DOI: 10.1111/dom.13750
29. Alkabbani W, Gamble JM. Profile of Ipragliflozin, an Oral SGLT-2 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes: The Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther* 2021; 15: 3057–69. DOI: 10.2147/DDDT.S281602
30. Rangaswami J, Bhalla V, de Boer IH et al. Cardiorenal protection with the newer antidiabetic agents in patients with diabetes and chronic kidney disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 142 (17): e265–e286. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000920
31. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383 (15): 1413–24. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
32. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381 (21): 1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
33. CVD-REAL Investigators and Study Group; Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL 2 study. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71 (23): 2628–39. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.009
34. Suzuki Y, Kaneko H, Okada A et al. Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 67. DOI: 10.1186/s12933-022-01508-6
35. Akasaka H, Sugimoto K, Shintani A et al. Effects of ipragliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction: The EXCEED randomized controlled multicenter study. *Geriatr Gerontol Int*. 2022; 22 (4): 298–304. DOI: 10.1111/ggi.14363
36. Gomes CPC, Schroen B, Kuster GM et al. RNAs in heart failure. *Circulation* 2020; 141: 313–28.
37. Wehbe N, Nasser SA, Pintus G et al. MicroRNAs in cardiac hypertrophy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 4714.
38. Takasu T. The Role of SGLT2 Inhibitor Ipragliflozin on Cardiac Hypertrophy and microRNA Expression Profiles in a Non-diabetic Rat Model of Cardiomyopathy. *Biol Pharm Bull* 2022; 45 (9): 1321–31. DOI: 10.1248/bpb.b22-00289
39. Younossi Z, Tacke F, Arrese M et al. Global perspectives on non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2019; 69: 2672–82.
40. Non-alcoholic Fatty Liver Disease Study Group, Lonardo A, Bellentani S, Argo CK et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 997–1006. DOI: 10.1016/j.dld.2015.08.004
41. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol* 2019; 70: 531–44. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.033
42. Mantovani A, Byrne CD, Scorletti E et al. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab* 2020. DOI: 10.1016/j.diabet.2019.12.007
43. Dougherty JA, Guirguis E, Thornby KA. A systematic review of newer antidiabetic agents in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Pharmacother* 2021; 55: 65–79. DOI: 10.1177/1060028020935105
44. Mantovani A, Petracca G, Csermely A et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolites* 2020; 11 (1): 22. DOI: 10.3390/metabo11010022
45. Tobe K, Maegawa H, Nakamura I, Uno S. Effect of ipragliflozin on liver function in Japanese type 2 diabetes mellitus patients: subgroup analysis of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Endocr J* 2021. DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0765
46. Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846–54.
47. Dulai PS, Singh S, Patel J et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017; 65: 1557–65.
48. Takahashi H, Kessoku T, Kawanaka M et al. Ipragliflozin Improves the Hepatic Outcomes of Patients With Diabetes with NAFLD. *Hepatol Commun* 2022; 6 (1): 120–32. DOI: 10.1002/hep4.1696
49. Hosokawa K, Takata T, Sugihara T et al. Ipragliflozin ameliorates endoplasmic reticulum stress and apoptosis through preventing ectopic lipid deposition in renal tubules. *Int J Mol Sci* 2019; 21: 190.
50. Bessho R, Takiyama Y, Takiyama T et al. Hypoxia-inducible factor-1 α is the therapeutic target of the SGLT2 inhibitor for diabetic nephropathy. *Sci Rep* 2019; 9: 14754.
51. Nelson JE, Wilson L, Brunt EM et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 448–57.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Петунина Нина Александровна – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: napetunina@mail.ru;
ORCID: 0000-0001-9390-1200

Nina A. Petunina – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: napetunina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9390-1200

Кузина Ирина Александровна – ассистент каф. эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mia986@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7923-4894

Irina A. Kuzina – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mia986@mail.ru;
ORCID: 0000-0001-7923-4894

Тельнова Милена Эдуардовна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: milena.telnova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8007-9721

Milena E. Telnova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: milena.telnova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8007-9721

Гончарова Екатерина Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: goncharova_ev@list.ru ORCID: 0000-0001-7025-8427

Ekaterina V. Goncharova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: goncharova_ev@list.ru ORCID: 0000-0001-7025-8427

Мартirosян Нарине Степановна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0202-1257; E-mail: narinarine@mail.ru

Narine S. Martirosyan – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: narinarine@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0202-1257

Щетинина Анна Олеговна – ассистент каф. эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ivaninskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7658-7053

Anna O. Shchetinina – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ivaninskaya@mail.ru;
ORCID: 0000-0001-7658-7053

Поступила в редакцию / Received: 19.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 24.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 25.05.2023