



Сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания: причинно-следственные связи и роль противодиабетических препаратов

Демидова Т. Ю., Скуридина Д. В., Первушина Е. С.

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Во всем мире количество пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, неалкогольной жировой болезнью печени и сердечно-сосудистыми заболеваниями увеличивается с каждым днем. При этом они не просто сосуществуют параллельно друг с другом, как самостоятельные заболевания, но также имеют множество точек пересечения в патогенезе и прогрессировании, таких как дислипидемия, протромботические процессы, инсулинорезистентность и гипергликемия, хроническое субклиническое воспаление. Тем самым они утяжеляют течение друг друга и увеличивают количество неблагоприятных исходов, в т.ч. общую и сердечно-сосудистую смертность. Всё это является стимулом для более детального изучения сложной взаимосвязи данных заболеваний с целью оптимизации диагностики и лечения. В связи с актуальностью данного вопроса влияние большинства из существующих в настоящее время сахароснижающих препаратов на неалкогольную жировую болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания уже было отражено во многих исследованиях и метаанализах. В данном обзоре будут рассмотрены основные группы препаратов, а именно бигуаниды, тиазолидиндионы, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, применение которых патогенетически обосновано у коморбидных пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, метформин, пиоглитазон.

Для цитирования: Демидова Т. Ю., Скуридина Д. В., Первушина Е. С. Сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания: причинно-следственные связи и роль противодиабетических препаратов. *FOCUS Эндокринология*. 2023;4(1):6-15. doi: 10.15829/2713-0177-2023-17. EDN QGKDXA



Type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: causal relationships and the role of anti-diabetic drugs

Demidova T. Yu., Skuridina D. V., Pervushina E. S.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

All over the world, the number of patients suffering from type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases is increasing every day. At the same time, they not only coexist as independent diseases, but also have many points of intersection in pathogenesis and progression, such as dyslipidemia, prothrombotic processes, insulin resistance and hyperglycemia, chronic subclinical inflammation. Thus, they make each other's course heavier and increase the number of adverse outcomes, including general and cardiovascular mortality. All this is an incentive for a more detailed study of the complex relationship of these diseases, in order to optimize diagnostics and treatment. Due to the urgency of this issue, the effect of most of the currently existing hypoglycemic drugs on non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases has already been reflected in many studies and meta-analyses. This review will cover the main groups of drugs, namely biguanides, thiazolidinediones, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists. The use of which is approved in comorbid patients according to these conditions pathogenesis.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, metformin, pioglitazone.

For citation: Demidova T. Yu., Skuridina D. V., Pervushina E. S. Type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: causal relationships and the role of anti-diabetic drugs. *FOCUS. Endocrinology*. 2023;4(1):6-15. doi: 10.15829/2713-0177-2023-17. EDN QGKDXA

Введение

С развитием технологического прогресса человечество сделало большой шаг и в медицине: многие ранее неизлечимые заболевания теперь стали подвластны врачам. Но обратной стороной прогресса стала смена эпохи инфекционных заболеваний на хронические неинфекционные заболевания. В связи с чем в течение последних десятилетий сахарный диабет 2 типа (СД2), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — одна из наиболее обсуждаемых тем врачей всех специальностей. НАЖБП — это широкое понятие, под которым понимают как простой стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), так и фиброз печени, которые могут в конечном итоге привести к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме [1]. Число пациентов, страдающих данной патологией, неуклонно растет, и на данный момент поражено примерно 30% взрослого населения во всем мире [2]. При этом НАЖБП может быть как самостоятельным заболеванием, так и являться компонентом других нозологий, таких как метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение. Также НАЖБП была идентифицирована как независимый фактор риска увеличения ССЗ и смертности от всех причин [3]. В нескольких исследованиях было подчеркнуто сильное взаимодействие между НАЖБП и СД2 и описана сложная двунаправленная взаимосвязь: сосуществование этих двух состояний утяжеляет течение и прогноз обоих, а наличие СД2 ассоциируется с более высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [4-6]. Наличие прямой зависимости между уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и частотой развития микро- и макроангиопатий было убедительно показано в многоцентровом проспективном исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), и было продемонстрировано, что интенсивные вмешательства по контролю гликемии снижают риск макрососудистых осложнений по сравнению с менее интенсивной стратегией [7]. У пациентов с НАЖБП и СД2 увеличивается распространенность как макрососудистых, так и макрососудистых осложнений [1]. К тому же макрососудистые осложнения являются ведущей причиной смерти у пациентов как с НАЖБП, так и с СД2 [8-10]. Кроме того, наличие НАЖБП у пациентов с СД2 повышает риск ССЗ по сравнению с пациентами только с СД2. Это говорит о потенциальном синергическом увеличении риска ССЗ у пациентов, страдающих обоими заболеваниями [11, 12]. Таким образом, переоценить важность данной проблемы невозможно. В данном обзоре мы обсу-

дим основные патогенетические механизмы, связывающие СД2 и НАЖБП, риски развития ССЗ у таких пациентов, проблемы лечения пациентов с СД2 и НАЖБП и возможности влияния сахароснижающей терапии на НАЖБП.

Связь между НАЖБП, сердечно-сосудистыми и метаболическими нарушениями

Несколько исследований показали, что курение, ожирение, СД2, артериальная гипертензия и дислипидемия (низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП), высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и высокий уровень триглицеридов (ТГ)) были связаны с повышенным риском НАЖБП. То есть НАЖБП ассоциирована с метаболическими нарушениями, в связи с чем НАЖБП можно рассматривать как печеночный фенотип метаболического синдрома [1]. По мнению авторов международного экспертного консенсусного заявления, опубликованного в 2020г, термин НАЖБП не отражает системность и многофакторность патогенеза данного заболевания, в связи с чем было предложено новое понятие — МАЖБП: Метаболически Ассоциированная Жировая Болезнь Печени (Metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease) [13]. Также ряд метаанализов выявили повышенный риск развития атеросклероза и ССЗ у пациентов с НАЖБП в различных популяциях, в т.ч. повышение вероятности фатальных и/или несмертельных сердечно-сосудистых событий [14, 15]. Артериальная гипертензия считается основным фактором сердечно-сосудистого риска и является ведущей причиной инсульта и ишемической болезни сердца. Многочисленные работы показывают, что НАЖБП, установленная с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), была независимо связана с увеличением частоты гипертонии. Также существует и обратная взаимосвязь — артериальная гипертензия является самостоятельным независимым предиктором НАЖБП [16]. Новые данные свидетельствуют о взаимосвязи между ишемическим инсультом и биомаркерами НАЖБП. Было показано, что повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтрансферазы независимо связано с ишемическим инсультом [7, 17]. Однако прогностическая ценность этих биологических параметров ограничена из-за нормальных уровней данных показателей у части пациентов с НАЖБП.

В отличие от вышеупомянутых результатов, метаанализ 34 исследований с участием 164494 участников, проведенный Wu S, et al., не подтвердил корреляцию между наличием НАЖБП и повышенной

сердечно-сосудистой смертностью [18]. Также связь повышенного риска ССЗ с различными степенями НАЖБП до сих пор достоверно не установлена, следовательно, необходимы дополнительные более масштабные исследования с НАЖБП и долгосрочное наблюдение, чтобы определить точное влияние различных гистологических вариантов НАЖБП на риск ССЗ.

Роль печени в поддержании углеводного гомеостаза определяет ее ключевое участие в развитии инсулинорезистентности (ИР) и вносит объяснения в механизмы сопряженности развития НАЖБП при СД2 и наоборот [19]. Согласно современным данным распространенность НАЖБП при СД2 составляет от 65% до 70% [20]. Последние метаанализы, где методом диагностики НАЖБП являлись повышенные ферменты печени или неинвазивные методы визуализации, такие как УЗИ и компьютерная томография, также подтвердили, что НАЖБП связана с повышенным риском развития сахарного диабета [16].

Сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД2 и НАЖБП

Ранее в данном обзоре уже был затронут вопрос о потенциальном синергическом увеличении риска ССЗ у пациентов, страдающих СД2 и НАЖБП. В связи с высокой распространенностью данных патологий правильная и корректная оценка риска ССЗ у таких пациентов имеет высокую клиническую значимость. Большинство вышеупомянутых исследований, подчеркивающих связь между НАЖБП и ССЗ, включали пациентов с НАЖБП с СД2 и без него. Недавно опубликованный метаанализ с участием 8346 пациентов (где 3766 пациентов имели НАЖБП, диагностированную преимущественно с помощью УЗИ брюшной полости, и 4580 были в группе без НАЖБП) показал, что у пациентов с НАЖБП с сопутствующим СД2 риск развития ССЗ был в 2 раза выше по сравнению с пациентами без НАЖБП [11]. Кроме того, сообщалось о нескольких когортных исследованиях, в которых участвовали пациенты с диабетом. Например, Srogea I, et al. опубликовали работу, в которой были включены 534 пациента с диагнозом СД2. Наличие стеатоза было оценено с помощью динамической эластографии. Авторы обнаружили предполагаемую распространенность НАЖБП в 76,1% случаев [21]. Была проанализирована большая группа из 134368 пациентов с СД2 по данным регистра диабета в Шотландии, и выявлено, что наличие НАЖБП было независимо связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий и смертности в течение среднего периода наблюдения почти 4,5 года [22]. Таким образом, данные указывают на потенцирующий эффект НАЖБП у пациентов с СД2 в отношении долгосрочного риска ССЗ. Для подтверждения этих выводов необходимо продолжение исследовательской деятельности в популяции.

Взаимосвязь патогенетических механизмов НАЖБП, СД2 и ССЗ

Развитие НАЖБП представляет собой двухэтапный процесс. Первым шагом этого процесса является избыточное накопление свободных жирных кислот (СЖК) и ТГ, что приводит к повреждению сигнальных путей инсулина и развитию ИР, что, в свою очередь, ведет к постепенному нарушению секреции инсулина и манифестации СД2 [23]. Вторая часть процесса — это клеточные и молекулярные изменения, включающие окислительный стресс и окисление жирных кислот в печени из-за различных факторов. Как было сказано выше, ИР наряду с диабетом является одним из механизмов развития НАЖБП. Однако взаимосвязь СД2 и НАЖБП описывается куда большим спектром метаболических изменений (рис. 1).

Проатерогенные нарушения липидного обмена

У пациентов с НАЖБП липидный профиль, как правило, представлен повышенным уровнем ТГ и ЛНП и низким уровнем ЛВП [24]. При НАЖБП печень становится местом накопления ТГ, которые синтезируются из алиментарных жирных кислот или углеводов — глюкозы и фруктозы, кроме того дополнительным источником СЖК является липолиз ТГ из жировой клетчатки, который интенсифицируется гиперинсулинемией при ИР [25]. Перенос жирных кислот в гепатоциты осуществляется путем пассивной диффузии, а также специфическими транспортерами внутри клеток. СЖК переносятся белками-транспортерами, при НАЖБП активность мембранных транспортеров повышена [26]. Изолированный стеатоз печени может рассматриваться как адаптивный механизм организма в ответ на избыток СЖК в ткани печени. Однако массивный поток СЖК с периферии в гепатоциты и повышенный липогенез в печени приводят к увеличению β -пероксисомного и Ω -микросомального окисления, что сопровождается накоплением активных форм кислорода [27]. Накопление жира в печени и ИР приводят к увеличению образования липопротеинов очень низкой плотности. Дефектная сборка и секреция липопротеинов очень низкой плотности является одним из ключевых факторов, способствующих патогенезу НАЖБП. В плазме индуцируется увеличение активности белка-переносчика эфиров холестерина, что ведет к увеличению ЛНП, которые и оказывают то самое проатерогенное действие [28].

Факторы тромбоза

Развитие острых ишемических событий, как известно, обусловлено атеросклеротическим поражением сосудов, а точнее разрывом нестабильных бляшек и дальнейшим тромбозом сосуда. Дислипидемия, развивающаяся при НАЖБП и СД2, как известно, может приводить к развитию атеросклероза. Гемостаз — это сложный многоступенчатый процесс, одним из главных участ-

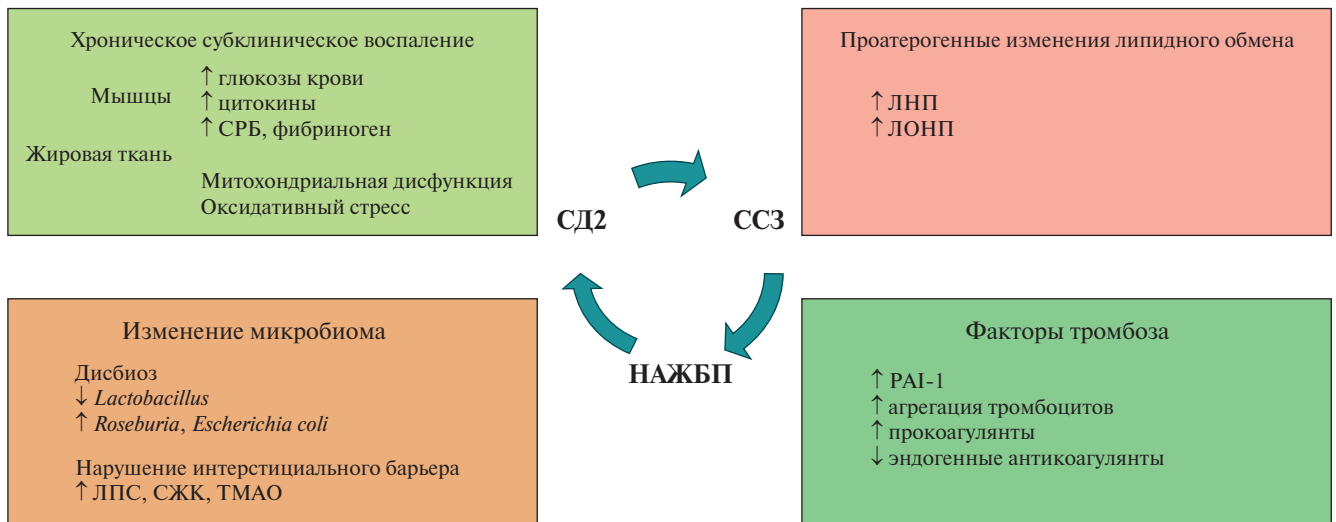


Рис. 1.

Сокращения: ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛПС — липополисахарид, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СЖК — свободные жирные кислоты, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТМАО — триметиламин N-оксид, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа.

ников которого является печень. Нарушение гемостаза при НАЖБП затрагивает все этапы: увеличивается средний объем тромбоцита, активность и агрегация тромбоцитов, увеличивается уровень фактора Виллебранда, повышается активность факторов свертывания крови VII, VIII, IX, XI и XII, повышаются уровни ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1). Повышение PAI-1 снижает активность активатора плазминогена, приводя к хроническому гипотромботическому и протромботическому статусу. Таким образом, все эти механизмы способствуют протромботическим процессам, вовлеченным в ССЗ [29]. Аналогичным образом, при СД2 происходят нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза, а также в коагуляционной и фибринолитической системе [30]. Синергическое действие данных механизмов приводит к дополнительно риску тромбоза у пациентов с СД2 и НАЖБП [31].

ИР и гипергликемия

Один из основных эффектов инсулина — подавление активности липазы в жировой ткани, что приводит к снижению липолиза и, как следствие, СЖК в плазме; таким образом, уменьшается поступление СЖК в печень. При НАЖБП происходит накопление внутрипеченочных церамидов и диацилглицеринов, которые нарушают эффекты передачи сигналов инсулина в печени, что в итоге приводит к резистентности печени к инсулину [5]. Резистентность печени к инсулину приводит к продукции глюкозы печенью, которая повышается пропорционально повышающемуся уровню инсулина, что ухудшает гликемический контроль при СД2 [32]. Данные патофизиологические механизмы обосновывают необходимость в более интенсивной сахароп-

снижающей терапии у пациентов с СД2 и НАЖБП по сравнению с пациентами с СД2 без НАЖБП [33]. И, как уже упоминалось выше, существует прямая зависимость между нецелевыми показателями гликемического профиля и повышенным риском ССЗ.

Хроническое субклиническое воспаление

В основе НАЖБП и СД2 лежит системное воспаление, опосредованное экспрессией провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли-α и белков острой фазы (С-реактивный белок, фибриноген, фетuin-A)), которое может способствовать развитию атеросклероза [34]. Роль хронического субклинического воспаления в патогенезе ССЗ недавно была продемонстрирована в исследовании Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOS), в котором лечение канакинумабом, моноклональным антителом, ингибирующим ИЛ-1β, уменьшало рецидивы ССЗ независимо от снижения уровня липидов [35]. Также в исследовании Mirea AM, et al., выявили, что ИЛ-1β играет активную роль в патогенезе НАСГ [36]. Однако неизвестно, опосредует ли ИЛ-1β связь между НАСГ и ССЗ.

Кишечная микробиота

Тема микробиоты в последнее время изучается в рамках многих хронических неинфекционных заболеваний, в т.ч. и СД2 и НАЖБП. Многочисленные исследования, в т.ч. и на животных, показывают, что патогенез НАЖБП человека тесно связан с дисбалансом кишечной микрофлоры [37, 38]. Интересно, что ожирение, СД2 и НАЖБП имеют общие изменения микробиома кишечника, такие как снижение количества лактобацилл, увеличение количества розебуррии и кишечной палочки как при

НАЖБП, так и при СД2 [39]. Патолофизиологический механизм связи НАЖБП и ССЗ включает повышенную проницаемость кишечника, приводящую к циркуляции липополисахаридов, что, в свою очередь, способствует высвобождению провоспалительных цитокинов и метаболитов [40]. Например, N-оксид триметиламина и фенилацетилглутамин, уровни которых в крови связаны с риском возникновения ССЗ в крупномасштабных клинических исследованиях [41].

Противодиабетические препараты, польза для сердечно-сосудистой системы и потенциальное влияние на НАЖБП

В настоящее время требования к антидиабетическим препаратам не ограничиваются одним сахароснижающим действием. Ввиду многокомпонентности патогенеза СД2 и огромного количества ассоциированных заболеваний, идеальный сахароснижающий препарат должен влиять на все основные патогенетические звенья, в т.ч. и перекрестные с НАЖБП и ССЗ — уменьшение ИР, коррекция атерогенной дислипидемии, восстановление морфологии и функции печени и т.д. Учитывая сильную связь между ССЗ и СД2, антидиабетические препараты должны быть, по крайней мере, нейтральными в отношении событий, связанных с ССЗ. В обзоре мы рассмотрим основные сахароснижающие препараты, их возможности снижения частоты крупных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2, а также их потенциальное влияние на НАЖБП.

Метформин

Метформин считается препаратом первой линии для лечения СД2. Основной механизм действия метформина направлен на преодоление резистентности периферических тканей к действию инсулина, в особенности это касается печеночной и мышечной ткани [42].

Влияние на НАЖБП

С учетом того, что одним из эффектов метформина является влияние на проатерогенное изменение липидов (снижение уровня ТГ и ЛНП; повышение содержания ЛВП), ожидалось увидеть и положительное влияние относительно НАЖБП. Однако в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) не было продемонстрировано значительное улучшение при стеатозе печени, НАСГ или фиброзе печени [43, 44].

Влияние на ССЗ

Благоприятный эффект метформина в профилактике ССЗ остается спорным. О защитном эффекте метформина на сердечно-сосудистую систему сообщалось в исследовании UKPDS. В исследовании SPREAD-DIMCAD, включившем 304 пациента с СД2 и ишемической болезнью печени, средний возраст которых составлял 63,3 года, сравнивались метформин и препараты сульфонилмочевины. У пациентов, получавших метформин, наблюда-

лось снижение риска повторных сердечно-сосудистых событий на 46% ($p=0,026$) [45], положительный эффект метформина в первую очередь наблюдался в уменьшении проявлений ишемии сердца [46], что указывает на возможные преимущества для сердечно-сосудистой системы, но требует дальнейшего изучения. Однако ряд работ не выявили кардиопротективного эффекта метформина [47, 48].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Инкретины были открыты еще в начале 20 века и до сих пор, благодаря их эффектам, являются главным звеном в сахароснижающей терапии. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) увеличивают время полувыведения эндогенного глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозависимого инсулиноотропного пептида, что приводит к секреции инсулина бета-клетками и снижению секреции глюкагона альфа-клетками, подавлению глюконеогенеза и увеличению захвата глюкозы периферическими тканями. Кроме того, ДПП-4 оказывает влияние на различные цитокины, факторы роста и нейропептиды, которые задействованы во многих патолофизиологических процессах организма. Также ДПП-4 играет роль локального медиатора воспаления и ИР в жировой и печеночной ткани, из чего следуют потенциальные положительные плейотропные эффекты ингибиторов ДПП-4, в частности снижение активности воспалительных процессов в печеночной ткани при СД2 типа и ожирении.

Влияние на НАЖБП

Проводились исследования для выявления влияния иДПП-4 на течение НАЖБП. Так сообщалось, что ситаглиптин не влияет на содержания жира в печени [49, 50]. А пациенты, получающие вилдаглиптин, показали значительное снижение стеатоза печени у пациентов с СД2, по сравнению с плацебо в ходе 6-мес. РКИ [51]. В одном метаанализе, включившем 49 работ с участием 3836 человек, опубликованных в период с 2013г по 2021г, выявили, что иДПП-4 (вилдаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин) привели к наибольшему снижению АСТ (средняя разница = -6,89, 95% доверительный интервал: -11,72, -2,07) [52]. В однолетнем РКИ, опубликованном в журнале "Diabetes, Obesity and Metabolism" в 2017г, исследовалось влияние ситаглиптина на гистологическую активность печени и фиброз у пациентов с сахарным диабетом и НАЖБП. Результаты показали, что ситаглиптин не оказал отрицательного влияния на гистологическую активность печени и фиброз. Более того, у пациентов, получавших ситаглиптин, наблюдалось улучшение гистологических показателей печени и снижение уровня АЛТ [53]. Также неизвестно, влияют ли иДПП-4 на НАСГ или фиброз печени.

Влияние на ССЗ

Все исследования с иДПП-4 продемонстрировали нейтральное влияние на исходы ССЗ. В CAROLINA

и CARMELINA не было выявлено увеличения риска госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (CH), смертности от ССЗ, а также смертности от всех причин [54, 55]. Исследование EXAMINE отразило, что частота развития сердечно-сосудистых событий и осложнений на алоглиптине не увеличивается по сравнению с плацебо, однако у 13,4% пациентов было одно повторное сердечно-сосудистое событие, а у 7,1% было несколько повторных сердечно-сосудистых событий [56]. Тем не менее в одном из масштабных субанализов EXAMINE именно в группе пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² нефатальный инфаркт миокарда наблюдался у 60 человек в группе плацебо в сравнение с 88 пациентами, принимавшими алоглиптин, а частота развития первичной и вторичной конечных точек достоверно не отличалась от плацебо [57]. Нейтральные результаты в отношении первичной и вторичной комбинированной конечной точки были продемонстрированы и в научной работе по поводу ситаглиптина TECOS [58].

Пиоглитазон

Пиоглитазон является гамма-агонистом рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR), которые контролируют экспрессию генов, регулирующих углеводный и липидный обмен в жировой и мышечной ткани. Механизм действия обуславливает главные эффекты пиоглитазона: снижение ИР и липотоксичность, особенно в печени. Связываясь с PPAR γ тиазолидиндионы активизируют деление адипоцитов подкожной жировой клетчатки и индуцируют экспрессию генов, участвующих в липогенезе.

Влияние на НАЖБП

Пиоглитазон является одним из разрешенных препаратов для лечения различных форм НАЖБП у пациентов с СД2 согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) [43] и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) [3]. В двухлетнем РКИ пиоглитазон выраженно снижал уровни АЛТ и АСТ, уменьшал индекс активности НАЖБП, баллонной дистрофии и воспаления у пациентов с НАСГ и предиабетом или СД2 [59]. Недавно метаанализ, включивший 8 РКИ, показал, что прием пиоглитазона также способствовал регрессу фиброза печени и разрешению НАСГ у пациентов с СД2 [60].

Влияние на ССЗ

Первые сведения о влиянии пиоглитазона на исходы ССЗ были отражены в исследовании PROactive, в которое были включены пациенты с СД2 с высоким риском ССЗ. Хотя авторам не удалось продемонстрировать благоприятное влияние пиоглитазона на первичную комбинированную конечную точку, оно показало, что препарат оказывает защитное действие на вторичные конечные точки (смертность

от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт): отношение рисков 0,84; 95% доверительный интервал: 0,72-0,98, $p=0,027$ [61]. Сообщалось о снижении частоты нефатальных сердечно-сосудистых событий при использовании пиоглитазона даже у пациентов без диабета [62]. Метаанализ, проведенный Zhu J, et al. и включивший 9 РКИ в отношении лиц с ССЗ и без них ($n=12026$), также сообщил, что пиоглитазон снижал риск МАСЕ у пациентов с предиабетом и СД2 [63]. Однако в нескольких исследованиях, включая метаанализ, сообщалось, что пиоглитазон увеличивает риск СН [64, 65]. Многоцентровое двойное слепое исследование IRIS, проведенное на 3876 пациентах, недавно перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку и имеющих ИР, оцененную с помощью индекса НОМА-IR, показало, что пиоглитазон не увеличивает риск СН по сравнению с плацебо. Однако важно отметить, что из исследования были исключены пациенты с СН в анамнезе [66].

Агонист рецептора ГПП-1

ГПП-1 также является одним из главных участников инкретинового эффекта, секретируясь L-клетками кишечника в ответ на повышение уровня глюкозы крови после еды, он стимулирует выброс постпрандиального инсулина поджелудочной железой и, воздействуя на α -клетки, снижает секрецию глюкагона. Кроме того, рецепторы ГПП-1 экспрессируются и далеко за пределами желудочно-кишечного тракта (поджелудочная железа, жировая ткань и головной мозг), что объясняет другие эффекты применения агонистов рецептора ГПП-1 (арГПП-1) помимо глюкозозависимой секреции инсулина: замедление опорожнения желудка при одновременном усилении насыщения.

Влияние на НАЖБП

В недавно опубликованном обновлении стандартов медицинской помощи Американской диабетической ассоциации была подчеркнута важность снижения массы тела для лечения пациентов с СД2 и НАЖБП. В связи с чем предпочтительным препаратом для лечения СД2 у пациентов с НАЖБП является арГПП-1 [67]. 48-нед. исследование LEAN также продемонстрировало эффективность лираглутида в дозе 1,8 мг в улучшении гистологической картины заболевания, определяемого по разрешению НАСГ и отсутствию прогрессирования фиброза по сравнению с плацебо [68]. Недавно было опубликовано РКИ, где применение семаглутида (0,4 мг/сут.) у пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ и фиброзом 1-3 стадии позволило достичь статистически значимого снижения частоты разрешения НАСГ по сравнению с плацебо (59% vs 17%, $p<0,001$), однако существенно улучшения фиброза не наблюдалось [69].

Влияние на ССЗ

Влияние препаратов арГПП-1 на снижение МАСЕ было изучено в различных РКИ, систематических

обзорах и метаанализах. Действительно, несколько исследований продемонстрировали благоприятное влияние на исходы ССЗ с использованием различных арГПП-1, включая лираглутид [70], семаглутид [71], дулаглутид [72] и альбиглутид [73]. Влияние класса арГПП-1 на снижение исходов ССЗ также было подтверждено 2 метаанализами [63, 74]. В связи с чем на данный момент арГПП-1 рекомендуются пациентам с СД2 и установленными ССЗ, независимо от их уровня HbA_{1c} [75].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

Механизм действия данного препарата исходит из названия. Ингибируя натрий-глюкозный котранспортер 2 типа (НГЛТ-2) в почках, данная группа препаратов снижает степень реабсорбции глюкозы. Помимо глюкозурического эффекта они увеличивают экскрецию натрия и воды почками, снижают объем циркулирующей крови. Данные механизмы обуславливают уменьшение преднагрузки на миокард. Падение постнагрузки на миокард обусловлено снижением артериального давления и жесткости (центральное систолическое артериальное давление, центральное пульсовое давление, скорость прямой пульсовой волны и скорость обратной пульсовой волны) сосудистой стенки. Большое количество натрия в первичной моче оказывает влияние на юкстагломерулярный аппарат (*macula densa*), что, в свою очередь, приводит к высвобождению аденозина и, как следствие, к сужению приносящей артериолы и снижению давления в клубочковых капиллярах и альбуминурии. Нельзя не отметить двойное действие канаглифлозина: за счет ингибирования не только НГЛТ-2, но и НГЛТ-1, который экспрессируется во многих органах и тканях, препарат обладает рядом дополнительных эффектов. Ингибирование НГЛТ-1 в кишечнике влечет за собой снижение всасывания глюкозы в проксимальном отделе тонкой кишки, что приводит к лучшему контролю постпрандиальной гипергликемии, в почках к большей экскреции глюкозы почками, в сердце к улучшению энергетического баланса, подавлению оксидативного стресса, воспаления и апоптоза кардиомиоцитов.

Влияние на НАЖБП

В нескольких работах, включавших небольшое число участников, сообщалось о снижении содержания жира в печени при использовании эмпаглифлозина [76], дапаглифлозина [77]. Они также показали положительные эффекты как в отношении стеатоза, так и фиброза [78-80]. В двойном слепом плацебо-контролируемом 24-нед. исследовании в США Kenneth Cusi K, et al. выявили способность канаглифлозина снижать внутрипеченочное содержание ТГ [81]. В одном небольшом многоцентровом рандомизированном исследовании, включив-

шим 53 участника, дапаглифлозин показал лучшее снижение индекса жировой дистрофии печени по сравнению с пиоглитазоном [82]. Длительное лечение ипраглифлозином улучшало печеночные исходы, включая разрешение НАСГ и уменьшение степени фиброза у пациентов с СД2 с НАЖБП [83]. Доступные в настоящее время научные труды представлены на небольших выборках, и еще предстоит уточнить, является ли данный эффект метаболически опосредованным или иНГЛТ-2 оказывают прямое влияние на патогенез НАЖБП.

Влияние на ССЗ

Доказательные данные о кардиопротекции и нефропротекции иНГЛТ-2 были получены во многих крупных рандомизированных исследованиях сердечно-сосудистой безопасности — EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 [84-86]. В связи с чем иНГЛТ-2 наряду с арГПП-1 являются первой линией препаратов для пациентов с СД2 и установленными ССЗ. Кроме того, на данный момент некоторые получили одобрение для применения вне нарушения углеводного обмена, а именно у пациентов с хронической СН и почечной недостаточностью.

Заключение

Изначальная цель данного обзора — обратить внимание на многокомпонентность патогенеза НАЖБП и огромное количество точек пересечения с патогенезом СД2 и ССЗ. Многочисленные исследования помогли продвинуться в понимании данных механизмов, но по-прежнему огромным вопросом остается определение взаимосвязи и потенцирования влияния НАЖБП и СД2 на течение и исходы обоих заболеваний. Однако уже сейчас очевидно, что пациенты, имеющие СД2 и НАЖБП одновременно, прогностически более подвержены микро- и макрососудистым осложнениям по сравнению с пациентами только с СД2 или НАЖБП. В связи с чем необходимо использовать междисциплинарный подход и отдавать предпочтение препаратам, действие которых потенциально может быть направлено на коррекцию множественных патогенетических механизмов, объединяющих эти три нозологии. Пиоглитазон продемонстрировал эффективность при лечении НАЖБП и НАСГ в т.ч. у пациентов без СД2, в связи с чем в будущем данный препарат возможно будет применяться у пациентов без нарушения углеводного обмена. Ввиду важности снижения массы тела в лечении НАЖБП и СД2 многообещающим представляется назначение арГПП-1 (на данный момент больше всего исследований проведено по семаглутиду и лираглутиду). Препараты группы иНГЛТ-2, иДПП-4 всё еще являются объектом исследований, но в отдельных работах уже показали отличный потенциал в отношении влияния на стеатоз печени. Ввиду выра-

женной корреляции между НАЖБП и метаболическими нарушениями, весьма правомерно будет предположить, что в скором времени во всех меди-

цинских кругах НАЖБП будет принят как новый диагноз, отражающий патогенетические звенья данного заболевания.

Литература/References

- Raj H, Durgiah H, Palui R, et al. SGLT-2 inhibitors in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *World J Diabetes*. 2019;10(2):114-32. doi:10.4239/wjcd.v10.i2.114.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi:10.1002/hep.28431.
- Wong CR, Lim JK. The Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease Outcomes. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2018;12(2):39-44. doi:10.1002/cld.721.
- McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosingsteatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol*. 2015;62(5):1148-55. doi:10.1016/j.jhep.2014.11.034.
- Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*. 2014;59(2):713-23. doi:10.1002/hep.26672.
- Watt GP, De La Cerda I, Pan JJ, et al. Elevated glycated hemoglobin is associated with liver fibrosis, as assessed by elastography, in a population-based study of Mexican Americans. *Hepatology*. 2020;4(12):1793-801. doi:10.1002/hep.4.1603.
- Kwak MS, Kim KW, Seo H, et al. Non-obese fatty liver disease is associated with lacunar infarct. *Liver Int*. 2018;38:1292-9. doi:10.1111/liv.13663.
- Webster MW, Scott RS. What cardiologists need to know about diabetes. *Lancet*. 1997;350:S23-S8. doi:10.1016/S0140-6736(97)90025-8.
- Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):150. doi:10.1186/s12933-018-0787-8.
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-87. doi:10.1093/eurheartj/ehf108.
- Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, et al. Synergistic increase in cardiovascular risk in diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(6):631-6. doi:10.1097/MEG.0000000000001075.
- Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. Meta-analysis underlying the increase risk of CVD in T2DM patient with NAFLD compared to T2DM without NAFLD. 2018;14(2):99-114. doi:10.1038/nrendo.2017.173.
- Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1. doi:10.1053/j.gastro.2019.11.312.
- Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018;2(4):376-92. doi:10.1002/hep.4.1155.
- Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65(3):589-600. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.013.
- El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R, Rossato M. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2215. doi:10.3390/ijms20092215.
- Ying I, Saposnik G, Vermeulen MJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and acute ischemic stroke. *Epidemiology*. 2011;22:129-30. doi:10.1097/EDE.0b013e3181feb50a.
- Wu S, Wu F, Ding Y, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:33386. doi:10.1038/srep33386.
- Bakulin IG, Sandler YuG, Vinnitskaya EV, et al. Diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: the facets of conjugacy. *Therapeutic Archive*. 2017;89(2):59-65. (In Russ.) Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В. и др. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):59-65.
- Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. *Diabetes Care*. 2017;40(3):419-30. doi:10.2337/dc16-1787.
- Sporea I, Mare R, Popescu A, et al. Screening for liver fibrosis and steatosis in a large cohort of patients with type 2 diabetes using vibration controlled transient elastography and controlled attenuation parameter in a single-center real-life experience. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(4):1032. doi:10.3390/jcm9041032.
- Wild SH, Walker JJ, Morling JR, et al. Cardiovascular disease, cancer, and mortality among people with type 2 diabetes and alcoholic or nonalcoholic fatty liver disease hospital admission. *Diabetes Care*. 2018;41(2):341-7. doi:10.2337/dc17-1590.
- Vovk EI. Nonalcoholic fatty liver disease as a proatherogenic disease: diagnosis and treatment in general practice. *breast cancer*. Medical review. 2017;25(2):68-79. (In Russ.) Вовк Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проатерогенное заболевание: диагностика и лечение в общей практике. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2017;25(2):68-79.
- Brouwers M, Simons N, Stehouwer CDA, Isaacs A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality. Recent review article of the pathophysiological link between NAFLD and CVD. *Diabetologia*. 2020;63(2):253-60. doi:10.1007/s00125-019-05024-3.
- Kiseleva EV, Demidova TYu. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the problem of conjugacy and stages of development. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):313-9. (In Russ.) Киселева Е.В., Демидова Т.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):313-9. doi:10.14341/omet12758.
- Cherkashina EA, Petrenko LV, Evstigneeva AYU. Non-alcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2014;1:35-46. (In Russ.) Черкашина Е.А., Петренко Л.В., Евстигнеева А.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2014;1:35-46.
- Rada P, González-Rodríguez Á, García-Monzón C, Valverde ÁM. Understanding lipotoxicity in NAFLD pathogenesis: is CD36 a key driver? *Cell Death Dis*. 2020;11(9):802. doi:10.1038/s41419-020-03003-w.
- Nassir F. NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. *Biomolecules*. 2022;12(6):824. doi:10.3390/biom12060824.
- Mayevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, et al. National Consensus for doctors on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and its main comorbid conditions. *Therapeutic Archive*. 2022;94(2):216-53. (In Russ.) Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):216-53. doi:10.26442/00403660.2022.02.201363.
- Polyantsev AA, Frolov DV, Zinchenko DV, et al. Hemostasis disorders in patients with diabetes mellitus. *Bulletin of VolGМУ*. 2017;3(63):16-22. (In Russ.) Полянтsev А.А., Фролов Д.В., Линченко Д.В. и др. Нарушения гемостаза у больных сахарным диабетом. *Вестник ВолГМУ*. 2017;3(63):16-22.
- Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(7):1071-7. doi:10.1016/s0735-1097(03)00088-3.
- Mishina EE, Mayorov AYU, Bogomolov PO, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? *Diabetes mellitus*. 2017;20(5):335-43. (In Russ.) Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? *Сахарный диабет*. 2017;20(5):335-43.
- Cusi K. Treatment of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: current approaches and future directions. *Diabetologia*. 2016;59(6):1112-20. doi:10.1007/s00125-016-3952-1.
- Santos RD, Valenti L, Romeo S. Does nonalcoholic fatty liver disease cause cardiovascular disease? Current knowledge and gaps. *Atherosclerosis*. 2019;282:110-20. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.029.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-31.
- Mirea AM, Tack CJ, Chavakis T, et al. IL-1 family cytokine pathways underlying NAFLD: towards new treatment strategies. *Trends Mol Med*. 2018;24:458-71.
- Hu H, Lin A, Kong M, et al. Intestinal microbiome and NAFLD: molecular insights and therapeutic perspectives. *J Gastroenterol*. 2020;55(2):142-58. doi:10.1007/s00535-019-01649-8.
- Kolodziejczyk AA, Zheng D, Shibolet O, Elinav E. The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO Mol Med*. 2019;11(2):e9302. doi:10.15252/emmm.201809302.
- Aron-Wisniewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(5):279-97. doi:10.1038/s41575-020-0269-9.
- Tang WHW, Backhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(16):2089-105. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.024.
- Henson JB, Simon TG, Kaplan A, et al. Advanced fibrosis is associated with incident cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(7):728-36. doi:10.1111/apt.15660.
- Demidova TYu, Drozdova IN. Metformin: a review of current evidence and international recommendations. *Therapy*. 2017;2:95-100. (In Russ.) Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н. Метформин: обзор современных доказательных данных и международных рекомендаций. *Терапия*. 2017;2:95-100.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, 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(1):328-57. doi:10.1002/hep.29367.

44. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004.
45. Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1304-11. doi:10.2337/dc12-0719.
46. Top WMC, Kooy A, Stehouwer CDA. Metformin: A Narrative Review of Its Potential Benefits for Cardiovascular Disease, Cancer and Dementia. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(3):312. doi:10.3390/ph15030312.
47. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med*. 2012;9(4):e1001204. doi:10.1371/journal.pmed.1001204.
48. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(3):221-8. doi:10.1111/j.1463-1326.2010.01349.x.
49. Wang X, Zhao B, Sun H, et al. Effects of sitagliptin on intrahepatic lipid content in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:866189. doi:10.3389/fendo.2022.866189.
50. Cui J, Philo L, Nguyen P, et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2016;65(2):369-76. doi:10.1016/j.jhep.2016.04.021.
51. Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1578-85. doi:10.1210/jc.2014-3794.
52. Zou CY, Sun Y, Liang J. Comparative efficacy of diabetes medications on liver enzymes and fat fraction in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2023;47(1):102053. doi:10.1016/j.cline.2022.102053.
53. Alam S, Ghosh J, Mustafa G, et al. Effect of sitagliptin on hepatic histological activity and fibrosis of nonalcoholic steatohepatitis patients: a 1-year randomized control trial. *Hepat Med*. 2018;10:23-31. doi:10.2147/HMER.S158053.
54. Espeland MA, Pratley RE, Rosenstock J, et al. Cardiovascular outcomes and safety with linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, compared with the sulphonylurea glimepiride in older people with type 2 diabetes: A subgroup analysis of the randomized CAROLINA trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(2):569-80. doi:10.1111/dom.14254.
55. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269.
56. Cavender MA, White WB, Liu Y, et al. Total cardiovascular events analysis of the EXAMINE trial in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2018;41(8):1022-7. doi:10.1002/clc.22960.
57. Ferreira J, Mehta C, Sharma A, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes: a renal function stratified analysis of the EXAMINE trial. *BMC Med*. 2020;18(1):165. doi:10.1186/s12916-020-01616-8.
58. Nauck MA, McGuire DK, Pieper KS, et al. Sitagliptin does not reduce the risk of cardiovascular death or hospitalization for heart failure following myocardial infarction in patients with diabetes: observations from TECOS. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):116. doi:10.1186/s12933-019-0921-2.
59. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2297-307. doi:10.1056/NEJMoa060326.
60. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(5):633-40. doi:10.1001/jamainternmed.2016.9607.
61. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-89. doi:10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
62. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321-31. doi:10.1056/NEJMoa1506930.
63. Zhu J, Yu X, Zheng Y, et al. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(3):192-205. doi:10.1016/S2213-8587(19)30422-X.
64. Liao HW, Saver JL, Wu YL, et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013927. doi:10.1136/bmjopen-2016-013927.
65. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2007;298(10):1180-8. doi:10.1001/jama.298.10.1180.
66. Giglio RV, Papanas N, Rizvi AA, et al. An Update on the Current and Emerging Use of Thiazolidinediones for Type 2 Diabetes. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(10):1475. doi:10.3390/medicina58101475.
67. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S5-S9. doi:10.2337/dc23-Srev.
68. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-90. doi:10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
69. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-24. doi:10.1056/NEJMoa2028395.
70. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827.
71. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
72. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-30. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
73. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519-29. doi:10.1016/S0140-6736(18)32261-X.
74. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139(17):2022-31. doi:10.1161/circulationaha.118.038868.
75. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A. Yu. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021;24(1S):1-148. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом". Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021;24(1S):1-148. doi:10.14341/DM12802.
76. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, 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*. 2018;41(8):1801-8. doi:10.2337/dc18-0165.
77. Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg 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):931-7. doi:10.2337/dc18-1569.
78. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, 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 Obes Metab*. 2019;21(2):285-92. doi:10.1111/dom.13520.
79. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, 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;61(9):1923-34. doi:10.1007/s00125-018-4675-2.
80. Taheri H, Malek M, Ismail-Beigi F, 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 Trial. *Adv Ther*. 2020;37(11):4697-708. doi:10.1007/s12325-020-01498-5.
81. Cusi K, Bril F, Barb D, et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):812-21. doi:10.1111/dom.13584.
82. Cho KY, Nakamura A, Omori 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;12(7):1272-7. doi:10.1111/jdi.13457.
83. 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.
84. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
85. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2099. doi:10.1056/NEJMc1712572.
86. Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Reply. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1881-2. doi:10.1056/NEJMc1902837.

АЛТ — аланинаминотрансфераза, арГПП-1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, ИЛ — интерлейкин, ИР — инсулинорезистентность, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СЖК — свободные жирные кислоты, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, УЗИ — ультразвуковое исследование, РАИ-1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Отношения и деятельность: нет.

Демидова Т. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6385-540X, Скуридина Д. В. — ассистент кафедры эндокринологии, ORCID: 0000-0002-6899-4457, Первушина Е. С.* — врач-ординатор кафедры эндокринологии, ORCID: 0009-0002-3927-0393.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): butakova2121@gmail.com

Рукопись получена 20.02.2023 **Рецензия получена** 28.03.2023 **Принята к публикации** 17.04.2023

Relationships and Activities: none.

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia.

Demidova T. Yu. ORCID: 0000-0001-6385-540X, Skuridina D. V. ORCID: 0000-0002-6899-4457, Pervushina E. S.* ORCID: 0009-0002-3927-0393.

*Corresponding author: butakova2121@gmail.com

Received: 20.02.2023 **Revision Received:** 28.03.2023 **Accepted:** 17.04.2023