

АНАЛІЗ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРУ ВІЛЬНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ СИРОВАТКИ КРОВІ ТА ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ЯК СКЛАДОВА МЕТАБОЛОМІЧНОГО ПРОФІЛЮВАННЯ ПРИ ТЕРАПІЇ ДАПАГЛІФЛОЗИНОМ*

Кушнар'ова Н. М., Зінич О. В., Прибила О. В., Ковальчук А. В.,
Корпачев В. В., Шишкань-Шишова К. О.

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
м. Київ, Україна
natalijakush@gmail.com*

Упродовж двох останніх років відбулися зміни рекомендацій по лікуванню цукрового діабету (ЦД) 2 типу в залежності від наявних ускладнень чи супутньої патології. З огляду на доведені переваги щодо серцево-судинних і ниркових ускладнень, у сучасних консенсусах і настановах із лікування ЦД 2 типу препарати інгібіторів натрій-залежних котранспортерів 2 типу (ІНЗКТГ-2, гліфлозини) зайняли стабільну позицію в режимах лікування хворих на ЦД 2 типу високого і середнього ризику. На підставі останніх досліджень із високим ступенем доказовості (рівень А) зазначено, що «для пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, в яких встановлений діагноз захворювання нирок або серцева недостатність (СН), інгібітор ІНЗКТГ2 із продемонстрованими серцево-судинними перевагами ре-

комендується як частина режиму зниження глікемії, незалежно від рівня HbA1c, та з урахуванням специфічних для пацієнта факторів...» [1]. Цікавим є те, що кардіо-васкулярна протекція та нефропротекція виникає, не враховуючи збільшення рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), що спостерігалось в декількох клінічних дослідженнях [2, 3] і отримало увагу FDA, яка визначила цей факт як black box для даної групи препаратів.

Позитивний вплив гліфлозинів на рівень загального холестерину (ХС) та тригліцеридів (ТГ) в сироватці продемонстрований у більшості досліджень [4–6], проте дані стосовно змін ЛПНЩ та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) відрізняються. Наприклад, згідно даних Calapkulu et al. рівень ЛПНЩ знизився на 13,4 мг/дл через

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (державний реєстраційний № 0118U002164).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 11.04.2022.

6 місяців у хворих на ЦД 2 типу при застосуванні дапагліфлозину 10 мг на добу [4]. Проте в іншому дослідженні, проведеному Cha et al., відмітили збільшення рівня на 1,3 мг/дл [7]. Згідно Vasu та співавторів, причиною можливого збільшення ЛПНЩ може бути підвищення активності ліпопротеїнази (ЛПЛ) та, як наслідок, затримка ЛПНЩ в кровотоку [8]. Згідно даного дослідження, інший представник класу іНЗКТГ-2 (канагліфлозин) також зменшує експресію ангіопетинподібного білку-4 (ANGPTL4), який, в свою чергу, є інгібітором ЛПЛ, отже збільшення активності ЛПЛ спричиняє зниження рівня ТГ та їх транспортної форми — ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Не виключається також, що затримка ЛПНЩ у кровотоці може бути пов'язана із зниженням кількості рецепторів ЛПНЩ [8]. Ще одне цікаве пояснення було отримано в дослідженнях з використанням градієнтного гель-електрофорезу з вивченням неоднорідності ЛПНЩ, що дало змогу верифікувати 4 підкласи: великі (ЛПНЩ I), проміжні (ЛПНЩ II), дрібні (ЛПНЩ III) та дуже дрібні (ЛПНЩ IV) [9]. Перші два класи називають великими плавучими (lb) ЛПНЩ, а III та IV класу — дрібними щільними (sd) ЛПНЩ [10]. Саме ЛПНЩ останніх двох класів асоційовані з метаболічним синдромом, ожирінням, ЦД 2 типу та ішемічною хворобою серця через довший час циркуляції та підвищену здатність до перекисного окислення [11-16]. На прикладі дапагліфлозину Hayashi із співавторами продемонстрували, що дапагліфлозин в дозі 5 мг на добу знижував рівень дрібних щільних ЛПНЩ та підвищував рівень великих плавучих ЛПНЩ після 12-тижневої терапії у пацієнтів з ЦД 2 типу порівняно із саксагліптіном, який взагалі не мав ніякого впливу на показники ліпідів [6].

Понад 40 років тому Полінг та Робінсон постулювали, що функціональний стан біологічної системи відображається на профілі метаболітів, присутніх у біологічних рідинах, який тепер називають *метаболомом*. З появою високоефективних та комплексних підходів до кількісної оцінки складових плазми та тканин ця гіпотеза була

неодноразово перевірена та підтверджена [17]. *Метаболіти* — це продукти експресії генів, регульовані епігенетичними факторами (наприклад, харчуванням, стресом, фізичними вправами). Метаболіти — низькомолекулярні органічні сполуки, які відображають поточний стан здоров'я та свідчать про попередні умови життя [18, 19]. Видозмінені метаболічні профілі можуть бути показниками дисметаболічних процесів, пов'язаних із захворюваннями, а метаболіти, які асоціюються з відповідними фенотипами хвороби, можуть служити біомаркерами, що свідчать про метаболічну дерегуляцію.

Зважаючи на важливість ожиріння як фактора ризику розвитку ЦД 2 типу, не дивно, що у людей, резистентних до інсуліну, змінюються рівні метаболітів, пов'язаних з жировою тканиною [20].

Жирні кислоти (ЖК) є основними складовими ліпідів та відіграють важливу роль у різноманітних біологічних функціях людського організму. Вони є ключовими компонентами клітинної мембрани, забезпечують важливе джерело зберігання клітинного палива та енергії та задіяні у шляхах проведення клітинного сигналу. Залежно від хімічної структури, ЖК можуть бути насиченими, мононенасиченими або поліненасиченими (ПНЖК) [21].

Вільні жирні кислоти (ВЖК), також відомі як неетерифіковані жирні кислоти (НЕЖК), вивільняються з жирової тканини внаслідок посилення ліполізу при зниженні рівня або дії інсуліну, наприклад, при голодуванні, ожирінні та ІР. Підвищення рівня ВЖК у плазмі крові, у свою чергу, сприяє посиленому засвоєнню ліпідів тканинами та ектопічному відкладанню ТГ у печінці та м'язах [22]. Деякі ЖК мають сприятливий вплив на організм, наприклад, омега-3 поліненасичені кислоти (ПНЖК), пальмітолеат [23]. Специфічність ЖК у складі деяких ліпідних фракцій також має диференційне значення щодо ризику ЦД 2 типу: показано, що підвищений ризик ЦД 2 типу пов'язаний із вмістом у складі ВЖК та ТГ насичених та мононенасичених ЖК з меншим числом атомів вуглецю та кількістю подвійних зв'язків,

тоді як ТГ з більшою кількістю атомів вуглецю та подвійних зв'язків асоціюються зі зниженим ризиком [24]. Вважають, що оцінка спектру ЖК як частини метаболомічного профілювання може дати неоціненний внесок для виявлення порушення обміну речовин ще до появи клінічних симптомів, при цьому кількісне визначення багатьох ЖК та оцінка їх відносних рівнів в динаміці лікування захворювання можуть дати більш повну картину метаболізму ЖК, ніж дослідження кількох окремих ЖК [21].

Такий напрямок досліджень, як фармакометабологіка, має на меті виявити метаболічні ознаки, які надають уявлення про передбачуваний, а також про побічний (нецільовий) вплив лікарських засобів на організм людини.

Найменш дослідженим напрямком дії дапагліфлозину на ліпіди є його вплив на кількість ВЖК. Відомо, що внаслідок декомпенсації вуглеводного обміну підвищується рівень ВЖК, що в свою чергу веде до посилення вже наявної інсулінорезистентності. Із змінами кількості ВЖК також може бути пов'язаний найбільш пошире-

ний небажаний ефект, що виникає внаслідок лікування іНЗКТГ-2 — виникнення кетозу. Проведені дослідження на щурах з ожирінням довели, що одним із механізмів кетогенезу при застосування дапагліфлозину є посилення β -окислення ВЖК в печінці з підвищенням утворення тканинного ацетил-КоА у порівнянні з контролем [25]. Проте, залишається нез'ясованим, який вплив чинить прийом іНЗКТГ-2 на якісний склад ВЖК і чи можуть ці зміни також мати вплив на кардіоваскулярні прогнози. Такий підхід є складовою метаболомічного підходу, який створює детальну картину фізіологічного стану організму та може надати нові уявлення про дію лікарських засобів [18].

Метою даної роботи було метаболомічне профілювання 36 жирних кислот, виділених з ліпідних фракцій вільних жирних кислот сироватки крові хворих на цукровий діабет 2 типу з дисліпідемією, для порівняння профілю жирних кислот до і після курсу лікування дапагліфлозином (включаючи групи насичених жирних кислот, мононенасичених, поліненасичених омега-3 та омега-6 жирних кислот).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До дослідження, що проведено згідно діючих етичних вимог, включено 30 хворих на ЦД 2 типу, з них 15 жінок і 15 чоловіків, віком 45–70 років ($59,1 \pm 8,4$), які мали помірно підвищену масу тіла або ожиріння I ст. (індекс маси тіла (ІМТ) $30,8 \pm 3,9$ кг/м²) та рівень глікозильованого гемоглобіну HbA1c вище за 7,5 % (в середньому $8,4 \pm 0,7$ %) на тлі прийому 2000 мг метформіну. Кількість обстежених хворих, згідно з розрахунками мінімально необхідного об'єму вибірки (з використанням критерію McNemara), достатня для проведення порівняння показників до і після лікування.

У всіх пацієнтів вимірювали: масу тіла, зріст, об'єм талії та стегон (ОТ і ОС), розраховували ІМТ та індекс вісцерального ожиріння [26].

Визначали рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), показники ліпідного комплексу (концентрації в сироватці крові ТГ, ХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ).

Із зразків сироватки крові пацієнтів отримували ліпідні екстракти за методом Bligh і Dyer. З екстрактів шляхом мікротонкошарової хроматографії виділяли наступні ліпідні фракції: ТГ, ВЖК та фосfolіпіди (ФЛ). Якісний та кількісний аналіз складу ЖК у формі метилових ефірів здійснювали з використанням газо-рідинного хроматографа «Carlo Erba» (Італія) з полум'яно-іонізаційним детектором на сорбенті «Chromosorb W/HP» 0,111–0,125 мм із 10 % Silar 5CP в скляних колонках (2,5 м × 3 мм) при температурному режимі від 130 до 250°C зі швидкістю перепаду температури 2°C / хв.

Для ідентифікації метилових ефірів ЖК використовували стандартні зразки виробництва «Sigma» та «Serva» (Німеччина). Вимірюючи площу піків, розраховували абсолютний та відсотковий вміст ЖК в біологічному матеріалі. Кількісний вміст ЖК в ліпідних фракціях сироватки крові хво-

рих на ЦД 2 типу виражали у відсотках до загального вмісту ЖК.

Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики за допомогою програми MedStat v 5.2. Для кількісних параметрів проведена перевірка гіпотези на відповідність параметрам нормального розподілу (за критерієм Шапіро-Уїлка). Порівняння кількісних показників

в динаміці для початкової та кінцевої точок спостереження при нормальному розподілі показників проводили за парним Т-тестом для залежних вибірок. При відхиленні від нормального розподілу даних, аналіз динаміки з оцінкою статистичної значимості змін показників проведено за критерієм Вілкоксона. Статистична значущість даних встановлена на рівні $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початку дослідження пацієнти знаходились у стані декомпенсації вуглеводного обміну ($HbA1c > 7,5\%$) на фоні монотерапії метформіном в дозі 2000 мг, мали помірне підвищення маси тіла або ожиріння, переважно абдомінального типу, високий показник індексу вісцерального ожиріння (ІВО), особливо у жінок, що відповідає значному порушенню функції жирової тканини та високому ризику атерогенезу. Включені до дослідження пацієнти мали дисліпідемію та отримували терапію розувастатином 10–20 мг на добу мінімум протягом року до включення в дослідження.

Дослідження ліпідного спектру сироватки крові показали, що після лікування пацієнтів дапагліфлозином впродовж 1 року достовірно знизився рівень ХС, ТГ та ВЖК без збільшення дози статинів, проте не спостерігалось достовірних змін у фракціях ліпідів (ЛПНЩ, ЛПВЩ). Враховуючи зменшення ОТ та рівня ТГ зафіксовані також

достовірні зміни розрахункового індексу вісцерального ожиріння, що свідчить про зниження ризику атерогенезу та поліпшення функції вісцеральної жирової тканини (табл. 1).

Отже, отримані нами дані співставні з даними клінічних досліджень, в яких отримано достовірне зниження ТГ та ХС та відсутній вплив на ЛПНЩ та ЛПВЩ, і найбільш вірогідно пов'язані із зменшенням синтезу ТГ шляхом впливу дапагліфлозину на експресію тригліцеридліпази в адипоцитах через активацію рецептора PPAR- α [5]. Разом з тим, як було зазначено вище, підвищення активності ЛПЛ на фоні терапії дапагліфлозином також спричиняє зниження кількості ТГ [8].

У ліпідних екстрактах фракцій ВЖК та ТГ сироватки крові пацієнтів ідентифіковано 36 ЖК, з них найбільш інформативних — 13 ЖК: міристинова (14:0), пентадеканова (С15:0), пальмітинова (16:0), паль-

Таблиця 1

Ліпідний спектр сироватки крові, індекс вісцерального ожиріння та показники вуглеводного обміну у пацієнтів в динаміці лікування дапагліфлозином (M \pm SD)

Показник	Чоловіки (n = 15)		P	Жінки (n = 15)		P
	до лікування	після лікування		до лікування	після лікування	
ХС, ммоль/л	5,04 \pm 0,36	4,49 \pm 0,44	0,006*	5,1 \pm 0,52	4,53 \pm 0,54	0,011*
ТГ, ммоль/л	2,14 \pm 0,82	1,85 \pm 0,70	0,009*	2,19 \pm 0,70	1,92 \pm 0,58	0,021*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,10 \pm 0,20	1,10 \pm 0,25	0,883	1,07 \pm 0,24	1,10 \pm 0,19	0,584
ЛПНЩ, ммоль/л	3,07 \pm 0,62	3,19 \pm 0,59	0,235	3,00 \pm 0,44	3,13 \pm 0,41	0,294
ВЖК, ммоль/л	0,93 \pm 0,20	0,62 \pm 0,17	< 0,001*	0,85 \pm 0,16	0,53 \pm 0,12	< 0,001*
Індекс вісцерального ожиріння (ІВО)	2,89 \pm 1,29	2,53 \pm 1,47	0,083*	4,34 \pm 1,76	3,52 \pm 1,24	0,036*
HbA1c, %	8,23 \pm 0,70	7,31 \pm 0,55	< 0,001*	8,55 \pm 0,64	7,36 \pm 0,40	< 0,001*

Відносний вміст (%) насичених, мононенасичених та поліненасичених жирних кислот у фракції вільних жирних кислот в динаміці лікування дапагліфлозином ($M \pm m$)

Жирна кислота		Чоловіки (n = 15)			Жінки (n = 15)		
		До лікування	Після лікування	P	До лікування	Після лікування	P
НАСИЧЕНІ	Міристинова 14:0,	1,27 ± 0,08	1,08 ± 0,09	< 0,001	1,44 ± 0,10	1,25 ± 0,10	< 0,001
	Пальмітинова 16:0	20,02 ± 2,59	17,89 ± 2,46	0,005	22,32 ± 2,94	20,44 ± 2,66	0,007
	Стеаринова 18:0	22,41 ± 1,95	19,54 ± 1,62	< 0,001	15,44 ± 2,17	13,03 ± 1,84	< 0,001
МНЖК	Пальмітоолеїнова 16:1 ω-7	2,98 ± 0,28	2,58 ± 0,25	0,002	3,63 ± 0,31	3,29 ± 0,31	0,001
	Олеїнова 18:1 ω-9	11,56 ± 1,57	12,67 ± 1,55	0,095	14,05 ± 2,04	16,89 ± 2,19	0,097
ПНЖК	Лінолева 18:2 ω-6	10,9 ± 2,05	9,8 ± 1,9	< 0,001	11,17 ± 1,79	10,00 ± 1,67	< 0,001
	Ліноленова 18:3 ω-6	3,98 ± 0,53	3,98 ± 0,52	0,976	3,56 ± 0,54	3,98 ± 0,51	0,330
	Арахідонова 20:4 ω-6	8,50 ± 1,15	11,70 ± 1,14	< 0,001	6,23 ± 0,73	7,80 ± 1,00	0,035
	Докозапентаєнова 22:5 ω-6	1,92 ± 0,19	1,92 ± 0,18	0,961	1,75 ± 0,34	1,90 ± 0,32	0,058
	Докозагексаєнова 22:6 ω-3	1,72 ± 0,23	1,68 ± 0,24	0,410	1,00 ± 0,14	1,09 ± 0,16	0,250

мітоолеїнова (16:1), стеаринова (18:0), олеїнова (18:1), лінолева (18:2), ліноленова (18:3), арахідонова (20:4), докозапентаєнова ДПК (22:5), докозагексаєнова ДГК (22:6). З них найбільша увага приділена п'ятьом ЖК, найвищим за відносним вмістом: насиченим ЖК пальмітиновій (16:0), міристиновій (14:0) і стеариновій (18:0) та ненасиченим олеїновій (18:1) і лінолевій (18:2). Крім того, оцінювався відносний вміст поліненасичених ЖК (ПНЖК): ліноленової (18:3), арахідонової (20:4), есенціальних докозапентаєнової (ДПК, 22:5) та докозагексаєнової (ДГК, 22:6) кислот.

Після довгострокової терапії з використанням дапагліфлозину у пацієнтів спостерігались достовірно зниження не лише кількості ВЖК, а й зміни їх жирнокислотного спектру. Виявлено, що в результаті лікування відбувся перерозподіл співвідношення насичених і ненасичених ЖК у бік зниження ступеня насиченості та зростан-

ня ненасиченості ЖК. Ці зміни відбулися за рахунок того, що у фракції ВЖК виявлено зменшення вмісту насичених пальмітинової, стеаринової та міристинової кислот і одночасне підвищення частки мононенасиченої пальмітолеїнової та поліненасичених лінолевої та арахідонової кислот (табл. 2).

Виявлені зміни співвідношення насичених і ненасичених ЖК можна пояснити зменшенням синтезу *de novo* пальмітинової кислоти з активованого ацетилю-КоА за участі синтаз жирних кислот та/або посилення наступного перетворення пальмітату на олеїнову кислоту за участі елонгаз та Δ9-десатураз [27]. Разом з тим, як було зазначено вище, активація PPAR-α дапагліфлозином сприяє поглинанню, використанню та катаболізму ЖК за рахунок підвищення регуляції генів, що відповідають за пероксисомальне та мітохондриальне β-окислення ЖК в печінці, що робить ці препарати кандидатами на лікування

жирової хвороби печінки у пацієнтів з ЦД типу 2.

В нашому дослідженні відзначено також достовірне зниження вмісту лінолевої кислоти у фракції ВЖК. Лінолева та ліноленова кислоти — це два перших члена сімейства ω -6 та ω -3 ЖК, відповідно. Лінолева кислота — незамінна ЖК, що метаболізується до γ -ліноленової кислоти (18:3, ω -6), яка далі перетворюється на дигомо- γ -ліноленову кислоту (20:3, ω -6). Остання виступає важливою складовою фосфоліпідів нейронних мембран і як субстрат для утворення простагландину E, важливого для збереження нервового кровотоку. При цукровому діабеті конверсія лінолевої кислоти в γ -ліноленову кислоту та наступні метаболіти порушується, що, можливо, сприяє патогенезу діабетичної нейропатії. У тканинах людини лінолева кислота перетворюється в основному на арахідонову кислоту, а альфа-ліноленова кислота — на докозагексаєнову кислоту (22:6, ω -3). Отже, виявлене нами зниження відносного вмісту лінолевої кислоти на

фоні підвищеного рівня арахідонової кислоти можливо, свідчить про поліпшення процесу конверсії лінолевої кислоти в наступні метаболіти — попередники проти-запальних простагландинів [21].

В цілому, застосування терапії дапагліфлозином впродовж 1 року спричинило достовірне зниження рівнів ХС, ТГ та ВЖК без збільшення дози статинів. Проаналізовані зміни жирнокислотного спектру ВЖК свідчать не лише про зниження їх кількості, а й про якісні зміни, які полягають у зменшенні співвідношення насичених до ненасичених ЖК та ПНЖК, що впливає на здатність ВЖК до β -окислення у печінці, свідчить про вплив дапагліфлозину на метаболомічному рівні та надає нові уявлення про дію цього препарату. Не виключається, що подібні зміни можуть відбуватися у жирнокислотному складі інших ліпідних фракцій, що також може бути однією з причин зниження їхньої кількості за рахунок полегшення утилізації в печінці, проте це потребує окремого дослідження.

ВИСНОВКИ

1. Показано, що застосування терапії дапагліфлозином впродовж 1 року спричинило достовірне зниження рівнів холестерину, тригліцеридів та вільних жирних кислот без збільшення дози статинів, на відміну від фракцій ліпідів ЛПНЩ, ЛПВЩ.
2. Виявлено зниження відношення сумарної кількості насичених жирних кислот (зокрема, пальмітинової, стеаринової та міристинової) до мононенасичених жирних кислот (пальмітолеїнової) та поліненасичених жирних кислот (арахідонової), що покращує здатність вільних жирних кислот до β -окислення у печінці.
3. Зниження розрахункового індексу вісцерального ожиріння, значення якого корелюють зі складом насичених і ненасичених жирних кислот, свідчить про зменшення ризику атерогенезу та поліпшення функції вісцеральної жирової тканини після лікування з застосуванням дапагліфлозину.
4. Зменшення вмісту лінолевої кислоти у фракції вільних жирних кислот може вказувати на поліпшення її конверсії на інші метаболіти — попередники біоактивних ейкозаноїдів (арахідонову кислоту) з протизапальними, вазоділятаційними, нейротропними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Diabetes Care 2022;45 (1): 144-174. <https://doi.org/10.2337/dc22-S010>
2. Ptaszynska A, Hardy E, Johnsson E, et al. *Postgrad Med* 2013. <https://doi.org/10.3810/pgm.2013.05.2667>
3. Rodríguez-Gutiérrez R, Gonzalez-Saldivar G. *Clin J Med* 2014. <https://doi.org/10.3949/cjcm.81c.02003>
4. Calapkulu M, Cander S, Gul OO, Ersoy C. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.016>
5. Ji W, Zhao M, Wang M, et al. *PLoS ONE* 2017;12, e0179960. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179960>
6. Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2017. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0491-5>

7. Cha SA, Park YM, Yun JS, et al. *Lipids Health Dis* 2017. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0443-4>
8. Basu D, Huggins LA, Scerbo D, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311339>
9. Hirayama S, Miida T. *Clin Chim Acta* 2012. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0491-5>
10. Mikhailidis DP, Elisaf M, Rizzo M, et al. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9: 533-571. <https://doi.org/10.2174/157016111796642661>
11. Fan J, Liu Y, Yin S, et al. *Nutr Metab* 2019;16: 7. <https://doi.org/10.1186/s12986-019-0334-y>
12. Nikolic D, Katsiki N, Montalto G, et al. *Nutrients* 2013; 3: 928-948. <https://doi.org/10.3390/nu5030928>
13. Goldberg R, Temprosa M, Otvos J, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2013. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1452>
14. Liansheng W, Xing Z, Yuqi F, Fuxiang C. *Heart* 2011;97: A244. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300867.719>
15. Thongtang N, Diffenderfer MR, Ooi EMM, et al. *J Lipid Res* 2017;68: 1315-1324. <https://doi.org/10.1194/jlr.M073882>
16. Ohmura H, Mokuno H, Sawano M, et al. *Metabolism* 2002. <https://doi.org/10.1053/meta.2002.34695>
17. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, et al. *Lancet* 2009; 373(9682): 2215-2221. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60619-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60619-X)
18. Altmaier E, Fobo G, Heier M, et al. *Eur J Epidemiol* 2014;29: 325. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9910-7>
19. Xu Q, Liu Y, Zhang Q, et al. *Acta Pharmacol Sin* 2014; 35: 1265-1273. <https://doi.org/10.1038/aps.2014.72>
20. Alba GF, Burkart AM, Isganaitis E, Patti ME. *Curr Diab Rep* 2016;16(8): 74. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0763-1>
21. Tsoukalas D, Alegakis AK, Fragkiadaki P, et al. *Int J Mol Med* 2019;43(1): 233-242. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3989>
22. Newgard CB, An J, Bain JR, et al. *Cell Metab* 2009;9(4): 311-326. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.02.002>
23. Virtanen JK, Mursu J, Voutilainen S, et al. *Diabetes Care* 2014;37(1):189-196. <https://doi.org/10.2337/dc13-1504>
24. Rhee EP, Cheng S, Larson MG, et al. *J Clin Invest* 2011;21(4): 1402-1411. <https://doi.org/10.1172/JC144442>
25. Wallenius K, Kroon T, Hagstedt T, et al. *J Lipid Res* 2022;63(3): 100176. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2022.100176>
26. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. *Diabetes Care* 2010;33(4): 920-922. <https://doi.org/10.2337/dc09-1825>
27. Yamazaki T, Okada H, Sakamoto T, et al. *Biol Pharm Bull* 2012;35(1): 116-120. <https://doi.org/10.1248/bpb.35.116>

АНАЛІЗ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРУ ВІЛЬНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ СИРОВАТКИ КРОВІ ТА ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ЯК СКЛАДОВА МЕТАБОЛОМІЧНОГО ПРОФІЛЮВАННЯ ПРИ ТЕРАПІЇ ДАПАГЛІФЛОЗИНОМ

Кущнарьова Н. М., Зінич О. В., Прибила О. В., Ковальчук А. В.,
Корпачев В. В., Шишкань-Шишова К. О.

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
м. Київ, Україна
natalijakush@gmail.com*

Обґрунтування: Оцінка спектру жирних кислот (ЖК) як частини метаболомічного профілювання може спрогнозувати кардіоваскулярні ускладнення цукрового діабету (ЦД) 2 типу ще до появи клінічних симптомів, а кількісне визначення багатьох ЖК та оцінка їх відносних рівнів в динаміці лікування захворювання можуть дати більш повну картину метаболізму ЖК, ніж дослідження кількох окремих ЖК.

Мета дослідження: метаболомічне профілювання вільних жирних кислот сироватки крові хворих на ЦД 2 типу з дисліпідемією, з метою порівняння жирнокислотного профілю до і після курсу лікування дапагліфозином.

Матеріали та методи. Обстежено 30 хворих на ЦД 2 типу з дисліпідемією, віком більше 45 років, з рівнем HbA1c > 7,5 % на тлі прийому 2000 мг метформіну. У пацієнтів визначали показники вуглеводного обміну, ліпідного спектру сироватки крові. За допомогою газо-рідинної хроматографії визначали жирнокислотний склад вільних жирних кислот (ВЖК).

Результати: Після лікування пацієнтів дапагліфозином впродовж 1 року достовірно знизився рівень холестерину, тригліцеридів та ВЖК без збільшення дози статинів, проте не спостерігалось достовірних змін у інших фракціях ліпідів. Зафіксовані також достовірні зміни індексу вісцерального ожиріння, що свідчить про зниження ризику атерогенезу та поліпшення функції вісцеральної жирової тканини. Виявлено, що в результаті лікування відбулося достовірне зниження не лише кількості ВЖК, а й зміни їх жирнокислотного спектру, а саме, перерозподіл співвідношення насичених і ненасичених ЖК у бік зниження ступеня насиченості за рахунок зменшення вмісту пальмітинової, стеаринової та міристинової кислот та зростання ненасиченості за рахунок підвищення частки мононенасиченої пальмітолеїнової та поліненасиченої арахідонової кислот.

Висновки. Показано, що вплив терапії дапагліфлозином у пацієнтів з цукровим діабетом типу 2 та дисліпідемією проявився у підвищенні відношення сумарної кількості ненасичених жирних кислот до насичених жирних кислот у фракції вільних жирних кислот на тлі зниження рівня холестерину та тригліцеридів. Крім того, зниження вмісту лінолевої кислоти у фракції вільних жирних кислот може вказувати на поліпшення її конверсії на арахідонову, яка є попередником ейкозаноїдів з протизапальними, вазоділяційними, нейротропними властивостями. Отже, застосування дапагліфлозину не лише сприяє корекції порушень ліпідного спектру сироватки крові, а також за рахунок зміни якісного складу вільних жирних кислот покращує їх біодоступність до β -окислення у печінці, що свідчить про вплив дапагліфлозину на метаболомічному рівні та надає нові уявлення про дію цього препарату.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, вільні жирні кислоти, ліпідні фракції сироватки крові, жирнокислотний спектр, дапагліфлозин.

ANALYSIS OF THE FATTY ACID SPECTRUM OF FREE FATTY ACIDS AND LIPID PROFILE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA AS A COMPONENT OF METABOLOMIC PROFILING IN DAPAGLIFLOZINE THERAPY

N. N. Kushnarova, O. V. Zynych, O. V. Prybyla, A. V. Kovalchuk,
V. V. Korpachev, K. A. Shyshkan-Shyshova

*State institution «V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science», Kyiv, Ukraine
natalijakush@gmail.com*

Background: The spectrum estimation of (FAs) as part of the metabolomic profiling can help predict cardiovascular fatty acids complications of the type 2 diabetes mellitus (DM) even before the onset of clinical symptoms, whilst the quantification of several FAs and the estimation of their relative levels in the dynamics of treating diseases can provide a fuller picture of fatty acid metabolism rather than researching a few individual FA.

The goal of the research was metabolomic profiling of free fatty acids in type 2 diabetes mellitus patients with dyslipidemia, in order to compare the fatty acid profile before and after treatment with dapagliflozin.

Materials and methods: 30 patients, aged 45 or older, with type 2 DM and dyslipidemia, HbA1c levels > 7,5 %, who took therapy 2000 mg of metformin were examined. Indicators of carbohydrate metabolism and lipid spectrum of blood serum were determined. The fatty acid composition of free FAs (FFA) was also determined by gas-liquid chromatography.

Results. After treating the patients with dapagliflozin for 1 year, the levels of cholesterol, triglycerides and FFA decreased drastically without increasing the dose of statins, however, no significant changes were observed in other lipids. Significant changes in the index of visceral obesity have also been reported, indicating a decrease in the risk of atherogenesis and improved visceral adipose tissue function.

As a result of the treatment, there occurred a significant decrease not only in the amount of FFA, but also changes in their fatty acid spectrum, more specifically the redistribution of saturated and unsaturated FFA towards the reduction of saturation by reducing palmitic, stearic and myristic acids and increasing unsaturation by increasing the proportion monounsaturated palmitoleic and polyunsaturated arachidonic acids.

Conclusions. It was shown that the influence of dapagliflozin therapy in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia manifested in an increase in the ratio of the total amount of unsaturated to saturated in the free fatty acids fraction on the background of a general decrease in the levels of cholesterol and triglycerides. In addition to that, the decrease in the content of linoleic acid in the free fatty acids fraction may indicate an improvement in its conversion to arachidonic acid, which itself is a precursor of eicosanoids with anti-inflammatory, vasodilatory, neurotropic properties. Thus, the use of dapagliflozin doesn't just help to correct disorders in the lipid spectrum of serum, but also improves their bioavailability to β -oxidation in the liver, because of change in the quality of free fatty acids, which indicates the effect of dapagliflozin on a metabolomic level and provides new insights into this medication.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, free fatty acids, serum lipid fractions, fatty acid spectrum, dapagliflozin.