

ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ ІНЗКТГ-2 НА ФУНКЦІЮ МІТОХОНДРІЙ, МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ І АТЕРОГЕНЕЗ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ (огляд літератури та власні дані)*

Соколова Л. К., Пушкарьов В. М., Ковзун О. І., Левчук Н. І.,
Пушкарьов В. В., Соколова А. М., Фурманова О. В., Тронько М. Д.

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комисаренка НАМН України»,
м. Київ, Україна
liubov_sokolova@ukr.net*

Глобальна поширеність цукрового діабету (ЦД) стрімко зростає. Ця патологія є найпоширенішим метаболічним розладом у всьому світі, який негативно впливає на основні фізіологічні системи організму, що призводить до порушення гомеостазу [1–3]. Неконтрольований ЦД лежить в основі багатьох захворювань серцево-судинної та нервової систем, сітківки, нирок і зубів, які класифікуються як діабетичні ускладнення. Значне його поширення зумовлено зниженням фізичної активності, вживанням висококалорійних продуктів і легкозасвоюваних вуглеводів, надмірною вагою та ожирінням, несприятливою спадковістю, віковими змінами, зростанням чисельності стресових ситуацій, тощо [4]. Крім того значно змінюється метаболізм, склад та співвідношення ліпідів. Ліпіди є важливими біологічними молекулами, які відіграють суттєву структурну та фізіологічну роль у гомеостазі організму. Вони вважаються основними

метаболічними субстратами, які накопичують і виробляють велику кількість енергії, необхідної для клітинної діяльності. Однак їх нормальний метаболізм змінюється в діабетичному середовищі і діабет може сприяти розвитку залежних від дисліпідемії ускладнень (наприклад, серцево-судинні та ниркові захворювання) [5]. Тому нормалізація ліпідного обміну при діабеті важлива для зниження рівня шкідливих побічних продуктів і для запобігання пошкодженню клітин та ускладнень діабету, спричинених дисліпідемією [6–8].

Нині серед новітніх досягнень у галузі фармакології для забезпечення належного глікемічного контролю у хворих на діабет суттєвий інтерес становлять сполуки, які належать до нового класу цукрознижувальних препаратів, що блокують у нирках зворотну реабсорбцію глюкози у кров — інгібітори натрій-залежних котранспортерів глюкози 2-го типу (iНЗКТГ-2, iSGLT2) [9].

* Роботу виконано за власної ініціативи авторів в межах пошукового дослідження.

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

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 06.10.2023.

Його представниками є дапагліфлозин, канагліфлозин, емплагліфлозин, іпрагліфлозин, тофогліфлозин, лусеогліфлозин, ертугліфлозин, сергліфлозин і сотагліфлозин. Останній є подвійним інгібітором SGLT1 і SGLT2 [10].

Як відомо, хронічна гіперглікемія є чинником ризику розвитку макросудинних ускладнень. Тому сучасна тактика лікування ЦД 2 типу має бути спрямована не лише на нормалізацію рівня глюкози у крові, але й на профілактику атеросклерозу і розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), які є основною причиною ранньої інвалідизації та передчасної смерті хворих. Клінічні та експериментальні дослідження, проведені останнім часом, продемонстрували, що іSGLT2, крім участі у регуляції вуглеводного обміну, також здатні впливати на метаболізм ліпідів і проявляти кардіопротекторні властивості у хворих на ЦД 2 типу [11–14].

Вплив інгібіторів SGLT2 на функцію мітохондрій

Мітохондрії виробляють енергію (АТФ) через серію послідовних кроків, які відбуваються в мітохондріальному дихальному ланцюзі (MRC), через процес окисного фосфорилування. MRC складається з п'яти комплексів I-V, кожен з яких має власні субодиниці, а також двох носіїв електронів — убіхінону (коензим Q10) і цитохрому-С. Синтез АТФ досягається за допомогою двох окремих процесів: по-перше, перенесення електрона через комплекси до молекулярного кисню та генерування молекули води і, по-друге, одночасне перекачування протонів через внутрішню мембрану мітохондрій комплексами I, III і IV. Генерований АТФ є результатом притоку цих протонів назад у матрикс через комплекс V (АТФ-синтазний комплекс) [15].

Мітохондрії є основним джерелом активних форм кисню (ROS), а також нітративних форм кисню. Ці високоактивні вільні радикали, які виробляються фізіологічно як побічні продукти окисного фосфорилування, можуть пошкоджувати клітинні елементи, індукувати та сприяти апоптозу, фіброзу та іншим патологічним

клітинним явищам [16]. У діабетичному середовищі кількість нікотинамідаденіндинуклеотиду (NADH) і флавінаденіндинуклеотиду (FADH₂) збільшується через гліколіз і цикл Кребса. Це призводить до надлишку донорів електронів і збільшення доставки електронів до комплексу I з посиленням утворення супероксидів [17].

При діабеті зазвичай спостерігаються різні ступені мітохондріальної дисфункції, тісно пов'язані з патофізіологією ускладнень, викликаних діабетом [18]. Припускають, що покращення функції мітохондрій може призвести до запобігання або пом'якшення таких ускладнень [19].

Нааявні дані свідчать про те, що інгібітори SGLT2 гальмують продукцію мітохондріальних ROS. Показано, що інгібування SGLT2 покращує функцію ендотеліальних клітин. 3-місячна терапія емплагліфлозином зменшує надлишок Ca²⁺ у мітохондріях і утворення ROS, що призводить до покращення судинної функції у пацієнтів з діабетом [20]. Повідомляють також, що терапія інгібіторами SGLT2 призводила до зменшення ушкодження міокарда від окисного стресу та фіброзу серця у діабетичних мишей. Автори виявили, що терапія емплагліфлозином протягом 8 тижнів покращує структуру та функцію міокарда, контролюючи окислювальний стрес через інгібування шляху TGF- β (трансформуючий фактор росту β)/Smad та активацію сигнальних шляхів Nrf2/ARE (nuclear erythroid 2-related factor 2/antioxidant response element) [21]. Крім того, показано, що емплагліфлозин пригнічує продукцію ROS і мітохондріальний окислювальний стрес. Цукрознижуючий ефект цих препаратів є ще одним можливим зв'язком між інгібуванням SGLT2 і мітохондріальними ROS, оскільки зниження рівня глюкози зменшує кількість донорів електронів, таких як NADH і FADH₂ [22]. У сукупності ці дані переконливо свідчать про те, що терапія іSGLT2 може відновити активність METC (mitochondrial electron transport chain) і зменшити мітохондріальний окислювальний стрес [15, 23].

Отже, іSGLT2 можуть модулювати та нормалізувати функцію мітохондрій кількома різними шляхами.

Вплив інгібіторів SGLT2 на рівень показників ліпідного спектру крові

Чисельні експериментальні та клінічні дослідження продемонстрували, що розвиток атеросклеротичного процесу пов'язаний із порушенням ліпідного обміну в організмі. Визначення ліпідів у крові використовується в якості базової діагностики для з'ясування стану ліпідного обміну в організмі та оцінки ризику розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи. При дослідженні ліпідного профілю визначаються наступні показники: загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), ЛПВЩ, ЛПНЩ та їх співвідношення.

Холестерин (ХС) — це сполука ліпідної природи, яка використовується для побудови біомембран, синтезу стероїдних гормонів і жовчних кислот. Встановлено, що підвищений рівень ХС корелює з високим ризиком розвитку атеросклеротичних бляшок і ССЗ [24]. Тому нормалізація його рівня та підтримання нормального гомеостазу є важливими для запобігання атерогенезу. Існують різні дані щодо впливу терапії іSGLT2 на метаболізм холестерину, причому спостерігали і позитивні [25], і несприятливі [11], і відсутність суттєвих ефектів [26].

Основною транспортною формою ХС є холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Вважається, що ХС ЛПНЩ більш корелює з ризиком атеросклерозу, ніж ЗХС, оскільки саме ця фракція забезпечує надходження ХС до судин і органів. Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), навпаки, здійснюють перенесення надлишкового ХС з крові в печінку для подальшого перетворення та виведення з організму.

Є докази того, що терапія іSGLT2 канагліфлозином або дапагліфлозином може знизити рівень холестерину [25, 27]. Так, було продемонстровано, що канагліфлозин знижує рівень циркулюючого ХС у мишей через інгібування генів, які беруть участь у його поглинанні (*PCSK9*) і синтезі (*Hmgcr*, *Lss* і *Hmgcs1*) [25].

Існують різні думки щодо змін, які спостерігаються в сироваткових рівнях ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ за дії іSGLT2. Так, у хворих

на цукровий діабет, які отримували дапагліфлозин (10 мг/добу), через 6 місяців рівень ХС ЛПНЩ знижувався на 13,4 мг/дл [27]. Зниження досліджуваного показника впродовж 6 місяців також відмічали при застосуванні іншого представника іSGLT2 — лузеогліфлозину [8, 28]. З другого боку є дані про підвищення на 1,3 мг/дл рівня ЛПНЩ після 24 тижнів додаткової терапії дапагліфлозином [29], що узгоджується з даними, отриманими на мишах [11]. Крім того, показано, що канагліфлозин (300 мг/добу) викликав у пацієнтів із ЦД 2 типу підвищення рівня ЛПНЩ на 11,7% після 52 тижнів терапії. Причина цього можливого підвищення рівня ХС ЛПНЩ може полягати в підвищеній активності ліпопротеїн-ліпази (LpL) і уповільненому обміні ЛПНЩ у кровообігу. Канагліфлозин знижував експресію ANGPTL4 (angiopoietin-like protein 4), який є відомим інгібітором LpL у тканинах білої та коричневої жирової тканини, скелетних м'язів і серця. Зі зростанням активності LpL знижувалися рівні як ТГ, так і ЛПДНЩ. Автори також спостерігали значну затримку обміну ЛПНЩ порівняно з контрольною групою, що може визначатися зниженням рівнів рецептора ЛПНЩ у печінці, який забезпечує кліренс ЛПНЩ плазми [11]. За даними іншого дослідження, емплагліфлозин, у хом'яків з дисліпідемією, спричиненою дієтою, крім підвищення рівня ХС ЛПНЩ у плазмі крові, також спричиняв збільшення вмісту ЗХС й активності ключового фермента синтезу холестерину — 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази, зниження експресії рецепторів ХС ЛПНЩ в печінці та всмоктування холестерину в кишечнику. Всі ці зміни досліджуваних показників у сукупності призводили до помірного підвищення рівня ЛПНЩ у плазмі крові гризунів [30].

Встановлено, що розмір частинок ЛПНЩ є важливим прогностичним маркером розвитку ССЗ. Було ідентифіковано та охарактеризовано 4 підкласи, зокрема, великі (ЛПНЩ I), проміжні (ЛПНЩ II), малі (ЛПНЩ III) і дуже малі (ЛПНЩ IV) ліпопротеїни. ЛПНЩ I і II також називаються великими плавучими (lb) ЛПНЩ, а ЛПНЩ III і IV — малими щільними (sd) частин-

ками ЛПНЩ. sdЛПНЩ більш схильні викликати метаболічні розлади, ожиріння, діабет 2 типу та ішемічну хворобу серця (ІХС) через їх довший час циркуляції, ніж lbЛПНЩ, підвищену здатність проникати крізь артеріальну стінку та більшу сприйнятливості до окислення [31, 32]. Загальновідомо, що модифіковані (окислені та гліковані) частинки ЛПНЩ є високоатерогенними та мають більше прозапальних властивостей, ніж нативні молекули ЛПНЩ [33].

Цікаво, що інгібітори SGLT2 дещо підвищують рівень ЛПНЩ, але здійснюють сприятливий вплив на серцево-судинну захворюваність і смертність. Протиріччя допомогли вирішити результати, які показали, що дапагліфлозин після 12 тижнів терапії (5 мг/добу) знижував sdЛПНЩ і підвищував рівень lbЛПНЩ у пацієнтів з ЦД 2 типу. Цей вплив на співвідношення підкласів ЛПНЩ може відігравати суттєву роль у кардіопротекторних властивостях інгібіторів SGLT2 [34].

Щодо рівня ЛПВЩ, то після 12 тижнів введення канагліфлозину (100 мг/добу) кількість дуже великих ліпопротеїнів високої щільності (ЛПДВВЩ — VLDL) і великих ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВВЩ — LDL) значно підвищились на 10,9% і 11,5% відповідно. Ці зміни, спричинені iSGLT2 також можуть сприяти подальшому зниженню серцево-судинних наслідків [35].

Аполіпопротеїн А1 (ApoA1) — основний білковий компонент ЛПВЩ. Було встановлено, що підвищений рівень ХС-ЛПВЩ та ApoA1 у плазмі асоціюється зі зниженим ризиком розвитку ССЗ. Окрім кардіопротекторної функції, ЛПВЩ та ApoA1 також характеризуються протидіабетичними властивостями. За нашими даними у пацієнтів з ЦД 2 типу, які отримували комбінацію цукрознижуючих препаратів з iSGLT2, рівень ApoA1 був суттєво вищий, ніж при лікуванні бігуанідами, як в поєднанні з іншими препаратами, так і, (особливо) у вигляді монотерапії, а також вищий, ніж при монотерапії інсуліном. У пацієнтів, які отримували сульфонілсечовину, рівень ApoA1 значно нижчий від середнього рівня для групи та норми [36, 37].

Іншим не менш важливим **показником для оцінки** ризику розвитку ССЗ є тригліцериди — складні ефіри гліцерину та жирних кислот, які виконують структурну функцію та слугують потенційним джерелом енергії. Транспортуються головним чином хіломікронами та ХС ЛПНЩ. Відомо, що у переважній більшості хворих на ЦД 2 типу спостерігається підвищення рівня ТГ, ХС ЛПНЩ і зниження рівня ХС ЛПВЩ [38]. Цей тип порушення ліпідного обміну отримав назву атерогенної дисліпідемії.

Також є дані, які свідчать про відсутність змін показників ліпідного профілю у хворих на ЦД 2 типу на тлі прийому iSGLT2 незалежно від застосованої дози, тривалості або хімічної структури досліджуваної сполуки [26, 39]. Так, 12-тижневє лікування дапагліфлозином не мало суттєвого впливу на ХС ЛПВЩ, хоча і зменшувало виведення холестерину з макрофагів [26]. Емпагліфлозин і лузеогліфлозин не мали істотного впливу на рівні загального холестерину, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ у пацієнтів з ЦД 2 типу. Було показано, що лузеогліфлозин не впливав на рівень малонового діальдегіду (MDA), ЛПНЩ і sd-ЛПНЩ [28]. Схоже, що iSGLT2 по-різному впливають на метаболізм холестерину і можуть підвищувати, знижувати або взагалі не впливати на його рівень, а механізми, за допомогою яких виконується будь-яка з цих дій, досі невідомі [8].

Вплив iSGLT2 на біогенез ліпідів

Ліпогенез і ліполіз — дві ключові детермінанти ліпідного гомеостазу, які визначають кількість загальної маси жиру в організмі і є висококонтрольованими метаболічними процесами. Ліпогенез — це метаболічний процес, у якому вільні жирні кислоти (FFA) і ТГ синтезуються з різних субстратів (вуглеводів, ацетилкоензиму А (CoA) і гліцерину) у мітохондріях і гладенькому ендоплазматичному ретикулумі. Цей процес в основному відбувається в печінці і, певною мірою, в жировій тканині [8].

Інгібітори SGLT2 мають значний вплив на ліполіз і ліпогенез. Показано, що емпагліфлозин знижує ліпогенез *de novo* у діабе-

тичних мишей. Виявили, що 3 тижні терапії емплагліфлозином пригнічують розвиток жирової дистрофії печінки шляхом зниження регуляції FAS (fatty acid synthase — синтази жирних кислот), ACC (acetyl-CoA carboxylase — ацетил-КоА-карбоксилази) і зниження ліпогенезу в гепатоцитах діабетичних мишей [40]. Нещодавно було виявлено, що 4 тижні терапії емплагліфлозином збільшували кількість циркулюючих FFA та індукували ліполіз у пацієнтів із ЦД 2 типу. Припустили, що емплагліфлозин здійснював цей ефект, швидше за все, через зниження регуляції CIDEC (Cell Death Inducing DFFA Like Effector C — регулятор метаболізму ліпідів адипоцитів) і PDE3B (Phosphodiesterase 3B — ключовий регулятор ліполізу та енергетичного гомеостазу) [41]. Крім того, повідомляється, що інгібування SGLT2 канагліфлозином покращувало ліпогенез у мишей без діабету шляхом зниження рівнів експресії генів, залучених до ліпогенезу *de novo*, таких як Chrebp- β (Carbohydrate response element-binding protein- β — важливий фактор транскрипції в ліпогенезі *de novo*), ACC, FAS та Scd-1 (Stearoyl-CoA desaturase-1 — стеароїл-КоА-десатураза-1 — ключовий фермент метаболізму FFA). Автори продемонстрували, що канагліфлозин індукує ліполіз у білій жировій тканині, ймовірно, через FGF21 (фактор росту фібробластів 21)-залежні механізми та репрограмування ліполізу на рівні транскрипції [25].

Є дані, що канагліфлозин пригнічує синтез ліпідів у печінці та експресію АТФ-цитрат-ліази, ацетил-КоА-карбоксилази, SREBP-1c (sterol response element-binding protein 1c — ключовий регулятор метаболізму FFA) і реакцію на стероли [42]. В іншому дослідженні канагліфлозин активував AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase — аденозинмонофосфат-активовану протеїнкіназу) шляхом інгібування комплексу I MRC, який, у свою чергу, фосфорилував і активував ACC і знижував ліпогенез у тканині печінки мишей [43].

Отже, iSGLT2 можуть стимулювати ліполіз і пригнічувати ліпогенез за кількома механізмами. Інгібування SGLT2 гальмує ліпогенез і індукує ліполіз, активуючи ACC

і FAS і знижуючи регуляцію Scd-1, PDE3B, SREBP-1c, CIDEC, Chrebp- β і активність комплексу I MRC.

Вплив інгібіторів SGLT2 на поглинання та утилізацію жирних кислот (β -окислення)

β -окислення FFA — це багатофазний ферментативний процес, за допомогою якого FFA розщеплюються на компоненти для забезпечення необхідної енергії. Є дані, які свідчать про те, що iSGLT2 змінюють β -окислення FFA. Дослідження на щурах продемонструвало, що 4 тижні терапії дапагліфлозином індукували окислення FFA замість їх накопичення в тканині печінки. Виявили, що цей ефект був пов'язаний із збільшенням кліренсу FFA шляхом β -окислення та вищими концентраціями ацетил-КоА [44]. У клінічному дослідженні емплагліфлозин не здійснював суттєвого впливу на поглинання FFA тканиною міокарда, але зменшував поглинання глюкози міокардом у пацієнтів із ЦД 2 типу. Нещодавно надані більш переконливі докази, які показали, що дапагліфлозин посилює β -окислення FFA у бік збільшення виробництва кетонів тіл у людей із ЦД 2 типу [8].

Показано, що 4 тижні терапії дапагліфлозином асоціювалися з підвищенням циркулюючих рівнів і посиленням окислення FFA у печінці та утворенням кетонів тіл у щурів. Хоча в деяких роботах повідомляли про відсутність суттєвого впливу цих препаратів на метаболізм ліпідів [45]. Є також дані, що вони можуть зменшувати окислення FFA у дієтах з високим вмістом жиру, запобігаючи подальшому пошкодженню тканин через високу утилізацію ліпідів. Все ж більшість досліджень показали, що інгібування SGLT2 гальмує накопичення FFA в жировій тканині та спрямовує їх на окислення і утилізацію для забезпечення необхідної енергії при дефіциті доступних вуглеводів внаслідок глюкозурії [41].

Однак механізми впливу цих препаратів на ферменти, які беруть участь у окисленні FFA (ацил-КоА-дегідрогеназу, еноїл-КоА-гідратазу, гідроксіацил-КоА-дегідро-

геназу та кетоацил-КоА-тіолазу) потребує подальших досліджень [8].

Вплив інгібіторів SGLT2 на перекисне окислення ліпідів

Окислювальна деградація ліпідів або перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) є патологічною клітинною подією, під час якої вільні радикали забирають електрони з ліпідів клітинних мембран і утворюють токсичні метаболічні побічні продукти (F2-ізопростани, MDA, реактивні речовини тіобарбітурової кислоти (thiobarbituric acid reactive substances — TBARS) і 4-гідроксинафенал (4HNE)).

Є лише обмежені дані про роль інгібіторів SGLT2 у ПОЛ [46]. Однак, оскільки вони можуть мати антиоксидантну дію, можна зробити висновок, що вони здатні гальмувати ПОЛ. Показано, що дапагліфлозин зменшував окисні пошкодження в кардіоміоцитах мишей. Ці автори продемонстрували, що дапагліфлозин знижує NADPH-оксидаза (Nox — потужний окислювальний фермент)-залежну продукцію ROS і рівні MDA в тканинах серця цих тварин [46]. Також виявили, що інгібування SGLT2 знижує кількість метаболітів ПОЛ, таких як MDA і 4HNE, у нирках. Показано, що канагліфлозин розвиває ці ефекти через зниження експресії Nox у тканинах нирок діабетичних щурів. Емпагліфлозин знижував рівні MDA і 4HNE у тварин [47]. Він запобігає окислювальному стресу та клітинній смерті, залежній від ПОЛ, шляхом підвищення в міокарді рівнів SIRT3 (Sirtuin 3 — важливий білок для підтримки цілісності та функції мітохондрій) і SOD (супероксиддисмутаза) у міокарді діабетичних щурів [47]. Дапагліфлозин також продемонстрував кардіопротекторні ефекти через зменшення окисного пошкодження та побічних продуктів ПОЛ у кардіоміоцитах і клітинах раку молочної залози людини [48].

Ці дані свідчать про те, що iSGLT2 можуть зменшувати ПОЛ завдяки своїм антиоксидантним ефектам. Схоже, що ці препарати індукують системи антиоксидантного захисту та знижують експресію окислювальних агентів, таким чином зменшуючи окисне пошкодження та ПОЛ.

Вплив iSGLT2 на поглинання/ транспортування ліпідів

Рівень поглинання та транспортування дієтичних ліпідів впливає на жирову масу всього тіла та ризик гіперліпідемії. Рівні ліпідів у плазмі є ключовим фактором, який визначає біосинтез ліпідів у печінці та циркулюючі рівні ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та ЛПДНЩ. Нижчий рівень поглинання ліпідів з їжею пов'язаний із зниженням рівня циркулюючого ТГ і ХС ЛПНЩ, а також із меншим ризиком ожиріння, дисліпідемії та утворення атероми. Використання інгібіторів поглинання ліпідів у пацієнтів з високим ризиком може бути ефективним методом запобігання гіперліпідемії та подальших атеросклеротичних захворювань [8, 49].

Кількість доказів того, що iSGLT2 можуть змінювати транспорт ліпідів обмежена [41]. Нещодавно виявили, що інгібування SGLT2 емпагліфлозином протягом 4 тижнів знижує експресію гена і білка *GLUT4* в абдомінальній жировій тканині, що може вказувати на зміни балансу щодо використання субстратів від окислення глюкози та депонування ліпідів зі зменшенням утворення гліцерину у пацієнтів із ЦД 2 типу. Припускають, що терапія емпагліфлозином збільшує мобілізацію ліпідів і зменшує їх накопичення у абдомінальній жировій тканині [41]. Також, нещодавно продемонстрували, що 4-тижневе інгібування SGLT2 дапагліфлозином у щурів із ожирінням збільшує мобілізацію і транспорт FFA з жирової тканини [44]. Інгібітори SGLT2 знижують експресію *GLUT4* в адипоцитах [41] і, таким чином, можуть мобілізувати дієтичні ліпіди для ліполізу та β-окислення [44]. Наразі ми не маємо жодних доказів щодо ролі цих препаратів у всмоктуванні ліпідів, і тому це питання вимагає подальших досліджень.

Вплив iSGLT2 на ожиріння та масу тіла

Ожиріння, особливо центральне ожиріння, впливає на метаболізм ліпідів у крові та посилює резистентність до інсуліну у хворих на діабет, а порушення метаболізму ліпідів є важливим фактором ризику

ускладнень діабету [50]. При центральному ожирінні жир зазвичай накопичується в печінці. Відкладення жиру та високий рівень цукру в крові токсично діють на клітини печінки, а оскільки основним місцем метаболізму ліпідів і метаболізму ліків є саме цей орган, то необхідно було оцінити функцію печінки пацієнтів, які приймають пероральні iSGLT. Вивчення впливу інгібіторів на метаболізм ліпідів може з'ясувати їх зв'язок з ускладненнями діабету.

Відомо, що ЦД 2 типу та гіперліпідемія зазвичай вважаються сестринськими захворюваннями [51]. Згідно з дослідженнями, приблизно 60% хворих на діабет мають гіпертригліцеридемію [52]. Стан гіперліпідемії істотно підвищує серцево-судинний ризик пацієнтів. Порівняно з іншими гіпоглікемічними препаратами перевага iSGLT-2 полягає в тому, що вони індукують втрату ваги у пацієнтів із ЦД 2 типу та одночасно сприятливо впливають на ліпідний обмін [53]. Інгібітори SGLT2, ймовірно, викликають втрату ваги, зменшуючи загальне споживання енергії організмом і сприяючи осмотичному діурезу. Однак вплив iSGLT на метаболізм ліпідів може здійснюватися і іншими способами. Діабетична дисліпідемія характеризується підвищенням рівня тригліцеридів у сироватці крові, зниженням рівня ХС-ЛПВЩ у сироватці крові та переважанням атеросклеротичних частинок ЛПНЩ [54]. Відмічають подвійну дію iSGLT2 на ліпіди: з одного боку, iSGLT2 можуть посилювати розщеплення жирів, що призводить до підвищення рівня субстрату холестерину в печінці та печінкового гідрокси-метил-глутарил КоА (ГМГ-КоА). Це, у свою чергу, може привести до збільшення синтезу ХС, зниження активності рецепторів ЛПНЩ і, зрештою, призведе до підвищення рівня ХС ЛПНЩ у сироватці крові. З іншого боку, iSGLT2 можуть зменшувати системну токсичність глюкози, тим самим зменшуючи синтез ТГ у печінці та посилюючи їх розпад. Це, у свою чергу, веде до зниження рівня ТГ у сироватці крові та, зрештою, призведе до підвищення рівня ХС ЛПВЩ [55].

Базуючись на мережевому мета-аналізі, вважають, що iSGLT2 ефективно індуку-

ють втрату ваги у пацієнтів із ЦД 2 типу: канагліфлозин є найбільш, а дапагліфлозин — найменш ефективним. По-друге, iSGLT2 можуть знижувати рівень ТГ і підвищувати рівень ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ [53].

Отже, iSGLT можуть сприяти втраті ваги у пацієнтів із ЦД 2 типу та покращувати ліпідний обмін. Тому хворим на ЦД із неконтрольованою вагою слід розглянути можливість прийому iSGLT. Крім того, вони безпечні для пацієнтів з легкою та помірною дисфункцією печінки.

У доклінічних дослідженнях та дослідженнях *in vitro* емплагліфлозин продемонстрував збільшення витрат енергії, зміну кольору жирової тканини на коричневий та зменшення запалення жирової тканини у мишей, яких годували високо-жировою дієтою [56].

Були запропоновані різні механізми щодо можливих переваг інгібування SGLT2 при жировій хворобі печінки [57, 58]. Механізми включають ослаблення запалення та поляризацію макрофагів [56; 59], аутофагію, стрес ендоплазматичного ретикулуму [60], а також ослаблення стеатозу та фіброзу [61].

Жирова тканина відіграє ключову роль у розвитку резистентності до інсуліну, ЦД 2 типу та жирової хвороби печінки головним чином через вивільнення NEFA (non-esterified fatty acids — неестерифікованих жирних кислот), прозапальних цитокінів та адипоцитокінів [62]. Показано, що додавання емплагліфлозину запобігає надмірному збільшенню ваги у мишей. Дослідження з використанням МРТ свідчать, що емплагліфлозин зменшує індуковане дієтою розширення підшкірних, вісцеральних і заочеревинних депо жирової тканини [63]. За іншими даними емплагліфлозин ефективно зменшує кількість жиру у печінці мишей і людей, але не впливає на кількість епікардіального, міокардіального жиру та міокардіальну енергетику, що спростовує гіпотезу щодо захисту серцево-судинної системи інгібіторами SGLT2 [64]. В той же час отримані дані, що iSGLT2 здатні нормалізувати об'єм епікардіальної жирової тканини і таким чином зменшувати ризик

для серцевої функції. Згідно з сучасними знаннями, iSGLT2 можуть впливати на епікардіальне ожиріння шляхом індукції спалювання жиру, зниження ІМТ, модуляції секреції адипокінів і медіаторів запалення та диференціювання епікардіальних адипоцитів. Наявні клінічні дані свідчать про те, що інгібування SGLT2 пов'язане зі зменшенням епікардіального ожиріння та, у свою чергу, знижує ризик серцевої дисфункції [65].

Ожиріння, спричинене дієтою, та резистентність до інсуліну тісно пов'язані з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Емпагліфлозин захищав мишей від спричиненого дієтою стеатозу печінки. У людей із ожирінням і помірно контрольованим ЦД 2 типу лікування емпагліфлозином протягом 20 тижнів призвело до покращення контролю рівня глюкози в крові, зниження ваги та значного зменшення вмісту триацилглицерину в печінці. У попередніх дослідженнях було показано, що значна втрата ваги в осіб з ожирінням (понад 10% від початкової маси тіла) призвела до зникнення стеатозу. Також показано, що емпагліфлозин знижує вміст жиру в печінці в осіб з добре контрольованим ЦД 2 типу [66].

У інсулінорезистентних мишей C57BL/6J із ожирінням, внаслідок постійного перебування на високо-жировій дієті, емпагліфлозин гальмував зростання ваги, погіршення чутливості до інсуліну та стеатоз печінки [56]. При інгібуванні SGLT2 було виявлено збільшення витрат енергії та побуріння жирової тканини, а також зменшення запалення в жировій тканині та печінці.

Емпагліфлозин не тільки здійснює сприятливий вплив на НАЖХП, але також захищає від спричиненого дієтою стеатозу печінки. Цікаво, що при цьому виявили знижену експресію мРНК PDK4 [63]. Експресія PDK4 в печінці була пов'язана з порушенням чутливості до інсуліну та жировою хворобою печінки [67] через стимуляцію поглинання та синтезу жирних кислот печінкою. Відповідно, знижена експресія PDK4 супроводжувалася гальмуванням поглинання жирних кислот, оціненим за експресією ключових регуляторів клітинного метаболізму жирних кислот. Повідомляли про зміни метилювання промотора PDK4 у людей із ожирінням, причому ці зміни зникають за значної втрати ваги, що свідчить про захист емпагліфлозином від спричинених ожирінням змін експресії PDK4. PDK4 інгібує піруватдегідрогеназний комп-

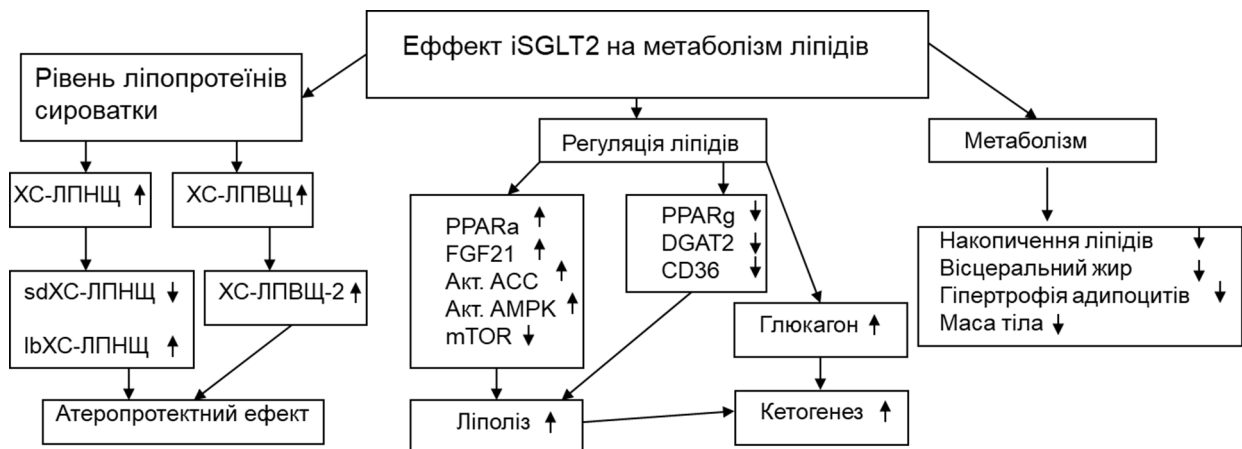


Рис. 1. Вплив терапії iSGLT2 на метаболізм ліпідів (за Szekeres Z. та ін., 2021 [32], адаптований).

Примітки: ХС-ЛПНЦ: холестерин ліпопротеїдів низької щільності; sd ХС-ЛПНЦ: малий щільний холестерин ліпопротеїнів низької щільності; Ів ХС-ЛПНЦ: великий плавучий холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ХС-ЛПВЦ: холестерин ліпопротеїнів високої щільності; PPARα: peroxisome proliferator-activated receptor α; FGF21: фактор росту фібробластів 21; акт. АСС: активація ацетил-КоА-карбоксилази; акт. АМРК: активація АМР-активованої протеїнкінази; mTOR: мішень рапаміцину ссавців; PPARγ: peroxisome proliferator-activated receptor γ; DGAT2: діацилглицерин О-ацилтрансфераза 2; CD36: кластер диференціювання 36; ↑ — збільшення кількості; ↓ — зменшення кількості.

лекс, який пов'язує метаболізм жирних кислот і глюкози шляхом каталізу окисного декарбоксилювання пірувату [68]. Показано, що дефіцит PDK4 запобігає стеатозу печінки при високо-жировій дієті, ймовірно, через підвищену активність PGC1 (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha). Це пов'язано з підвищенням рівня PEPCK (Phosphoenolpyruvate carboxykinase — Фосфоенолпіруваткарбоксикіназа) і зниженою здатністю до синтезу жирних кислот *de novo* [63].

Механістично, високий приплив жирних кислот, що походять із жирової тканини, відсутність або слабе пригнічення синтезу жирних кислот у печінці, зниження передачі сигналів інсуліну та порушення сигналіngu адипонектину є основними факторами накопичення триацилгліцерину в печінці.

Одержані дані свідчать про те, що додавання емплагліфлозину знижує поглинання та синтез жирних кислот (імовірно, через вплив на експресію PDK4), посилює активність адипонектину через збільшення експресії його рецепторів і покращує сигналінг інсуліну в печінці, про що свідчить зростання фосфорилування Akt [63].

Ці дослідження показують, що лікування емплагліфлозином не тільки усуває ожиріння або специфічні для діабету зміни в метаболічно важливих тканинах, таких як жирова тканина, печінка та скелетні м'язи, але також захищає від системних і тканино-специфічних метаболічних дефектів, які спостерігаються при споживанні дієти з високим вмістом жиру.

Підсумовуючи, лікування емплагліфлозином захищає мишей від ожиріння, резистентності до інсуліну та стеатозу печінки в умовах споживання високої кількості енергії, сахарози та жиру [63].

Механізми дії iSGLT2 на атерогенез

Під час утворення атеросклеротичних бляшок вирішальну роль відіграють три типи клітин: ендотеліальні клітини (EC), гладеньком'язові клітини судин (VSMC) і моноцити/макрофаги. На першому етапі внаслідок ендотеліальної дисфункції в суб-

ендотеліальному матриксі накопичується надлишок ліпідів і ліпопротеїнів. Цей процес ініціюється накопиченням окислених ліпопротеїнів низької щільності (ох-ЛПНЩ), які стимулюють вивільнення прозапальних цитокінів, включаючи інтерлейкін 8 (IL-8) і молекули адгезії, такі як молекула міжклітинної адгезії-1 (ICAM — intercellular cell adhesion molecule-1), молекула адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1 — vascular cell adhesion protein 1), білок-хемоаттрактант моноцитів-1 (MCP-1 — monocyte chemoattractant protein 1) і макрофагальний колонієстимулюючий фактор (M-CSF — macrophage colony-stimulating factor). Потім циркулюючі моноцити мігрують до інтими, де вони проліферують, диференціюються в макрофаги і з'єднуються з ліпопротеїнами, утворюючи пінисті клітини. Моноцити/макрофаги експресують прозапальні цитокіни, включаючи IL-1 і фактор некрозу пухлини α (TNF α) [33, 69-71].

VSMC, що мігрують із медіального шару, також можуть секретувати про-фіброзні молекули. При безперервній міграції моноцитів в інтиму і накопиченні ліпідів і ліпопротеїнів пінисті клітини і VSMC гинуть, утворюючи некротичні ядра. Тромбоцити рекрутуються утворюючи тромби і, зрештою, утворюють атеросклеротичні бляшки. Закупорка судин або розрив бляшки можуть призвести до гострих серцево-судинних і цереброваскулярних подій [71]. Деякі метаболічні характеристики, включаючи ожиріння, дисліпідемію, гіперглікемію та гіпертензію, є незалежними факторами ризику розвитку атеросклерозу [72]. Ці метаболічні порушення, які можуть призвести до ендотеліальної дисфункції, окисного стресу, запалення та порушення аутофагії, беруть участь у формуванні бляшок і патогенезі атеросклерозу [73].

Серія фундаментальних досліджень на тваринних моделях атеросклерозу підтвердила, що iSGLT2 окрім контролю рівня глюкози мають кардіопротекторну дію [74]. Механізми, що лежать в основі дії iSGLT2, можуть бути пов'язані із захистом функції ендотелію, антиоксидантним стресом, протизапальним ефектом та підтримкою базальної та адаптивної аутофагії.

Ендогенний оксид азоту (NO) є судино-розширювальною молекулою, що виробляється NO-синтазою (NOS), яка має антиатеросклеротичний ефект. Інгібітори SGLT2 пригнічують серцевий Na^+/K^+ обмін, викликаючи вазодилатацію [75]. Попередні дослідження показали, що iSGLT2 можуть брати участь у регуляції вазодилатації шляхом підвищення анаболізму та біодоступності NO. Як емплагліфозин, так і канагліфозин зменшували жорсткість аорти та посилювали вазодилатацію через фосфорилування ендотеліальної NOS (eNOS) у db/db мишей і щурів без діабету [76]. Емплагліфозин і дапагліфозин відновлювали біодоступність NO, пригнічуючи утворення ROS у EC індукованих TNF α [77].

Дисбаланс між продукцією і видаленням ROS призводить до окислювального стресу, який відіграє вирішальну роль у прогресуванні атеросклерозу. Численні фактори ризику атеросклерозу, такі як високий рівень глюкози, підвищений вміст FFA і ТГ, можуть збільшити утворення ROS через активацію NADPH-оксидаз (Nox1-5, p22phox, p47phox), інгібуючи NOS та пригнічуючи активність гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (GAPDH), і подальшим посиленням окисного стресу в макрофагах, EC та адипоцитах та прискоренням утворення атеросклеротичних бляшок [71].

Експерименти *in vitro* та *in vivo* підтвердили дію iSGLT2 проти окислювального стресу. Ангіотензин II може індукувати експресію SGLT2 в EC, що призводить до активації окисного стресу за рахунок NADPH-оксидази. Емплагліфозин продемонстрував антиоксидантну дію, захищаючи від сенесценції та дисфункції ендотелію, через пригнічення шляху NADPH-оксидази/SGLT2 [78]. Канагліфозин знижував експресію NADPH-оксидаз, включаючи NOX2, NOX4, p22phox і p47phox, і знижував екскрецію 8-гідрокси-20-дезоксигуанозину (8-OHdG) із сечею у діабетичних мишей з дефіцитом аполіпропротеїну E (ApoE $^{-/-}$) [79]. І емплагліфозин, і дапагліфозин пригнічували утворення ROS, зменшували індукований TNF α окислювальний стрес і відновлювали порушену біодоступність NO в ендотеліальних клітинах пупкової вени людини

(HUVEC) і ендотеліальних клітинах коронарних артерій людини (HCAEC) [77]. Інгібітори SGLT2, включаючи канагліфозин, дапагліфозин і емплагліфозин, захищали від розладів вазодилатації, спричинених високим вмістом глюкози, шляхом пригнічення передачі сигналів NADPH-оксидази/ROS у культивованих EC [80].

Запальні цитокіни та каскадні запальні реакції беруть участь у формуванні, прогресуванні та розриві атеросклеротичної бляшки. Попередні дослідження показали, що iSGLT2 — дапагліфозин, емплагліфозин, канагліфозин і лузеогліфозин, знижують кількість прозапальних цитокінів, включаючи IL-1 β , IL-18, IL-6 і TNF α , а також молекул адгезії, таких як MCP-1, ICAM-1 і VCAM-1 [71, 79] на тваринних моделях атеросклерозу з діабетом або без нього. *In vitro* досліджували потенційні механізми протизапальної дії інгібіторів SGLT2. Дапагліфозин може пригнічувати TNF α , MCP-1 і VCAM-1, індуковані високим вмістом глюкози, шляхом пригнічення ядерного фактора каппа-B (NF- κ B) в ендотеліальних клітинах судин людини [81]. Канагліфозин пригнічував IL-1 β -активовані цитокіни та хемокіни, такі як IL-6 і MCP-1, частково через активацію AMPK [82].

Опосередковані інфламмасомами шляхи запалення також беруть участь у патогенезі атеросклерозу [83]. Ох-ЛПНЩ і високий рівень глюкози відповідають за активацію NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 3)-інфламмасом [33]. NLRP3 необхідні для процесингу попередників IL-1 β та IL-18 до їхніх зрілих форм, які рекрутуються в ендотеліальних клітинах судин, що призводить до атеротромбозу [83]. NF- κ B сприяє транскрипції компонентів NLRP3 і бере участь у запаленні тканин серця, що пов'язує інфламмасому та запальні шляхи. Крім того, артеріальне запалення, викликане ТГ і ЛПДНЩ, тісно пов'язане з активацією NLRP1 інфламмасом в EC. Дапагліфозин інгібував через сигналінг NLRP3/каспаза-1 експресію IL-1 β у індукованих стрептозотоцином (STZ) діабетичних ApoE $^{-/-}$ мишей і на моделях гризунів із ЦД 2 типу [84]. Емплагліфозин

пригнічував індуковану IL-17A секрецію IL-1 β та IL-18 і додатково пригнічував клітинну проліферацію та міграцію VSMC аорти людини [85], а також знижував експресію IL-1 β через пригнічення фосфорилування NF- κ B/NLRP3 сигналінг в макрофагах людини [71, 84].

Аутофагія відіграє складну роль у патогенезі атеросклерозу. Базальна та помірна адаптивна аутофагія до стресу може підтримувати функції EC, VSMC та макрофагів у ендотелії і захищати від утворення атеросклеротичних бляшок, тоді як недостатня, або надмірна аутофагія пов'язані із запаленням, окисним стресом та апоптозом, що може сприяти залежній від аутофагії загибелі клітин, посиленням ушкодження судин і нестабільності або розриву бляшок [73]. Тому точна регуляція аутофагії є важливою для запобігання розвитку атеросклерозу. Було виявлено, що емпагліфозин і дапагліфозин відновлюють дефіцит аутофагії в моделях гризунів із діабетом або ожирінням, що головним чином залежить від активації нутрієнт-сенсорних шляхів, таких як сигнальний шлях

АМПК/mTOR [86]. Дослідження *in vitro* також виявили кілька потенційних механізмів. Емпагліфозин відновлював порушення аутофагії шляхом активації АМПК і пригнічення mTOR у клітинах H9c2 (міобласт серця щурів) [87], а також у клітинах RAW264.7 і THP-1 (клітинні лінії макрофагів). Інше дослідження також показало, що дапагліфозин впливав на відновлення аутофагії через передачу сигналів АМПК/mTOR у клітинах проксимальних каналців, оброблених високим вмістом глюкози [73].

Таким чином, інгібітори SGLT2 здатні впливати на рівень показників ліпідного обміну, функцію мітохондрій, запальні процеси, окисний стрес функцію ендотелію та аутофагію, що пов'язано зі зниженням ризику серйозних серцево-судинних ускладнень та кількості госпіталізацій з приводу серцевої недостатності. Проте, механізми впливу вищезазначених сполук на показники ліпідного обміну та інші біохімічні процеси потребують подальшого досконального вивчення.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Divers J, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(6): 161-165. doi: 10.15585/mmwr.mm6906a3.
- Imai J. *Tohoku J Exp Med* 2021;254(4): 245-252. doi: 10.1620/tjem.254.245.
- Yaribeygi H, Maleki M, Atkin SL, et al. *IUBMB Life* 2023;27. doi: 10.1002/iub.2719.
- Tron'ko MD, Bol'shova OV, Sokolova LK, et al. *Praktykuyuchy Likar* 2021;10(4): 35-44.
- Forbes JM, Cooper ME. *Physiol Rev* 2013;93(1): 137-188. doi: 10.1152/physrev.00045.2011.
- Athyros VG, Doumas M, Imprialos KP, et al. *Hormones (Athens)* 2018;17(1): 61-67. doi: 10.1007/s42000-018-0014-8.
- Iacobini C, Vitale M, Pesce C, et al. *Antioxidants (base)* 2021;10(5): 727. doi: 10.3390/antiox10050727.
- Yaribeygi H, Maleki M, Reiner Ž, et al. *J Clin Med* 2022;11(21): 6544. doi: 10.3390/jcm11216544.
- Fonseca-Correaand JI, Correa-Rotter R. *Front Med* 2021;8: 777861. doi: 10.3389/fmed.2021.777861.
- Kshirsagar RP, Kulkarni AA, Chouthi RS, et al. *RSC Adv* 2020;10(3): 1733-1756. doi: 10.1039/c9ra08706k.
- Basu D, Huggins LA, Scerbo D, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38(9): 2207-2216. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311339.
- Gürkan E. *Eur J Ther* 2020;26(1): 76-80. doi: 10.5152/EurJTher.2020.19005.
- Bouter KEC, van Bommel EJM, Jansen H, et al. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(6): 988-996. doi: 10.1111/dom.13990.
- Rau M, Thiele K, Korbinian Hartmann NU, et al. *Atherosclerosis* 2021;330: 8-13. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.915.
- Yaribeygi H, Maleki M, Butler AE, et al. *EXCLI J* 2023; 22: 53-66. doi: 10.17179/excli2022-5482.
- Elfawy HA, Das B. *Life Sci* 2019;218: 165-184. doi: 10.1016/j.lfs.2018.12.029.
- Yaribeygi H, Atkin SL, Sahebkar A. *J Cell Physiol* 2019; 234(2): 1300-1312. doi: 10.1002/jcp.27164.
- Pinti MV, Fink GK, Hathaway QA, et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2019;316(2): E268-E285. doi: 10.1152/ajpendo.00314.2018.
- Kusminski CM, Ghaben AL, Morley TS, et al. *Diabetes* 2020;69(3): 313-330. doi: 10.2337/db19-0327.

20. Mone P, Varzideh F, Jankauskas SS, et al. *Hypertension* 2022;79(8): 1633-1643. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19586.
21. Li C, Zhang J, Xue M, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1): 15. doi: 10.1186/s12933-019-0816-2.
22. Llorens-Cebrià C, Molina-Van den Bosch M, Vergara A, et al. *Biomolecules* 2022;12(1): 143. doi: 10.3390/biom12010143.
23. Yarıbeygi H, Atkin SL, Butler AE, et al. *J Cell Physiol* 2019;234: 3231-3237.
24. Groenen AG, Halmos B, Tall AR, et al. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2021;56(4): 426-439. doi: 10.1080/10409238.2021.1925217.
25. Osataphan S, Macchi C, Singhal G, et al. *JCI Insight* 2019;4(5): e123130. doi: 10.1172/jci.insight.123130.
26. Fadini GP, Bonora BM, Zatti G, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1): 42. doi: 10.1186/s12933-017-0529-3.
27. Calapkulu M, Cander S, Gul OO, et al. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13(2): 1031-1034. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.016.
28. Ejiri K, Miyoshi T, Kihara H, et al. *Sci Rep* 2022;12(1): 15449. doi: 10.1038/s41598-022-19371-6.
29. Cha SA, Park YM, Yun JS, et al. *Lipids Health Dis* 2017;16(1): 58. doi: 10.1186/s12944-017-0443-4.
30. Briand F, Mayoux E, Brousseau E, et al. *Diabetes* 2016;65(7): 2032-2038. doi: 10.2337/db16-0049.
31. Fan J, Liu Y, Yin S, et al. *Nutr Metab (Lond)* 2019;16: 7. doi: 10.1186/s12986-019-0334-y.
32. Szekeres Z, Toth K, Szabados E. *Metabolites* 2021;11(2): 87. doi: 10.3390/metabo11020087.
33. Tron'ko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, et al. Молекулярні механізми патогенезу цукрового діабету та його ускладнен', *Kyiv*, 2018, 264 p.
34. Ding M, Rexrode KM. *Metabolites* 2020;10(4): 163. doi: 10.3390/metabo10040163.
35. Kamijo Y, Ishii H, Yamamoto T, et al. *Clin Med Insights Endocrinol Diab* 2019;12: 1179551419866811. doi: 10.1177/1179551419866811.
36. Sokolova LK, Bel'china YUB, Cherv'yakova SA, et al. *Endokrynolohiya* 2021;26(3): 263-270. doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.263.
37. Pushkarev VV, Sokolova LK, Cherv'yakova SA, et al. *Cytol Genet* 2021;55(6): 519-523. doi: 10.3103/S0095452721060116.
38. Premji R, Nysten ES, Naser N, et al. *Metab Syndr Relat Disord* 2022;20(6): 321-328. doi: 10.1089/met.2022.0004.
39. Ozcelik S, Celik M, Vural A, et al. *North Clin Istanb* 2019;7(2): 167-173. doi: 10.14744/nci.2019.22697.
40. Jojima T, Tomotsune T, Iijima T, et al. *Diabetol Metab Syndr* 2016;8: 45. doi: 10.1186/s13098-016-0169-x.
41. Lauritsen KM, Voigt JH, Pedersen SB, et al. *Endocr Connect* 2022;11(4): e210558. doi: 10.1530/EC-21-0558.
42. Day EA, Ford RJ, Lu JH, et al. *Biochem J* 2020;477(12): 2347-2361. doi: 10.1042/BCJ20200278.
43. Hawley SA, Ford RJ, Smith BK, et al. *Diabetes* 2016; 65(9): 2784-2794. doi: 10.2337/db16-0058.
44. Wallenius K, Kroon T, Hagstedt T, et al. *J Lipid Res* 2022;63(3): 100176. doi: 10.1016/j.jlr.2022.100176.
45. Shyr ZA, Yan Z, Ustione A, et al. *PLoS One* 2022;17(2): e0258054. doi: 10.1371/journal.pone.0258054.
46. Xing YJ, Liu BH, Wan SJ, et al. *Front Pharmacol* 2021; 12: 708177. doi: 10.3389/fphar.2021.708177.
47. Oshima H, Miki T, Kuno A, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2019;368(3): 524-534. doi: 10.1124/jpet.118.253666.
48. Maurea N, Quagliariello V, Bonelli A, et al. *Ann Oncol* 2020;31(4): S1034-S1051. doi: 10.1016/j.anon.c.2020.08.1361.
49. Li W, Xu X, Dong D, et al. *Free Radic Biol Med* 2021;162: 542-554. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.11.011.
50. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13: 161-174. doi: 10.2147/DMSO.S233538.
51. Malone JJ, Hansen BC. *Pediatr Diabetes* 2019;20(1): 5-9. doi: 10.1111/pedi.12787.
52. Shahwan MJ, Jairoun AA, Farajallah A, et al. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13(4): 2387-2392. doi: 10.1016/j.dsx.2019.06.009.
53. Chen MB, Wang H, Cui WY. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(6): e24593. doi: 10.1097/MD.00000000000024593.
54. Filippatos T, Tsimihodimos V, Pappa E, et al. *Curr Vasc Pharmacol* 2017;15(6): 566-575. doi: 10.2174/1570161115666170201105425.
55. Filippas-Ntekouan S, Tsimihodimos V, Filippatos T, et al. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14(11): 1113-1121. doi: 10.1080/17425255.2018.1541348.
56. Xu L, Nagata N, Nagashimada M, et al. *EBio Medicine* 2017;20: 137-149. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.05.028.
57. Scheen AJ. *Diabetes Metab* 2019;45(3): 213-223. doi: 10.1016/j.diabet.2019.01.008.
58. Androutsakos T, Nasiri-Ansari N, Bakasis AD, et al. *Int J Mol Sci* 2022;23(6): 3107. doi: 10.3390/ijms23063107.
59. Xu L, Nagata N, Chen G, et al. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019;7(1): e000783. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000783.
60. Nasiri-Ansari N, Nikolopoulou C, Papoutsis K, et al. *Int J Mol Sci* 2021;22(2): 818. doi: 10.3390/ijms22020818.
61. Dwinata M, Putera DD, Hasan I, et al. *Clin Exp Hepatol* 2020;6(4): 339-346. doi: 10.5114/ceh.2020.102173.
62. Roden M, Shulman GI. *Nature* 2019;576(7785): 51-60. doi: 10.1038/s41586-019-1797-8.
63. Radlinger B, Röss C, Folie S, et al. *Diabetologia* 2023; 66(4): 754-767. doi: 10.1007/s00125-022-05851-x.

64. Gaborit B, Ancel P, Abdullah AE, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20(1): 57. doi: 10.1186/s12933-021-01237-2.
65. Yaribeygi H, Maleki M, Butler AE, et al. *Eur J Pharm Sci* 2023;180: 106322. doi: 10.1016/j.ejps.2022.106322.
66. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, et al. *Diabetes Care* 2020;43(2): 298-305. doi: 10.2337/dc19-0641.
67. Zhao Y, Tran M, Wang L, et al. *Hepatol Commun* 2020; 4(4): 504-517. doi: 10.1002/hep4.1484.
68. Zhang M, Zhao Y, Li Z, Wang C. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;495(1): 582-586. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.11.054.
69. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, et al. *Mezhdunar Endokrinol Zhurn* 2017;13(7): 486-498. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115747.
70. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, et al. *Probl Endokryn Patolohiyi* 2017;(2): 64-76. doi: 10.21856/j-PEP.2017.2.10.
71. Xu J, Hirai T, Koya D, Kitada M. *J Clin Med* 2021;11(1): 137. doi: 10.3390/jcm11010137.
72. Aboonabi A, Meyer RR, Singh I. *J Hum Hypertens* 2019; 33(12): 844-855. doi: 10.1038/s41371-019-0273-0.
73. Xu J, Kitada M, Ogura Y, et al. *Cells* 2021;10(6): 1457. doi: 10.3390/cells10061457.
74. Ganbaatar B, Fukuda D, Shinohara M, et al. *Eur J Pharmacol* 2020;875: 173040. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173040.
75. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. *Diabetologia* 2018;61(3): 722-726. doi: 10.1007/s00125-017-4509-7.
76. Sayour AA, Korkmaz-Icöz S, Loganathan S, et al. *J Transl Med* 2019;17(1): 127. doi: 10.1186/s12967-019-1881-8.
77. Uthman L, Homayr A, Juni RP, et al. *Cell Physiol Biochem* 2019;53(5): 865-886. doi: 10.33594/000000178.
78. Park SH, Belcastro E, Hasan H, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20(1): 65. doi: 10.1186/s12933-021-01252-3.
79. Rahadian A, Fukuda D, Salim HM, et al. *J Atheroscler Thromb* 2020;27(11): 1141-1151. doi: 10.5551/jat.52100.
80. El-Daly M, Pulakazhi Venu VK, Saifeddine M, et al. *Vascul Pharmacol* 2018;109: 56-71. doi: 10.1016/j.vph.2018.06.006.
81. Gaspari T, Spizzo I, Liu H, et al. *Diab Vasc Dis Res* 2018;15(1): 64-73. doi: 10.1177/1479164117733626.
82. Mancini SJ, Boyd D, Katwan OJ, et al. *Sci Rep* 2018; 8(1): 5276. doi: 10.1038/s41598-018-23420-4.
83. Satish M, Agrawal DK. *Transl Res* 2020;215: 75-85. doi: 10.1016/j.trsl.2019.08.003.
84. Kim SR, Lee SG, Kim SH, et al. *Nat Commun* 2020; 11(1): 2127. doi: 10.1038/s41467-020-15983-6.
85. Sukhanov S, Higashi Y, Yoshida T, et al. *Cell Signal* 2021;77: 109825. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109825.
86. Jaikumkao K, Promsan S, Thongnak L, et al. *J Cell Physiol* 2021;236(9): 6424-6440. doi: 10.1002/jcp.30316.
87. Ren C, Sun K, Zhang Y, et al. *Front Pharmacol* 2021;12: 664181. doi: 10.3389/fphar.2021.664181.

**ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ НЗКТГ-2 НА ФУНКЦІЮ МІТОХОНДРІЙ,
МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ І АТЕРОГЕНЕЗ
У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ
(огляд літератури та власні дані)**

**Соколова Л. К., Пушкарьов В. М., Ковзун О. І., Левчук Н. І.,
Пушкарьов В. В., Соколова А. М., Фурманова О. В., Тронько М. Д.**

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України»,
м. Київ, Україна
liubov_sokolova@ukr.net*

При діабеті значно змінюється метаболізм, склад та співвідношення ліпідів. Вони вважаються основними метаболічними субстратами, які накопичують і продукують енергію, необхідну для клітини. Однак їх нормальний метаболізм змінюється в діабетичному середовищі і може сприяти розвитку залежних від дисліпідемії ускладнень, таких як серцево-судинні захворювання. Тому нормалізація ліпідного обміну при діабеті важлива для зниження рівня шкідливих побічних продуктів і для запобігання пошкодження клітин та ускладнень діабету, спричинених дисліпідемією. Одержані численні дані, які свідчать про те, що інгібітори натрій-залежних котранспортерів глюкози 2-го типу (iNЗКТГ-2, iSGLT2) впливають на вміст ліпідів у крові. Результати клінічного дослідження продемонстрували, що у хворих на ЦД 2 типу iSGLT2 спричиняли підвищення рівня ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та зниження рівня тригліцеридів. Інгібітори SGLT2 мають значний вплив на ліполіз і ліпогенез. Доведений вплив iSGLT2 на гомеостаз холестерину, на поглинання та утилізацію жирних кислот (β -окислення), на перекисне окислення ліпідів, на поглинання і транспортування ліпідів, на ожиріння, накопичення жиру у печінці та інших тканинах. iSGLT2 ефективно індукують втрату ваги у пацієнтів із ЦД 2 типу. Тому хворим на цукровий діабет із неконтрольованою вагою слід розглянути можливість прийому інгібіторів SGLT. iSGLT2 можуть модулювати та нормалізувати функцію мітохондрій, гальмуючи надпродукцію ROS і зменшуючи мітохондріальний окислювальний стрес. Таким чином, інгібітори SGLT2 здатні впливати на рівень показників ліпідного обміну, функцію мітохондрій, запальні процеси, окисний стрес, функцію ендотелію та аутофагію, що призводить до зниження ризику серйозних серцево-судинних ускладнень та кількості госпіталізацій з приводу серцевої недостатності. Проте, механізми впливу вищезазначених сполук на показники ліпідного обміну та інші біохімічні процеси потребують подальшого досконального вивчення.

Ключові слова: інгібітори SGLT2, цукровий діабет 2 типу, ліпіди, мітохондрії, атеросклероз, огляд.

**EFFECT OF SGLT2 INHIBITORS ON MITOCHONDRIAL FUNCTION,
LIPID METABOLISM AND ATHEROGENESIS
IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES
(literature review and own data)**

**L. K. Sokolova, V. M. Pushkarev, O. I. Kovzun, N. I. Levchuk,
V. V. Pushkarev, A. M. Sokolova, O.V. Furmanova, M. D. Tronko**

*SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»,
Kyiv, Ukraine
liubov_sokolova@ukr.net*

With diabetes, the metabolism, composition and ratio of lipids changes significantly. They are considered to be the main metabolic substrates that accumulate and produce energy necessary for the cell. However, their normal metabolism is altered in the diabetic environment and may contribute to the development of dyslipidemia-dependent complications such as cardiovascular diseases. Therefore, normalization of lipid metabolism in diabetes is important to reduce the level of harmful byproducts, and to prevent cell damage and diabetic complications caused by dyslipidemia. There is a large body of evidence that sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors affect blood lipids. The results of clinical studies showed that in patients with type 2 diabetes, iSGLT2 caused an increase in LDL-C and HDL-C levels, and a decrease in triglycerides. SGLT2 inhibitors have a significant effect on lipolysis and lipogenesis. The impact of iSGLT2 on cholesterol homeostasis, absorption and utilization of fatty acids (β -oxidation), lipid peroxidation, absorption and transport of lipids, obesity, accumulation of fat in the liver and other tissues has been proven. iSGLT2 effectively induce weight loss in patients with type 2 diabetes. Therefore, SGLT inhibitors should be considered in diabetic patients with uncontrolled weight. iSGLT2 can modulate and normalize mitochondrial function by inhibiting ROS overproduction and reducing mitochondrial oxidative stress. Thus, SGLT2 inhibitors can affect the level of indicators of lipid metabolism, mitochondrial function, inflammatory processes, oxidative stress, endothelial function and autophagy, which leads to the reduction of the serious cardiovascular complications risk and the number of hospitalizations due to heart failure. However, the mechanisms of impact of the above-mentioned compounds on indicators of lipid metabolism and other biochemical processes require further thorough study.

Key words: SGLT2 inhibitors, type 2 diabetes, lipids, mitochondria, atherosclerosis, review.