УДК 616.379-008.64:616-008.9.397:615.252.349.7
DOI: 10.37621/JNAMSU-2023-1-2-1
«Журнал НАМН України» | 2023 | т. 29 | № 1-2 | С. 5-21

ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ НАТРІЙ-ЗАЛЕЖНОГО КОТРАНСПОРТЕРА ГЛЮКОЗИ 2-ГО ТИПУ НА МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ (огляд літератури)

Н. І. Левчук, О. І. Ковзун, В. М. Пушкарьов, М. Д. Тронько

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна

Резюме. При цукровому діабеті (ЦД) 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 й ЦД може сприяти розвитку залежних від дисліпідемії ускладнень, таких як серцево-судинні та ниркові захворювання. Тому нормалізація ліпідного обміну при ЦД важлива для зниження рівня шкідливих побічних продуктів, і для запобігання пошкодження клітин та ускладнень ЦД, спричинених дисліпідемією. Одержані численні дані, які свідчать про те, що інгібітори натрій-глюкозних котранспортерів 2-го типу чинять дію не лише на рівень глюкози, але й на вміст ліпідів у крові. Результати клінічного дослідження продемонстрували, що у хворих на ЦД 2-го типу (ЦД2) канагліфлозин, дапгліфлозин, емпагліфлозин спричиняли підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності, холестерину ліпопротеїнів високої щільності та зниження рівня тригліцеридів та загального холестерину. Інгібітори натрій-глюкозних котранспортерів 2-го типу мають значний вплив на ліполіз і ліпогенез. Доведений влив інгібіторів натрій-глюкозних котранспортерів 2-го типу на гомеостаз холестерину, на поглинання та утилізацію жирних кислот, на перекисне окислення ліпідів, на поглинання і транспортування ліпідів, на ожиріння, накопичення жиру у печінці та інших тканинах. Інгібітори натрій-глюкозних котранспортери 2-го типу ефективно індукують втрату ваги у пацієнтів із ЦД2. Тому хворим на ЦД із неконтрольованою вагою слід розглянути можливість приймання інгібіторів натрій-глюкозних котранспортерів 2-го типу. Таким чином, інгібітори натрій-глюкозних котранспортерів 2-го типу здатні впливати на рівень показників ліпідного обміну. У переважній більшості робіт зміни їх вмісту пов’язані зі зниженням ризику серйозних серцево-судинних ускладнень та кількості госпіталізацій з приводу серцевої недостатності. Проте, механізми впливу вищезазначених сполук на показники ліпідного обміну, потребують подальшого досконального вивчення.

Ключові слова: інгібітори натрій-глюкозних котранспортерів 2-го типу, цукровий діабет 2-го типу, метаболізм ліпідів, холестерин ліпопротеїнів низької щільності, холестерин ліпопротеїнів високої щільності, тригліцериди, перекисне окислення ліпідів.

Відомості про авторів

Левчук Наталія Іванівна – к. б. н., ст. наук. співроб., провідний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», *ORCID: 0000-0003-0482-5176;*

Ковзун Олена Ігорівна – д. б. н., проф., член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукових питань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», *ORCID: 0000-0001-8164-7671;*

Пушкарьов Володимир Михайлович – д. б. н., ст. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», *ORCID: 0000-0003-0347-7771;*

Тронько Микола Дмитрович – д. м. н., проф., академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», *ORCID: 0000-0001-7421-0981.*

Для цитування: *Левчук НІ, Ковзун ОІ, Пушкарьов ВМ, Тронько МД. Вплив інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу на метаболізм ліпідів у хворих на цукровий діабет (огляд літератури). Журнал Національної академії медичних наук України. 2023;29(1-2);5-21. DOI: 10.37621/JNAMSU-2023-1-2-1.*

Стаття надійшла до редакції 03.04.2023 року
Направлена на рецензування 06.04.2023 року
Прийнята до публікації 07.04.2023 року

EFFECT OF SODIUM-DEPENDENT GLUCOSE COTRANSPORTER TYPE 2 INHIBITORS ON LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS (literature review)

Nataliia I. Levchuk, Olena I. Kovzun, Volodymyr M. Pushkarev, Mykola D. Tronko

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine

Resume. With diabetes, the metabolism, composition and ratio of lipids changes significantly. Lipids are important biological molecules that play an essential structural and physiological role in the homeostasis of the body. They are considered the main metabolic substrates that accumulate and produce a large amount of energy necessary for cellular activity. However, their normal metabolism is altered in the diabetic environment and diabetes may contribute to the development of dyslipidemia-dependent complications such as cardiovascular and renal disease. Therefore, normalization of lipid metabolism in diabetes is important to reduce the level of detrimental byproducts, and to prevent cell damage and diabetic complications caused by dyslipidemia. Numerous data have been obtained, which indicate that inhibitors of sodium-glucose cotransporters of the 2nd type have an effect not only on the level of glucose, but also on the content of lipids in the blood. The results of a clinical study demonstrated that canagliflozin, dapgliflozin, empagliflozin increased the level of low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and decreased the level of triglycerides and total cholesterol in patients with type 2 diabetes mellitus. Inhibitors of sodium-glucose cotransporters of the 2nd type have a significant effect on lipolysis and lipogenesis. The proven influence of inhibitors of sodium-glucose cotransporters of the 2nd type on cholesterol homeostasis, on the absorption and utilization of fatty acids, on lipid peroxidation, on the absorption and transport of lipids, on obesity, on the accumulation of fat in the liver and other tissues. Inhibitors of sodium-glucose cotransporters of the 2nd type effectively induce weight loss in patients with type 2 diabetes. Therefore, diabetes patients with uncontrolled weight should consider taking inhibitors of sodium-glucose cotransporters of the

2nd type. Thus, inhibitors of sodium-glucose cotransporters of the 2nd type can affect the level of lipid metabolism indicators. In the vast majority of works, changes in their content are associated with a reduction in the risk of serious cardiovascular complications and the number of hospitalizations due to heart failure. However, the mechanisms of influence of the above-mentioned compounds on indicators of lipid metabolism require further thorough study.
Key words: inhibitors of sodium-glucose cotransporters of the 2 type, type 2 diabetes, lipid metabolism, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, lipid peroxidation.

Information about authors

Nataliia I. Levchuk – Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Leading Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology of the SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», *ORCID: 0000-0003-0482-5176;*

Olena I. Kovzun – Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs of the SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», *ORCID: 0000-0001-8164-7671;*

Volodymyr M. Pushkarev – Dr. Sci (Biology), Senior Scientist, Chief Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology of the SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», *ORCID: 0000-0003-0347-7771;*

Mykola D. Tronko – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Academician of the NAMS of Ukraine, Cor. Member of the NAS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», *ORCID: 0000-0001-7421-0981.*

For citation: *Levchuk NI, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. Effect of sodium-dependent glucose cotransporter type 2 inhibitors on lipid metabolism in patients with diabetes mellitus (literature review). Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2023;29(1-2):5-21. DOI: 10.37621/JNAMSU-2023-1-2-1.*

The article was received 03.04.2023
For review, 06.04.2023
Accepted for publication 07.04.2023

Nataliia I. Levchuk
ORCID: 0000-0003-0482-5176
levnataly@meta.ua

В останні роки все більшої актуальності набуває проблема профілактики та лікування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу (ЦД2) у зв’язку зі стрімким зростанням виявлення нових випадків захворювання у всьому світі. Це хронічна ендокринна патологія, що призводить до порушення вуглеводного обміну, спричинена інсулінорезистентністю та відносною інсуліновою недостатністю. Найчастіше вона розвивається поступово та характеризується малосимптомним або безсимптомним перебігом. Значне її поширення зумовлено зниженням фізичної активності, вживанням висококалорійних продуктів і легкозасвоюваних вуглеводів, надмірною вагою та ожирінням, несприятливою спадковістю, віковими змінами, зростанням чисельності стресових ситуацій тощо [1]. 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 й ЦД може сприяти розвитку залежних від дисліпідемії ускладнень (наприклад, серцево-судинні та ниркові захворювання) [2]. Тому нормалізація ліпідного обміну при ЦД важлива для зниження рівня шкідливих побічних продуктів, і для запобігання пошкодження клітин та ускладнень ЦД, спричинених дисліпідемією [3-5].

Метою лікування ЦД2 є досягнення стабільної компенсації порушень вуглеводного обміну. Пероральні гіпоглікемічні препарати є засобами лікування більшості хворих на ЦД. Проте, не зважаючи на широкий їх вибір, далеко не завжди вдається досягти позитивних результатів при лікуванні захворювання. Це стало головною причиною, що постійно спонукає науковців до активного пошуку і створення більш ефективних сполук, що сприятимуть поліпшенню терапевтичних результатів, прогнозу та якості життя пацієнта.

Нині серед новітніх досягнень у галузі фармакології, для забезпечення належного глікемічного контролю у хворих на ЦД, певний інтерес становлять сполуки, які належать до нового класу цукрознижувальних препаратів, що блокують у нирках зворотну реабсорбцію глюкози у кров – інгібітори натрій-глюкозних котранспортерів 2-го типу (inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2, iSGLT2) [6-7]. Його представниками є дапагліфлозин, канагліфлозин, емпагліфлозин, іпрагліфлозин, тофогліфлозин, лусеогліфлозин, ертугліфлозин, сергліфлозин і сотагліфлозин. Остання з перерахованих сполук є подвійним iSGLT1 і SGLT2 [7]. На *рис. 1* представлено їх хімічну структуру та назву.

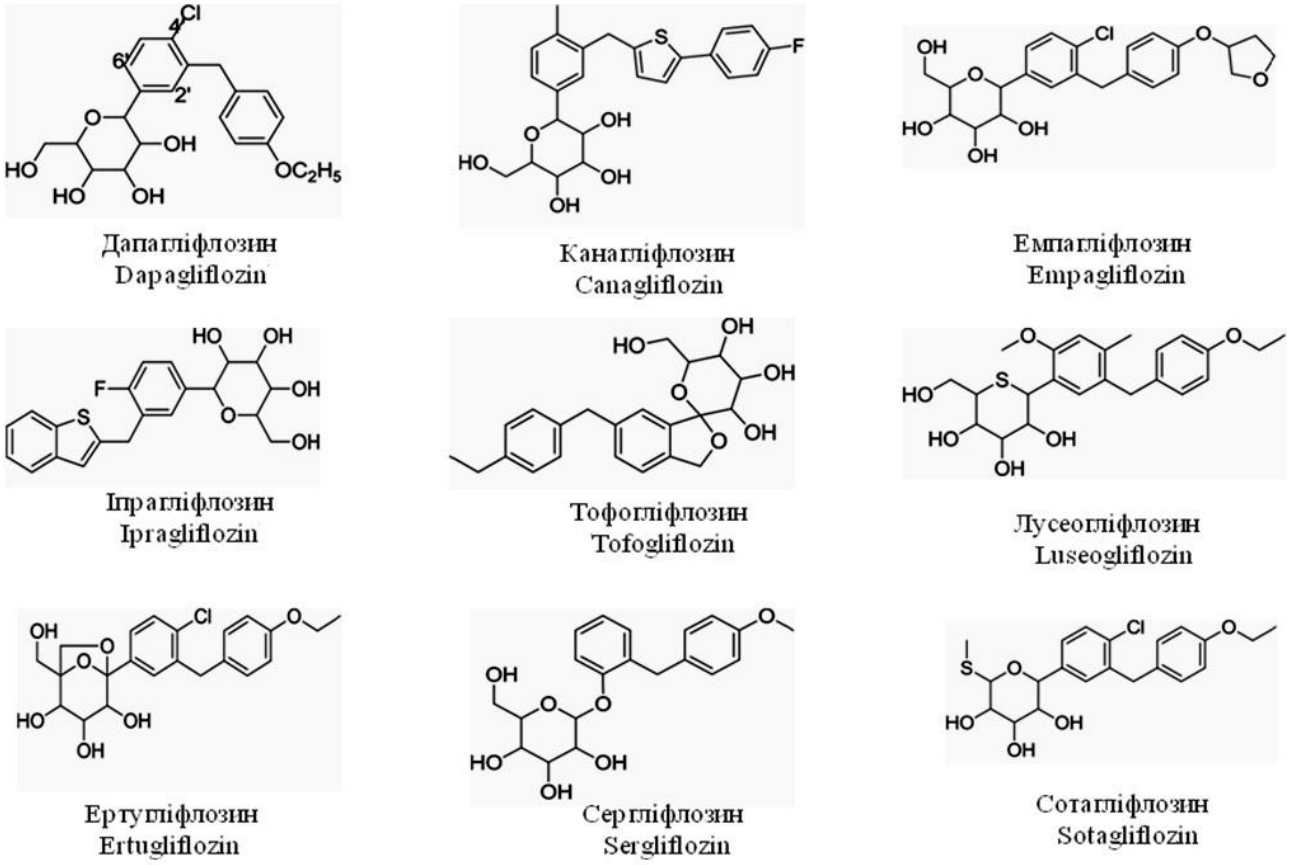

Рис. 1 / Fig. 1. Представники класу інгібіторів SGLT [7] / Representatives of the class of SGLT inhibitors [7].

Як відомо, хронічна гіперглікемія є чинником ризику розвитку макросудинних ускладнень. Тому сучасна тактика лікування ЦД2 має бути спрямована не лише на

нормалізацію рівня глюкози у крові, але й на профілактику атеросклерозу і розвитку серцево-судинних захворювань, які є основною причиною ранньої інвалідизації та передчасної смерті хворих. Клінічні та експериментальні дослідження, проведені останнім часом, продемонстрували, що iSGLT2, крім участі у регуляції вуглеводного обміну, також здатні впливати на метаболізм ліпідів і проявляти кардіопротекторні властивості у хворих на ЦД2 [8-13].

Метою написання даного огляду було проаналізувати та узагальнити дані літератури щодо впливу iSGLT2 на метаболізм ліпідів та можливі біохімічні та молекулярні механізми, які обумовлюють ці зміни.

Вплив iSGLT2 на рівень показників ліпідного спектру крові

Для виявлення порушення стану ліпідного обміну в організмі визначають вміст у сироватці крові ліпідні фракції: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопоротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопоротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопоротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), тригліцериди (ТГ) та розраховують коефіцієнт атерогенності – показник, який відображає ступінь ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

Холестерин (ХС) – це сполука ліпідної природи, яка використовується для побудови біомембран, синтезу стероїдних гормонів і жовчних кислот. Порушення між процесами синтезу та виведенням ХС з організму призводить до надмірного його накопичення та відкладення у вигляді атеросклеротичних бляшок на стінках судин. Основною транспортною формою ХС є ЛПНЩ. Вважається, що ХС ЛПНЩ більш корелюють з ризиком атеросклерозу, ніж ЗХС, оскільки саме ця фракція забезпечує надходження ХС до судин і органів. В той час, як ХС ЛПВЩ здійснюють перенесення надлишкового ХС з крові в печінку для подальшого перетворення та виведення з організму. Тому у медичній літературі досить часто можна зустріти іншу назву термінам ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ – «хороший» і «поганий» ХС. Іншим не менш важливим показником для оцінки ризику розвитку серцево-судинних захворювань є ТГ. Це складні ефіри гліцерину та жирних кислот, які виконують структурну функцію та слугують потенційним джерелом енергії. Транспортуються головним чином хіломікронами та ХС ЛПНЩ. З даних літератури відомо, що у переважній більшості хворих на ЦД2 спостерігається підвищення рівня ТГ, ХС ЛПНЩ і зниження рівня ХС ЛПВЩ [14-15]. Цей тип порушення ліпідного обміну отримав назву атерогенної дисліпідемії.

Останнім часом зустрічаються публікації, які свідчать про те, що iSGLT2 чинять дію не лише на рівень глюкози, але й на вміст ліпідів у крові. Результати клінічного дослідження продемонстрували, що у хворих на ЦД2 канагліфлозин, дапгліфлозин, емпагліфлозин спричиняли підвищення рівня ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та зниження рівня ТГ [16]. Виявлення цього факту викликало занепокоєння серед лікарів щодо можливості використання препаратів цього класу, які, ймовірно, зможуть призвести до збільшення частоти серцево-судинних ускладнень. Проте, отримані нові клінічні дані дали можливість з'ясувати, що попри підвищення рівня ХС ЛПНЩ у плазмі крові хворих, лікування емпігліфлозином, канагліфлозином або дапагліфлозином супроводжувалося зниженням смертності від серцево-судинних захворювань або госпіталізації з приводу серцевої недостатності [17-19].

З метою вивчення механізмів, які обумовлюють зміни циркулюючих ліпопротеїнів при застосуванні iSGLT2 у хворих на ЦД2, було проведено експериментальне дослідження *in vivo* на діабетичних трансгених мишах CETP-ApoB100. Результати роботи показали, що підвищення рівня ХС ЛПНЩ у плазмі крові тварин, які отримували канагліфлозин, є наслідком зниженням їх кліренсу та посилення ліполізу ліпопротеїнів, багатих на ТГ [10]. За даними іншого дослідження, емпагліфлозин, 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 кишківнику. Таким чином, всі ці зміни досліджуваних показників у сукупності призводили до помірного підвищення рівня ХС ЛПНЩ у плазмі крові гризунів [20].

Аналіз даних сучасної наукової літератури продемонстрував, що особлива увага у розвитку і прогресуванні атеросклерозу та серцево-судинних захворювань приділяється розмірам частинок класу ЛПНЩ. Розрізняють великі плавучі (lb ЛПНЩ), проміжні та малі щільні ЛПНЩ (sd ЛПНЩ). Виявлено, що останні з перелічених частинок володіють високим атерогенним потенціалом внаслідок підвищеної сприйнятливості до окислення, високої проникності у ендотелій і зниження спорідненості до печінкових рецепторів ЛПНЩ [21]. У роботі Hayashi T. та співавторів було показано, що у пацієнтів із ЦД2, які отримували дапагліфлозин у дозі 5 мг/добу після 12 тижнів терапії, спостерігали зниження рівня sd ЛПНЩ і підвищення рівня lb ЛПНЩ [8]. Отже, виявлені зміни співвідношення частинок різних за розміром та молекулярною масою, які належать до ХС ЛПНЩ, на тлі приймання дапагліфлозину, можуть свідчити про зниження негативного впливу цієї ліпідної фракції на процес утворення атеросклеротичних бляшок. Проте є дані, які вказують на те, що першочергова роль у розвитку атеросклерозу належить запальному процесу [22-24]. Так, у дослідженнях Nakatsu Y. та ін. на мишах NA/STZ-ApoE KO, яких використовували гіперглікемічну та гіперліпідемічну модель гризунів, вивчали вплив люзеогліфлозину на механізми розвитку атеросклерозу. Результати роботи виявили, що короткочасне лікування мишей ApoE KO люзеогліфлозином впродовж 7 діб призводило до нормалізації підвищеногрівня експресії генів, пов'язаних із розвитком запаленням – F4/80, чинник некрозу пухлин α (tumour necrosis factor α, TNFα), інтерлейкін-1β (interleukin-1β, IL-1β), інтерлейкін-6 (interleukin-6, IL-6), молекула міжклітинної адгезії 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1), молекула адгезії тромбоцитів та ендотеліальних клітин-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1), матриксна металопептидаза 2 (matrix metallopeptidase 2, MMP2) і матриксна металопептидаза 9 (matrix metallopeptidase 9, MMP9), порівняно з такою ж групою мишей, які не отримували лікування. При цьому, рівень експресії генів, пов'язаних з ліпідним обміном, не змінювався на тлі застосування досліджуваної сполуки. Довготривале (шестимісячне) лікування люзеогліфлозином, помітно послаблювало прогресування атеросклерозу, не впливаючи на рівень показників ліпідного обміну крові – ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та ТГ. Автори висловили припущення, що антиатеросклеротичний ефект цього інгібітора пов’язаний з пригніченням запалення в аорті, а не гіперліпідемією [22].

Також у літературі зустрічаються поодинокі дані, які вказують на те, що iSGLT2, крім впливу на підвищення рівня ХС ЛПНЩ, також здатні призводити до їх зниження. Аналогічний ефект їх дії було виявлено відповідно до вмісту ЗХС та ТГ [25].

При аналізі даних літератури щодо змін рівня ХС ЛПВЩ у хворих на ЦД2, які отримували iSGLT2, встановлено, що у переважній більшості випадків спостерігається зростання їх рівня [16, 26]. Для з’ясування можливого механізму підвищення ХС ЛПВЩ у хворих, які отримували лікування, було проведено дослідження щодо визначення рівня плазмових маркерів всмоктування (кампестеролу та ситостеролу) та синтезу холестерину (латостеролу). Паралельно з цим оцінювали зв’язок між змінами рівня маркерів і ліпідів у крові хворих. Було з’ясовано, що лікування хворих емпагліфлозином, призводило до підвищення у плазмі крові рівня кампестеролу порівняно з контрольною групою пацієнтів. При цьому, слід зазначити, що його вміст позитивно корелював зі змінами рівня ХС ЛПВЩ. На відміну від кампестеролу, рівень латостеролу не змінювався. Проте у пацієнтів, які не приймали статини, відмічено зниження цього показника. За іншими даними, терапія дапагліфлозином у дозі 10 мг впродовж 12 тижнів у хворих на ЦД2 не виявляла значного впливу на рівень ХС ЛПВЩ та їх субфракції, активність ферментів, які опосередковують антиоксидантні властивості ХС ЛПВЩ – параоксоназа-1 (paraoxonase-1, PON) і арилестераза

(arylesterase, ARE) і метаболізм холестерину (білок, відповідальний за перенесення холестерилового ефіру, cholesteryl ester transfer protein, CETP), попри покращення рівня глікемії та зниження маси тіла [27].

Також є дані, які свідчать про відсутність змін показників ліпідного профілю у хворих на ЦД2, на тлі прийому iSGLT2, незалежно від застосованої дози, тривалості або хімічної структури досліджуваної сполуки [27-28].

Вплив iSGLT2 на біогенез ліпідів

Ліпогенез і ліполіз є двома ключовими детермінантами ліпідного гомеостазу, які визначають кількість загальної маси жиру в організмі і є висококонтрольованими метаболічними процесами. Ліпогенез — це метаболічний процес, у якому вільні жирні кислоти (free fatty acid, FFA) і ТГ синтезуються з різних субстратів (наприклад, вуглеводів, ацетилкоензиму А (acetyl-CoA, КоА) і гліцерину) у мітохондріях і гладкому ендоплазматичному ретикулумі. Цей процес в основному відбувається в печінці і, певною мірою, в жировій тканині [5].

iSGLT2 мають значний вплив на ліполіз і ліпогенез. Показано, що емпагліфлозин знижує ліпогенез *de novo* у діабетичних мишей. Виявили, що 3 тижні терапії емпагліфлозином пригнічують розвиток жирової дистрофії печінки шляхом зниження регуляції синтази жирних кислот (fatty acid synthase, FAS) і ацетил-КоА-карбоксилази (acetyl-CoA carboxylase, ACC) і зниження ліпогенезу в гепатоцитах діабетичних мишей [29]. Нещодавно було виявлено, що 4 тижні терапії емпагліфлозином збільшували кількість циркулюючих FFA та індукували ліполіз у пацієнтів із ЦД2. Припустили, що емпагліфлозин здійснював цей ефект, швидше за все, через зниження регуляції регулятор метаболізму ліпідів адипоцитів – DFFA-подібний ефектор C, що викликає загибель клітин, (cell death inducing DFFA like effector C, CIDEC) і ключовий регулятор ліполізу та енергетичного гомеостазу – фосфодіестераза 3B (phosphodiesterase 3B, PDE3B) [30]. Крім того, повідомляється, що лікування канагліфлозином покращувало ліпогенез у мишей без діабету шляхом зниження рівнів експресії генів, залучених до ліпогенезу *de novo*, таких як важливий фактор транскрипції в ліпогенезі *de novo* – білок, що зв'язує елемент вуглеводної відповіді (carbohydrate response element-binding protein-β, Chrebp-β), ACC, FAS та ключовий фермент метаболізму FFA стеароїл-КоА-десатуразу-1 (stearoyl-CoA desaturase-1, Scd-1). Автори продемонстрували, що канагліфлозин індукує ліполіз у білій жировій тканині, ймовірно, через фактор росту фібробластів 21 (fibroblast growth factor, FGF21)-залежні механізми та перепрограмування ліполізу на рівні транскрипції [31].

Є дані, що канагліфлозин пригнічує синтез ліпідів у печінці та експресію ATP-цитрат-ліази, ацетил-КоА-карбоксилази, ключовий регулятор метаболізму FFA – стерин регуляторний елемент-зв'язуючий білок (sterol response element-binding protein 1c, SREBP-1c) і реакцію на стероли [32]. В іншому дослідженні канагліфлозин активував аденозинмонофосфат-активовану протеїнкіназу (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) шляхом інгібування комплексу I мітохондріального дихального ланцюга (mitochondrial respiratory chain, MRC), який, своєю чергою, фосфорилював і активував ACC і знижував ліпогенез у тканині печінки мишей [33].

Отже, iSGLT2 можуть стимулювати ліполіз і пригнічувати ліпогенез за кількома механізмами, активуючи ACC і FAS і знижуючи регуляцію Scd-1, PDE3B, SREBP-1c, CIDEC, Chrebp-β і активність комплексу 1 MRC.

Вплив iSGLT2 на гомеостаз холестерину

Як вже згадувалося, ХС є важливою ліпідною молекулою, яка відіграє ключову роль у синтезі стероїдів, гормонів і структурі клітинної мембрани. Його циркулюючий рівень сильно пов’язаний з ризиком утворення атеросклеротичних бляшок і серцево-судинних захворювань [34]. Тому нормалізація його рівня та підтримання нормального гомеостазу є

важливими для запобігання атерогенезу. Існують різні дані щодо впливу терапії iSGLT2 на метаболізм ХС, причому спостерігали й позитивні [31], і несприятливі ефекти [10], і відсутність суттєвих ефектів [27].

Є докази того, що терапія канагліфлозином або дапагліфлозином може знизити рівень ХС [31]. Наприклад, 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*) [31]. Повідомляли, що 6 місяців терапії дапагліфлозином знижували сироваткові рівні ХС ЛПНЩ і ТГ у хворих на ЦД2. Крім того, в іншому клінічному дослідженні 6-місячна терапія лузеогліфлозином знижували рівень ХС ЛПНЩ і підвищувала рівень ХС ЛПВЩ у пацієнтів з ЦД2 [35].

Проте деякі дані свідчать про те, що iSGLT2 підвищує рівень ХС ЛПНЩ і ЗХС [10]. Так, показано, що канагліфлозин підвищує циркулюючі рівні ТГ, ХС ЛПНЩ і ЗХС у мишей з діабетом, ймовірно, через підвищення активності ліпопротеїнліпази (lipoprotein lipase, LPL), зниження постпрандіальної ліпемії та швидшого виведення ЛПДНЩ із кровообігу [10]. Вони дійшли висновку, що інгібування SGLT2 корелює з посиленням ліполізу (активність LPL) і збільшенням субстрату для синтезу ХС [10]. Систематичний огляд і метааналіз показали, що iSGLT2 підвищують рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ та знижують рівні ТГ у пацієнтів із ЦД2. Інше клінічне випробування продемонструвало, що після 12 тижнів лікування високими дозами канагліфлозину рівень ХС ЛПВЩ у пацієнтів із ЦД2 підвищився, що позитивно впливає на серцево-судинну систему. Високі дози канагліфлозину і дапагліфлозину, підвищували рівень ХС ЛПВЩ та знижували рівень ТГ у пацієнтів з ЦД. Також виявили, що терапія iSGLT2 протягом 24 тижнів була пов’язана зі значним підвищенням ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ЦД2 [5, 36].

Деякі дані свідчать про відсутність значного покращення профілю ХС після терапії iSGLT2. Так, 12-тижневе лікування дапагліфлозином не мало суттєвого впливу на ХС ЛПВЩ, хоча і зменшувало виведення ХС з макрофагів [27]. Емпагліфлозин і лузеогліфлозин не мали істотного впливу на рівні ЗХС, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ у пацієнтів з ЦД2 [35]. Було показано, що лузеогліфлозин не впливав на малоновий діальдегід, ЛПНЩ і sd-ЛПНЩ [35]. Схоже, що iSGLT2 по-різному впливають на метаболізм ХС і можуть підвищувати, знижувати або взагалі не впливати на його рівень, а механізми, за допомогою яких виконується будь-яка з цих дій, досі невідомі [5].

Вплив iSGLT2 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. Недавнє 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 зі збільшенням кліренсу та потоку FFA шляхом β-окислення та вищими концентраціями ацетил-КоА [37]. У клінічному дослідженні емпагліфлозин не здійснював суттєвого впливу на поглинання FFA тканиною міокарда, але він зменшував поглинання глюкози міокардом у пацієнтів із ЦД2. Нещодавно надані більш переконливі докази, які показали, що дапагліфлозин посилює β-окислення FFA у бік збільшення виробництва кетонових тіл у людей із ЦД2 [5].

Показано, що 4 тижні терапії дапагліфлозином асоціювалися з підвищенням циркулюючих рівнів і посиленням окислення FFA у печінці та утворенням кетонових тіл у щурів. Хоча в деяких роботах повідомляли про відсутність суттєвого впливу цих препаратів на метаболізм ліпідів [38] або демонстрували зменшення окислення FFA у дієтах з високим вмістом жиру, запобігаючи подальшому пошкодженню тканин через високу утилізацію ліпідів, більшість досліджень показали, що iSGLT2 гальмує накопичення FFA в жировій тканині та спрямовує їх на окислення й утилізацію для забезпечення необхідної енергії при дефіциті доступних вуглеводів внаслідок глюкозурії [30]. Однак вплив цих препаратів на

ферменти, які беруть участь в окисленні FFA (ацил-КоА-дегідрогеназу, еноіл-КоА-гідратазу, гідроксіацил-КоА-дегідрогеназу та кетоацил-КоА-тіолазу) не було ретельно вивчено, що потребує подальших досліджень [5**].**

Вплив iSGLT2 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 (наприклад, F2-ізопростани, малоновий діальдегід (malonic dialdehyde, MDA), реактивні речовини тіобарбітурової кислоти (thiobarbituric acid reactive substances, TBARS) і 4-гідроксиноненал (4-hydroxynonenal, 4HNE).

Є лише обмежені дані щодо ролі iSGLT2 у ПОЛ [39]. Однак, оскільки для них властиві антиоксидантні ефекти, можна зробити висновок, що вони здатні зменшувати ПОЛ. У недавньому дослідженні дапагліфлозин зменшував окисні пошкодження в кардіоміоцитах мишей [39]. Ці автори показали, що дапагліфлозин знижує НАДФН-оксидаза(NADPH oxidase, NOX)-залежну продукцію активних форм кисню і рівні MDA в тканинах серця цих тварин [39]. В іншому дослідженні інгібування SGLT2 знижувало кількість метаболітів окислення ліпідів, 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 [40]. Виявили, що він запобігає окислювальному стресу та клітинній смерті, залежній від ПОЛ, шляхом підвищення в міокарді рівнів важливий білок для підтримки цілісності та функції мітохондрій – сіртуїн 3 (sirtuin 3, Sirt3) і супероксиддисмутази (superoxide dismutase, SOD) у міокарді діабетичних щурів [40]. Дапагліфлозин також продемонстрував кардіопротекторні ефекти через зменшення окисного пошкодження та кількості побічних продуктів ПОЛ у кардіоміоцитах [41].

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/або 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 ХС ЛПДНЩ. Нижчий рівень поглинання ліпідів з їжею пов’язаний зі 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 [42].

Кількість доказів того, що iSGLT2 можуть змінювати транспорт ліпідів обмежена [30]. Нещодавно виявили, що лікування 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 з ЦД 2 типу. Припускають, що терапія емпагліфлозином посилює мобілізацію ліпідів і зменшує накопичення ліпідів у абдомінальній жировій тканині [30]. Також, нещодавно продемонстрували, що 4-тижневе інгібування SGLT2 дапагліфлозином у щурів з ожирінням посилює мобілізацію і транспорт FFA із жирової тканини [37]. iSGLT2 знижують експресію GLUT4 в адипоцитах [30] і, таким чином, можуть мобілізувати дієтичні ліпіди для ліполізу та β-окислення [37]. 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 інсулінорезистентність у хворих на ЦД, а порушення метаболізму ліпідів є важливим фактором ризику ускладнень ЦД [43]. 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 оцінювати функцію печінки пацієнтів, які приймають пероральні iSGLT. Вивчення впливу iSGLT на метаболізм ліпідів може з'ясувати їх зв'язок з ускладненнями ЦД.

Відомо, що багато людей із ЦД2 також мають гіперліпідемію. Відповідно, ЦД2 та гіперліпідемія зазвичай вважаються сестринськими захворюваннями, а гіперліпідемія вважається вторинним захворюванням при даній патології [44]. Згідно з перехресним дослідженням, приблизно 60 % хворих на ЦД мають гіпертригліцеридемію [45]. Стан гіперліпідемії істотно підвищує серцево-судинний ризик пацієнтів [46]. Перевага iSGLT2 порівняно з іншими гіпоглікемічними препаратами полягає в тому, що вони індукують втрату ваги у пацієнтів із ЦД2 та одночасно сприятливо впливають на ліпідний обмін [47-48]. iSGLT2, ймовірно, викликають втрату ваги, зменшуючи загальне споживання енергії організмом і сприяючи осмотичному діурезу. Однак вплив iSGLT на метаболізм ліпідів може здійснюватися й іншими способами. Діабетична дисліпідемія характеризується підвищенням рівня ТГ у сироватці крові, зниженням рівня ХС ЛПВЩ у сироватці крові та переважанням атеросклеротичних частинок ЛПНЩ [49]. Існує подвійна дія iSGLT2 на ліпіди: з одного боку вони можуть посилювати розщеплення жирів, що призводить до підвищення рівня субстрату ХС в печінці та печінкового 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА. Це, своєю чергою, може привести до збільшення синтезу ХС, зниження активності рецепторів ЛПНЩ і, зрештою, призведе до підвищення рівня ХС ЛПНЩ у сироватці крові. З іншого боку, iSGLT-2 можуть зменшувати системну токсичність глюкози, тим самим зменшуючи синтез ТГ у печінці та посилюючи розпад ТГ. Це, своєю чергою, веде до зниження рівня ТГ у сироватці крові та, зрештою, призведе до підвищення рівня ХС ЛПВЩ [50].

Базуючись на мережевому мета-аналізі, вважають, що iSGLT2 ефективно індукують втрату ваги у пацієнтів із ЦД2 - канагліфлозин є найбільш, а дапгліфлозин – найменш ефективним. По-друге, iSGLT2 можуть знижувати рівень ТГ і підвищувати рівень ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ [48].

Отже, iSGLT можуть спричиняти втрату ваги у пацієнтів із ЦД2 та покращувати ліпідний обмін. Тому хворим на ЦД із неконтрольованою вагою слід розглянути можливість приймання iSGLT. Крім того, вони безпечні для пацієнтів з легкою та помірною дисфункцією печінки.

У доклінічних дослідженнях та дослідженнях *in vitro* емпагліфлозин, специфічний iSGLT2, продемонстрував збільшення витрат енергії, зміну кольору жирової тканини на коричневий та зменшення запалення жирової тканини у мишей, яких годували високожировою дієтою [51].

Різні механізми, особливо у відношенні можливих переваг iSGLT2 при жировій хворобі печінки, були запропоновані та розглянуті раніше [52, 53]. Механізми включають ослаблення запалення та поляризацію макрофагів [51, 54], аутофагію [55], стрес ендоплазматичного ретикулуму [55], а також ослаблення стеатозу та фіброзу [56].

Жирова тканина відіграє ключову роль у патофізіології резистентності до інсуліну, ЦД2 та жирової хвороби печінки головним чином через вивільнення неестерифікованих жирних кислот (non-esterified fatty acids, NEFA), прозапальних цитокінів та адипоцитокінів [57]. Показано, що додавання емпагліфлозину запобігає надмірному збільшенню ваги у мишей. Як повідомлялося раніше, різницю у вазі між мишами, які отримували емпагліфлозин, і контрольними можна пояснити втратою енергії з сечею та збільшенням витрат енергії під час лікування iSGLT2 [51]. Дослідження з використанням МРТ свідчать, що емпагліфлозин

зменшує індуковане дієтою розширення підшкірних, вісцеральних і заочеревинних депо жирової тканини [58]. За іншими даними емпагліфлозин ефективно зменшує жир у печінці мишей і людей, але не впливає на кількість епікардіального, міокардіального жиру та міокардіальну енергетику, спростовуючи гіпотезу щодо захисту серцево-судинної системи iSGLT2 [59].

Ожиріння, спричинене дієтою, та резистентність до інсуліну тісно пов'язані з неалкогольною жировою хворобою печінки. Емпагліфлозин захищав мишей від спричиненого дієтою стеатозу печінки. У людей з ожирінням і помірно контрольованим ЦД2 лікування емпагліфлозином протягом 20 тижнів призвело до покращення контролю рівня глюкози в крові, зниження ваги та значного зменшення вмісту триацилгліцерину в печінці [60]. У попередніх дослідженнях показано, що значна втрата ваги в осіб з ожирінням (понад 10 % від початкової маси тіла) призводила до зникнення стеатозу [61]. Також є дані, що емпагліфлозин знижує вміст жиру в печінці в осіб з добре контрольованим ЦД2 [62]. У інсулінорезистентних мишей C57BL/6J з ожирінням, внаслідок постійного перебування на високожировій дієті, емпагліфлозин гальмував зростання ваги, погіршення чутливості до інсуліну та стеатоз печінки [51]. При застосуванні iSGLT2 було виявлено збільшення витрат енергії та коричневіння жирової тканини, а також зменшення запалення в жировій тканині та печінці.

Емпагліфлозин не тільки здійснює сприятливий вплив на неалкогольну жирову хворобу печінки, але також захищає від спричиненого дієтою стеатозу печінки. Цікаво, що при цьому виявили знижену експресію мРНК кінази 4 піруватдегідрогенази (pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4) [58]. Експресія PDK4 в печінці була пов'язана з порушенням чутливості до інсуліну та жировою хворобою печінки через стимуляцію поглинання та синтезу жирних кислот печінкою [63]. 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 [64]. PDK4 інгібує піруватдегідрогеназний комплекс, який пов'язує метаболізм жирних кислот і глюкози шляхом каталізу окисного декарбоксилювання пірувату [65]. Показано, що дефіцит PDK4 запобігає стеатозу печінки при високожировій дієті, ймовірно, через підвищену активність – пероксисомний проліфератор-активований рецептор гамма-коактиватор 1 (peroxisome proliferator activated receptor-gamma coactivator 1, PGC1). Це пов'язано з підвищенням рівня фосфоенолпіруваткарбоксикінази (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) і зниженою здатністю до синтезу жирних кислот *de novo* [58].

Механістично, високий приплив жирних кислот, що походять із жирової тканини, відсутність або слабке пригнічення синтезу жирних кислот у печінці, зниження передачі сигналів інсуліну та порушення сигналінгу адипонектину є основними факторами накопичення триацилгліцерину в печінці. Одержані дані свідчать про те, що додавання емпагліфлозину знижує поглинання та синтез жирних кислот (імовірно, через вплив на експресію PDK4), посилює активність адипонектину (через посилення експресії рецепторів адипонектину) і покращує сигналінг інсуліну в печінці, про що свідчить зростання фосфорилювання Akt [58].

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

Підсумовуючи, лікування емпагліфлозином захищає мишей від ожиріння, резистентності до інсуліну та стеатозу печінки в умовах споживання високої кількості енергії, сахарози та жиру [58].

На *рис. 2* представлена схема впливу терапії iSGLT2 на метаболізм ліпідів [66].

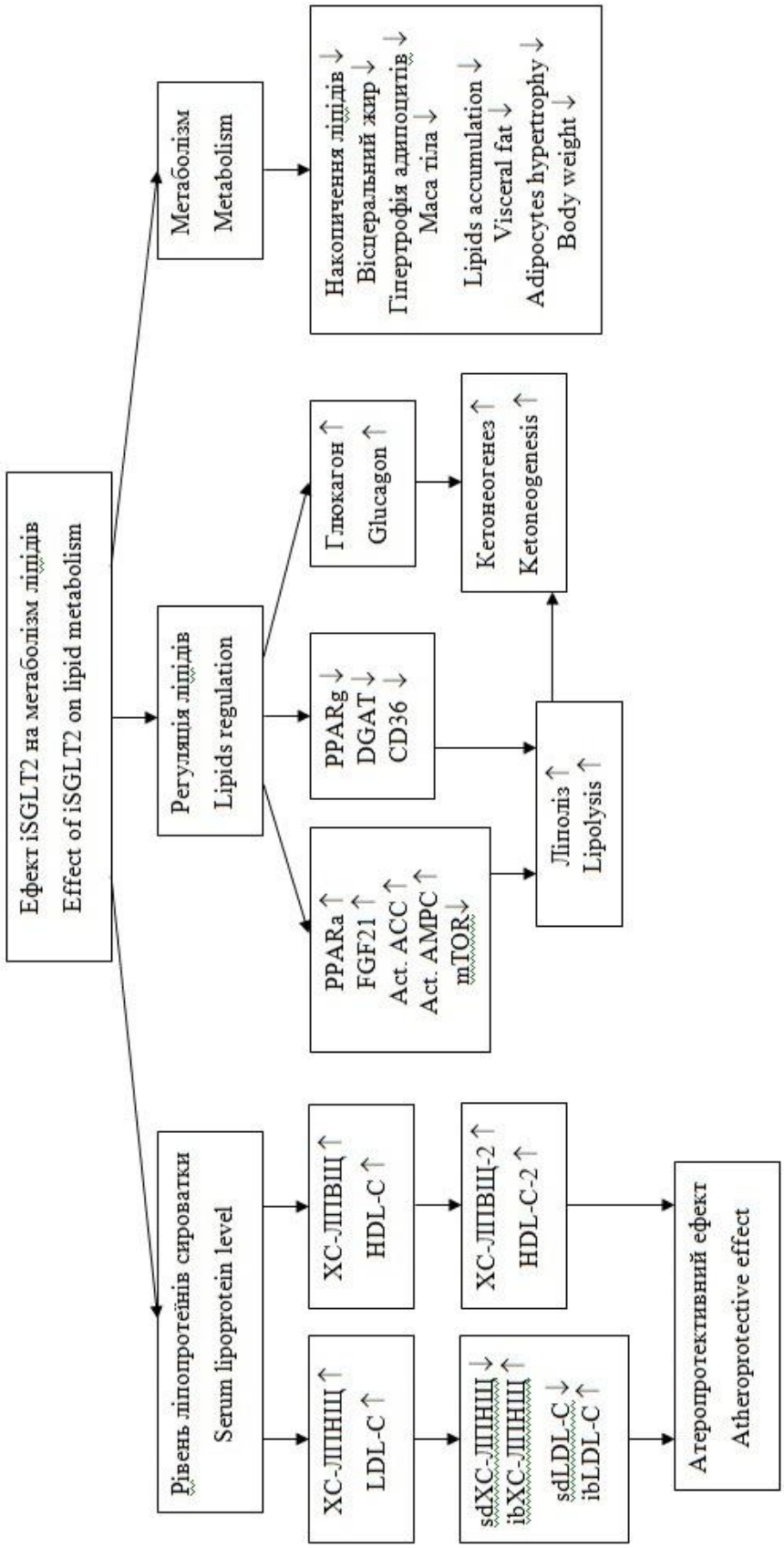

Рис. 2 / **Fig. 2.** Вплив терапії iSGLT2 на метаболізм ліпідів (за [66], адаптований) / The effects of SGLT2 inhibitor therapy on lipid metabolism (for [66], modified).

Примітка / Note: *ХС-ЛПНЩ: холестерин ліпопротеїдів низької щільності; sd ХС-ЛПНЩ: малий щільний холестерин ліпопротеїнів низької щільності; lb ХС-ЛПНЩ: великий плавучий холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ХС-ЛПВЩ: холестерин ліпопротеїдів високої щільності; PPARα: пероксисомний проліфератор-активований рецептор α; FGF21: фактор росту фібробластів 21; акт. ACC: активація ацетил-КоА-карбоксилази; акт. AMPK: активація AMP-активованої протеїнкінази; mTOR: мішень рапаміцину ссавців; PPARγ: пероксисомний проліфератор-активований рецептор γ; DGAT2: діацилгліцерин О-ацилтрансфераза 2; CD36: кластер диференціювання 36;↑ - збільшення кількості або зростання активності; ↓- зменшення кількості / LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; sd LDL-C: small dense low-density lipoprotein cholesterol; lb LDL-C: large buoyant low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; PPARα: peroxisome proliferator-activated receptor α; FGF21: fibroblast growth factor 21; ACC act.: acetyl-CoA carboxylase activation; AMPK act.: AMP-activated protein kinase activation; mTOR: mammalian target of rapamycin; PPARγ: peroxisome proliferator-activated receptor γ; DGAT2: diacylglycerol O-acyltransferase 2; CD36: cluster of differentiation 36; ↑: increased amount or increase in activity; ↓: decreased amount.*

Таким чином, ліпіди є важливими біологічними молекулами, які відіграють суттєву структурну та фізіологічну роль у гомеостазі організму. Однак їх нормальний метаболізм змінюється в діабетичному середовищі й ЦД може сприяти розвитку залежних від дисліпідемії ускладнень, таких як серцево-судинні та ниркові захворювання. Встановлено, що iSGLT2 здатні впливати на рівень показників ліпідного обміну. У переважній більшості робіт зміни їх вмісту пов'язані зі зниженням ризику серйозних серцево-судинних ускладнень та кількості госпіталізацій з приводу серцевої недостатності. Проте, механізми впливу вищезазначених сполук на показники ліпідного обміну, потребують подальшого досконального вивчення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. *Tronko MD, Bolshova OV, Sokolova LK, Belchina YB.* Type 2 diabetes mellitus: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment. The Practitioner. 2021;10(4):34-44. Ukrainian.

2. *Forbes JM, Cooper ME.* Mechanisms of diabetic complications. Physiol Rev. 2013 Jan;93(1):137-88. doi: 10.1152/physrev.00045.2011.

3. *Athyros VG, Doumas M, Imprialos KP, Stavropoulos K, Georgianou E, Katsimardou A, et al.* Diabetes and lipid metabolism. Hormones (Athens). 2018 Mar;17(1):61-7. doi: 10.1007/s42000-018-0014-8.

4. *Iacobini C, Vitale M, Pesce C, Pugliese G, Menini S.* Diabetic complications and oxidative stress: A 20-year voyage back in time and back to the future. antioxidants (basel). 2021 May 5;10(5):727. doi: 10.3390/antiox10050727.

5. *Yaribeygi H, Maleki M, Reiner Ž, Jamialahmadi T, Sahebkar A.* Mechanistic view on the effects of SGLT2 inhibitors on lipid metabolism in diabetic milieu. J Clin Med. 2022 Nov 4;11(21):6544. doi: 10.3390/jcm11216544.

6. *Fonseca-Correaand JI, Correa-Rotter R.* Sodium-glucose cotransporter2 inhibitors mechanisms of action: a review. Frontiers in Medicine. 2021;8:777861. doi: 10.3389/fmed.2021.777861.

7. *Kshirsagar RP, Kulkarni AA, Chouthe RS, Pathan SK, Une HD, Reddy GB*, et al. SGLT inhibitors as antidiabetic agents: a comprehensive review. RSC Adv. 2020 Jan 9;10(3):1733-56. doi: 10.1039/c9ra08706k.

8. *Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, Yamamoto S, Tomoyasu M, Osamura A, et al.* Dapaglilozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin. Cardiovasc Diabetol. 2017;16:8. doi: 10.1186/s12933-016-0491-5.

9. *Ji W, Zhao M, Wang M, Yan W, Liu Y, Ren S, et al.* Effects of canagliflozin on weight loss in high-fat diet-induced obese mice. PLoS One. 2017 Jun 30;12(6):e0179960. doi: 10.1371/journal.pone.0179960.

10. *Basu D, Huggins LA, Scerbo D, Obunike J, Mullick AE, Rothenberg PL, et al.* Mechanism of increased LDL (Low-Density Lipoprotein) and decreased triglycerides with SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibition. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018 Sep;38(9):2207-16. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311339.

11. *Gürkan E.* Effects of dapagliflozin on serum low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels. Eur J Ther 2020; 26(1):76-80. doi: 10.5152/EurJTher.2020.19005.

12. *Bouter KEC, van Bommel EJM, Jansen H, van Harskamp D, Schierbeek H, Ackermans MT, et al.* The effect of dapagliflozin on apolipoproteinB and glucose fluxesin patients with type 2 diabetes and well-controlled plasma LDL cholesterol. Diabetes Obes Metab. 2020 Jun;22(6):988-96. doi: 10.1111/dom.13990.

13. *Rau M, Thiele K, Korbinian Hartmann NU, Möllmann J, Wied S, et al.* Effects of empagliflozin on lipoprotein subfractions in patients with type 2 diabetes: data from a randomized, placebo-controlled study. Atherosclerosis. 2021 Aug;330:8-13. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.915.

14. *Urbanovych AM, Susyk GI, Urbanovych MO.* Some peculiarities of second dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. Achievements of Clinicaland Experimental Medicine. 2018;2:129-34. Ukrainian. doi: 10.11603/1811-2471.2022.v.i1.

15. *Premji R, Nylen ES, Naser N, Gandhi S, Burman KD, Sen S.* Lipid profile changes associated with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 agonists in diabetes and metabolic syndrome. Metab Syndr Relat Disord. 2022 Aug;20(6):321-8. doi: 10.1089/met.2022.0004.

16. *Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, et al.* SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. Diab Vasc Dis Res. 2015 Mar;12(2):90-100. doi: 10.1177/1479164114559852.

17. *Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

18. *Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):644-57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.

19. *Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al*. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.

20. *Briand F, Mayoux E, Brousseau E, Burr N, Urbain I, Costard C, et al.* Empagliflozin, via switching metabolism toward lipid utilization, moderately increases LDL cholesterol levels through reduced LDL catabolism. Diabetes. 2016 Jul;65(7):2032-8. doi: 10.2337/db16-0049.

21. *Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN.* Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:1273042. doi: 10.1155/2017/1273042.

22. *Nakatsu Y, Kokubo H, Bumdelger B, Yoshizumi M, Yamamotoya T, Matsunaga Y, et al*. The SGLT2 Inhibitor luseogliflozin rapidly normalizes aortic mRNA levels of inflammation-related but not lipid-metabolism-related genes and suppresses atherosclerosis in diabetic ApoE KO mice. Int J Mol Sci. 2017 Aug 4;18(8):1704. doi: 10.3390/ijms18081704.

23. *Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovzun EI, Tronko ND.* Diabetes and atherosclerosis. The role of inflammation processes in pathogenesis. Literature review. Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13(7):486-98.

24. *Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun EI.* Molecular mechanisms of the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. K: TOV«Vydavnychyy dim Medknyha»; 2018. 264 p. Russian.

25. *Calapkulu M, Cander S, Gul OO, Ersoy C.* Lipid profile in type 2 diabetic patients with new dapagliflozin treatment; actual clinical experience data of six months retrospective lipid profile from single center. Diabetes Metab Syndr. 2019 Mar-Apr;13(2):1031-4. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.016.

26. *Jojima T, Sakurai S, Wakamatsu S, Iijima T, Saito M, Tomaru T, et al.* Empagliflozin increases plasma levels of campesterol, a marker of cholesterol absorption, in patients with type 2 diabetes: Association with a slight increase in high-density lipoprotein cholesterol. Int J Cardiol. 2021 May 15;331:243-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.01.063.

27. *Fadini GP, Bonora BM, Zatti G, Vitturi N, Iori E, Marescotti MC, et al.* Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on HDL cholesterol, particle size, and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. Cardiovasc Diabetol. 2017 Apr 4;16(1):42. doi: 10.1186/s12933-017-0529-3.

28. *Ozcelik S, Celik M, Vural A, Aydin B.* The effect of low and high dose empagliflozin on HbA1c and lipid profile in type 2 diabetes mellitus: A real-world data. North Clin Istanb. 2019 Dec 2;7(2):167-73. doi: 10.14744/nci.2019.22697.

29. *Jojima T, Tomotsune T, Iijima T, Akimoto K, Suzuki K, Aso Y.* Empagliflozin (an SGLT2 inhibitor), alone or in combination with linagliptin (a DPP-4 inhibitor), prevents steatohepatitis in a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2016 Jul 26;8:45. doi: 10.1186/s13098-016-0169-x.

30. *Lauritsen KM, Voigt JH, Pedersen SB, Hansen TK, Møller N, Jessen N, et al.* Effects of SGLT2 inhibition on lipid transport in adipose tissue in type 2 diabetes. Endocr Connect. 2022 Apr 15;11(4):e210558. doi: 10.1530/EC-21-0558.

31. *Osataphan S, Macchi C, Singhal G, Chimene-Weiss J, Sales V, Kozuka C, et al.* SGLT2 inhibition reprograms systemic metabolism via FGF21-dependent and -independent mechanisms. JCI Insight. 2019 Mar 7;4(5):e123130. doi: 10.1172/jci.insight.123130.

32. *Day EA, Ford RJ, Lu JH, Lu R, Lundenberg L, Desjardins EM, et al.* The SGLT2 inhibitor canagliflozin suppresses lipid synthesis and interleukin-1 beta in ApoE deficient mice. Biochem J. 2020 Jun 26;477(12):2347-61. doi: 10.1042/BCJ20200278.

33. *Hawley SA, Ford RJ, Smith BK, Gowans GJ, Mancini SJ, Pitt RD, et al.* The Na^+/glucose cotransporter inhibitor canagliflozin activates AMPK by inhibiting mitochondrial function and increasing cellular AMP levels. Diabetes. 2016 Sep;65(9):2784-94. doi: 10.2337/db16-0058.

34. *Groenen AG, Halmos B, Tall AR, Westerterp M.* Cholesterol efflux pathways, inflammation, and atherosclerosis. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2021 Aug;56(4):426-39. doi: 10.1080/10409238.2021.1925217.

35. *Ejiri K, Miyoshi T, Kihara H, Hata Y, Nagano T, Takaishi A, et al*. Effects of luseogliflozin and voglibose on high-risk lipid profiles and inflammatory markers in diabetes patients with heart failure. Sci Rep. 2022 Sep 14;12(1):15449. doi: 10.1038/s41598-022-19371-6.

36. *Shi FH, Li H, Shen L, Fu JJ, Ma J, Gu ZC, et al.* High-dose sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors are superior in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2021 Sep;23(9):2125-36. doi: 10.1111/dom.14452.

37. *Wallenius K, Kroon T, Hagstedt T, Löfgren L, Sörhede-Winzell M, Boucher J, et al.* The SGLT2 inhibitor dapagliflozin promotes systemic FFA mobilization, enhances hepatic β-oxidation, and induces ketosis. J Lipid Res. 2022 Mar;63(3):100176. doi: 10.1016/j.jlr.2022.100176.

38. *Shyr ZA, Yan Z, Ustione A, Egan EM, Remedi MS.* SGLT2 inhibitors therapy protects glucotoxicity-induced β-cell failure in a mouse model of human KATP-induced diabetes through mitigation of oxidative and ER stress. PLoS One. 2022 Feb 18;17(2):e0258054. doi: 10.1371/journal.pone.0258054.

39. *Xing YJ, Liu BH, Wan SJ, Cheng Y, Zhou SM, Sun Y, et al.* A SGLT2 inhibitor dapagliflozin alleviates diabetic cardiomyopathy by suppressing high glucose-induced oxidative stress in vivo and in vitro. Front Pharmacol. 2021 Jul 12;12:708177. doi: 10.3389/fphar.2021.708177.

40. *Oshima H, Miki T, Kuno A, Mizuno M, Sato T, Tanno M, et al.* Empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, reduced the mortality rate after acute myocardial infarction with modification of cardiac metabolomes and antioxidants in diabetic rats. J Pharmacol Exp Ther. 2019 Mar;368(3):524-34. doi: 10.1124/jpet.118.253666.

41. *Maurea N, Quagliariello V, Bonelli A, Paccone A, Conforti G, Caronna A, et al.* The SGLT-2 inhibitor dapagliflozin ehnanced the anticancer activities and exerts cardioprotective effects during exposure to ipilimumab through NLRP3 inflammasome and pro-fibrotic cytokines. European Heart Journal. 2021 October; 42(1):ehab724.2846. doi: 10.1093/eurheartj/ehab724.2846.

42. *Li W, Xu X, Dong D, Lei T, Ou H.* Up-regulation of thioredoxin system by puerarin inhibits lipid uptake in macrophages. Free Radic Biol Med. 2021 Jan;162:542-54. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.11.011.

43. *Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP.* Extraglycemic effects of SGLT2 inhibitors: a review of the evidence. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:161–74.

44. *Malone JI, Hansen BC.* Does obesity cause type 2 diabetes mellitus (T2DM)? Or is it the opposite? Pediatr Diabetes. 2019 Feb;20(1):5-9. doi: 10.1111/pedi.12787.

45. *Shahwan MJ, Jairoun AA, Farajallah A, Shanabli S.* Prevalence of dyslipidemia and factors affecting lipid profile in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab Syndr. 2019 Jul-Aug;13(4):2387-92. doi: 10.1016/j.dsx.2019.06.009.

46. *Khavandi M, Duarte F, Ginsberg HN, Reyes-Soffer G.* Treatment of dyslipidemias to prevent cardiovascular disease in patients with Type 2 diabetes. curr cardiol rep. 2017 Jan;19(1):7. doi: 10.1007/s11886-017-0818-1.

47. *Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al.* Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. J Clin Invest. 2014 Feb;124(2):499-508. doi: 10.1172/JCI72227.

48. *Chen MB, Wang H, Cui WY, Xu HL, Zheng QH*. Effect of SGLT inhibitors on weight and lipid metabolism at 24 weeks of treatment in patients with diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021 Feb 12;100(6):e24593. doi: 10.1097/MD.0000000000024593.

49. *Filippatos T, Tsimihodimos V, Pappa E, Elisaf M.* Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia. Curr Vasc Pharmacol. 2017;15(6):566-75. doi: 10.2174/1570161115666170201105425.

50. *Filippas-Ntekouan S, Tsimihodimos V, Filippatos T, Dimitriou T, Elisaf M*. SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018 Nov;14(11):1113-21. doi: 10.1080/17425255.2018.1541348.

51. *Xu L, Nagata N, Nagashimada M, Zhuge F, Ni Y, Chen G, et al*. SGLT2 inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice. EBioMedicine. 2017 Jun;20:137-49. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.05.028.

52. *Scheen AJ.* Beneficial effects of SGLT2 inhibitors on fatty liver in type 2 diabetes: A common comorbidity associated with severe complications. Diabetes Metab. 2019 Jun;45(3):213-23. doi: 10.1016/j.diabet.2019.01.008.

53. *Androutsakos T, Nasiri-Ansari N, Bakasis AD, Kyrou I, Efstathopoulos E, Randeva HS, et al*. SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: expanding their role beyond diabetes and cardioprotection. Int J Mol Sci. 2022 Mar 13;23(6):3107. doi: 10.3390/ijms23063107.

54. *Xu L, Nagata N, Chen G, Nagashimada M, Zhuge F, Ni Y, et al.* Empagliflozin reverses obesity and insulin resistance through fat browning and alternative macrophage activation in mice fed a high-fat diet. BMJ Open Diabetes Res Care. 2019 Oct 25;7(1):e000783. doi: 10.1136/bmjdrc-2019-000783.

55. *Nasiri-Ansari N, Nikolopoulou C, Papoutsi K, Kyrou I, Mantzoros CS, Kyriakopoulos G, et al.* Empagliflozin attenuates non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in high fat diet fed ApoE(-/-) mice by activating autophagy and reducing ER stress and apoptosis. Int J Mol Sci. 2021 Jan 15;22(2):818. doi: 10.3390/ijms22020818.

56. *Dwinata M, Putera DD, Hasan I, Raharjo M.* SGLT2 inhibitors for improving hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease complicated with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Clin Exp Hepatol. 2020 Dec;6(4):339-46. doi: 10.5114/ceh.2020.102173.

57. *Roden M, Shulman GI.* The integrative biology of type 2 diabetes. Nature. 2019 Dec;576(7785):51-60. doi: 10.1038/s41586-019-1797-8.

58. *Radlinger B, Ress C, Folie S, Salzmann K, Lechuga A, Weiss B, et al*. Empagliflozin protects mice against diet-induced obesity, insulin resistance and hepatic steatosis. Diabetologia. 2023 Apr;66(4):754-67. doi: 10.1007/s00125-022-05851-x.

59. *Gaborit B, Ancel P, Abdullah AE, Maurice F, Abdesselam I, Calen A, et al.* Effect of empagliflozin on ectopic fat stores and myocardial energetics in type 2 diabetes: the EMPACEF study. Cardiovasc Diabetol. 2021 Mar 1;20(1):57. doi: 10.1186/s12933-021-01237-2.

60. *Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, et al.* Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial (E-LIFT trial). diabetes care. 2018 Aug;41(8):1801-8. doi: 10.2337/dc18-0165.

61. *Rachakonda V, Wills R, DeLany JP, Kershaw EE, Behari J.* Differential impact of weight loss on nonalcoholic fatty liver resolution in a north american cohort with obesity. Obesity (Silver Spring). 2017 Aug;25(8):1360-8. doi: 10.1002/oby.21890.

62. *Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, Herder C, Machann J, Katsuyama H, et al.* Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, phase 4, placebo-controlled trial. Diabetes Care. 2020 Feb;43(2):298-305. doi: 10.2337/dc19-0641.

63. *Zhao Y, Tran M, Wang L, Shin DJ, Wu J.* PDK4-deficiency reprograms intrahepatic glucose and lipid metabolism to facilitate liver regeneration in mice. Hepatol Commun. 2020 Feb 5;4(4):504-17. doi: 10.1002/hep4.1484.

64. *Barres R, Kirchner H, Rasmussen M, Yan J, Kantor FR, Krook A, et al.* Weight loss after gastric bypass surgery in human obesity remodels promoter methylation. Cell Rep. 2013 Apr 25;3(4):1020-7. doi: 10.1016/j.celrep.2013.03.018.

65. *Zhang S, Hulver MW, McMillan RP, Cline MA, Gilbert ER*. The pivotal role of pyruvate dehydrogenase kinases in metabolic flexibility. Nutr Metab (Lond). 2014 Feb 12;11(1):10. doi: 10.1186/1743-7075-11-10.

66. *Szekeres Z, Toth K, Szabados E.* The Effects of SGLT2 inhibitors on lipid metabolism. Metabolites. 2021 Feb 1;11(2):87. doi: 10.3390/metabo11020087.