

УДК 16.12-008.46-036.8-084-085.252.349.7
 DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-4-40>

Метаболічні ефекти інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу



А. В. Кедик, О. О. Куцин

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Антигіперглікемічний ефект ІНЗКТГ2

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2) — ефективний клас засобів для лікування гіперглікемії при цукровому діабеті (ЦД) 2 типу. Вони дають змогу досягти зниження рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) на 7—10 ммоль/моль (0,6—0,9%) порівняно з плацебо [1]. З огляду на інгібування реабсорбції глюкози з первинної сечі, цукрознижувальний ефект ІНЗКТГ2 виникає лише в гіперглікемічному/глюкозуричному стані. На відміну від інших гіпоглікемічних препаратів їх ефект не залежить від функції β-клітин підшлункової залози, чутливості периферичних тканин до інсуліну. Прийом ІНЗКТГ2 не супроводжується ризиком гіпоглікемії навіть у пацієнтів без діабету [2].

Антигіперглікемічна ефективність ІНЗКТГ2 прогресивно знижується зі зменшенням концентрації глюкози в крові, тому у пацієнтів з добре контрольованим діабетом спостерігається лише легка глюкозурія. Призначення гліфлозину особам без діабету з нормоглікемією супроводжується екскрецією невеликої кількості глюкози із сечею і незначним зниженням глікемії [3]. Гіпоглікемія при використанні ІНЗКТГ2, принаймні у вигляді монотерапії, є рідкістю. Іншим чинником, що впливає на ступінь цукрознижувального ефекту, є розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ): що вище рШКФ, то більшою є абсолютна кількість глюкози, яка виділяється з сечею і навпаки, що нижче рШКФ, то менше глюкозурія. рівень HbA1c за нормальної

функції нирок у середньому знижується на 0,79%, при рШКФ 30—59 мл/(хв · 1,73 м²) — на 0,3—0,4%, при рШКФ < 30 мл/(хв · 1,73 м²) гіпоглікемічний ефект майже відсутній [4].

Застосування ІНЗКТГ2 спричиняє зміну рівня гормонів, які залучені в метаболізм глюкози, ймовірно, компенсаторно у відповідь на посилення глюкозурії, що виявляється зниженням вмісту інсуліну та підвищенням концентрації глюкагону в плазмі [3, 5]. Установлено, що на тлі ІНЗКТГ2 збільшується експресія гена пре-проглюкагону, що впливає безпосередньо на α-клітини підшлункової залози [5].

Довговічність ІНЗКТГ2

Довговічність цукрознижувального засобу — це здатність підтримувати контроль HbA1c певний час, що дає змогу відтермінувати потребу в інтенсифікації протидіабетичного лікування. Прогресування втрати функції β-клітин, що характеризує природний перебіг ЦД 2 типу, є основним причинним чинником загрозового погіршення глікемічного контролю.

Лише у кількох дослідженнях оцінювали довговічність ІНЗКТГ2. Установлено, що час нейтральності HbA1c (повернення показника HbA1c до вихідного рівня (перед призначенням препаратів)) становив 6—8 років для канагліфлозину та повної дози емпагліфлозину і був порівняним з таким для максимальної дози розиглітазону і піоглітазону, але кращим, ніж для метформіну (5 років), інгібіторів дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) та препаратів

Кедик Антоніна Володимирівна, к. мед. н., асистент, кафедра госпітальної терапії. E-mail: kedyk.tonja@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7021-9644>; **Куцин Олександр Олександрович**, к. мед. н., доцент, кафедра госпітальної терапії. E-mail: kutsyns@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7902-4598>

© 2022 Автори • Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0

класу сульфонілсечовини (3—4 роки) [6]. Нещодавно опублікований аналітичний звіт дослідження EMPA-REG OUTCOME задокументував довговічність емпагліфлозину на підставі відстроченого часу до початку інсулінотерапії: імовірність нової ініціації інсулінотерапії через 4 роки терапії емпагліфлозином на 60 % нижче порівняно з плацебо. Відмінність між групами спостерігали вже через півроку (рис. 1). У цьому дослідженні також зафіксовано раннє, але стійке зниження добової дози інсуліну у пацієнтів, які вже отримували його (рис. 2) [7].

Поліпшення функції β-клітин на тлі прийому ІНЗКТГ2 і чутливості периферичних тканин до дії інсуліну пояснює відтермінування/зменшення потреби в інсуліні. Ці ефекти, продемонстровані як на експериментальних моделях, так і в дослідженнях за участю людей, можуть бути результатом зниження глюкозотоксичності, зменшення маси тіла і жиру в печінці, зниження тканинного запалення, зміни продукції цитокінів адипоцитами та збільшення проліферації β-клітин [5, 8—10].

Комбінація ІНЗКТГ2 з іншими антигіперглікемічними препаратами

Застосування ІНЗКТГ2 у комбінації з іншими протидіабетичними препаратами було предметом вивчення у різноманітних дослідженнях. Викорис-

тання ІНЗКТГ2 з агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) може запобігти зниженню рівня інсуліну та підвищенню вмісту глюкагону в плазмі крові, спричиненому гліфлозинами, а також більше знизити концентрацію глюкози в циркулюючій крові та масу тіла [11]. За даними метааналізу рандомізованих клінічних досліджень (РКД), призначення максимальної дози арГПП-1 додатково до ІНЗКТГ2 порівняно з ізольованим використанням ІНЗКТГ2 сприяло зниженню рівня HbA1c на 0,91 %, маси тіла — на 1,95 кг, систолічного артеріального тиску (САТ) — на 3,64 мм рт. ст. Однак це супроводжувалося підвищенням ризику будь-якої гіпоглікемії та шлунково-кишкових побічних явищ [12].

У систематичному огляді та метааналізі 14 РКД за участю 4 828 пацієнтів, які раніше не отримували лікування або отримували лише метформін, комбінована терапія ІНЗКТГ2 з іДПП-4 порівняно з монотерапією іДПП-4 значущо знизила вміст HbA1c (–0,71 %), масу тіла (–2,05 кг) і САТ (–5,90 мм рт. ст.), але підвищила рівень загального холестерину (ЗХС) на 3,24 %, холестерину ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ) — на 6,15 %, холестерину ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) — на 2,55 % і ризик генітальних інфекцій порівняно з монотерапією іДПП-4 [13]. Крім того, показано, що низькі дози ІНЗКТГ2 можуть

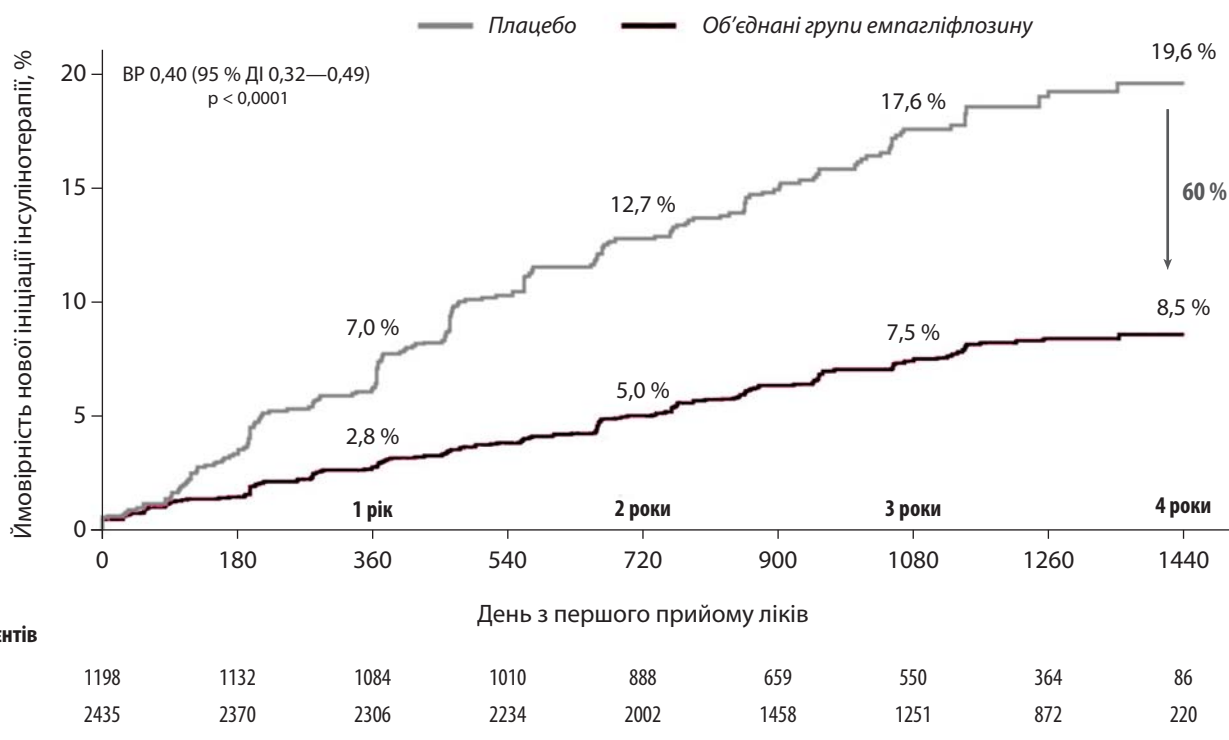


Рис. 1. Вплив емпагліфлозину на початок інсулінотерапії в інсулін-наївних пацієнтів (n = 3633) [7]

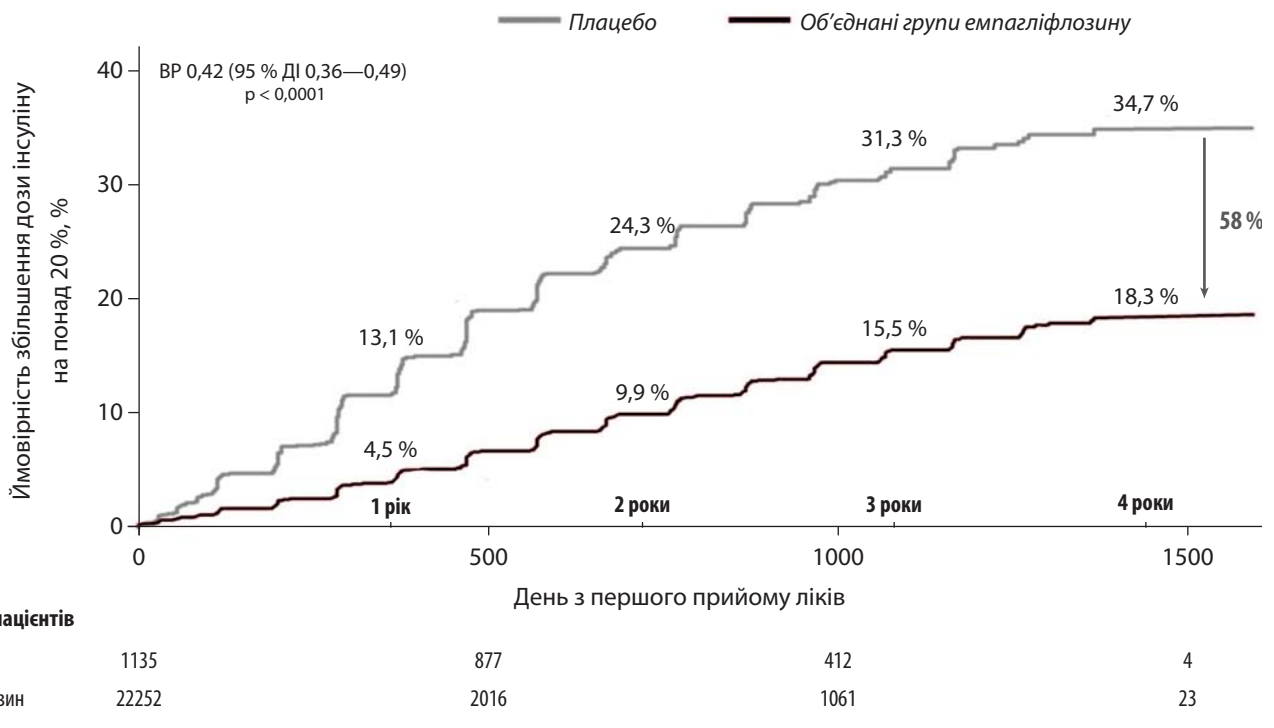


Рис. 2. Вплив емпагліфлозину на загальнодобову дозу інсуліну (n = 3387) [7]

бути кращим вибором, коли потрібна комбінована терапія. Така терапія асоціюється з незначним, але значущим зниженням маси тіла і діастолічного АТ з меншим негативним впливом на показники ліпідограми (майже не спостерігається підвищення вмісту ЗХС та ХС ЛПНГ). За результатами метааналізу з непрямим порівнянням, використання ІНЗКТГ2 дало змогу досягти кращого контролю глікемії та більшого зниження маси тіла, ніж застосування іДПП-4, без підвищення ризику гіпоглікемії у пацієнтів з ЦД 2 типу, які, незважаючи на використання інсуліну, не мали адекватного контролю глікемії [16].

Нещодавній огляд узагальнив переваги, виявлені у клінічних випробуваннях і метааналізі, комбінованого використання ІНЗКТГ2 та інсулінотерапії як схеми лікування пацієнтів із ЦД 2 типу. Порівняно з плацебо ІНЗКТГ2 у поєднанні з інсулінотерапією можуть значно знизити рівень HbA1c, добову потребу в інсуліні та масу тіла. Іншими перевагами є поліпшення резистентності до інсуліну і функції β-клітин, а також зниження артеріального тиску та вмісту вісцерального жиру. Однак при цьому підвищується ризик генітальних інфекцій, еуглікемічного діабетичного кетоацидозу і рівень гематокриту. Загалом комбінована терапія є ефективним терапевтичним варіантом для інсулінотерапії ЦД 2 типу за умов ретельного моніторингу побічних явищ [17, 18].

Комбінована терапія ІНЗКТГ2 з піоглітазоном може теоретично мати кілька переваг. Діуретичний ефект гліфлозінів може зменшити затримку рідини, яка провокується піоглітазоном, особливо у пацієнтів із ризиком розвитку серцевої недостатності (СН). Накопичення жиру в організмі і збільшення маси тіла, що спостерігається при застосуванні тіазолідиндіону, також можуть бути зменшені при використанні ІНЗКТГ2 [19]. Відомо, що комбінація ІНЗКТГ2 з піоглітазоном може поліпшити контроль глікемії та зменшити як масу тіла, так і САТ, але при цьому зростає ризик генітальних інфекцій [20].

У подвійному сліпому дослідженні дорослих пацієнтів з діабетом 2 типу та концентрацією HbA1c 7—10%, незважаючи на лікування метформіном та консультації щодо дієти і фізичних вправ, розподілили випадковим чином у співвідношенні 1:1 за допомогою штучно генерованої випадкової послідовності, стратифікованої за HbA1c і рШКФ, у групу емпагліфлозину (25 мг один раз на добу перорально) або глімепіриду (1—4 мг один раз на добу перорально) як доповнення до метформіну на 104 тижні терапії [19]. Первинною кінцевою точкою була зміна рівня HbA1c порівняно з вихідним показником на 52-му та 104-му тижнях. Емпагліфлозин за ефективністю був порівняним з глімепіридом як на 52-й, так і на 104-й тиждень, але був пов'язаний з меншою у 12 разів

кількістю епізодів гіпоглікемії (2 порівняно з 24 %; відносний ризик (BP) 0,102 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,065—0,162); $p < 0,0001$) [20].

Оновлені настанови Американської діабетичної асоціації (2022) рекомендують використовувати ІНЗКТГ2 з продемонстрованою користю (емпагліфлозин, канагліфлозин) у пацієнтів із ЦД 2 типу та встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (ССЗ) або кількома чинниками ризику ССЗ, щоб знизити ризик великих (серйозних) серцево-судинних подій та/або госпіталізацій з приводу СН. Це стосується як пацієнтів, які вже приймають метформін, так і тих, хто лише розпочинає лікування діабету та не залежить від досягнення цільових рівнів показників глікемічного контролю. У хворих на ЦД 2 типу при встановленому діагнозі СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка рекомендовано використовувати ІНЗКТГ2 з доведеною користю (емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин, ертугліфлозин) для зниження ризику погіршення перебігу СН (декомпенсації) та запобігання смерті від серцево-судинних подій [21]. Ці настанови рекомендують при лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу з діабетичною нефропатією (рШКФ ≤ 25 мл/(хв \cdot 1,73 м²), співвідношення альбумін/креатинін у сечі ≥ 300 мг/г) використовувати канагліфлозин, емплагліфлозин або дапагліфлозин для зменшення прогресування діабетичної нефропатії та серцево-судинних подій [22].

Рекомендації KDIGO 2020 р. у разі поєднання хронічної хвороби нирок і цукрового діабету

Як першу лінію терапії розглядають застосування метформіну та ІНЗКТГ2 за наявності хронічної хвороби нирок (ХХН), навіть якщо це не потрібно для контролю глікемії.

Для пацієнтів, у яких додаткове зниження рівня глюкози може збільшити ризик розвитку гіпоглікемії (наприклад, ті, хто лікується інсуліном або сульфонілсечовиною і досягають цільових показників глікемії), може знадобитися припинення або зменшення дози антигіперглікемічного препарату, але не метформіну, щоб полегшити додавання ІНЗКТГ-2.

Особливості функціонування нефрону у хворих на ЦД

Об'єм ниркової реабсорбції глюкози підвищується при ЦД через надмірну експресію НЗКТГ2 у клітинах проксимальних звивистих каналців, що можна пояснити постійним впливом на них високого рівня

глюкози [23]. Дослідження на тваринних моделях з ЦД показали підвищення вироблення матричними РНК НЗКТГ2 на 38—56 %, пов'язане з посиленою експресією у гепатоцитах ядерного транскрипційного фактора-1 α [24, 25]. Нещодавнє дослідження показало, що рівень глюкози в плазмі регулює як утворення, так і вплив цього фактора транскрипції на експресію НЗКТГ2 [26]. Відомо, що пацієнти з ЦД мають вищий поріг екскреції глюкози із сечею та вищий ступінь реабсорбції глюкози, ніж здорові особи [27, 28]. Ці патофізіологічні зміни мінімізують глюкозурию та створюють хибне коло, яке підсилює затримку глюкози в організмі.

Збільшення натрій-залежної реабсорбції глюкози при гіперглікемії через НЗКТГ1 і НЗКТГ2-канали призводить до зниження концентрації натрію у низхідному коліні каналців [29]. Наприкінці петлі Генле клітинами щільної плями юстагломерулярного апарату ця концентрація хибно сприймається як ефективна гіповолемія, що запускає механізм каналцево-клубочкового зворотного зв'язку. Зокрема високий рівень натрію в клітинах пригнічує перетворення АТФ на потужний вазодилататор аденозин. У результаті активується менше рецепторів аденозину, що призводить до зменшення вазодилатації аферентної артеріоли. З іншого боку, внутрішньониркова активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи звужує еферентну артеріолу [30, 31]. Наслідком таких змін є підвищення внутрішньоклубочкового тиску, що супроводжується гіперфільтрацією і пошкодженням клубочків із виділенням альбуміну із сечею. Абсолютне та понаднормове підвищення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) спостерігається на ранніх стадіях розвитку у 10—67 та 6—73 % пацієнтів із ЦД 1 та ЦД 2 типів відповідно [32].

Для задоволення потреб у синтезі АТФ, необхідного для функціонування транспортерів, нирки фізіологічно потребують дуже великої кількості кисню, що поступається лише потребам серця. Оскільки близько 80 % енергії нирок витрачається на реабсорбцію натрію з первинної сечі, більша частина кисню споживається у проксимальних звивистих каналцях [33]. Таким чином, ще одним наслідком глюкозурії є збільшення витрат енергії на активність Na^+/K^+ -АТФази та підвищення потреби кіркового шару і зовнішнього мозкового шару нирок у кисні, що зумовлює локальну гіпоксію [34]. На тваринних моделях з ЦД продемонстровано збільшення ниркового споживання кисню на 40 % у кортикальних сегментах і на 16 % — у сегменті збірних трубочок [35].

Інші механізми роблять діабетичну нирку особливо схильною до гіпоксії. При діабетичній нефропатії не відбувається збільшення кількості генів, регуляція яких здійснюється індукованим гіпоксією фактором 1 α , зокрема не зростає рівень еритропоетину. Це, ймовірно, пов'язано з тубулоінтерстиціальною дисфункцією, спровокованою гіпоксією, що призводить до зменшення кількості еритроцитів і подальшого зниження доставки кисню [36, 37]. Крім того, гіпоксія стимулює активацію запальних і профіброзних процесів, що спричиняє втрату навколосудинних капілярів та ішемічне пошкодження, яке посилює гіпоксію [38].

Ниркові ефекти пригнічення ІНЗКТГ2: корекція гіперфільтрації, альбумінурії та гіпоксії

Спільне розташування NHE3-транспортерів і ІНЗКТГ2 забезпечує потенційний механізм, за допомогою якого ІНЗКТГ2 може здійснювати захист нирок при діабеті, впливаючи на обидва транспортери [39]. Блокування ІНЗКТГ2 і NHE3-транспортерів коригує надмірну реабсорбцію у проксимальних звивистих каналцях, типову для ЦД. ІНЗКТГ2 посилюють глюкозурію та натрійурез, відновлюють каналцево-клубочковий зворотний зв'язок шляхом збільшення доставки натрію до *macula densa* і сприяють вазоконстрикції аферентних та вазодилатації еферентних артеріол [40].

Змінюючи ниркову гемодинаміку, ІНЗКТГ можуть зменшити клубочкову гіпертензію, гіперфільтрацію та їхні наслідки (баротравма і альбумінурія). Усі ці ранні ефекти ІНЗКТГ мають важливе значення для профілактики розвитку діабетичної нефропатії та гальмування її прогресування у віддалений період. Це виявлено на моделях гризунів з ЦД 2 типу, в яких спостерігали клубочкову гіперфільтрацію [41—44]. У нещодавньому дослідженні на мишачій моделі з ЦД 1 типу емплагліфлозин збільшив виділення аденозину із сечею та зменшив гіперфільтрацію через звуження аферентних артеріол, вимірюване *in vivo* за допомогою багатофотонної мікроскопії [45]. Ренопротекція, продемонстрована у великих проспективних дослідженнях у пацієнтів з ЦД 2 типу, може бути спричинена іншими механізмами, відмінними від описаних для ЦД 1 типу. Жорсткість стінки артерій, типова для пацієнтів старшого віку з ЦД 2 типу, може обмежити потенціал прегломерулярної вазоконстрикції, що пояснює нижчий внутрішньоклубочковий тиск і менш виразну гіперфільтрацію порівняно з пацієнтами із ЦД 1 типу. У таких пацієнтів нефропротекторну

роль може відігравати збільшення продукції простагландину, який запобігає каналцево-клубочковому механізму прегломерулярної вазоконстрикції і стимулює постгломерулярну вазодилатацію [46].

Як повідомлялося в кількох дослідженнях, зміни ниркової гемодинаміки під впливом ІНЗКТГ2 можуть призвести до початкового падіння рШКФ з наступною стабілізацією [45, 47—49]. Тривале лікування ІНЗКТГ2 порівняно з плацебо пов'язане з повільнішим зниженням рШКФ і зменшенням альбумінурії на 30—50% у пацієнтів із ЦД 2 типу [50, 51]. Ці кінцеві точки були досягнуті незалежно від змін артеріального тиску (АТ) або контролю рівня глюкози навіть в осіб із явною діабетичною нефропатією [52, 53]. Збільшення екскреції альбуміну, що спостерігається у пацієнтів як із ЦД 1 типу, так і з ЦД 2 типу, пов'язане переважно з порушенням клубочкового-фільтраційного бар'єра та ураженням подоцитів [54, 55].

Підвищений парціальний тиск кисню у нирках є вторинним, він виникає через зниження використання кисню для реабсорбції натрію і може сприяти нефропротекторним ефектам ІНЗКТГ [56, 57].

З огляду на посилену активність та експресію NHE3 на тлі гіперглікемії у мезангіальних клітинах, можна припустити, що інгібування NHE3 у цих клітинах є потенційним механізмом, за допомогою якого ІНЗКТГ2 може запобігти гломерулосклерозу та уповільнити прогресування діабетичної нефропатії [58].

Ниркові ефекти пригнічення ІНЗКТГ2: вплив на метаболізм у нирках

Серцево-судинні переваги при застосуванні ІНЗКТГ2 виникають не через корекцію метаболічних порушень, пов'язаних з гіперглікемією. По-перше, ці переваги непропорційні відносно невеликому ступеню зниження вмісту HbA1c (0,6—1,0%), по-друге, ІНЗКТГ2 мають такий ефект у пацієнтів з діабетом і без нього, по-третє, прагнення до інтенсивного контролю глікемії у великих клінічних дослідженнях не призвело до отримання значущого результату щодо впливу на серцево-судинні події. Субаналіз EMPA-REG OUTCOME показав незначний внесок зниження рівня HbA1c у виявленні у РКД кардіопротекторні ефекти емплагліфлозину [59]. Як і артеріальна гіпертензія, хронічна гіперглікемія є основним чинником ризику розвитку діабетичної нефропатії, прогресування ниркових порушень та основною причиною діалізу і ниркової трансплантації у світі [60].

Реабсорбція глюкози у нирках є незалежним від інсуліну процесом і збільшується пропорційно кон-

центрації глюкози у плазмі. При ЦД або перевантаженні глюкозою клітини клубочків та проксимальних звивистих каналців переключаються на негліколітичні шляхи утилізації глюкози. Це призводить до глікозилювання білків, генерації кінцевих продуктів глікозилювання і активації відповідних рецепторів, які спричиняють мітохондріальну дисфункцію, окисний стрес, запалення і апоптоз [61]. Знижуючи рівень глюкози в плазмі, ІНЗКТГ2, як і будь-яка цукрознижувальна терапія, може запобігти цим несприятливим метаболічним ефектам. Однак ренопротекція, яка спостерігалася в дослідженні CREDESCENCE, є непропорційною щодо помірного зниження рівня глюкози в крові, а препарати з більшою ефективністю зниження рівня глюкози не продемонстрували таких саме швидких та значущих переваг, як ІНЗКТГ2 [62].

Вплив ІНЗКТГ на масу тіла

ІНЗКТГ2 був спеціально розроблений для сприяння глюकोзурії, а отже, втраті калорій, що є унікальною особливістю порівняно з іншими цукрознижувальними препаратами. За розрахунками, щоденні втрати енергії через глюкозурію на тлі ІНЗКТГ2 становлять 200—300 ккал. Втраті маси тіла сприяє також активація катаболічних процесів (посилення ліполізу та окиснення жиру) [63].

Клінічні випробування ІНЗКТГ2 зафіксували втрату маси тіла на 2—3 кг протягом перших 6—12 міс терапії. Підтвердили втрату маси тіла, пов'язану з використанням цього класу препаратів, результати метааналізу 29 РКД з низьким ризиком зміщення, який показав, що середня втрата маси тіла у 12 тис. пацієнтів становила від 2,26 до 0,79 кг [64]. Спочатку втрата маси тіла відбувалася переважно через втрату рідини, згодом — через втрату жирової тканини, зокрема з вісцеральних депо [65]. Хоча підвищений індекс маси тіла є добре відомим чинником серцево-судинного ризику (ССР), незалежно пов'язаним із більшим ризиком ХХН та потреби у гемодіалізі, помірна втрата маси тіла не може пояснити значного зниження смертності від серцево-судинних подій [66—68].

Вплив ІНЗКТГ2 на рівень сечової кислоти в сироватці крові

Підвищений рівень сечової кислоти пов'язаний із ССЗ, запаленням і оксидантним стресом та є потенційним чинником ризику розвитку та прогресування ХХН [69, 70]. Гіперурикемія спричиняє запалення в адипоцитах, а також ендотеліальну дисфункцію,

що знижує біодоступність оксиду азоту та призводить до інсулінорезистентності. Підвищений рівень сечової кислоти погіршує поглинання глюкози скелетними м'язами [71]. Гіперінсулінемія при ЦД 2 типу призводить до підвищення рівня сечової кислоти через зниження її ниркової екскреції [72].

Регуляція транспорту та концентрації сечової кислоти відбувається за допомогою білків GLUT9a і GLUT9b, локалізованих на апікальній та базальній поверхні клітин проксимальних звивистих каналців. Установлено, що виділення сечової кислоти із сечею прямо пропорційно корелює з екскрецією глюкози із сечею. Підвищена концентрація глюкози в сечі через дію ІНЗКТГ2 може зменшувати реабсорбцію сечової кислоти в проксимальному звивистому каналці через GLUT9b [73]. Частково зниження урикемії може відбуватися внаслідок зменшення маси тіла на тлі застосування ІНЗКТГ2. Попередні дослідження показали сильну прямо пропорційну кореляцію між індексом маси тіла та рівнем сечової кислоти у сироватці крові [74, 75].

Згідно з результатами субаналізу РКД EMPA-REG OUTCOME впливу емпагліфлозину на рівень сечової кислоти, призначення протиподагричних препаратів та виникнення нападів подагри, емпагліфлозин знижував рівень сечової кислоти у плазмі крові (у середньому на 22,0 мкмоль/л, більш виражене зниження було характерне для пацієнтів із вихідним показником сечової кислоти $\geq 416,4$ мкмоль/л), сукупний показник перших нападів подагри та призначення протиподагричних препаратів: із 6607 пацієнтів, які не приймали протиподагричних препаратів на початковому етапі, 5,2% у групі плацебо мали перший епізод подагри або розпочали лікування антигіперурикемічними препаратами проти 3,6% у групі емпагліфлозину (співвідношення ризиків 0,67 (95% ДІ 0,53—0,85; $p = 0,001$). Отримані результати були порівнянними для доз 10 та 25 мг емпагліфлозину і не залежали від наявності ХХН [76].

Метааналіз 62 РКД (34 941 пацієнт із ЦД 2 типу) надає переконливі докази помірного зниження рівня сечової кислоти у плазмі крові (на 37,73 мкмоль/л, 95% ДІ 40,51—34,95; 73,5%) на тлі застосування будь-якого ІНЗКТГ2, яке зберігається протягом усього періоду лікування цими препаратами, але відсутнє у пацієнтів із рШКФ < 60 мл/(хв \cdot 1,73 м²). Лікування емпагліфлозином має найбільший вплив на зниження сироваткового рівня сечової кислоти порівняно з іншими представниками цього класу (зниження на 45,83 мкмоль/л (95% ДІ 53,03—38,63)) [77].

У метааналізі 31 РКД вивчено зміни сироваткового рівня сечової кислоти на тлі застосування 5 препаратів ІНЗКТГ2 у 13 650 пацієнтів із ЦД 2 типу. Усі ІНЗКТГ2 значно знижували рівень урикемії порівняно з плацебо: канагліфлозин — на 37,02 мкмоль/л (95 % ДІ 38,41—35,63), дапагліфлозин — на 38,05 мкмоль/л (44,47—31,62), емплагліфлозин — на 42,07 мкмоль/л (46,27—37,86), тофогліфлозин — на 18,97 мкмоль/л (28,79—9,16), іпрагліфлозин — на 19,75 мкмоль/л (28,17—11,34) [78].

Метааналіз 55 РКД дав змогу оцінити дані 23 494 пацієнтів, які отримували ІНЗКТГ2, порівняно з даними 12 721 особи, що отримувала плацебо. Середнє зниження урикемії становило близько 34,07 мкмоль/л (95 % ДІ 37,00—31,14; $I^2 = 78,8\%$) у хворих на ЦД 2 типу. Емплагліфлозин продемонстрував найбільший потенціал щодо зниження рівня сечової кислоти, тоді як іпрагліфлозин сприяв найменшим змінам урикемії [79].

Вплив ІНЗКТГ2 на ризик нефролітазу

Нещодавно опубліковані дані обсерваційного дослідження за участю 24 650 осіб з ЦД 2 типу (12 325 пацієнтів приймали ІНЗКТГ2, 12 325 — арГПП-1) показали, що терапія ІНЗКТГ2 пов'язана зі зниженням на 50 % ризику розвитку нефролітазу порівняно з терапією арГПП-1 [80].

Згідно з результатами метааналізу 20 РКД (15 081 пацієнт з ЦД 2 типу, з них 10 177 приймали емплагліфлозин у дозі 10 або 25 мг, 4904 — плацебо), прийом емплагліфлозину асоціювався зі зниженням ризику сечокам'яної хвороби на 40 % порівняно з плацебо [81].

Близько 75—80 % ниркових каменів складаються із солей кальцію (оксалату кальцію, фосфату кальцію), решта — із сечової кислоти, струвіту або цистину. Підвищена концентрація літогенних речовин у сечі разом зі зниженим відтоком сечі спричиняє кристалізацію солей, що утворюють камені. Одним із запропонованих механізмів зниження ризику утворення каменів при застосуванні ІНЗКТГ2 є збільшення швидкості сечовипускання внаслідок осмотичного діурезу, спричиненого глюкозурією, натрійурезу та подальших змін концентрації літогенних речовин у сечі. Об'єм сечі збільшується на 200—400 мл/добу на початку лікування ІНЗКТГ2 і, ймовірно, супроводжується відповідним збільшенням споживання рідини. Терапія ІНЗКТГ2 призводить до значного збільшення екскреції цитрату із сечею, що призводить до підвищення рН сечі, знижує концентрацію кальцію в сечі шляхом утворення комплексів цитра-

ту з іонами кальцію та робить сечу менш літогенною [82]. Крім того, у лужному середовищі добре розчиняються кристали сечової кислоти, тому навіть високий вміст уратів у сечі не супроводжується утворенням каменів у нирках [82].

Для оцінки впливу емплагліфлозину на надмірне насичення сечі оксалатом кальцію, фосфатом кальцію та сечовою кислотою в осіб із сечокам'яною хворобою без ЦД проводиться РКД SWEETSTONE, результати якого очікуються наприкінці 2022 р. [83]. Вивчення літогенного профілю сечі в осіб із сечокам'яною хворобою після інгібування ІНЗКТГ2 сприятиме розумінню точних механізмів, що лежать в основі зниження ризику нефролітазу, спричиненого цією групою препаратів.

Вплив ІНЗКТГ2 на вміст ліпідів у сироватці крові

Проведено метааналіз 36 РКД (17 561 пацієнт із ЦД 2 типу), згідно з результатами якого, на тлі застосування ІНЗКТГ2 щонайменше протягом 24 тиж спостерігається помірне зниження рівня тригліцеридів і підвищення вмісту холестерину ЛПВГ і ХС ЛПНГ [84].

З патофізіологічного погляду ІНЗКТГ2 можуть збільшити забезпечення печінки субстратами холестерину шляхом посилення ліполізу, що призводить до збільшення синтезу холестерину, зниження активності рецепторів ЛПНГ у гепатоцитах і, як результат, до підвищення рівня холестерину ЛПНГ у сироватці крові. З іншого боку, посилення ліполізу та збільшення чутливості до інсуліну внаслідок зменшення системної глюкозотоксичності може знизити вміст тригліцеридів у сироватці крові та підвищити рівень холестерину ЛПВГ [85]. Зміни ліпідного профілю, спричинені ІНЗКТГ2, значною мірою відповідають необхідним корекціям «атерогенної тріади», компонентами якої є гіпертригліцеридемія, високий рівень ХС ЛПНГ та знижений рівень ХС ЛПВГ [85].

ІНЗКТГ2 і атеросклероз

Хоча наявних доказів антиатеросклеротичного механізму дії ІНЗКТГ2 недостатньо, деякі доклінічні та клінічні дослідження на тваринах доводять, що ІНЗКТГ2 здатні уповільнити прогресування атеросклерозу, впливаючи на рівень прозапальних інтерлейкінів у сироватці крові, пригнічуючи ендотеліальну дисфункцію, проліферацію та міграцію судинних молекул адгезії, макрофагів, утворення пінистих клітин, активацію тромбоцитів та утворення вільних радикалів. Оскільки дослідження EMPA-REG OUTCOME показало сприятливий вплив емплагліфо-

зину на осіб зі встановленими атеросклеротичними ССЗ, зокрема з ішемічною хворобою серця, дослідження EMPA-CARD було розроблено, щоб зосередитися на молекулярних ефектах емплагліфлозину у пацієнтів із ЦД 2 типу та ішемічною хворобою серця та краще зрозуміти вплив цього препарату на процеси запалення як одного з найважливіших механізмів розвитку атеросклерозу [86]. Первинною кінцевою точкою дослідження є вплив емплагліфлозину на зміну рівня інтерлейкіну-6 у плазмі крові через 26 тиж лікування, вторинними кінцевими точками — інших запальних біомаркерів (інтерлейкіну-1 β і високочутливого С-реактивного білка), маркерів оксидантного стресу, функції тромбоцитів та глікемічного статусу. Дослідження триває, результати будуть відомі пізніше.

Хоча клінічні дослідження ІНЗКТГ2 щодо впливу на серцево-судинні події показали значне зниження смертності від них, але не продемонстрували жодних переваг щодо зменшення нефатальних атеросклеротичних серцево-судинних подій, таких як інфаркт міокарда та інсульт. Можливими причинами є провідна роль інших механізмів у зниженні смертності від серцево-судинних подій і короткий період спостереження [87—89].

ІНЗКТГ-2 та когнітивні порушення

Когнітивна дисфункція у хворих на ЦД є багатофакторною проблемою, яка спричинена комбінацією механізмів інсулінорезистентності, епізодів гіпоглікемії, церебральної мікроангіопатії та макроангіопатії внаслідок гіперглікемії, а також відкладанням амілоїду. Цукровий діабет асоціюється з підвищенням ризику когнітивної дисфункції в 1,5 разу, деменції — в 1,9 разу, інсульту — в 2,2 разу [90]. Згідно з результатами метааналізу, проведеного J. Zhang, та співавт., пацієнти з ЦД 2 типу мають на 53 % вищий відносний ризик виникнення хвороби Альцгеймера порівняно з особами без діабету (ВР 1,53; 95 % ДІ 1,42—1,63) [91]. Доведено, що при хворобі Альцгеймера порушується метаболізм глюкози у центральній нервовій системі, тому її іноді називають «діабетом 3 типу» або «діабетом мозку».

ІНЗКТГ2 може мати потенційний нейропротекторний ефект при виникненні церебральної ішемії. У 12 дослідженнях *in vivo* та *in vitro* вивчали основний механізм впливу ІНЗКТГ2 на розвиток ішемії при інсульті. Лікування емплагліфлозином після двобічної оклюзії сонної артерії, спричиненої ішемією та наступною реперфузією, у щурів дозозалежно

зменшувало розмір інфаркту та поліпшувало нейроповедінкові функції [92].

З'являється дедалі більше доказів того, що ІНЗКТГ2 мають нейропротекторний потенціал, оскільки в мишачій змішаній моделі ЦД і хвороби Альцгеймера емплагліфлозин зменшив церебральні мікросудинні та когнітивні розлади [93]. Багатообіцяючий вплив ІНЗКТГ2 на центральну нервову систему описано S. Bathina та співавт. для емплагліфлозину, який значно підвищив церебральний рівень мозкового нейротрофічного фактора у мишей, який бере участь у рості, виживанні та пластичності нейронів, передачі сигналів між нейронами та є важливим чинником для процесів навчання та запам'ятовування [94].

ІНЗКТГ 2 є жиророзчинними та проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр. Вони мають здатність безпосередньо впливати на мішень, оскільки рецептори НЗКТГ-1 та НЗКТГ-2 експресуються в центральній нервовій системі людини і відіграють важливу роль у підтримці гомеостазу глюкози. НЗКТГ-1 наявні в пірамідних клітинах кори головного мозку, клітинах Пуркінє у мозочку, пірамідних і гранулярних клітинах гіпокампа, гліальних клітинах вентромедіального гіпоталамуса [95]. Експресія НЗКТГ-2 у мозку нижча, ніж НЗКТГ-1. Вона відбувається переважно в мікросудинах гематоенцефалічного бар'єра, а також у мигдалеподібному тілі, гіпоталамусі, ядрі солітарного тракту [96]. Доведено, що ділянки мозку, де наявні НЗКТГ, відповідають за процеси навчання, споживання їжі, гомеостаз енергії та глюкози, а також центральну серцево-судинну та вегетативну регуляцію [96].

Когортне дослідження (11 619 пацієнтів із ЦД 2 типу) виявило, що використання ІНЗКТГ2 пов'язане зі значно нижчим ризиком деменції (ВШ 0,58; 95 % ДІ 0,42—0,81) [97].

У березні 2022 р. опубліковано результати когортного дослідження впливу емплагліфлозину на когнітивну функцію. Загалом 162 німецьких особи похилого віку із СН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та діабетом успішно завершили дослідження. Показники Монреальської шкали когнітивної оцінки на початку дослідження та через 1 міс становили $19,80 \pm 3,77$ і $22,25 \pm 3,27$ ($p < 0,001$) у групі емплагліфлозину, $19,95 \pm 3,81$ та $20,71 \pm 3,56$ ($p = 0,26$) у групі метформіну та $19,00 \pm 3,56$ ($p = 0,26$) і $19,1 \pm 3,56$ ($p = 0,81$) у групі інсуліну. Це перше дослідження, яке показало значні сприятливі ефекти інгібітора SGLT2 емплагліфлозину на когнітивні та фізичні порушення у німецьких осіб похилого віку з діабетом і СН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка [98].

ІНЗКТГ-2 та очні захворювання

Проведено метааналіз 41 РКД для встановлення зв'язку між прийомом ІНЗКТГ2 та розвитком очних захворювань у пацієнтів із ЦД 2 типу [99]. Порівняно з контрольною групою використання ІНЗКТГ2 у пацієнтів із ЦД 2 типу не було пов'язане із розвитком нових випадків катаракти, глаукоми, захворювань сітківки та склоподібного тіла. Ертугліфозин (відносний кумулятивний ризик (RR) 0,47; $p=0,01$) знижував ризик захворювання сітківки, тоді як емпагліфозин (RR 0,44; $p=0,05$) — ризик діабетичної ретинопатії порівняно з контрольною групою.

ІНЗКТГ2 (RR 0,50; $p=0,02$) переважно за рахунок емпагліфозину (RR 0,47; $p=0,06$) знижували ризик захворювань сітківки порівняно з іншими антигіперглікемічними засобами. Канагліфозин (RR 4,50; $p=0,03$) підвищував ризик захворювання склоподібного тіла порівняно з плацебо [99].

Вплив ІНЗКТГ2 на еритропоез

Усі ІНЗКТГ2 продемонстрували невелике збільшення (2—4 %) гематокриту в клінічних дослідженнях серцево-судинних подій, що, ймовірно, залежало від гемоконцентрації, спричиненої посиленням діурезу. Однак розбіжності у часі між посиленням діурезу та зміною гематокриту дають підставу розглядати інші механізми, зокрема стимуляцію еритропоезу, відповідно до супутнього підвищення рівня еритропоетину та ретикулоцитів під час лікування ІНЗКТГ2 [100, 101]. У РКД емпагліфозин підвищував концентрацію гемоглобіну та гематокрит через 3 міс лікування, що з огляду на одночасне підвищення утилізації заліза, ймовірно, пов'язане саме з посиленням еритропоезу, а не з гемоконцентрацією [102]. Еритропоетин виробляється нирковими інтерстиційними фіброblastами та регулюється гіпоксією індукованими факторами [103].

Дослідження на тваринах показали, що селективне ушкодження проксимальних звивистих каналців індукує транс-диференціацію фіброblastів, що продукують еритропоетин, у міофіброblastи, які активно синтезують молекули, відповідальні за фіброз, але втрачають здатність виробляти еритропоетин [104]. З огляду на це гіпоксичне мікросередовище в проксимальних каналцях при ЦД 2 типу може пояснити, чому рівень еритропоетину в сироватці крові у таких пацієнтів низький, навіть коли функція нирок нормальна, і знижується у міру підвищення рівня HbA1c [105].

Зменшуючи реабсорбцію глюкози, ІНЗКТГ2 може зменшити метаболічний стрес проксимальних

каналців і знизити тубуло-інтерстиціальну гіпоксію, таким чином спонукаючи міофіброblastи до відновлення вироблення еритропоетину. Підвищення гематокриту під час терапії ІНЗКТГ2 указуватиме на відновлення тубуло-інтерстиціальної функції діабетичної нирки [100]. Посилення еритропоезу за допомогою ІНЗКТГ2 спостерігається у хворих на діабет як за нормальної, так і за зниженої функції нирок [101]. У пацієнтів із ХХН інгібування ІНЗКТГ-2 було пов'язано зі зниженим ризиком виникнення подій, асоційованих з анемією, зокрема потреби у лікарських засобах, що стимулюють еритропоез [106].

Підвищення рівня еритропоетину може бути одним із механізмів, які опосередковують захист нирок за допомогою ІНЗКТГ2, про що свідчать дані, отримані на тваринних моделях з діабетичною нефропатією [107]. Подібним чином збільшення кількості еритроцитів може сприяти поліпшенню постачання кисню тканинам міокарда та зменшенню маси лівого шлуночка у хворих на ЦД з ішемічною хворобою серця [108, 109]. У субаналізі даних дослідження EMPAREG OUTCOME виявлено, що зміна гематокриту і гемоглобіну відповідно спричинила зниження на 51 та 54 % ризику серцево-судинної смерті, переважно за рахунок зменшення подій, пов'язаних із СН [110].

ІНЗКТГ 2 та неалкогольна жирова хвороба печінки

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — це метаболічний розлад, спричинений складною взаємодією генетичних, гормональних і харчових чинників [111]. Ожиріння та метаболічний синдром є найважливішими чинниками ризику НАЖХП, а ЦД 2 типу і артеріальна гіпертензія асоціюються з подальшим прогресуванням захворювання [112, 113]. Важливим механізмом патогенезу як НАЖХП, так і ЦД 2 типу, є інсулінорезистентність. Цукровий діабет 2 типу також посилює стеатоз печінки, що призводить до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), фіброзу та цирозу печінки і підвищення ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми [114]. З іншого боку, пацієнти з НАЖХП мають підвищений ризик ЦД [115]. Крім того, фіброз печінки відомий як незалежний чинник прогнозування смертності [116, 117] і ризику фатальних та нефатальних серцево-судинних подій [118]. Деякі дані свідчать, що НАЖХП пов'язана із серцевою аритмією та венозним тромбозом [118]. Стеатоз печінки, який є основним критерієм діагностики НАЖХП, можна виявити за допомогою неінвазивних розрахункових індексів (FLI, SteatoTest, NAFLD-scale),

за рівнем печінкових ферментів чи даними ультразвукового дослідження [119]. Золотим стандартом діагностики фіброзу є біопсія печінки. Для оцінки ризику фіброзу також впроваджено кілька візуалізаційних методів, зокрема транзиторну еластографію з вібраційним контролем або магнітно-резонансну еластографію. Неінвазивні індекси (NAFLD fibrosis score, Fibrosis-4 (FIB-4), European Liver Fibrosis panel (ELF) або FibroTest тощо) розраховані за демографічними, антропометричними і лабораторними параметрами, дають змогу оцінити поширеність та вплив медикаментозних втручань на ризик фіброзу печінки у великих когортах пацієнтів [120, 121].

Для оцінки впливу лікування емплагліфозином в осіб із ЦД 2 типу та встановленими ССЗ на показники стеатозу і фіброзу печінки, глікемію та масу тіла, а також на серцево-ниркові події і смертність від усіх причин у групах з різним ризиком стеатозу та фіброзу проведено субаналіз дослідження EMPA-REG OUTCOME [122]. Для визначення ризику стеатозу і фіброзу розраховано Далласський індекс стеатозу та індекс стеатозу печінки, проведено оцінку за шкалою фіброзу НАЖХП та шкалою фіброзу-4. На початковому етапі 73 і 84 % учасників мали високий ризик стеатозу за Далласським індексом стеатозу та індексом стеатозу печінки відповідно, тоді як 23 і 4 % мали високий ризик розвиненого фіброзу за шкалою фіброзу НАЖХП і шкалою фіброзу-4. Емплагліфозин може знизити ризик стеатозу, але не фіброзу, в осіб із діабетом 2 типу та ССЗ. Вплив емплагліфозину на розвиток стеатозу у довгостроковій перспективі також може вплинути на виникнення фіброзу [124]. У дослідженні EMPA-REG OUTCOME кількість тромбоцитів у формулі для розрахунку FIB-4 і і NFS була дещо нижчою при застосуванні емплагліфозину порівняно з плацебо протягом усього часу лікування та могла сприяти «нейтральному» ефекту на ризик фіброзу. Зменшення серцево-судинних та ниркових подій (виникнення або загострення нефропатії, подвоєння креатиніну сироватки крові, виникнення стійкої макроальбумінурії, початок ниркової замісної терапії) і смертності, пов'язане з терапією емплагліфозином, не залежить від ризику стеатозу та фіброзу [122].

Зміни рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспаратамінотрансферази (АСТ) щодо вихідних показників оцінювали окремо у дослідженнях EMPA-REG OUTCOME[®] (n = 7020), об'єднаних даних чотирьох 24-тижневих плацебоконтрольованих досліджень (n = 2477) і дослідженні емплагліфозину порівняно з глімепіридом протягом 104 тиж (n = 1545) [123]. У дослідженні

EMPA-REG OUTCOME середні \pm SE (статистична похибка) зниження рівня АЛТ на 28-й тиждень становили (2,96 \pm 0,18) та (0,73 \pm 0,25) Од/л для емплагліфозину і плацебо відповідно (скоригована середня різниця -2,22; 95 % ДІ -2,83...-1,62; p < 0,0001). Зниження вмісту АЛТ було найбільшим у найвищому тертілі АЛТ (середня різниця, скоригована за плацебо на 28-й тиждень, -4,36 Од/л, 95 % ДІ -5,51...-3,21; p < 0,0001). Скоригована середня різниця зміни АЛТ становила -3,15 Од/л (95 % ДІ -4,11...-2,18) для емплагліфозину порівняно з плацебо на 24-й тиждень за об'єднаними 24-тижневими даними і -4,88 Од/л (95 % ДІ -6,68...-3,09) для емплагліфозину порівняно з глімепіридом на 28-й тиждень. Зниження вмісту АЛТ не залежало від змін маси тіла або рівня HbA1c. Зміни рівня АСТ були подібними до таких АЛТ, але зниження було значно нижчим. Ці дані свідчать, що емплагліфозин знижує вміст амінотрансфераз в осіб з ЦД 2 типу за схемою (зниження АЛТ > АСТ), яка потенційно відповідає зменшенню жиру в печінці, особливо, коли рівень АЛТ високий.

Проведено проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження за участю 106 пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2 типу. Їх розподілили на групи прийому емплагліфозину в дозі 10 мг (n = 35), піоглітазону в дозі 30 мг (n = 34) або плацебо (n = 37) протягом 24 тиж. Вміст жиру в печінці та жорсткість печінки вимірювали за допомогою фібросканів (перехідна еластографія). Оцінку складу тіла проводили за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA). Первинною кінцевою точкою була зміна стеатозу печінки порівняно з вихідним за контрольованим параметром ослаблення хвилі (controlled attenuation parameter (CAP)) [124]. При застосуванні емплагліфозину зафіксовано значуще граничне зниження показника CAP порівняно з плацебо (середня різниця -29,6 дБ/м (від -39,5 до -19,6) та -16,4 дБ/м (від -25,0 до -7,8) відповідно, p = 0,05). За допомогою багатофакторного аналізу виявлено значне зниження змін вимірювання жорсткості печінки (LSM) з поправкою на плацебо при застосуванні емплагліфозину порівняно з піоглітазоном: -0,77 кПа (95 % ДІ -1,45...-0,09; p = 0,02) та 0,01 кПа (95 % ДІ 0,70—0,71; p = 0,98), p = 0,03. Зміни АСТ і АЛТ, інсуліну натще, гомеостатичної моделі оцінки резистентності до інсуліну (НОМА-IR), НОМА2-IR, індексу фіброзу-4, оцінки фіброзу НАЖХП, індексу АСТ/тромбоцити, співвідношення андройд/гінекоїд та індексу скелетних м'язів були подібними в обох групах, тоді як

значне зменшення маси тіла та площі вісцерального жиру спостерігали лише в групі емпагліфлозину ($p < 0,001$ і $p = 0,01$ відповідно), а збільшення цих показників — у групах плацебо та піоглітазону [124].

Проведено невелике відкрите пілотне дослідження для оцінки впливу емпагліфлозину в дозі 25 мг/добу протягом 24 тиж на гістологічну картину НАСГ у 9 пацієнтів із ЦД 2 типу і підтвердженням біопсією НАСГ. Біопсію печінки проведено повторно наприкінці лікування [125]. Гістологічні результати порівнювали з групою плацебо в попередньому 48-тижневому клінічному дослідженні. Гістологічні компоненти або не змінилися, або поліпшилися, за винятком одного пацієнта, в якого погіршилося балонування. Емпагліфлозин сприяв виразнішому зменшенню стеатозу (67 % проти 26 %, $p = 0,025$), балонування (78 % проти 34 %, $p = 0,024$) та фіброзу (44 % проти 6 %, $p = 0,008$) порівняно з плацебо. Це дослідження надає первинні гістологічні докази того, що емпагліфлозин може бути корисним для лікування НАСГ, що спонукає до проведення масштабних клінічних випробувань для оцінки ефективності емпагліфлозину у лікуванні НАСГ у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Дослідження E-LIFT (вплив емпагліфлозину на вміст жиру в печінці у пацієнтів із ЦД 2 типу) було ініційованим дослідником проспективним відкритим рандомізованим клінічним дослідженням для вивчення ефекту емпагліфлозину в дозі 10 мг/добу, включеного до стандарту лікування ЦД 2 типу порівняно зі стандартним лікуванням без емпагліфлозину протягом 20 тиж у пацієнтів з ЦД 2 типу та НАЖХП [126]. П'ятдесят пацієнтів з діабетом 2 типу та НАЖХП були випадковим чином розподілені в групу емпагліфлозину ($n = 25$) або стандартного лікування без емпагліфлозину ($n = 25$). Обидві групи продемонстрували суттєву різницю щодо зміни рівня АЛТ у сироватці крові ($p = 0,005$) і несуттєві відмінності щодо зміни вмісту АСТ ($p = 0,212$) і γ -глутамілтранспептидази ($p = 0,057$).

Також проведено дослідження впливу емпагліфлозину на стеатоз і фіброз печінки у пацієнтів з НАЖХП без ЦД 2 типу [127]. У цьому проспективному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні учасники з НАЖХП були рандомізовані в групу прийому емпагліфлозину (10 мг/добу, $n = 43$) або плацебо ($n = 47$) протягом 24 тиж. У групі емпагліфлозину спостерігали значне зниження вмісту жиру в печінці при візуальному аналізі ультразвукових зображень, АСТ і АЛТ, рівня інсуліну натще, тоді як у групі плацебо змін не зафіксовано. Отже, емпагліфлозин поліпшує

стеатоз печінки і, що важливіше, показники фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП без ЦД 2 типу.

Згідно з практичними рекомендаціями Американської асоціації клінічної ендокринології з діагностики та лікування НАЖХП і Американської асоціації з вивчення захворювань печінки 2022 р., особам із ЦД 2 типу та підтвердженням біопсією НАСГ слід призначати піоглітазон або арГПП-1. З огляду на значний протекторний кардіометаболічний та нирковий ефект інгібітори ІНЗКТГ 2 можна розглядати як допоміжну фармакотерапію для осіб із ЦД 2 типу та НАЖХП, оскільки вони зменшують стеатоз печінки, але вплив на стеатогепатит і фіброз печінки потребує проведення додаткових РКД, зокрема з використанням біопсії печінки [128].

ВИСНОВКИ

Емпагліфлозин є новою універсальною молекулою, якій вдалося змінити глюкозоцентричний підхід в ендокринології на органопротекторний. Результати базових клінічних досліджень, проведених з емпагліфлозином (EMPA-REG-OUTCOME, EMPEROR-REDUCED, EMPEROR-PRESERVED та EMPULSE), дають підставу стверджувати про здатність емпагліфлозину знижувати смерть від серцево-судинних подій або госпіталізацію з приводу серцевої недостатності та уповільнювати прогресування хронічної хвороби нирок.

Клініцисти часто нехтують метаболічними ефектами емпагліфлозину, які відіграють важливу роль у поліморбідного пацієнта. Підтвердженими та потенційно сприятливими метаболічними результатами прийому емпагліфлозину є:

1. Вибірковий антигіперглікемічний ефект лише в умовах гіперглікемії/глюкозурії, що не залежить ані від продукції інсуліну, ані від чутливості периферичних тканин до інсуліну, а лімітований лише рШКФ. Цей ефект дає змогу уникати гіпоглікемії навіть у пацієнтів без діабету.

2. Препарат є одним з найдовговічніших серед пероральних цукрознижувальних засобів і дає змогу протягом 6—8 років утримувати досягнуті значення HbA1c, відтерміновуючи ініціацію інсулінотерапії у пацієнтів із ЦД 2 типу.

3. Емпагліфлозин у пацієнтів з ЦД 2 типу переважав плацебо щодо запобігання смертності внаслідок серцево-судинних захворювань, нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту. Ефект спричинений значним зниженням ризику серцево-судинної смертності без суттєвих змін щодо нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту.

4. Можливе поєднання з іншими пероральними та ін'єкційними цукрознижувальними препаратами. У разі поєднання з препаратами сульфанілсечовини або інсуліном, останні потребують корекції дози у бік її зменшення.

5. Втрата 2—3 кг маси тіла на тлі емпагліфлозину є очікуваним явищем, яке може модифікувати показники АТ та резистентність до інсуліну.

6. Коригування рівня сечової кислоти у крові сприяє зменшенню появи перших нападів подагри і відтермінуванню призначення протиподагричних препаратів.

7. Прийом емпагліфлозину асоціювався зі зниженням ризику сечокам'яної хвороби на 40 %.

8. Здатність знижувати стеатоз та поліпшувати показники фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП без ЦД 2 типу.

9. Сприятливий вплив препарату на когнітивні порушення та зниження ризику деменції, стимуляцію еритропоезу, зниження ризику діабетичної ретинопатії.

Статтю опубліковано за підтримки представництва «Берінгер Інгельхайм» в Україні.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — А. В. Кедик; збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — А. В. Кедик, О. О. Куцин; редагування — О. О. Куцин.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018;61:2098-107. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4669-0>.
2. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017 Feb;60(2):215-25. doi: 10.1007/s00125-016-4157-3.
3. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest*. 2014 Feb;124(2):509-14. doi: 10.1172/JCI70704.
4. van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, et al. SGLT2 inhibition in the diabetic kidney—from mechanisms to clinical outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Apr 3;12(4):700-10. doi: 10.2215/CJN.06080616.
5. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, 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/JCI72227.19.
6. Cherukuri L, Smith MS, Tayek JA. The durability of oral diabetic medications: Time to A1c baseline and a review of common oral medications used by the primary care provider. *Endocrinol Diabetes Metab J*. 2018 Sep;2(3). <http://researchopenworld.com/wp-content/uploads/2018/07/EDMJ-2018-105-John-A.-Tayek-USA.pdf>. Epub 2018 Jul 8.
7. Vaduganathan M, Inzucchi SE, Sattar N, et al. Effects of empagliflozin on insulin initiation or intensification in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: Findings from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Dec;23(12):2775-2784. doi: 10.1111/dom.14535.
8. Jurczak MJ, Lee HY, Birkenfeld AL, et al. SGLT2 deletion improves glucose homeostasis and preserves pancreatic beta-cell function. *Diabetes*. 2011 Mar;60(3):890-8. doi: 10.2337/db10-1328.
9. Obata A, Kubota N, Kubota T, et al. Tofogliflozin improves insulin resistance in skeletal muscle and accelerates lipolysis in adipose tissue in male mice. *Endocrinology*. 2016 Mar;157(3):1029-42. doi: 10.1210/en.2015-1588.
10. Merovci A, Abdul-Ghani M, Mari A, et al. Effect of dapagliflozin with and without acipimox on insulin sensitivity and insulin secretion in T2DM males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Mar;101(3):1249-56. doi: 10.1210/jc.2015-2597.
11. Meier JJ, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in biology and pathology. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005 Mar-Apr;21(2):91-117. doi: 10.1002/dmrr.538.
12. Singh AK, Singh R. Metabolic and cardiovascular benefits with combination therapy of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *World J Cardiol*. 2022 Jun 26;14(6):329-42. doi: 10.4330/wjc.v14.i6.329.
13. Li D, Shi W, Wang T, Tang H. SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Aug;20(8):1972-6. doi: 10.1111/dom.13294.
14. Min SH, Yoon JH, Hahn S, Cho YM. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Jan;33(1). doi: 10.1002/dmrr.2818.
15. Yang Y, Zhao C, Ye Y, Yu M, Qu X. Prospect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors combined with insulin for the treatment of type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Apr 15;11:190. doi: 10.3389/fendo.2020.00190.
16. Lu J, Tang L, Meng H, Zhao J, Liang Y. Effects of sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors in addition to insulin therapy on glucose control and safety outcomes in adults with type 1 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Oct;35(7):e3169. doi: 10.1002/dmrr.3169.
17. Forst T, Heise T, Plum-Morschel L. Pharmacological intervention in type 2 diabetes mellitus — A pathophysiologically reasoned approach? *Curr Diabetes Rev*. 2016;12(4):429-39. doi: 10.2174/1573399812666160613111959.
18. Liao HW, Wu YL, Sue YM, Lee M, Ovbiagele B. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor plus pioglitazone vs pioglitazone alone in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2018 Nov 15;2(1):e00050. doi: 10.1002/edm.50.
19. Ridderstråle M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Sep 5;12:129. doi: 10.1186/1475-2840-12-129. PMID: 24007456; PMCID: PMC3844307.
20. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Sep;2(9):691-700. doi: 10.1016/

- S2213-8587(14)70120-2. Epub 2014 Jun 16. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Sept;3(9):e7. PMID: 24948511.
21. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S144-S174. doi: 10.2337/dc22-S010. Erratum in: *Diabetes Care.* 2022 Mar 07;; Erratum in: *Diabetes Care.* 2022 Sep 1;45(9):2178-2181.
 22. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S175-S184. doi: 10.2337/dc22-S011. Erratum in: *Diabetes Care.* 2022 Mar 1;45(3):758. Erratum in: *Diabetes Care.* 2022 Sep 1;45(9):2182-2184.
 23. Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011 May;300(5):R1009-22. doi: 10.1152/ajpregu.00809.2010.
 24. Freitas HS, Anhê GF, Melo KF, et al. Na(+)-glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1 alpha expression and activity. *Endocrinology.* 2008 Feb;149(2):717-24. doi: 10.1210/en.2007-1088.
 25. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014 Jan;306(2):F194-204. doi: 10.1152/ajprenal.00520.2013.
 26. Kaur P, Behera BS, Singh S, Munshi A. The pharmacological profile of SGLT2 inhibitors: Focus on mechanistic aspects and pharmacogenomics. *Eur J Pharmacol.* 2021 Aug 5;904:174169. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174169.
 27. Rabizadeh S, Nakhjavani M, Esteghamati A. Cardiovascular and renal benefits of SGLT2 inhibitors: a narrative review. *Int J Endocrinol Metab.* 2019 Apr 22;17(2):e84353. doi: 10.5812/ijem.84353.
 28. Vlotides G, Mertens PR. Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Aug;30(8):1272-6. doi: 10.1093/ndt/gfu299.
 29. Vallon V, Rose M, Gerasimova M, et al. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013 Jan 15;304(2):F156-67. doi: 10.1152/ajprenal.00409.2012.
 30. Vallon V, Schroth J, Satriano J, Blantz RC, Thomson SC, Rieg T. Adenosine A(1) receptors determine glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early streptozotocin diabetes mellitus. *Nephron Physiol.* 2009;111(3):p30-8. doi: 10.1159/000208211.
 31. Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol.* 2012;74:351-75. doi: 10.1146/annurev-physiol-020911-153333.
 32. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Apr;28(4):1023-39. doi: 10.1681/ASN.2016060666.
 33. Evans RG, Harrop GK, Ngo JP, Ow CP, O'Connor PM. Basal renal O2 consumption and the efficiency of O2 utilization for Na+ reabsorption. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014 Mar 1;306(5):F551-60. doi: 10.1152/ajprenal.00473.2013.
 34. Takiyama Y, Haneda M. Hypoxia in diabetic kidneys. *Biomed Res Int.* 2014;2014:837421. doi: 10.1155/2014/837421.
 35. Layton AT, Laghmani K, Vallon V, Edwards A. Solute transport and oxygen consumption along the nephrons: effects of Na+ transport inhibitors. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016 Dec 1;311(6):F1217-F1229. doi: 10.1152/ajprenal.00294.2016.
 36. Persson P, Palm F. Hypoxia-inducible factor activation in diabetic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017 Sep;26(5):345-50. doi: 10.1097/MNH.0000000000000341.
 37. García-Pastor C, Benito-Martínez S, Moreno-Manzano V, Fernández-Martínez AB, Lucio-Cazaña FJ. Mechanism and consequences of the impaired Hif-1α response to hypoxia in human proximal tubular HK-2 cells exposed to high glucose. *Sci Rep.* 2019 Nov 1;9(1):15868. doi: 10.1038/s41598-019-52310-6.
 38. Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001 Nov;281(5):F887-99. doi: 10.1152/ajprenal.2001.281.5.F887.
 39. Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int.* 1983 Apr;23(4):647-55. doi: 10.1038/ki.1983.72.
 40. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol.* 2021 May;17(5):319-34. doi: 10.1038/s41581-021-00393-8.
 41. Thomson SC, Rieg T, Miracle C, Mansoury H, Whaley J, Vallon V, Singh P. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012 Jan 1;302(1):R75-83. doi: 10.1152/ajpregu.00357.2011.
 42. Terami N, Ogawa D, Tachibana H, et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One.* 2014 Jun 24;9(6):e100777. doi: 10.1371/journal.pone.0100777.
 43. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014 Feb 4;129(5):587-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
 44. Skrtić M, Yang GK, Perkins BA, et al. Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia.* 2014 Dec;57(12):2599-602. doi: 10.1007/s00125-014-3396-4.
 45. Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, et al. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using in vivo imaging. *Circulation.* 2019 Jul 23;140(4):303-15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037418.
 46. Corrigendum to van Bommel EJM, Muskiet MHA, van Baar MJB, et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int.* 2020;97:202-12. *Kidney Int.* 2020 May;97(5):1061. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.009.
 47. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation.* 2016 Sep 6;134(10):752-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.

48. Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: a slope analysis from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Nov;29(11):2755-69. doi: 10.1681/ASN.2018010103.
49. De Nicola L, Gabbai FB, Garofalo C, Conte G, Minutolo R. Nephroprotection by SGLT2 inhibition: back to the future? *J Clin Med*. 2020 Jul 15;9(7):2243. doi: 10.3390/jcm9072243.
50. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018 Jul;94(1):26-39. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.027.
51. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Aug;5(8):610-21. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30182-1.
52. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
53. Giugliano D, De Nicola L, Maiorino MI, et al. Preventing major adverse cardiovascular events by SGLT-2 inhibition in patients with type 2 diabetes: the role of kidney. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Mar 19;19(1):35. doi: 10.1186/s12933-020-01010-x.
54. Steffes MW, Schmidt D, McCrery R, Basgen JM; International Diabetic Nephropathy Study Group. Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. *Kidney Int*. 2001 Jun;59(6):2104-13. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00725.x.
55. Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest*. 1997 Jan 15;99(2):342-8. doi: 10.1172/JCI119163.
56. Tanaka S, Tanaka T, Nangaku M. Hypoxia as a key player in the AKI-to-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Dec 1;307(11):F1187-95. doi: 10.1152/ajprenal.00425.2014.
57. Hesp AC, Schaub JA, Prasad PV, et al. The role of renal hypoxia in the pathogenesis of diabetic kidney disease: a promising target for newer renoprotective agents including SGLT2 inhibitors? *Kidney Int*. 2020 Sep;98(3):579-89. doi: 10.1016/j.kint.2020.02.041.
58. Ganz MB, Hawkins K, Reilly RF. High glucose induces the activity and expression of Na(+)/H(+) exchange in glomerular mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000 Jan;278(1):F91-6. doi: 10.1152/ajprenal.2000.278.1.F91.
59. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*. 2018 Feb;41(2):356-63. doi: 10.2337/dc17-1096.
60. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018 Mar;25(2):121-132. doi: 10.1053/j.ackd.2017.10.011.
61. Maeda S, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Sodium-glucose cotransporter 2-mediated oxidative stress augments advanced glycation end products-induced tubular cell apoptosis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Jul;29(5):406-12. doi: 10.1002/dmrr.2407.
62. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
63. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1730-5. doi: 10.2337/dc15-0355.
64. Wang H, Yang J, Chen X, Qiu F, Li J. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor monotherapy on weight changes in patients with type 2 diabetes mellitus: a Bayesian Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2019 Feb;41(2):322-34.e11. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.01.001.
65. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Mar;97(3):1020-31. doi: 10.1210/jc.2011-2260.
66. Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2016 Oct;70(10):1024-31. doi: 10.1136/jech-2015-206948.
67. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis*. 2008 Jul;52(1):39-48. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.003.
68. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med*. 2006 Jan 3;144(1):21-8. doi: 10.7326/0003-4819-144-1-200601030-00006.
69. Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 17;22(22):12394. doi: 10.3390/ijms222212394.
70. Goldberg A, Garcia-Arroyo F, Sasai F, et al. Mini review: reappraisal of uric acid in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2021;52(10-11):837-44. doi: 10.1159/000519491.
71. Cicero AF, Rosticci M, Bove M, et al. Serum uric acid change and modification of blood pressure and fasting plasma glucose in an overall healthy population sample: data from the Brisighella heart study. *Annals of Medicine*. 2017;49(4):275-82.
72. Muscelli E, Natali A, Bianchi S, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *American Journal of Hypertension*. 1996;9(8):746-52.
73. Zhou J, Wang Y, Lian F, et al. Physical exercises and weight loss in obese patients help to improve uric acid. *Oncotarget*. 2017;8(55):94893-9.
74. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2014;35(7):391-404.
75. Nielsen SM, Bartels EM, Henriksen M, et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(11):1870-82.
76. Ferreira JP, Inzucchi SE, Mattheus M, et al. Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: A post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Jan;24(1):135-41. doi: 10.1111/dom.14559.
77. Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(2):458-62.

78. Xin Y, Guo Y, Li Y, Ma Y, Li L, Jiang H. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: a systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2019;26(2):421-6.
79. Akbari A, Rafiee M, Sathyapalan T, Sahebkar A. Impacts of sodium/glucose cotransporter-2 inhibitors on circulating uric acid concentrations: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2022 Feb 17;2022:7520632. doi: 10.1155/2022/7520632.
80. Kristensen KB, Henriksen DP, Hallas J, Pottegård A, Lund LC. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of nephrolithiasis. *Diabetologia*. 2021 Jul;64(7):1563-71. doi: 10.1007/s00125-021-05424-4.
81. Balasubramanian P, Wanner C, Ferreira JP, et al. Empagliflozin and decreased risk of nephrolithiasis: a potential new role for SGLT2 inhibition? *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jun 16;107(7):e3003-e3007. doi: 10.1210/clinem/dgac154.
82. Wiederkehr MR, Moe OW. Uric acid nephrolithiasis: a systemic metabolic disorder. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2011 Dec;9(3-4):207-17. doi: 10.1007/s12018-011-9106-6. PMID: 25045326;.
83. Schietzel S, Bally L, Cereghetti G, et al. Impact of the SGLT2 inhibitor empagliflozin on urinary supersaturations in kidney stone formers (SWEET-STONE trial): protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *BMJ Open*. 2022 Mar 14;12(3):e059073. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059073.
84. 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.00000000000024593.
85. 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.
86. Gohari S, Reshadmanesh T, Khodabandehloo H, et al. Study rationale and design of a study of EMPagliflozin's effects in patients with type 2 diabetes mellitus and Coronary ARtery disease: the EMPA-CARD randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21:318. doi.org/10.1186/s12872-021-02131-1.
87. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2017;377:644-57.
88. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17.
89. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2019;80:347-57.
90. van Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Apr;8(4):325-36. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30405-X.
91. Zhang J, Chen C, Hua S, Liao H, Wang M, Xiong Y, Cao F. An updated meta-analysis of cohort studies: diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2017;41-7. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.024>.
92. Amin EF, Rifaai RA, Abdel-Latif RG. Empagliflozin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats via repressing oxidative-inflammatory-apoptotic pathway. *Fundam Clin Pharmacol*. 2020 Oct;34(5):548-558. doi: 10.1111/fcp.12548.
93. Hierro-Bujalance C, Infante-Garcia C, Del Marco A, et al. Empagliflozin reduces vascular damage and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Alzheimers Res Ther*. 2020 Apr 7;12(1):40. doi: 10.1186/s13195-020-00607-4.
94. Bathina S., Das U. N. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical Implications. *Arch. Med. Sci*. 2015;11:1164-78. doi: 10.5114/aoms.2015.56342.
95. Poppe R, Karbach U, Gambaryan S, et al. Expression of the Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 in neurons. *J. Neurochem*. 1997;69:84-94. doi: 10.1046/j.1471-4159.1997.69010084.x.
96. Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol*. 2020;472:1299-343. doi: 10.1007/s00424-020-02441-x.
97. Wium-Andersen IK, Osler M, Jørgensen MB, Rungby J, Wium-Andersen MK. Antidiabetic medication and risk of dementia in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2019 Nov;181(5):499-507. doi: 10.1530/EJE-19-0259.
98. Mone P, Lombardi A, Gambardella J, et al. Empagliflozin improves cognitive impairment in frail older adults with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Diabetes Care* 1 May 2022;45(5):1247-51. <https://doi.org/10.2337/dc21-2434>.
99. Zhou B, Shi Y, Fu R, et al. Relationship between SGLT-2i and ocular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 May 26;13:907340. doi:10.3389/fendo.2022.907340.
100. Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. *Circulation*. 2019 Apr 23;139(17):1985-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881.
101. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys. *J Clin Med Res*. 2016 Dec;8(12):844-7. doi: 10.14740/jocmr2760w.
102. Thiele K, Rau M, Hartmann NK, et al. Effects of empagliflozin on erythropoiesis in patients with type 2 diabetes: Data from a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Dec;23(12):2814-8. doi: 10.1111/dom.14517.
103. Haase VH. Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006 Aug;291(2):F271-81. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2006.
104. Takaori K, Nakamura J, Yamamoto S, et al. Severity and frequency of proximal tubule injury determines renal prognosis. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Aug;27(8):2393-406. doi: 10.1681/ASN.2015060647.
105. Symeonidis A, Kouraklis-Symeonidis A, Psiroyiannis A, et al. Inappropriately low erythropoietin response for the degree of anemia in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Hematol*. 2006 Feb;85(2):79-85. doi: 10.1007/s00277-005-1102-9.
106. Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ, et al. Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-

- hoc analysis from the CREDENCE trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Nov;8(11):903-14. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30300-4.
107. Yanai H, Katsuyayama H. A possible mechanism for renoprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor: elevation of erythropoietin production. *J Clin Med Res.* 2017 Feb;9(2):178-9. doi: 10.14740/jocmr2857w.
108. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, et al. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores, and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Circulation.* 2020 Feb 25;141(8):704-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235.
109. Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2019 Nov 19;140(21):1693-702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
110. Fitchett D, Inzucchi SE, Zinman B, et al. Mediators of the improvement in heart failure outcomes with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *ESC Heart Fail.* 2021 Dec;8(6):4517-27. doi: 10.1002/ehf2.13615.
111. Severson TJ, Besur S, Bonkovsky HL. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review. *World J Gastroenterol.* 2016 Aug 7;22(29):6742-56. doi: 10.3748/wjg.v22.i29.6742.
112. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol.* 2005 Jan;42(1):132-8. doi: 10.1016/j.jhep.2004.09.012.
113. Pappachan JM, Antonio FA, Edavalath M, Mukherjee A. Non-alcoholic fatty liver disease: a diabetologist's perspective. *Endocrine.* 2014 Apr;45(3):344-53. doi: 10.1007/s12020-013-0087-8.
114. Petta S, Gastaldelli A, Rebelo E, et al. Pathophysiology of non alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2016 Dec 11;17(12):2082. doi: 10.3390/ijms17122082.
115. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. *Gut.* 2022 Jan;71(1):156-62. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323082.
116. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020 May;158(6):1611-25. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.043.
117. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multi-national cohort study. *Gastroenterology.* 2018;155(2):443-457. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.034.
118. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010 Sep 30;363(14):1341-50. doi: 10.1056/NEJMra0912063.
119. Kahl S, Straßburger K, Nowotny B, et al. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS One.* 2014;9(4):e94059. doi: 10.1371/journal.pone.0094059.
120. EASL-EASD-EASO. Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia.* 2016;59(6):1121-40. doi: 10.1007/s00125-016-3902-y.
121. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratzju V. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(10):1209-22. doi: 10.1111/apt.12963.
122. Kahl S, Ofstad AP, Zinman B, et al. Effects of empagliflozin on markers of liver steatosis and fibrosis and their relationship to cardiorenal outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Jun;24(6):1061-71. doi: 10.1111/dom.14670.
123. Sattar N, Fitchett D, Hantel S, et al. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Diabetologia.* 2018;61(10):2155-63. doi: 10.1007/s00125-018-4702-3.
124. Chehrehgosha H, Sohrabi MR, Ismail-Beigi F, et al. Empagliflozin improves liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Ther.* 2021;12(3):843-61. doi: 10.1007/s13300-021-01011-3.
125. Lai LL, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Empagliflozin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci.* 2020 Feb;65(2):623-31. doi: 10.1007/s10620-019-5477-1.
126. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care.* 2018 Aug;41(8):1801-8. doi: 10.2337/dc18-0165.
127. Taheri H, Malek M, Ismail-Beigi F, et al. Effect of empagliflozin on liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease without diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled. *Adv Ther.* 2020;37(11):4697-708. doi: 10.1007/s12325-020-01498-5.
128. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract.* 2022 May;28(5):528-562. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.010.

РЕЗЮМЕ

В огляді літератури розглядається нова універсальна молекула емпагліфлозину, якій вдалося змінити глюкозоцентричний підхід в ендокринології на органопротекторний. Результати базових клінічних досліджень, проведених з емпагліфлозином (EMPA-REG-OUTCOME, EMPEROR-REDUCED, EMPEROR-PRESERVED та EMPULSE), дають підстави стверджувати про здатність емпагліфлозину знижувати випадки серцево-судинної смерті або госпіталізацію з приводу серцевої недостатності та уповільнювати прогресування хронічної хвороби нирок. Серед підтверджених і потенційно сприятливих метаболічних наслідків прийому емпагліфлозину слід зазначити такі: вибірково антигіперглікемічний ефект лише в умовах гіперглікемії/глюкозурії, що не залежить ані від продукції інсуліну, ані від чутливості периферичних тканин до інсуліну, а лімітований лише швидкістю клубочкової фільтрації. Цей ефект дає змогу уникати гіпоглікемії навіть

у пацієнтів без діабету. Препарат є одним з найбільш довговічних серед пероральних цукрознижувальних засобів і дає змогу протягом 6—8 років утримувати досягнуті значення глікозильованого гемоглобіну, вітермінуючи ініціацію інсулінотерапії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Емпагліфлозин у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу переважав плацебо щодо запобігання смертності внаслідок серцево-судинних захворювань, нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту. Ефект спричинений значним зниженням ризику серцево-судинної смертності без суттєвих змін щодо нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту. Можливе поєднання з іншими пероральними та ін'єкційними цукрознижувальними препаратами. У разі поєднання з препаратами сульфонілсечовини або інсуліном, останні потребують корекції дози у бік її зменшення. Втрата 2—3 кг маси тіла на тлі емпагліфлозину є очікуваним явищем, яке може модифікувати показники артеріального тиску та резистентність до інсуліну. Емпагліфлозин має здатність знижувати стеатоз та поліпшувати показники фіброзу печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки без цукрового діабету 2 типу.

Ключові слова: емпагліфлозин, цукровий діабет, серцево-судинні ускладнення, хронічна хвороба нирок.

ABSTRACT

Metabolic effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor

A. V. Kedyk, O. O. Kutsyn

Uzhhorod National University

The literature review considers the new universal molecule empagliflozin, which managed to change the glucose-centric approach in endocrinology to an

organoprotective one. The results of the pivotal clinical trials conducted with empagliflozin (EMPA-REG-OUTCOME, EMPEROR-REDUCED, EMPEROR-PRESERVED and EMPULSE) strongly support the ability of empagliflozin to reduce rates of cardiovascular death or hospitalization for heart failure and to slow down the progression of chronic kidney disease. Among the confirmed and potentially favorable metabolic consequences of empagliflozin administration, the following should be emphasized: a selective antihyperglycemic effect only in conditions of hyperglycemia/glucosuria, which does not depend either on insulin production or sensitivity of peripheral tissues to insulin but is limited only by the glomerular filtration rate. This effect allows avoiding hypoglycemia even in patients without diabetes. The drug is one of the most durable among oral hypoglycemic agents and allows to maintain the achieved HbA1c values for 6—8 years, delaying the initiation of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Empagliflozin was superior to placebo in preventing death from cardiovascular disease, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke in patients with type 2 diabetes mellitus. This effect resulted from the significant reduction in the risk of cardiovascular mortality without significant changes in nonfatal myocardial infarction or nonfatal stroke. Combination with other oral and injectable hypoglycemic drugs is possible. In case of combination with sulfonylurea drugs or insulin, the dose of the latter needs to be adjusted in the direction of its decrease. Weight loss of up to 2—3 kg against the background of empagliflozin is an expected phenomenon that can modify blood pressure indicators and insulin resistance. Empagliflozin has the ability to reduce steatosis and improve liver fibrosis scores in patients with NAFLD without type 2 diabetes mellitus.

Keywords: empagliflozin, diabetes mellitus, cardiovascular complications, chronic kidney disease.

Дата надходження до редакції 16.11.2022 р.

Дата рецензування 09.12.2022 р.

Дата підписання статті до друку 12.12.2022 р.