




**RS Global**  
Journals

**Scholarly Publisher**  
**RS Global Sp. z O.O.**  
ISNI: 0000 0004 8495 2390

Dolna 17, Warsaw, Poland 00-773  
Tel: +48 226 0 227 03  
Email: editorial\_office@rsglobal.pl

<b>JOURNAL</b>	World Science
<b>p-ISSN</b>	2413-1032
<b>e-ISSN</b>	2414-6404
<b>PUBLISHER</b>	RS Global Sp. z O.O., Poland
<b>ARTICLE TITLE</b>	MECHANISMS OF THE INFLUENCE OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 INHIBITORS ON LDL RECEPTOR FUNCTION AND CARDIOVASCULAR RISK IN TYPE 2 DM (literature review)
<b>AUTHOR(S)</b>	Kushnarova N. M., Zinych O. V., Kovalchuk A. V., Prybyla O. V., Shyshkan-Shyshova O. V.
<b>ARTICLE INFO</b>	Kushnarova N. M., Zinych O. V., Kovalchuk A. V., Prybyla O. V., Shyshkan-Shyshova O. V. (2022) Mechanisms of the Influence of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on LDL Receptor Function and Cardiovascular Risk in Type 2 DM (Literature Review). World Science. 5(77). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30092022/7872
<b>DOI</b>	<a href="https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30092022/7872">https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30092022/7872</a>
<b>RECEIVED</b>	25 August 2022
<b>ACCEPTED</b>	24 September 2022
<b>PUBLISHED</b>	30 September 2022
<b>LICENSE</b>	 This work is licensed under a <b>Creative Commons Attribution 4.0 International License</b> .

© The author(s) 2022. This publication is an open access article.

# MECHANISMS OF THE INFLUENCE OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 INHIBITORS ON LDL RECEPTOR FUNCTION AND CARDIOVASCULAR RISK IN TYPE 2 DM (literature review)

**Kushnarova N. M.**

MD, Ph.D., Senior Researcher, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology,  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>

**Zinych O. V.**

MD, Ph.D., DMSc, Head of Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology,  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

**Kovalchuk A. V.**

MD, Ph.D., Leading Researcher, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology,  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>

**Prybyla O. V.**

MD, Junior Researcher, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology,  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>

**Shyshkan-Shyshova O. V.**

MD, Junior Researcher, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology,  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>

State institution “V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science”, Kyiv, Ukraine

DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_ws/30092022/7872](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30092022/7872)

---

## ARTICLE INFO

**Received:** 25 August 2022

**Accepted:** 24 September 2022

**Published:** 30 September 2022

## KEYWORDS

Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, Atherogenesis, Low-Density Lipoprotein Receptors, Sodium-Dependent Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, Cardioprotective Effect, Mechanisms

## ABSTRACT

In the modern world, the prevalence of dysmetabolic conditions, which are accompanied by corruption of lipid metabolism and the distribution of adipose tissue in the body, is increasing, and their consequences include cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus (T2DM) etc. These pathologies are characterized by dyslipidemia, which reflects an imbalance in the processes of assimilation, transportation, absorption and use by fatty acids' cells as energy and plastic substrates. A decrease in the relative content of unsaturated fatty acids in low-density lipoproteins (LDL) causes dysfunction of cell membranes, and an increase in serum concentration of LDL means corruption of their absorption by cells, which contributes to the development of atherosclerosis. Absorption of LDL by cells occurs through the interaction of apolipoprotein apoE/B-100 with the membrane receptor of LDL. The cell regulates the supply of lipids and cholesterol by synthesizing these receptors. The expression of LDL receptors is regulated at the level of transcription; particularly, it is stimulated by insulin and suppressed by excess cholesterol, the latter leading to abnormal accumulation of lipids in cells and tissues and the development of pathology in various organs. According to clinical and experimental studies and meta-analyses, drugs from the group of inhibitors of sodium-dependent glucose cotransporter-2 (SGLT2) have a pronounced protective cardiorenal effect in patients with T2DM and in cases of kidney and heart dysfunction. These beneficial effects are associated with improving insulin sensitivity, increasing the level of antiatherogenic HDL cholesterol, reducing the accumulation of lipids in visceral fat, stimulating lipolysis, and switching of oxidation towards the preferential use of lipid substrates. The paradoxical increase in LDL cholesterol is mainly due to less atherogenic large floating particles, and the negative effect is apparently counterweight by the wide range of beneficial pleiotropic effects of gliflozins.

---

**Citation:** Kushnarova N. M., Zynych O. V., Kovalchuk A. V., Prybyla O. V., Shyshkan-Shyshova O. V. (2022) Mechanisms of the Influence of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on LDL Receptor Function and Cardiovascular Risk in Type 2 DM (Literature Review). *World Science*. 5(77). doi: 10.31435/rsglobal\_ws/30092022/7872

**Copyright:** © 2022 Kushnarova N. M., Zynych O. V., Kovalchuk A. V., Prybyla O. V., Shyshkan-Shyshova O. V. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Дослідження Всесвітньої організації охорони здоров'я та інших організацій свідчать про те, що близько 70% причин смерті (близько 57 мільйонів на рік) пов'язані з «неінфекційними захворюваннями» (НІЗ), які включають ожиріння, гіпертонію та цукровий діабет 2 типу (ЦД2), у розвитку яких центральну роль відіграють вісцеральна жирова тканина та інсулінорезистентність (ІР) [3, 23].

Вважається, що НІЗ пов'язані з неправильним способом життя та харчування, що викликає порушення енергетичного обміну організму, проявляючись зокрема аномаліями функціонування мітохондрій, особливо в таких «критичних» органах, як нирки та кишківник. Зниження функції мітохондрій не тільки призводить до зниження виробництва АТФ, але й збільшує продукцію активних форм кисню (АФК), що спричиняє дисфункцію органів і старіння організму [8]. Для пояснення патофізіології НІЗ висунуто гіпотезу «жадібних органів» (“greedy organs”), що передбачає надмірне поглинання глюкози та жиру кишківником та посилену реабсорбцію натрію і глюкози нирками (за рахунок глюкозозалежного стимулювання експресії натрій-глюкозних котранспортерів), що веде до гіпертонії та хронічної хвороби нирок, викликає ожиріння та діабет, утворюючи «перехресний зв'язок» між двома органами та двома захворюваннями [15].

Ожиріння викликає ІР і провокує підвищення артеріального тиску (АТ), високий рівень постпрандіальної глюкози та дисліпідемію, які виникають майже одночасно. Постпрандіальна гіперглікемія часто супроводжується гіперглікемією натще. Ці стани є складовими метаболічного синдрому (МС, або синдром ІР), який лежить в основі виникнення ЦД2, прогресування атеросклерозу та розвитку хронічної хвороби нирок. Ці патологічні процеси призводять до ниркової недостатності, сліпоты, інсульту, інфаркту міокарда, серцевої недостатності та деменції [15].

Система транспорту ліпідних сполук та атерогенез. Для метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу характерні зміни ліпідного спектру сироватки крові, які відображують дисбаланс процесів засвоєння, транспортування, поглинання та використання клітинами ліпідів як носіїв жирних кислот (ЖК) – найважливіших енергетичних і пластичних субстратів. Враховуючи те, що ЖК надають основну кількість енергії для синтезу АТФ в мітохондріях, припускають, що МС характеризується хронічним станом дефіциту енергії, зумовленим, в першу чергу, порушенням регуляції інсуліном метаболізму ЖК; при цьому дислікемія може бути вторинною по відношенню до дисліпідемії [38].

Для перенесення у водному середовищі плазми крові гідрофобних ліпідних сполук, в процесі еволюції сформовані спеціальні транспортні системи, основу яких складають транспортні білки (апо-А1 і апоВ-100), які формують комплекси з полярними і неполярними ліпідами – ліпопротеїни (ЛП). Встановлено, що рівні в плазмі крові АпоВ-100 пов'язані з ішемічною хворобою серця і прогнозують її набагато краще, ніж концентрація ХС-ЛПНЩ [34]. До атерогенних апоВ-ліпопротеїнів належать хіломікрони, ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїни проміжної щільності (ЛППЩ), ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїни (а) [27]. Кожний з цих ліпопротеїнів містить одну молекулу апоВ (апоВ-48 в кишкових хіломікронах або апоВ-100 в печінкових ліпопротеїнах). Таким чином, апоВ плазми відображує кількість усіх апоВ-ліпопротеїнів, більшість з яких (>90%) представлена у формі ЛПНЩ [12].

Підвищена кількість в циркуляції частинок ЛПНЩ призводить до конкуренції за рецептори ApoB-100 периферичних клітин – рецепторів ЛПНЩ. Зниження швидкості поглинання клітинами ЛПНЩ подовжує час їх перебування у циркуляції та веде до окислення та інших хімічних модифікацій, одночасно зменшуючи здатність токсичних для судинного ендотелію модифікованих частинок видалятися класичним шляхом через рецептори ЛПНЩ. Крім того, збільшується здатність модифікованих частинок взаємодіяти з рецепторами "поглиначами" на макрофагах, які переважуються холестерином і перетворюються на так звані "пінні клітини". Інший апопротеїн ApoA-I відображає антиатерогенний потенціал у частинках ЛПВЩ, які забезпечують захист від серцево-судинного ризику. Популяційні дослідження показали, що співвідношення apoB / apoA-I (апо-співвідношення) вказує на баланс між атерогенними та антиатерогенними частинками, чим вище значення, тим вище ризик ССЗ [12, 38].

ЛП низької і високої щільності (ЛПНЩ і ЛПВЩ) окремо переносять до клітин поліненасичені (ПНЖК) і насичені жирні кислоти, відповідно. ЖК можуть бути перенесені в клітини активним або пасивним шляхом. При цьому ЛПНЩ не беруть участі в транспорті насичених ЖК; вони доставляють до клітин полієнові ЖК, переважно омега-3 ПНЖК. Зменшення відносного вмісту ненасичених ЖК у складі ЛПНЩ може зумовити несприятливі зміни властивостей клітинних мембран. Підвищення концентрації в крові ХС-ЛПНЩ є ознакою порушення процесу поглинання клітинами ПНЖК у складі ХС-ЛПНЩ, що сприяє розвитку атеросклерозу.

На думку В.М.Титова, підвищення в крові вмісту тригліцеридів (ТГ) свідчить про порушення транспорту в клітини насичених ЖК, що пов'язано з енергетичним голодуванням клітин. Істотна відмінність транспорту в клітини різних ЖК дає підставу диференціювати два види патології – патологію транспорту поліненасичених (ПНЖК) і патологію транспорту насичених ЖК. До першої відноситься атеросклероз, до другої – есенціальна гіпертонія. В.М.Титов наголошує, що атеросклероз є синдромом дефіциту в клітинах полієнових ЖК. Симптомами атеросклерозу є гіперліпідемія, гіпертонія, гіперкоагуляція, гіперінсулінемія і діабет 2 типу, активація гуморальної і клітинної ланок імунної системи та запалення [38].

Механізми регуляції рецепторів ЛПНЩ. Гомеостаз холестерину і ЖК забезпечують ліпопротеїни, що містять (апо)В/Е, разом з їх рецепторами. Рецептори ЛПНЩ, відповідальні за поглинання холестерину клітинами, були описані Д. Гольдштейном та М. Брауном у 1973 році. В 1985 році ці автори отримали Нобелівську премію з фізіології та медицини за відкриття, що призвело до «нових принципів лікування та профілактики атеросклерозу». Ця робота дала обґрунтування дії статинів, які блокують синтез холестерину, підвищують вміст рецепторів ЛПНЩ, знижують рівень холестерину в крові та запобігають гострим серцево-судинним захворюванням [26, 29].

Рецептор ЛПНЩ (рЛПНЩ) – це одноланцюговий трансмембранний глікопротеїн, найбільше експресований в епітеліальних клітинах, гепатоцитах, бронхах, наднирникових залозах. Після зв'язування ЛПНЩ з мембранними рецепторами відбувається ендцитоз комплексу рецептор-ліганд, з утворенням транспортної везикули (ендосоми), після чого ЛПНЩ вивільняють холестерин і тригліцериди. Далі рецепторний білок повертається на мембрану або підлягає деградації в лізосомах. Клітина регулює надходження ліпідів та ХС шляхом синтезу апоЕ/В-100 рецепторів. Надлишок холестерину в клітинах пригнічує утворення нових рецепторів ЛПНЩ, завдяки чому надходження холестерину у формі ЛПНЩ до клітини зменшується, також пригнічується синтез холестерину. Результатом порушення функціонування білка рЛПНЩ стає зниження кліренсу з плазми багатих холестерином частинок ЛПНЩ, а підвищений рівень холестерину в крові, у свою чергу, спричиняє ранній початок атеросклерозу та підвищений ризик серцевих захворювань [13, 20].

Отже, рецептори ЛПНЩ є частиною системи негативного зворотного зв'язку, яка відіграє важливу роль у регуляції плазматичного та внутрішньоклітинного гомеостазу холестерину. Експресія рЛПНЩ регулюється на рівні транскрипції білком, що зв'язує стерол-регуляторний елемент (SREBP-2, sterol regulatory element-binding protein-2) та білком SCAP (cleavage-activating protein SREBP-2), який активує розщеплення SREBP на посттранскрипційному рівні [42].

Дерегуляція експресії ЛПНЩ призводить до аномального накопичення ліпідів у клітинах і тканинах, таких як судинні клітини гладких м'язів, печінкові клітини, мезангіальні

клітини нирок, канальцеві клітини нирок та подоцити. Продемонстровано, що запалення, активація ренін-ангіотензинової системи та гіперглікемія індукують порушення обміну ЛПНЩ, що може сприяти розвитку патології різних органів (атеросклероз, неалкогольна жирова хвороба печінки, фіброз нирок тощо) [1, 42].

Важливу регуляторну роль в гомеостазі холестерину грає фермент PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) – субтилізин / кексинова пропротеїнова конвертаза типу 9. Зв'язування PCSK9 з рецептором ЛПНЩ сприяє деградації рецептора в лізосомах. В результаті PCSK9 гальмує метаболізм ЛПНЩ, що призводить до збільшення плазмової концентрації холестерину ЛПНЩ [40]. Засоби, які інгібують PCSK9 – ін'єкційні моноклональні антитіла проти PCSK9, призначені для лікування гіперхолестеринемії у пацієнтів з непереносимістю або неадекватною реакцією на статини, демонструють найкращі гіполіпідемічні властивості [24].

Регулятором експресії рЛПНЩ виступає також лептин. У людей із ожирінням у поєднанні з гіперхолестеринемією часто виявляється гіперлептинемія та резистентність до лептину. Показано, що лептин в основному інгібує експресію рЛПНЩ шляхом інгібування фактора транскрипції SREBP2. Можливою причиною, що робить рЛПНЩ функціонально неактивним у присутності лептину, може бути комплексоутворення між рЛПНЩ та IP, які регулюють відповідно метаболізм глюкози та ліпідів [40].

Встановлено, що клітинна експресія рЛПНЩ та його функціональна активність стимулюється інсуліном. Дефіцит інсуліну або порушена рецепція інсуліну при таких станах, як цукровий діабет, модулює рівень ЛПНЩ у плазмі крові. Це відбувається завдяки колокалізації (асоціації) рецепторів інсуліну (PI) та рецепторів ЛПНЩ. Встановлено, що ця асоціація, як на плазматичній мембрані, так і всередині клітини, є ключовим модулятором опосередкованої інсуліном активації ЛПНЩ. Асоціація з PI викликає зниження функціональної ефективності рЛПНЩ, а вплив інсуліну руйнує зв'язок між двома рецепторами і генерує активні вільні форми рЛПНЩ, таким чином інсулін стимулює як клітинну експресію рЛПНЩ, так і його функціональну активність. Модуляція рецепторної асоціації є потенційною терапевтичною метою для зменшення серцево-судинного ризику [31].

У хворих на ЦД 2 типу з поганим глікемічним контролем виявлено знижений катаболізм часток ЛПНЩ. У кількох кінетичних дослідженнях було виявлено, що показник фракційного катаболізму (ФК) ЛПНЩ у моноцитах хворих на ЦД 2 типу був суттєво сповільнений (на 41%), порівняно з контролем без ЦД, за умов нормальної швидкості синтезу ЛПНЩ. Було встановлено, що інсулінотерапія сприяла підвищенню експресії рЛПНЩ на 57%, як шляхом нормалізації ФК, так і через збільшення рівня його синтезу [31].

Описано також лектиноподібний рецептор-1 окисленого ліпопротеїну низької щільності (LOX-1, lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1), який сприяє дисфункції ендотелію, індукуючи проатерогенну передачу сигналів і утворення бляшок через ендотеліальне поглинання окислених ЛПНЩ (oxLDL) і електронегативних ЛПНЩ, сприяє ініціації, прогресуванню та дестабілізації атероматозних бляшок, що в кінцевому підсумку призводить до розвитку інфаркту міокарда та деяких видів інсульту. Окрім експресії в ендотеліальних клітинах, LOX-1 експресується в макрофагах, кардіоміоцитах, фібробластах, дендритних клітинах, лімфоцитах і нейтрофілах, що додатково залучає цей рецептор до багатьох аспектів утворення атеросклеротичних бляшок. LOX-1 перспективний як нова діагностична та терапевтична ціль для деяких ССЗ [1].

Гіполіпідемічна терапія і рецепція ЛПНЩ. На значення рЛПНЩ в патофізіології атеросклерозу вказують результати багатьох досліджень. Так, було виявлено зміни гену рЛПНЩ в осіб з підвищеним ризиком захворювання на ІХС, а також посилену клінічну користь для цих хворих від терапії статинами [25]. Сучасна гіполіпідемічна терапія статинами дозволяє суттєво зменшити ризик серцево-судинних ускладнень, проте при застосуванні статинів зафіксовано збільшення частоти виникнення ЦД 2 типу. Це явище пов'язують з тим, що статини, зменшуючи синтез холестерину і тим самим сприяючи посиленню експресії гену рЛПНЩ, можуть викликати надмірне накопичення в клітинах холестерину та цитотоксичних продуктів його окислення. Оскільки панкреатичні бета-клітини є особливо чутливими до прооксидантних впливів, при цьому може порушуватись секреція інсуліну. У зв'язку з цим є доцільним одночасно зі статинами застосовувати препарати, які стимулюють катаболізм ХС-ЛПНЩ.



Останні міжнародні настанови щодо корекції дисліпідемії проголошують, що ЛПНЩ є важливою терапевтичною мішенню при ССЗ, а статини рекомендуються як терапія першої лінії для лікування гіперхолестеринемії та засоби первинної і вторинної профілактики ССЗ [22]. Проте в клінічних та експериментальних дослідженнях холестеринемічної терапії з використанням статинів. Цей ефект може бути безпосередньо пов'язаний з основним ефектом статинів – опосередкованим рЛПНЩ посиленням поглинанням циркулюючих в крові ЛПНЩ та їх деградації деякими типами клітин. Зокрема, акумуляція ХС-ЛПНЩ в панкреатичних острівцевих бета-клітинах може викликати їх дисфункцію та порушити секрецію інсуліну. Виявлено, що ЛПНЩ також безпосередньо провокує дисфункцію білої жирової тканини людини шляхом активації інфламасом, викликає підвищення рівня прозапальних цитокінів та хронічне запалення. Названі фактори відомі як такі, що відіграють патогенетичну роль у розвитку ЦД 2 типу [12].

Встановлено, що застосування деяких ліпідотропних кардіопротекторних препаратів також пов'язано з підвищенням рівня ЛПНЩ. Наприклад, фібринова кислота та омега-3 НЖК знижують рівень ТГ і часто підвищують рівень ЛПНЩ. Частково це пов'язано зі зниженою дією білка-переносника ефірів холестерину (cholesteryl ester transfer protein – CETP), оскільки зменшується вміст його субстрату ЛПДНЩ. Однак підвищений ліполіз ТГ, що відбувається під впливом фібрів, також підвищує перетворення ЛПДНЩ в ЛПНЩ. Крім того, в деяких клінічних дослідженнях зафіксовано, що посилений ліполіз також підвищує рівень холестерину ЛПВЩ [7, 3].

### **Механізми впливу інгібіторів НЗКТГ2 на метаболізм ліпідів**

Фармакологічне інгібування натрій-залежного котранспортера глюкози-2 (НЗКТГ2) у людей призводить до зниження концентрації ТГ у плазмі крові, але при цьому часто спостерігається підвищення рівня атерогенного ХС-ЛПНЩ, що може викликати певне занепокоєння. Разом з тим, останні дослідження свідчать, що терапія НЗКТГ2 знижує смертність від ССЗ, включаючи серцеву недостатність та захворювання судин [5, 10, 28, 41]. Так, результати дослідження EMPA-REG Renal Outcome показали, що застосування інгібіторів НЗКТГ2 дозволило поліпшити клінічні результати щодо кардіоренального захисту. Для з'ясування причин даного парадоксу проведено низку експериментальних та клінічних досліджень, в яких вивчали, як інгібування НЗКТГ2 впливає на циркулюючі ліпопротеїни [37].

В експерименті на моделі діабетичних трансгенних мишей, які експресують людський CETP (cholesteryl ester transfer protein) і ApoB-100 та мають подібний до людей ліпопротеїновий профіль, було показано, що введення тваринам інгібіторів НЗКТГ2 асоціювалось з посиленням ліполізу та зниженням обміну ЛПНЩ за рахунок затримки виведення ЛПНЩ з кровообігу. Це дослідження продемонструвало, що підвищення загальної постгепаринової ліполітичної активності плазми та активності ліпопротеїнази (ЛПЛ), сприяло зниженню рівня ТГ та редукції постпрандіальної ліпідемії. Підвищення ХС-ЛПНЩ було пов'язане зі збільшенням активності ЛПЛ плазми. Також виявлено підвищення конверсії ЛПДНЩ у ЛПНЩ, вірогідно, пов'язане зі зниженням медійованого CETP переносу ХС-ЛПНЩ до ЛПДНЩ [2].

Підвищена активність ЛПЛ у тварин в цьому дослідженні не супроводжувалася відповідною зміною рівня мРНК ЛПЛ, що свідчить про дію посттранскрипційного механізму. Зокрема, виявили, що експресія в тканинах гена ангіопоетиноподібного білка 4 (ANGPTL4, angiopoietin-like protein 4), який інактивує ЛПЛ, помітно зменшувалась під впливом лікування інгібітором НЗКТГ2. ANGPTL4 в основному регулюється ядерними рецепторами PPAR, які, у свою чергу, активуються жирними кислотами [18]. Основним молекулярним ефектом використання іНЗКТГ2 у тварин було помітне зниження мРНК ANGPTL4 в серці, жировій тканині та скелетних м'язах модельних тварин, що сприяло збільшенню активності ЛПЛ. Генетичні дослідження пов'язують зниження ANGPTL4 зі зменшенням ризику ССЗ у популяції людей, це дозволило припустити участь подібного механізму в забезпеченні клінічних переваг інгібіторів НЗКТГ2 при ССЗ [25].

Зниження ЛПДНЩ-ТГ і підвищена активність ЛПЛ також, ймовірно, пояснює збільшення рівня ЛПВЩ, яке спостерігається у людей під впливом терапії інгібіторами НЗКТГ2. Зменшення ризику ССЗ у людей під дією іНЗКТГ2 може зумовлюватись як підвищенням антиатерогенної фракції ХС-ЛПВЩ, так і зменшенням постпрандіальної ліпідемії у зв'язку з підвищенням ЛПЛ. На користь участі змін ліполізу у розвитку ССЗ свідчать

результати широкомасштабних скринінгових генетичних досліджень, які виявили кореляційний зв'язок між локусами, пов'язаними з рівнями ТГ, та ризиком ССЗ.

Механізми, за допомогою яких інгібітор НЗКТГ2 емплагліфозин підвищував рівень холестерину ЛПНЩ, вивчали на моделі хом'яків з дисліпідемією, спричиненою дієтою. Введення емплагліфозину протягом 2 тижнів значно збільшувало рівні ХС-ЛПНЩ у плазмі крові натще, вільних жирних кислот і кетонів тіл (на 25, 49 і 116% відповідно) порівняно з контролем. Під час голодування рівень глікогену в печінці був додатково знижений на 84%, тоді як активність 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази і рівень загального холестерину в печінці були відповідно на 31 і 10% вище ( $P < 0,05$ ). При застосуванні емплагліфозину у тварин спостерігалось значне зниження експресії білка рецептора ЛПНЩ у печінці (на 20%). Емплагліфозин знижував на 20% катаболізм міченого ЗН ЛПНЩ, що вказує на зниження катаболізму ЛПНЩ. Неочікувано виявлено, що емплагліфозин також знижував всмоктування холестерину в кишечнику *in vivo*, що призвело до значного збільшення екскреції холестерину ЛПНЩ з фекаліями і макрофагами ( $P < 0,05$ ). Ці дані свідчать про те, що емплагліфозин, перемикаючи енергетичний метаболізм з вуглеводів на використання ліпідів, помірно підвищує вироблення кетонів і рівні ХС-ЛПНЩ [4].

Згідно з опублікованими за останній час даними клінічних досліджень, оглядів та мета-аналізів рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень (РКД), відзначається виражений захисний кардіоренальний ефект інгібіторів НЗКТГ2 у пацієнтів з ЦД2 або без нього, а також серед пацієнтів із широким діапазоном порушень базової функції нирок і серця. Клінічні дослідження фази III підтвердили, що у пацієнтів з ЦД2 може проявлятися вплив іНЗКТГ2, у тому числі дапагліфозину та емплагліфозину, на концентрацію ЛП в плазмі крові, у вигляді помірного підвищення рХС-ЛПНЩ та ХС-ЛПВЩ [6, 9, 11, 19].

Зокрема, аналіз субфракцій ліпопротеїнів у подвійно-сліпому РКД за участі 42 хворих на ЦД2, показав, що прийом 1 мг емплагліфозину впродовж 3 місяців сприяв підвищенню рівня фосфоліпідів ЛПНЩ та апоВ ЛПНЩ у порівнянні з групою плацебо, що не було пов'язано з гемоконцентрацією внаслідок осмотичного діурезу. Крім того, емплагліфозин підвищував концентрацію вільних жирних кислот. При цьому не виявлено зміни розрахованого розміру та композиції частинок ЛПНЩ [32].

У відкритому одноцентровому рандомізованому проспективному дослідженні, яке включало 80 пацієнтів з ЦД2, які приймали дапагліфозин або інгібітор дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) ситагліптин ( $n = 40/40$ ) протягом 12 тижнів, було виявлено, що дапагліфозин знижував рівень потужних атерогенних субфракцій ХС-ЛПНЩ – малих щільних часточок, і одночасно викликав підвищення вмісту великих збагачених холестерином часточок ХС-ЛПВЩ-2 – сприятливого кардіометаболічного маркера, який обернено пов'язаний з ТГ плазми та інсулінорезистентністю. Отже, хоча загальний рівень ХС-ЛПНЩ підвищувався при лікуванні дапагліфозином, це було зумовлено підвищенням концентрації менш атерогенних великих часточок ХС-ЛПНЩ та підвищенням частки кардіопротекторних фракцій ХС-ЛПВЩ. Такі результати не спостерігалися після лікування ситагліптином [14].

Цікаві недавні повідомлення про те, що іНЗКТГ2 можуть здійснювати корисні ефекти на серцево-судинну систему через вплив на секрецію нового цитокіну аспрозину, який підвищує рівень глюкози, стимулює апетит та патологічно підвищується у популяціях, схильних до ЦД2, ожиріння та ССЗ. В РКД за участі 29 пацієнтів з недавно виявленим ЦД2 зафіксовано зниження рівня аспрозину після 24 тижнів щоденного прийому 10 мг дапагліфозину, порівняно з групою плацебо [16].

За даними відкритого рандомізованого дослідження з активним контролем, в якому пацієнти з ЦД2 приймали емплагліфозин або стандартну терапію ( $n = 32 / 19$ ), після 12 тижнів лікування емплагліфозином було виявлено підвищення кампестеролу – плазматичного маркера всмоктування холестерину, на відміну від контрольної групи. Після лікування емплагліфозином у пацієнті, які не приймали статинів, значно знизився рівень латостеролу – маркера синтезу холестерину в плазмі. Зміни кампестеролу в плазмі позитивно корелювали зі змінами ХС-ЛПВЩ, індукованими інгібітором НЗКТГ2 [17].

**Висновки.**

Таким чином, інгібітори НЗКТГ2 знижують рівень глюкози, масу тіла та кров'яний тиск, що є важливими умовами забезпечення захисту серцево-судинної системи. Інгібування НЗКТГ2 має помірний вплив на ліпідний профіль, зокрема підвищує рівень антиатерогенного холестерину ЛПВЩ, але разом з тим часто спостерігається підвищення кількості ХС-ЛПНЩ – відомого фактора ризику ССЗ. Дослідження показали, що підвищення рівня ХС-ЛПНЩ може бути пов'язане зі збільшенням вироблення печінкою та зниженням катаболізму ЛПНЩ, що відбувається за участі рецепторів ЛПНЩ (апоЕ/В-100 рецепторів) на мембранах клітин. Підвищений рівень холестерину ЛПВЩ і зниження рівня тригліцеридів під впливом іНЗКТГ2, очевидно, пов'язані з покращенням чутливості до інсуліну та збільшенням ліполізу завдяки посиленню активності ліпопротеїназ. Ліпідні ефекти інгібіторів НЗКТГ2 додатково модулюються фоною терапією інсуліном, іншими протидіабетичними препаратами та статинами [19, 33]. Припускають, що інгібітори НЗКТГ2 можуть бути перспективними агентами для пригнічення «жадібних» органів та їх захисту [15].

Інгібітори НЗКТГ2 впливають на ліпідний обмін на кількох різних рівнях. Вони зменшують накопичення ліпідів у вісцеральному жирі, регулюють рівень ліпопротеїнів у сироватці крові, сприятливо змінюють співвідношення частинок ЛПНЩ різного розміру, впливають на  $\beta$ -окислення та транспортування ліпідних молекул у клітинах, зміщують використання субстратів у бік переважного окислення кетонів, які є більш ефективними в метаболізмі міокарда, а при їх утилізації створюється менше активних форм кисню. Ці позитивні зміни в метаболізмі ліпідів можуть протидіяти підвищенню рівня ЛПНЩ [35]. Szekeres Незначні зміни ліпідного профілю, що спостерігаються у пацієнтів, які отримували інгібітори НЗКТГ2, компенсуються надзвичайно широким діапазоном корисних плейотропних механізмів, які, ймовірно, пояснюють значну кардіоренальну користь цих препаратів. Крім того, виявлено, що підвищення загального рівня ХС-ЛПНЩ може супроводжуватись перерозподілом субфракцій ЛПНЩ на користь менш атерогенних великих плавучих часточок та одночасним підвищенням вмісту кардіопротекторних фракцій ХС-ЛПВЩ.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Barreto, J., Karathanasis, S. K., Remaley, A., & Sposito, A. C. (2021). Role of LOX-1 (Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1) as a Cardiovascular Risk Predictor: Mechanistic Insight and Potential Clinical Use. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 41(1), 153–166. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315421>
2. Basu, D., Huggins, L. A., Scerbo, D., Obunike, J., Mullick, A. E., Rothenberg, P. L., Di Prospero, N. A., Eckel, R. H., & Goldberg, I. J. (2018). Mechanism of increased LDL (Low-Density Lipoprotein) and decreased triglycerides with SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) inhibition. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 38(9), 2207–16. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311339>
3. Bennett, J., Stevens, G., Mathers, C. D. & Bonita, R. (2018) NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards sustainable development goal target 3.4. *The Lancet*. 392(10152), 1072–1088. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31992-5
4. Briand, F., Mayoux, E., Brousseau, E., Burr, N., Urbain, I., Costard, C., Mark, M., & Sulpice, T. (2016). Empagliflozin, via switching metabolism toward lipid utilization, moderately increases LDL cholesterol levels through reduced LDL catabolism. *Diabetes*, 65(7), 2032–2038. <https://doi.org/10.2337/db16-0049>
5. Brunton S. A. (2015). The potential role of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes mellitus. *International journal of clinical practice*, 69(10), 1071–1087. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12675>
6. Cai, T., Gao, Y., Zhang, L., Yang, T., & Chen, Q. (2020). Effects of different dosages of Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors on lipid levels in patients with type 2 diabetes mellitus: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 99(29), e20735. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020735>
7. Cha, S. A., Park, Y. M., Yun, J. S., Lim, T. S., Song, K. H., Yoo, K. D., Ahn, Y. B., & Ko, S. H. (2017). A comparison of effects of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor on lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Lipids in health and disease*, 16(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0443-4>
8. Chen, Y., Hamidu, S., Yang, X., Yan, Y., Wang, Q., Li, L., Oduro, P. K., & Li, Y. (2022). Dietary supplements and natural products: an update on their clinical effectiveness and molecular mechanisms of action during accelerated biological aging. *Frontiers in genetics*, 13, 880421. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.880421>



9. Dar, S., Siddiqi, A. K., Alabduladhem, T. O., Rashid, A. M., Sarfraz, S., Maniya, T., Menezes, R. G., & Almas, T. (2022). Effects of novel glucose-lowering drugs on the lipid parameters: A systematic review and meta-analysis. *Annals of medicine and surgery*, 2022, 77, 103633. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103633>
10. de Mortanges P. A., Salvador, D., Jr, Laimer, M., Muka, T., Wilhelm, M., & Bano, A. (2021). The role of SGLT2 Inhibitors in atherosclerosis: a narrative mini-review. *Frontiers in pharmacology*, 12, 751214. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.751214>
11. Fadini, G. P., Bonora, B. M., Zatti, G., Vitturi, N., Iori, E., Marescotti, M. C., Albiero, M., & Avogaro, A. (2017). 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. *Cardiovascular diabetology*, 16(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0529-3>
12. Faraj M. (2020). LDL, LDL receptors, and PCSK9 as modulators of the risk for type 2 diabetes: a focus on white adipose tissue. *Journal of biomedical research*, 34(4), 251-259. <https://doi.org/10.7555/JBR.34.20190124>
13. Gent, J., & Braakman, I. (2004). Low-density lipoprotein receptor structure and folding. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 61(19-20), 2461–2470. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4090-3>
14. Hayashi, T., Fukui, T., Nakanishi, N., Yamamoto, S., Tomoyasu, M., Osamura, A., Ohara, M., Yamamoto, T., Ito, Y., & Hirano, T. (2017). Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin. *Cardiovascular diabetology*, 16(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0491-5>
15. Itoh, H., Tanaka, M. "Greedy Organs Hypothesis" for sugar and salt in the pathophysiology of non-communicable diseases in relation to sodium-glucose co-transporters in the intestines and the kidney. *Metabolism Open*. 2022, 13,100169. doi: 10.1016/j.metop.2022.100169
16. Jiang, A., Feng, Z., Yuan, L., Zhang, Y., Li, Q & She Y. (2021) Effect of sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors on the levels of serum asprosin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 13, 34. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00652-5>
17. Jojima, T., Sakurai, S., Wakamatsu, S., Iijima, T., Saito, M., Tomaru, T., Kogai, T., Usui, I., & Aso, Y. (2021). 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. *International journal of cardiology*, 331, 243–248. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.01.063>
18. Kersten S. (2021). Role and mechanism of the action of angiopoietin-like protein ANGPTL4 in plasma lipid metabolism. *Journal of lipid research*, 62, 100150. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2021.100150>
19. Lazarte, J., Kanagalingam, T., & Hegele, R. A. (2021). Lipid effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Current opinion in lipidology*, 32(3), 183–190. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000751>
20. Leren T. P. (2014). Sorting an LDL receptor with bound PCSK9 to intracellular degradation. *Atherosclerosis*, 237(1), 76–81. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.038>
21. Ljungerberg, J., Holmgren, A., Bergdahl, I. A., Hultdin, J., Norberg, M., Näslund, U., Johansson, B., & Söderberg, S. (2017). Lipoprotein(a) and the Apolipoprotein B/A1 ratio independently associate with surgery for aortic stenosis only in patients with concomitant coronary artery disease. *Journal of the American Heart Association*, 6(12), e007160. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007160>; 6:e00
22. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas K., C, Casula, M., Badimon L, Chapman J., De Backer, G., Delgado V. & Ference B. A. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 41(1), 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
23. Martinez, R., Lloyd-Sherlock, P., Soliz, P., Ebrahim, S., Vega, E., Ordunez, P., & McKee, M. (2020). Trends in premature avertable mortality from non-communicable diseases for 195 countries and territories, 1990-2017: a population-based study. *The Lancet. Global health*, 8(4), e511–e523. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30035-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30035-8)
24. Mazhar, F., & Haider, N. (2016). Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 enzyme inhibitors: An emerging new therapeutic option for the treatment of dyslipidemia. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*, 7(4), 190–193. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.195906>
25. Mega, J. L., Stitziel, N. O., Smith, J. G., Chasman, D. I., Caulfield, M., Devlin, J. J., Nordio, F., Hyde, C., Cannon, C. P., Sacks, F., Poulter, N., Sever, P., Ridker, P. M., Braunwald, E., Melander, O., Kathiresan, S., & Sabatine, M. S. (2015). Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet (London, England)*, 385(9984), 2264–2271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61730-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61730-X)
26. Mironov, A. A. & Beznoussenko, G. V. Opinion: On the way towards the new paradigm of atherosclerosis (2022). *International Journal of Molecular Sciences.*, 23(4), 2152; <https://doi.org/10.3390/ijms23042152>

27. Mortensen, M. B., & Nordestgaard, B. G. (2020). Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet (London, England)*, 396(10263), 1644–1652. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32233-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32233-9)
28. Neal, B., Perkovic, V., & Matthews, D. R. (2017). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 377(21), 2099. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1712572>
29. Nicholls M. (2019) Michael S. Brown and Joseph L. Goldstein were jointly awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine 1985 ‘for their discoveries concerning the regulation of cholesterol metabolism’. *European Heart Journal*, 40(42), 3447-49. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz723>
30. Ptaszynska, A., Hardy, E., Johnsson, E., Parikh, S., & List, J. (2013). Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. *Postgraduate medicine*, 125(3), 181–189. <https://doi.org/10.3810/pgm.2013.05.2667>
31. Ramakrishnan, G., Arjuman, A., Suneja, S., Das, C., Chandra, N. (2012) The association between insulin and low-density lipoprotein receptors. *Diabetes & Vascular Disease Research* 9(3),196-204. DOI:10.1177/1479164111430243
32. Rau, M., Thiele, K., Korbinian Hartmann, N. U., Möllmann, J., Wied, S., Böhm, M., Scharnagl, H., März, W., Marx, N., & Lehrke, M. (2021). Effects of empagliflozin on lipoprotein subfractions in patients with type 2 diabetes: data from a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*, 330, 8-13. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.915>
33. Rader, D. J. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *The American journal of medicine*, 120(3, Suppl 1), S12–S18. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.01.003>
34. Sniderman, A. D., Lamarche, B., Contois, J. H., & de Graaf, J. (2014). Discordance analysis and the gordian knot of LDL and non-HDL cholesterol versus apoB. *Current opinion in lipidology*, 25(6), 461–467. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000127>
35. Szekeres, Z., Toth, K., & Szabados, E. (2021). The Effects of SGLT2 Inhibitors on lipid metabolism. *Metabolites*, 11(2), 87. <https://doi.org/10.3390/metabo11020087>
36. Titov, V. N., Shirinsky, V. P. (2016) Insulin resistance: the conflict between biological settings of energy metabolism and human lifestyle (a glance at the problem from evolutionary viewpoint). *Diabetes mellitus*, 9(4), 286-294. (In Russ.). DOI:10.14341/7959
37. Wanner, C., Inzucchi, S. E., Lachin, J. M., Fitchett, D., von Eynatten, M., Mattheus, M., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., Zinman, B., & EMPA-REG OUTCOME Investigators (2016). Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 375(4), 323-334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
38. Yadav, K., Sharma, M., & Ferdinand, K. C. (2016). Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: Present perspectives and future horizons. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*, 26(10), 853-862. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.05.006>
39. Zheng, K. H., Arsenault, B. J., Kaiser, Y., Khaw, K. T., Wareham, N. J., Strokes, E., & Boekholdt, S. M. (2019). ApoB/apoA-I Ratio and Lp(a) associations with aortic valve stenosis incidence: insights from the EPIC-Norfolk prospective population study. *Journal of the American Heart Association*, 8(16), e013020. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013020>
40. Zheng, K. H., Tsimikas, S., Pawade, T., Kroon, J., Jenkins, W., Doris, M. K., White, A. C., Timmers, N., Hjortnaes, J., Rogers, M. A., Aikawa, E., Arsenault, B. J., Witztum, J. L., Newby, D. E., Koschinsky, M. L., Fayad, Z. A., Strokes, E., Boekholdt, S. M., & Dweck, M. R. (2019). Lipoprotein(a) and oxidized phospholipids promote valve calcification in patients with aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(17), 2150-2162. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.070>
41. Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., Inzucchi, S. E., & EMPA-REG OUTCOME Investigators (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 373(22), 2117-2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>