

Вплив дапагліфлозину на структурно-функціональні властивості артеріальних судин у хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з ожирінням

О. А. Солов'юк¹*, Р. Л. Кулинич²

¹ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», ²Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
цукровий діабет 2 типу, надлишкова вага, ожиріння, артеріальна жорсткість, дапагліфлозин.

Патологія. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 306-312

*E-mail:
alsolovyuk@gmail.com

Сучасні напрями лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу повинні включати не тільки нормалізацію порушень вуглеводного обміну, але й можливий позитивний вплив на серцево-судинну систему. Використання препарату дапагліфлозин протягом кількох років показало зменшення проявів серцевої недостатності. Але можливе значення дапагліфлозину в реверсії структурно-функціональних змін артерій у хворих на ЦД 2 типу та ожирінням вивчено недостатньо.

Мета роботи – встановити можливість корекції структурно-функціональних порушень артеріальних судин у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з надлишковою масою тіла (НМТ) й ожирінням дапагліфлозином у складі комплексної терапії.

Матеріали та методи. Обстежили 99 осіб, з-поміж них – 71 хворий на ЦД 2 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в КУ «Обласний клінічний ендокринологічний диспансер» ЗОР. Діагноз ЦД верифікований згідно з первинною документацією. Всі хворі дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. У першу групу ввійшли 36 осіб (14 жінок і 22 чоловіки) із НМТ та ожирінням (індекс маси тіла >25), середній вік – 55,91 ± 1,58 року, тривалість ЦД становила в середньому 8,55 ± 0,65 року (з розбігом від уперше виявленого до 18 років). У другу групу ввійшли 35 осіб (11 жінок і 24 чоловіки з нормальною масою тіла (індекс маси тіла ≤25), середній вік – 56,91 ± 1,95 року, тривалість ЦД становила в середньому 5,73 ± 1,02 року (з розбігом від уперше виявленого до 22 років). Контроль – 28 практично здорових осіб, група зіставна з першою та другою групами за статтю (11 жінок, 17 чоловіків) і віком (56,05 ± 1,88 року). Обстеженим першої групи як протидіабетичний засіб призначали дапагліфлозин у добовій дозі 10 мг у складі комплексної терапії. Всі обстеження виконали до початку лікування дапагліфлозином і через 12 тижнів терапії.

Результати. У пацієнтів із ЦД 2 типу та НМТ визначили вищий рівень експресії каспази-3, показника TGF-β1, збільшення артеріальної жорсткості в судинах еластичного та м'язового типу порівняно з пацієнтами з ЦД 2 типу без НМТ і, особливо, щодо показників контрольної групи. Протягом лікування дапагліфлозином у складі комплексної терапії зареєстрували вірогідне зниження показника TGF-β1, експресії каспази-3 та зниження швидкості поширення пульсової хвилі по артеріях м'язового та еластичного типу на верхніх і нижніх кінцівках у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НМТ та ожирінням.

Висновки. Терапія дапагліфлозином, крім вірогідного гальмування процесів фіброзування й активації механізмів апоптозу при ЦД, статистично значущо сприяє поліпшенню пружно-еластичних властивостей судин як еластичного, так і м'язового типу, зменшуючи прогресування васкулопатії. В осіб із підвищеною експресією фібротичного маркера TGF-β1 виявили вірогідно жорсткіші судини еластичного й м'язового типу, що свідчить на можливу патогенетичну роль TGF-β1 як одного із потенційних прогностичних біомаркерів артеріальної ригідності та негативного фактора кардіо-васкулярного ризику у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НМТ.

Key words:
type 2 diabetes mellitus, overweight, obesity, arterial stiffness, dapagliflozin.

Pathologia
2020; 17 (3), 306-312

Effect of dapagliflozin on the structural and functional properties of arterial vessels in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with obesity

O. A. Soloviuk, R. L. Kulynych

Modern trends in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM) should include not only the normalization of carbohydrate metabolism disorders, but also a possible positive effect on the cardiovascular system. The use of the drug dapagliflozin for several years has proven to reduce the manifestations of heart failure. However, the possible significance of dapagliflozin in the reversal of structural and functional changes in the arteries in patients with type 2 DM and obesity has not been studied enough.

The aim of the study was to establish the possibility of correction of structural and functional disorders of arterial vessels in patients with type 2 DM in combination with excess body weight (EBW) and obesity with dapagliflozin as part of complex therapy.

Material and methods. 99 people were examined, including 71 patients with diabetes mellitus, the DM (type 2) diagnosis was verified according to the primary documentation. All patients provided written informed consent to participate in the study. Among the patients, the first group consisted of 36 people (14 women and 22 men) with EBW and obesity (body mass index >25), average age 55.91 ± 1.58 years, the duration of DM was on average 8.55 ± 0.65 years (with a range from the first identified to 18 years). The second group consisted of 35 people (11 women and 24 men with normal body weight (body mass index ≤25), the average age was 56.91 ± 1.95 years, the duration of DM was on average 5.73 ± 1.02 years (with a range from the first identified to 22 years). As a control, a group of 28 practically healthy individuals was examined, which was comparable to the first and second groups in terms of gender (11 women, 17 men) and age (56.05 ± 1.88 years old).

Dapagliflozin was prescribed to the examined persons of the 1st group in a daily dose of 10 mg as an antidiabetic agent as part of complex therapy. All examinations were carried out before the start of dapagliflozin treatment, as well as after 12 weeks of therapy.

Results. Patients with type 2 DM and EBW showed the highest level of expression of caspase-3, TGF- β 1 and an increase in arterial stiffness in elastic and muscular vessels compared to patients with type 2 DM without EBW, and especially compared to the control group. During treatment with dapagliflozin as part of complex therapy, a significant decrease in the TGF- β 1 index, caspase-3 expression and a decrease in the speed of pulse wave propagation through the muscular and elastic arteries on the upper and lower extremities were recorded in patients with type 2 DM in combination with EBW and obesity.

Conclusions. Dapagliflozin therapy, in addition to reliable inhibition of fibrosis processes and mechanisms of apoptosis activation in diabetes, also statistically significantly improves the arterial wall stiffness of both elastic and muscular vessels, reducing the progression of vasculopathies. In individuals with increased expression markers of fibrosis TGF- β 1, significantly more rigid vessels of the elastic and muscular type are determined, which indicates a possible pathogenetic role of TGF- β 1 as one of the potential prognostic biomarkers of arterial stiffness and a negative factor of cardiovascular risk in patients with type 2 DM in combination with EBW.

Влияние дапаглифлозина на структурно-функциональные свойства артериальных сосудов у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ожирением

Е. А. Соловьев, Р. Л. Кулинич

Современные направления лечения сахарного диабета (СД) 2 типа должны включать не только нормализацию нарушений углеводного обмена, но и возможное положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Использование препарата дапаглифлозин в течение нескольких лет доказало уменьшение проявлений сердечной недостаточности. Однако возможное значение дапаглифлозина в реверсии структурно-функциональных изменений артерий у больных СД 2 типа и ожирением изучено недостаточно.

Цель работы – установить возможность коррекции структурно-функциональных нарушений артериальных сосудов у больных СД 2 типа в сочетании с избыточной массой тела (ИМТ) и ожирением дапаглифлозином в составе комплексной терапии.

Материалы и методы. Обследовали 99 человек, в том числе 71 пациента с СД 2 типа, которые находились на стационарном лечении в КУ «Областной клинический эндокринологический диспансер» ЗОР. Диагноз СД верифицирован согласно первичной документации. Все больные предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Первую группу составили 36 человек (14 женщин и 22 мужчины) с ИМТ и ожирением (индекс массы тела >25), средний возраст – 55,91 ± 1,58 года, длительность СД составила в среднем 8,55 ± 0,65 года (с разбегом от впервые диагностированного до 18 лет). Вторую группу составили 35 человек (11 женщин и 24 мужчины) с нормальной массой тела (индекс массы тела ≤25), средний возраст – 56,91 ± 1,95 года, длительность СД составила в среднем 5,73 ± 1,02 года (с разбегом от впервые диагностированного до 22 лет). Контроль – 28 практически здоровых лиц, группа сопоставима с первой и второй группами по полу (11 женщин, 17 мужчин) и возрасту (56,05 ± 1,88 года). Обследованным первой группы как противодиабетическое средство назначали дапаглифлозин в суточной дозе 10 мг в составе комплексной терапии. Все обследования проведены до начала лечения дапаглифлозином и через 12 недель терапии.

Результаты. У пациентов с СД 2 типа и ИМТ установили самый высокий уровень экспрессии каспазы-3, показателя TGF- β 1, увеличение артериальной жесткости в сосудах эластического и мышечного типа относительно пациентов с СД 2 типа без ИМТ и, особенно, по сравнению с контрольной группой. В процессе лечения дапаглифлозином в составе комплексной терапии зарегистрировано достоверное снижение показателя TGF- β 1, экспрессии каспазы-3 и снижение скорости распространения пульсовой волны по артериям мышечного и эластического типа на верхних и нижних конечностях у больных СД 2 типа в сочетании с ИМТ и ожирением.

Выводы. Терапия дапаглифлозином, помимо достоверного торможения процессов фиброобразования и активации механизмов апоптоза при СД, статистически значимо способствует улучшению упруго-эластических свойств сосудов как эластического, так и мышечного типа, уменьшая прогрессирование васкулопатий. У пациентов с повышенной экспрессией фибротического маркера TGF- β 1 определены достоверно более жесткие сосуды эластического и мышечного типа, что указывает на возможную патогенетическую роль TGF- β 1 как одного из потенциальных прогностических биомаркеров артериальной ригидности и отрицательного фактора кардиоваскулярного риска у больных СД 2 типа в сочетании с ИМТ.

Цукровий діабет 2 типу (ЦД) – надзвичайно поширене захворювання, що характеризується порушенням усіх видів метаболізму, а також із часом призводить до розвитку хронічних ускладнень, передусім з боку серцево-судинної системи [1]. Переважна більшість хворих на ЦД 2 типу мають надлишкову масу тіла (НМТ) та ожиріння, що зумовлює необхідність розглядати таких пацієнтів із позицій коморбідності.

Останніми роками дослідники приділяють чималу увагу вивченню патогенетичних механізмів ураження артеріальних судин на тлі порушень вуглеводного обміну [2].

Доволі вивченими є питання щодо дисфункції судинного ендотелію при ЦД та ожирінні, однак недостатньо вивчено порушення функції середнього шару артерій великого калібру, що призводить до

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, избыточный вес, ожирение, артериальная жесткость, дапаглифлозин.

Патология. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 306-312

Таблиця 1. Характеристика обстежених (M ± m (95 % ДІ))

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n = 36)	2 група (n = 35)	% різниця, 2 vs 1
HbA1c, %	10,14 ± 0,28 (9,59–10,7)	9,02 ± 0,46 (8,10–9,93)	11,05 %
Загальний холестерин, ммоль/л	5,20 ± 0,21 (4,78–5,63)	5,19 ± 0,19 (4,83–5,58)	0,19 %
Тригліцериди, ммоль/л	2,5 ± 0,2 (2,09–2,9)	2,27 ± 0,14 (1,99–2,56)	9,20 %
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	1,23 ± 0,05 (1,12–1,34)	1,26 ± 0,04 (1,18–1,35)	-2,44 %
ІМТ, кг/м ²	35,11 ± 1,19 (32,72–37,50)	23,88 ± 0,27 (23,35–24,41)*	31,99 %

*: статистично значуща різниця на рівні $p < 0,05$ порівняно з 1 групою.

артеріальної жорсткості та надалі відіграє певну роль у кальцифікації цих структур [3].

Сучасні напрями лікування ЦД типу 2 повинні включати не тільки нормалізацію порушень вуглеводного обміну, але й можливий позитивний вплив на серцево-судинну систему. Використання препарату дапагліфлозин протягом кількох років показало зменшення проявів серцевої недостатності. Але можливе значення дапагліфлозину в реверсії структурно-функціональних змін артерій у хворих на ЦД 2 типу та ожирінням вивчено недостатньо.

Мета роботи

Встановити можливість корекції структурно-функціональних порушень артеріальних судин у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з надлишковою масою тіла й ожирінням дапагліфлозином у складі комплексної терапії.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 99 осіб, з-поміж них – 71 хворий на ЦД 2 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в КУ «Обласний клінічний ендокринологічний диспансер» ЗОР. Діагноз ЦД верифікований згідно з первинною документацією. У першу групу ввійшли 36 осіб (14 жінок і 22 чоловіки) із НМТ та ожирінням (індекс маси тіла >25), середній вік – 55,91 ± 1,58 року, тривалість ЦД становила в середньому 8,55 ± 0,65 року (розбігом від уперше виявленого до 18 років). У другу групу ввійшли 35 осіб (11 жінок і 24 чоловіки з нормальною масою тіла (індекс маси тіла ≤25), середній вік – 56,91 ± 1,95 року, тривалість ЦД становила в середньому 5,73 ± 1,02 року (з розбігом від уперше виявленого до 22 років). Контроль – 28 практично здорових осіб, група зіставна з першою та другою групами за статтю (11 жінок, 17 чоловіків) і віком (56,05 ± 1,88 року).

Усі хворі дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для встановлення артеріальної жорсткості використовували визначення швидкості поширення пульсової хвилі (ШРПХ) по артеріях м'язового типу на руках (ШРПХр) і ногах (ШРПХн), а також артеріях еластичного типу (ШРПХе). Завдання виконали за допомогою автоматизованого реовазографічного комплексу ReoCom (ХАІ Медика, Україна) за відповідними інструкціями щодо проведення дослідження.

Кров для досліджень брали з кубітальної вени вранці натще між 8:00 і 9:00. Для взяття зразків крові використовували стерильні системи Vacutainers Systems виробництва Becton Dickinson and Company. Для отримання сироватки крові використовували пробірки з сепарувальним гелем. Кров брали й обробляли за інструкцією виробника. Рівень трансформувального фактора росту β_1 оцінювали ІФА-методом твердофазного імуноферментного аналізу, використовуючи комерційні тест-системи і набір фірми Bender MedSystems GmbH (Австрія) згідно з інструкцією в умовах *in vitro*. Вміст Caspase-3 у крові визначали ІФА-методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем і набору фірми Bender MedSystems GmbH (Австрія) згідно з інструкцією в умовах *in vitro*. Усі ІФА-методи застосували, використавши повнопланшетний напівавтоматичний імуноферментний аналізатор SUNRISE TS виробництва фірми Tecan (Австрія) в центральній лабораторії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Усі пацієнти до первинного обстеження отримували пероральну цукрознижувальну терапію, але потребували інтенсифікації лікування, враховуючи значення глікозильованого гемоглобіну як маркера ефективності лікування ЦД. Обстеженим першої групи як протидіабетичний засіб призначили дапагліфлозин у добовій дозі 10 мг у складі комплексної терапії (з візитом контролю терапії через 12 тижнів лікування). Пацієнтам другої групи для інтенсифікації терапії індивідуально збільшували дози цукрознижувальних препаратів, що призначені раніше (метформін, похідні сульфонілсечовини або інгібітори дипептидилпептидази-4).

Під час статистичного опрацювання результатів використовували ліцензійну програму Statistica® for Windows 6.1 (StatSoft Inc., США, ліцензійний номер RGXR412D674002FWC7). Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критерієм Колмогорова–Смирнова (D). Дані наведені як середнє (M) і стандартна помилка репрезентативності вибіркового середнього значення (m), 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ) або медіана (Me) і міжквартильний діапазон (25–75 перцентилі, Q_{25-75}). Порівняння груп за якісною ознакою, а також під час дослідження частот виявлення показників виконали за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості. Статистичну значущість міжгрупових відмінностей оцінювали, використовуючи метод Mann–Whitney. Статистичну значущість між залежними вибірками оцінювали з використанням критерію Wilcoxon. Для всіх видів аналізу статистично вірогідними вважали відмінності на рівні менше ніж 0,05.

Результати

У таблиці 1 наведена характеристика метаболічних показників обстежених.

Під час аналізу ліпідної панелі в пацієнтів обох груп не зареєстрували вірогідну різницю, показники загального холестерину й окремих його фракцій були майже однаковими. За станом вуглеводного обміну перша та друга групи зіставні, але їхні відповідні значення не відповідали компенсації, тому

Таблиця 2. Структурно-функціональний стан артеріальних судин в обстежених (M ± m (95 % ДІ))

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n = 36)	2 група (n = 35)	Контроль (n = 28)	% різниця, 2 vs 1
ШРПХм вк, м/с	12,65 ± 0,23 (12,18–13,12)*	10,85 ± 0,35 (10,14–11,55)*#	8,45 ± 0,34 (7,78–9,12)	-14,23 %
ШРПХе, м/с	9,08 ± 0,21 (8,66–9,49)*	8,25 ± 0,30 (7,65–8,85) **	6,38 ± 0,26 (5,85–6,90)	-9,14 %
ШРПХм нк, м/с	13,40 ± 0,19 (13,02–13,78)*	11,77 ± 0,30 (11,17–12,38) **	8,89 ± 0,32 (8,24–9,54)	-12,16 %

*: статистично значуща різниця на рівні $p < 0,05$ порівняно з контролем; #: статистично вірогідна різниця на рівні $p < 0,05$ порівняно з 1 групою.

Таблиця 3. Рівень трансформувального фактора росту бета-1 та експресії апоптотичного маркера каспази-3 в обстежених (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показник, одиниці вимірювання	1 група, (n = 36)	2 група, (n = 35)	Контроль, (n = 28)	% різниця, 2 vs 1
TGF-β ₁ , пг/мл	798,98 [725,07–1042,1]*	658,97 [623,41–695,64] **	579,91 [548,54–655,34]	-17,54 %
Каспаза-3, нг/мл	19,47 ± 0,24 (19,00–19,95)*	16,47 ± 0,72 (15,02–17,92)**	11,07 ± 2,51 (6,05–16,09)	-15,41 %

*: статистично значущі розбіжності при рівні $p < 0,05$ порівняно з контролем; #: статистично значущі розбіжності при рівні $p < 0,05$ порівняно з 1 групою.

Таблиця 4. Зміни структурно-функціонального стану артеріальних судин в обстежених у процесі лікування (M ± m (95 % ДІ))

Показник, одиниці вимірювання	До лікування (n = 36)	Через 3 місяці (n = 36)	Контроль (n = 28)	% різниця, 2 vs 1
ШРПХм вк, м/с	12,65 ± 0,23 (12,18–13,12)	10,29 ± 0,20 (9,89–10,68)*	8,45 ± 0,34 (7,78–9,12)	-18,66 %
ШРПХе, м/с	9,08 ± 0,21 (8,66–9,49)	7,05 ± 0,19 (6,67–7,44)*	6,38 ± 0,26 (5,85–6,90)	-22,36 %
ШРПХм нк, м/с	13,40 ± 0,19 (13,02–13,78)	9,70 ± 0,19 (9,31–10,09)*	8,89 ± 0,32 (8,24–9,54)	-27,61 %

*: статистично значуща різниця на рівні $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування.

Таблиця 5. Динаміка рівня трансформувального фактора росту бета-1 і показника каспази-3 в обстежених у процесі лікування (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показник, одиниці вимірювання	До лікування (n = 36)	Через 3 місяці (n = 36)	Контроль (n = 28)	% різниця, 2 vs 1
TGF-β ₁ , пг/мл	798,98 [725,07–1042,1]	285,43 [64,9–466,65]*	579,91 [548,54–655,34]	-64,28%
Каспаза-3, нг/мл	19,47 ± 0,24 (19,00–19,95)	7,91 ± 1,43 (5,06–10,76) *	11,07 ± 2,51 (6,05–16,09)	-59,37%

*: статистично значуща різниця на рівні $p < 0,05$ порівняно з даними до лікування.

потребували корекції цукрознижувальної терапії в бік інтенсифікації.

Структурно-функціональний стан артеріальних судин різного типу в обстежених наведений у таблиці 2.

У пацієнтів із НМТ та ожирінням показник ШРПХ верхніх кінцівок вищий, ніж у пацієнтів із нормальною масою тіла на 14,23 % ($p < 0,05$), а також більший, ніж в осіб контрольної групи на 33,04 % ($p < 0,05$). Артеріальна жорсткість у судинах нижніх кінцівок ще більша в пацієнтів із ЦД. Різниця між відповідними показниками першої та другої груп становила 12,16 %, осіб першої та контрольної груп – 33,66 % ($p < 0,05$). В артеріях еластичного типу також визначили зміну в бік підвищення щільності судин в осіб із ЦД 2 типу та НМТ. Показник ШРПХе вірогідно вищий в осіб першої групи порівняно з другою та контрольною на 9,14 % і 29,74 % ($p < 0,05$) відповідно. Отже, в пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну з НМТ виявили збільшення артеріальної жорсткості в судинах еластичного та м'язового типу.

У таблиці 3 наведений вміст трансформувального фактора росту бета-1 та експресію апоптотичного маркера каспази-3 в обстежених.

У першій групі пацієнтів рівень TGF-β₁ максимальний і становить майже 800 пг/мл ($p < 0,05$ щодо контролю). У пацієнтів другої групи, в яких діагностували ЦД 2 типу без НМТ, значення цього показника на 17,54 % менше, ніж у першій групі ($p < 0,05$). Коморбідність ЦД 2 типу з ожирінням призвела до статистично значущої елевації маркера TGF-β₁ у крові обстежених, що відіграє важливу роль у розвитку апоптозу та блокуванні механізмів захисту клітин від програмованого знищення, збільшуючи кількість клітин, що загинуть у майбутньому.

У пацієнтів із ЦД 2 типу та НМТ визначили найви-

щий рівень експресії каспази-3 – 19,47 ± 0,24 нг/мл; це на 15,41 % ($p < 0,05$) більше, ніж у пацієнтів із ЦД 2 типу без НМТ (16,47 ± 0,72 нг/мл), а також майже вдвічі більше, ніж в осіб контрольної групи.

У таблиці 4 показана динаміка змін артеріальної жорсткості судин в осіб, які отримували дапагліфлозин у складі комплексної терапії.

За даними, що наведені, через 3 місяці лікування з використанням дапагліфлозину виявили вірогідне зниження ШРПХ по артеріях м'язового типу на верхніх і нижніх кінцівках (на 18,66 % і 27,61 % відповідно, $p < 0,05$ в обох випадках). Але показник ШРПХе мав тенденцію до зниження, що перебувала в межах статистично значущих результатів, і становив на 22,36 % менше щодо відповідних даних пацієнтів до лікування.

У таблиці 5 наведені результати визначення TGF-β₁ та каспази-3 у процесі лікування дапагліфлазином.

Через 3 місяці терапії отримали вірогідне зниження показника TGF-β₁, різниця з відповідним значенням до початку лікування становила 64,28 % ($p < 0,05$). У процесі лікування дапагліфлозином у складі комплексної терапії зареєстрували достовірне зниження експресії каспази-3 у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НМТ та ожирінням. Різниця з відповідним вихідним значенням дорівнювала майже 60 % ($p < 0,05$).

Надалі поділили вибірку першої та другої груп за медіаною показника TGF-β₁. Виявилось, що з-поміж осіб першої групи з TGF-β₁ понад 800 пг/мл кількість пацієнтів із вираженими порушеними пружно-еластичними властивостями артерій (ШРПХе >9 м/с і ШРПХм нк >13 м/с) незалежно від віку, а також у разі зіставного артеріального тиску (АТ), параметрів ліпідної панелі та ступеня декомпенсації вуглеводного

обміну статистично вірогідно більша, ніж з-поміж хворих із рівнем TGF- β_1 менше ніж 800 пг/мл ($\chi^2_e = 9,47$ при $p = 0,002$ і $\chi^2_m = 6,78$ при $p = 0,009$). У другій групі подібні відмінності не визначили.

Отже, в осіб із підвищеною експресією фібротичного маркера TGF- β_1 виявили вірогідно жорсткіші судини як еластичного (детермінують ризик серцево-судинних ускладнень), так і м'язового типу (частіше асоціюються з вазопатіями нижніх кінцівок як основним ускладненням у разі розвитку ЦД). Це свідчить про можливу патогенетичну роль TGF- β_1 як одного з потенційних прогностичних біомаркерів артеріальної ригідності та негативного фактора кардіоваскулярного ризику у хворих на ЦД у поєднанні з НМТ.

Обговорення

Жорсткість артерій пов'язана з підвищенням ризику розвитку атеросклерозу, а також є незалежним прогностичним маркером кардіоваскулярного ризику [4]. Жорсткість артерій може вимірюватися неінвазивними, відтворюваними та відносно недорогими методами (зокрема з використанням методів реовазографії).

У дослідженні отримали дані щодо патологічних змін артеріальних судин різного калібру у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НМТ та ожирінням, що характеризувалися збільшенням їхньої щільності. Показник ШРПХ був підвищеним в судинах і м'язового, й еластичного типів. Здійснили багато досліджень, що показали важливість артеріальної жорсткості в патогенезі діабетичної ангіопатії [5]. Механізм дії дапагліфлозину сприяє суттєвим гемодинамічним змінам, передусім зменшенню об'єму крові, що циркулює, на тлі зниження рівня глікемії [6]. У дослідженні [7] доведено позитивний вплив дапагліфлозину на системну та ниркову судинну функцію, що пов'язано з поліпшенням ендотеліальної функції, артеріальної жорсткості, зниженням рівня оксидативного стресу, не виявили зміни адренергічного тону при заявленому натрійуретичному впливі препарату.

Тривала терапія з використанням цукрознижувальних препаратів групи SGLT2, як-от дапагліфлозин, сприяє відновленню нормальної ендотеліальної функції артеріальних судин, що доведено і на лабораторних тваринах [8], і в пацієнтів із ЦД 2 типу. Вивчаючи вплив дапагліфлозину на артеріальну жорсткість, в одному з досліджень показали суттєве зниження ШРПХ в аорті вже через кілька днів лікування, що не залежало від рівня АТ, як у разі терапії з призначенням антигіпертензивних засобів [9]. Це доводить ангіопротекторну ефективність дапагліфлозину щодо зменшення впливу на функціональну складову артеріальної жорсткості ендотелій-опосередкованих механізмів при ЦД 2 типу [10].

У дослідженні виявили суттєве зниження рівня TGF- β , під час лікування дапагліфлозином, що підтверджує факт ангіопротекції. Результати підтверджено в інших дослідженнях, зокрема на лабораторних тваринах, де один із представників групи інгібіторів SGLT2, емпагліфлозин, зменшував явища оксидативного стресу та знижував рівень TGF- β , [11].

Як відомо, TGF β_1 відіграє провідну роль у розвитку серцево-судинних ускладнень передусім у хворих на

ЦД 2 типу [12]. Ця субстанція – причина фіброзу [13], накопичення позаклітинного матриксу [14] та епітеліальної/ендотеліально-мезенхімальної трансформації [15], що беруть участь у патогенезі ушкодження судин. Використання препаратів групи SGLT2 визнано високоефективним у разі прогресування діабетичної нефропатії [16], що пов'язано зі зменшенням явищ фіброзу в паренхімі нирок і зниженням рівня прозапальних субстанцій, насамперед рівня TGF β_1 . Отже, можна припустити, що дапагліфлозину притаманні властивості модулятора процесів запалення та фіброзу.

Фібротичні й запальні зміни в організмі нерозривно пов'язані з апоптотичними процесами, активність яких під час ЦД 2 типу суттєво зростає [17]. Дослідження на лабораторних тваринах *in vitro* та *in vivo* показали, що дапагліфлозин має властивості регулятора стрес-опосередкованого апоптозу у тканинних структурах нирок [18]. Позитивний вплив показано щодо структурно-функціонального стану нирок, а також інших компонентів серцево-судинної системи.

Висновки

1. У пацієнтів із ЦД 2 типу та НМТ визначили вищий рівень експресії каспази-3, показника TGF- β_1 , збільшення артеріальної жорсткості в судинах еластичного та м'язового типу порівняно з пацієнтами з ЦД 2 типу без НМТ і, особливо, щодо показників контрольної групи.

2. Протягом лікування дапагліфлозином у складі комплексної терапії зареєстрували вірогідне зниження показника TGF- β_1 , експресії каспази-3 та зниження швидкості поширення пульсової хвилі по артеріях м'язового та еластичного типу на верхніх і нижніх кінцівках у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НМТ та ожирінням.

3. В осіб із підвищеною експресією фібротичного маркера TGF- β_1 виявили вірогідно жорсткіші судини еластичного й м'язового типу, що свідчить на можливу патогенетичну роль TGF- β_1 як одного з потенційних прогностичних біомаркерів артеріальної ригідності у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням, на відміну від зіставної групи хворих без НМТ.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінюванні експресії каспази-3 та стану апоптозу у хворих на ЦД 2 типу з ожирінням на тлі лікування дапагліфлозином залежно від базового рівня оментину крові (як коваріати).

Фінансування

Робота є фрагментом НДР ДЗ «ЗМАО МОЗ України»: «Перебіг артеріальної гіпертензії у сполученні з загальними захворюваннями легень та суголів як прояви коморбідності: традиційні та додаткові фактори ризику кардіоваскулярних подій, механізми розвитку, діагностика і лікування», В.Н.Р. 03.23.03-15, № держреєстрації 0115U000658.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 10.09.2020

Після доопрацювання / Revised: 19.11.2020

Прийнято до друку / Accepted: 20.11.2020

Відомості про авторів:

Солов'юк О. А., аспірант каф. терапії, клінічної фармакології та ендокринології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

ORCID ID: [0000-0003-2747-2406](https://orcid.org/0000-0003-2747-2406)

Кулинич Р. Л., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Soloviyuk O. A., Postgraduate student of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Endocrinology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine".

Kulynych R. L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Солов'юк Е. А., аспирант каф. терапии, клинической фармакологии и эндокринологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Кулинич Р. Л., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Taylor R., Al-Mrabeh A., Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *The Lancet. Diabetes & endocrinology*. 2019. Vol. 7, Iss. 9. P. 726-736. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30076-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30076-2)
- [2] Perng W., Oken E., Dabelea D. Developmental overnutrition and obesity and type 2 diabetes in offspring. *Diabetologia*. 2019. Vol. 62, Iss. 10. P. 1779-1788. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4914-1>
- [3] The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics / J. McMurray, D. L. DeMets, S. E. Inzucchi et al. *European journal of heart failure*. 2019. Vol. 21, Iss. 11. P. 1402-1411. <https://doi.org/10.1002/ehf.1548>
- [4] Relationship between carotid intima-media thickness and carotid artery stiffness assessed by ultrafast ultrasound imaging in patients with type 2 diabetes / F. S. Pan, M. Xu, L. Yu et al. *European journal of radiology*. 2019. Vol. 111. P. 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.12.016>
- [5] Transforming growth factor- β 1 and diabetic nephropathy / A. S. Chang, C. K. Hathaway, O. Smithies, M. Kakoki. *American journal of physiology. Renal physiology*. 2016. Vol. 310, Iss. 8. P. F689-F696. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00502.2015>
- [6] Dapagliflozin rescues endoplasmic reticulum stress-mediated cell death / R. Shibusawa, E. Yamada, S. Okada et al. *Scientific reports*. 2019. Vol. 9, Iss. 1. P. 9887. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46402-6>
- [7] Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial / M. E. Nassif, S. L. Windsor, F. Tang et al. *Circulation*. 2019. Vol. 140, Iss. 18. P. 1463-1476. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929>
- [8] Cardiovascular Risk Reduction in Type 2 Diabetes: Therapeutic Potential of Dapagliflozin / I. Avgerinos, A. Liakos, A. Tsapas, E. Bekiari. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2019. Vol. 12. P. 2549-2557. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S190356>
- [9] Differential pharmacology and clinical utility of dapagliflozin in type 2 diabetes / I. Papakitsou, G. Vougiouklakis, M. S. Elisaf, T. D. Filippatos. *Clinical pharmacology: advances and applications*. 2019. Vol. 11. P. 133-143. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S172353>
- [10] Tromp J., Collins S. P. Dapagliflozin in heart failure: new frontiers. *European journal of heart failure*. 2019. Vol. 21, Iss. 11. P. 1412-1414. <https://doi.org/10.1002/ehf.1633>
- [11] Empagliflozin improved systolic blood pressure, endothelial dysfunction and heart remodeling in the metabolic syndrome ZSF1 rat / S. H. Park, M. A. Farooq, S. Gaertner et al. *Cardiovascular diabetology*. 2020. Vol. 19, Iss. 1. P. 19. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-00997-7>
- [12] Giraldo-Grueso M., Echeverri D. From Endothelial Dysfunction to Arterial Stiffness in Diabetes Mellitus. *Current diabetes reviews*. 2020. Vol. 16, Iss. 3. P. 230-237. <https://doi.org/10.2174/1573399814666181017120415>

- [13] A unifying model of glucotoxicity in human renal proximal tubular epithelial cells and the effect of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin / T. Eleftheriadis, G. Pissas, K. Tsogka et al. *International urology and nephrology*. 2020. Vol. 52, Iss. 6. P. 1179-1189. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02481-3>
- [14] Comparative Study of the Effects of GLP1 Analog and SGLT2 Inhibitor against Diabetic Cardiomyopathy in Type 2 Diabetic Rats: Possible Underlying Mechanisms / A. M. Hussein, E. A. Eid, M. Taha et al. *Biomedicines*. 2020. Vol. 8, Iss. 3. P. 43. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8030043>
- [15] Wang S. Q., Li D., Yuan Y. Long-term moderate intensity exercise alleviates myocardial fibrosis in type 2 diabetic rats via inhibitions of oxidative stress and TGF- β 1/Smad pathway. *The journal of physiological sciences: JPS*. 2019. Vol. 69, Iss. 6. P. 861-873. <https://doi.org/10.1007/s12576-019-00696-3>
- [16] Dysregulation of histone H3 lysine 27 trimethylation in transforming growth factor- β 1-induced gene expression in mesangial cells and diabetic kidney / Y. Jia, M. A. Reddy, S. Das et al. *The Journal of biological chemistry*. 2019. Vol. 294, Iss. 34. P. 12695-12707. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.007575>
- [17] Smina T. P., Rabeka M., Viswanathan V. Diabetic Foot Ulcer as a Cause of Significant Decline in the Renal Function Among South Indian Population With Type 2 Diabetes: Role of TGF- β 1 and CCN Family Proteins. *The international journal of lower extremity wounds*. 2019. Vol. 18, Iss. 4. P. 354-361. <https://doi.org/10.1177/1534734619862704>
- [18] Dapagliflozin improves left ventricular remodeling and aorta sympathetic tone in a pig model of heart failure with preserved ejection fraction / N. Zhang, B. Feng, X. Ma et al. *Cardiovascular diabetology*. 2019. Vol. 18, Iss. 1. P. 107. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0914-1>

References

- [1] Taylor, R., Al-Mrabeh, A., & Sattar, N. (2019). Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 7(9), 726-736. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30076-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30076-2)
- [2] Perng, W., Oken, E., & Dabelea, D. (2019). Developmental overnutrition and obesity and type 2 diabetes in offspring. *Diabetologia*, 62(10), 1779-1788. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4914-1>
- [3] McMurray, J., DeMets, D. L., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Langkilde, A. M., Martinez, F. A., Bengtsson, O., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Sjöstrand, M., Solomon, S. D., & DAPA-HF Committees and Investigators (2019). The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *European journal of heart failure*, 21(11), 1402-1411. <https://doi.org/10.1002/ehf.1548>
- [4] Pan, F. S., Xu, M., Yu, L., Luo, J., Li, M. Y., Liang, J. Y., Zheng, Y. L., & Xie, X. Y. (2019). Relationship between carotid intima-media thickness and carotid artery stiffness assessed by ultrafast ultrasound imaging in patients with type 2 diabetes. *European journal of radiology*, 111, 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.12.016>
- [5] Chang, A. S., Hathaway, C. K., Smithies, O., & Kakoki, M. (2016). Transforming growth factor- β 1 and diabetic nephropathy. *American journal of physiology. Renal physiology*, 310(8), F689-F696. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00502.2015>
- [6] Shibusawa, R., Yamada, E., Okada, S., Nakajima, Y., Bastie, C. C., Maeshima, A., Kaira, K., & Yamada, M. (2019). Dapagliflozin rescues endoplasmic reticulum stress-mediated cell death. *Scientific reports*, 9(1), 9887. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46402-6>
- [7] Nassif, M. E., Windsor, S. L., Tang, F., Khariton, Y., Husain, M., Inzucchi, S. E., ... Kosiborod, M. (2019). Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation*, 140(18), 1463-1476. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929>
- [8] Avgerinos, I., Liakos, A., Tsapas, A., & Bekiari, E. (2019). Cardiovascular Risk Reduction in Type 2 Diabetes: Therapeutic Potential of Dapagliflozin. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 12, 2549-2557. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S190356>
- [9] Papakitsou, I., Vougiouklakis, G., Elisaf, M. S., & Filippatos, T. D. (2019). Differential pharmacology and clinical utility of dapagliflozin in type 2 diabetes. *Clinical pharmacology: advances and applications*, 11, 133-143. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S172353>
- [10] Tromp, J., & Collins, S. P. (2019). Dapagliflozin in heart failure: new frontiers. *European journal of heart failure*, 21(11), 1412-1414. <https://doi.org/10.1002/ehf.1633>
- [11] Park, S. H., Farooq, M. A., Gaertner, S., Bruckert, C., Qureshi, A. W., Lee, H. H., Benrahla, D., Pollet, B., Stephan, D., Ohlmann, P., Lessinger, J. M., Mayoux, E., Auger, C., Morel, O., & Schini-Kerth, V. B. (2020). Empagliflozin improved systolic blood pressure, endothelial dysfunction and heart remodeling in the metabolic syndrome ZSF1 rat. *Cardiovascular diabetology*, 19(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-00997-7>
- [12] Giraldo-Grueso, M., & Echeverri, D. (2020). From Endothelial Dysfunction to Arterial Stiffness in Diabetes Mellitus. *Current diabetes reviews*, 16(3), 230-237. <https://doi.org/10.2174/1573399814666181017120415>

- [13] Eleftheriadis, T., Pissas, G., Tsogka, K., Nikolaou, E., Liakopoulos, V., & Stefanidis, I. (2020). A unifying model of glucotoxicity in human renal proximal tubular epithelial cells and the effect of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin. *International urology and nephrology*, 52(6), 1179-1189. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02481-3>
- [14] Hussein, A. M., Eid, E. A., Taha, M., Elshazli, R. M., Bedir, R. F., & Lashin, L. S. (2020). Comparative Study of the Effects of GLP1 Analog and SGLT2 Inhibitor against Diabetic Cardiomyopathy in Type 2 Diabetic Rats: Possible Underlying Mechanisms. *Biomedicines*, 8(3), 43. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8030043>
- [15] Wang, S. Q., Li, D., & Yuan, Y. (2019). Long-term moderate intensity exercise alleviates myocardial fibrosis in type 2 diabetic rats via inhibitions of oxidative stress and TGF- β 1/Smad pathway. *The journal of physiological sciences : JPS*, 69(6), 861-873. <https://doi.org/10.1007/s12576-019-00696-3>
- [16] Jia, Y., Reddy, M. A., Das, S., Oh, H. J., Abdollahi, M., Yuan, H., Zhang, E., Lanting, L., Wang, M., & Natarajan, R. (2019). Dysregulation of histone H3 lysine 27 trimethylation in transforming growth factor- β 1-induced gene expression in mesangial cells and diabetic kidney. *The Journal of biological chemistry*, 294(34), 12695-12707. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.007575>
- [17] Smina, T. P., Rabeka, M., & Viswanathan, V. (2019). Diabetic Foot Ulcer as a Cause of Significant Decline in the Renal Function Among South Indian Population With Type 2 Diabetes: Role of TGF- β 1 and CCN Family Proteins. *The international journal of lower extremity wounds*, 18(4), 354-361. <https://doi.org/10.1177/1534734619862704>
- [18] Zhang, N., Feng, B., Ma, X., Sun, K., Xu, G., & Zhou, Y. (2019). Dapagliflozin improves left ventricular remodeling and aorta sympathetic tone in a pig model of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular diabetology*, 18(1), 107. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0914-1>