



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Clinical case reports

I. Topchii, P. Semenovykh, V. Galchiskaya, K. Savicheva

doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.02

Nephroprotective effect of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus: A potential role of Klotho protein

Government Institution “L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine

Citation:

Topchii I, Semenovykh P, Galchiskaya V, Savicheva K. Nephroprotective effect of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus: A potential role of Klotho protein. Ukr J Nephrol Dial. 2021;3(71):11-18. doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.02.

Abstract. *The present study aimed to investigate the dynamics of clinical and laboratory parameters and serum Klotho protein level in patients with diabetic kidney disease using nephroprotective therapy combined with an inhibitor of the sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) dapagliflozin.*

Methods. *A total of 76 type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy (DN) were examined in this prospective study. Control group - 20 healthy subjects. 53 patients received a standard course of treatment, which included metformin, renin-angiotensin-aldosterone system blockers and statins. In addition to standard therapy, 23 patients have been prescribed the SGLT2 inhibitor dapagliflozin 10 mg per day. The treatment follow-up period was six months. Klotho concentration was determined by an enzyme-linked immunosorbent assay.*

Results. *The development of DN in type 2 diabetic patients was accompanied by a significant decrease in soluble Klotho protein in comparison with controls and patients without nephropathy. During follow-up, Klotho protein level was changed significantly in the group of DN patients with albuminuria. Standard therapy resulted in Klotho concentration increase by 14% compared to pre-treatment values; a more demonstrative increase in the Klotho level was found in the dapagliflozin group (almost 23%).*

Conclusions. *SGLT2 inhibitor treatment resulted in a significant increase of pleiotropic serum protein Klotho in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease.*

Keywords: *diabetic nephropathy, Klotho, dapagliflozin, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.*

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© Topchii I., Semenovykh P., Galchiskaya V., Savicheva K., 2021.

Correspondence should be addressed to Polina Semenovykh: polinasemenovykh@ukr.net

Article history:

Received June 02, 2021

Received in revised form
June 21, 2021

Accepted July 07, 2021



© Топчій І. І., Семенових П. С., Гальчінська В. Ю., Савічева К. О., 2021

УДК 616.61-008.6:616.379-008.64]-085:612.398

І.І. Топчій, П.С. Семенових, В.Ю. Гальчінська, К. О. Савічева

Нефропротекторна ефективність дапагліфлозину у хворих на цукровий діабет 2 типу: потенційна роль білка Клото

Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої
НАМН України», м. Харків, Україна

Резюме: Мета роботи: вивчення динаміки клініко-лабораторних показників та вмісту білка Клото в сироватці крові хворих на діабетичну хворобу нирок під впливом комбінованої нефропротекторної терапії з додатковим застосуванням інгібітору натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2) дапагліфлозину.

Методи: обстежено 76 хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений діабетичною нефропатією (ДН). Група контролю - 20 практично здорових осіб. 53 пацієнта отримували стандартний курс лікування, який включав метформін, блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та статини. 23 хворим додатково до стандартної терапії призначали інгібітор НКЗТГ-2 дапагліфлозин в дозі 10 мг на добу. Строк лікування - шість місяців. Концентрацію білка Клото визначали методом імуноферментного аналізу.

Результати. Встановлено, що розвиток ДН у хворих на ЦД 2 типу супроводжується вірогідним зниженням рівнів розчинного білка Клото в плазмі крові у порівнянні з контролем та з хворими на діабет без ознак нефропатії. Під впливом лікування вірогідні зміни білка Клото відзначались в групі хворих на ДН з альбумінурією. Стандартна терапія сприяла підвищенню концентрації Клото на 14 % відносно показників до лікування, а застосування дапагліфлозину супроводжувалось більш демонстративним зростанням вмісту досліджуваного агенту – майже на 23 %.

Висновки. У хворих на цукровий діабет 2 типу з діабетичним ураженням нирок на стадії альбумінурії застосування інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлозину сприяє суттєвому підвищенню вмісту плейотропного білка Клото в сироватці крові.

Ключові слова: діабетична нефропатія, дапагліфлозин, Клото, інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) є серйозною проблемою охорони здоров'я і неінфекційної епідемією XXI ст. [1]. Важливо, що кількість хворих збільшується переважно за рахунок ЦД 2 типу. Одним з найнебезпечніших мікросудинних ускладнень ЦД є діабетична нефропатія (ДН). Оскільки хронічна хвороба нирок (ХХН) і діабет взаємно обтяжують і прискорюють прогресування один одного, вкрай важливо раннє виявлення ураження нирок і застосування можливих методів нефропротекції для запобігання розвитку важкої і термінальної стадій захворювання [2]. В цьому зв'язку безумовно актуальним як з клінічної, так і з наукової точки зору є пошук ранніх маркерів розвитку нефропатії в популяції хворих на ЦД 2 типу. В останні роки ідентифіковані раніше невідомі фактори, які беруть участь в регуляції функції ендотелію та мінерального гомеостазу, сприяють кальцифікації судин, а також впливають на функціональний стан нирок. До таких факторів відносять, зокрема, білок Клото [3, 4].

Протеїн Клото спочатку був ідентифікований як фактор антистаріння, але подальші дослідження виявили досить широкий спектр його біологічної дії [5]. Клото синтезується в більшості тканин і органів, проте найвища експресія цього протеїну відзначається в нирках [6]. Впродовж останніх декількох років суттєва роль Клото в функції нирок і розвитку ниркової патології стала цілком очевидною, завдяки чому його дослідження набуло безумовної актуальності в нефрології. Широкий спектр плейотропних ефектів протеїну Клото включає цитопротекцію (антиоксидантні та антиапоптотичні властивості), захист судинної системи [7], сприяння ангіогенезу та васкуляризації, зменшення фіброгенезу [8] та ін. Всі перераховані вище властивості білка Клото можуть потенційно опосередковувати його ренопротекторні ефекти, продемонстровані на моделях тварин та деякою мірою і в клінічних дослідженнях. Окрім ренопротекторних ефектів, Клото гальмує фосфатну абсорбцію та сприяє фосфатурії, що може сприяти запобіганню кальцифікації судин [9].

Останнім часом активно та всебічно вивчають роль Клото при старінні, порушеннях мінерального обміну, гострих та хронічних захворюваннях нирок та їх ускладненнях [3-9]. Найбільша увага приділяється дослідженню потенційної ді-

Семенових Поліна Станіславівна
polinasemenovukh@ukr.net

гностичної, прогностичної та терапевтичної ролі білка Клото при ХХН та серцево-судинних захворюваннях.

Білок Клото був ідентифікований в 1997 році, тоді ж було показано що нокаут гена Klotho (гена, відповідального за синтез та каталітичну активність білка Клото) у тварин призводив до передчасної дегенерації, яка характеризувалася скороченням тривалості життя, гіпогонадизмом, затримкою розвитку росту, атрофією шкіри, кальцифікацією судин, остеопенією, емфіземою легенів, порушенням почуттів, втратою слуху та гіперфосфатемією [10]. І навпаки, трансгенні миші з надекспресією Клото мали на 20-30 % довшу середню тривалість життя, ніж миші дикого типу [10]. Ці дані сприяли дослідженню Klotho перш за все як гена-супресора старіння, і лише останнім часом значно активніше вивчається його роль в нирковій та серцево-судинній патології. Проте, незважаючи на інтенсивність цих досліджень, в даний час не існує єдиної думки про роль білка Клото як в патогенезі ДН, так і в формуванні серцево-судинних ускладнень.

На фоні дедалі більшої тривалості життя, поширення метаболічних порушень, серцево-судинних захворювань і ниркової дисфункції все більш актуальним стає уявлення про кардіоренометаболічний континуум, коли лікування пацієнта має здійснюватися з урахуванням факторів ризику з боку кожної системи органів. В цьому аспекті значний інтерес представляють антидіабетичні препарати групи інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2). В останніх клінічних дослідженнях отримано обнадійливі результати щодо кардіо- та нефропротекторних властивостей інгібіторів НЗКТГ-2 при ЦД [11, 12]. Проте механізми впливу даної групи препаратів на кардіоренальні ускладнення ЦД 2 типу вивчено недостатньо.

Мета роботи: вивчення динаміки клініко-лабораторних показників та вмісту білка Клото в сироватці крові хворих на діабетичну хворобу нирок під впливом комбінованої нефропротекторної терапії з додатковим застосуванням інгібітору натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу дапагліфлозину.

Пацієнти та методи. Дослідження проводились у відділі профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах на базі клінічного відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». Функціональні дослідження були виконані у відділенні функціональної та ультразвукової діагностики, імуноферментні та молекулярно-генетичні дослідження виконували у лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень, лабораторні дослідження проводились у клініко-діагностичній лабораторії. Дослідження виконані згідно міжнародних стан-

дартів щодо погодженої участі обстежених, етичної складової виконання досліджень та взяття біоматеріалу.

Діагноз ХХН встановлювався згідно класифікації, прийнятої на VI Національному з'їзді нефрологів України в 2017 р. Стан компенсації ЦД оцінювали за концентрацією глікозильованого гемоглобіну HbA1c.

Обстежено 76 хворих на ЦД 2-го типу, які перебували на лікуванні в клініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку.

План обстеження включав: вивчення загально-клінічних та антропометричних показників; лабораторні дослідження (клінічні аналізи крові та сечі); визначення функціонального стану нирок шляхом розрахунку ШКФ; дослідження альбумінурії; визначення параметрів вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові; електрокардіографія; ехокардіографія.

Після первинного обстеження в залежності від рівня ШКФ, альбумінурії пацієнти були розподілені на наступні групи: I група – хворі на ЦД 2 типу без ознак нефропатії - з нормальною ШКФ та без альбумінурії (n = 33), II група – хворі на ЦД 2 типу з нормальною ШКФ та альбумінурією (n = 26), III група – хворі на ЦД 2 типу зі зниженою ШКФ та альбумінурією (n = 17),

Хворі на ЦД 2 типу були розподілені на дві підгрупи в залежності від проведеної терапії. 53 пацієнта отримували стандартний курс лікування, який включав метформін в дозі від 1000 до 2000 мг на добу, блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС) - інгібітори АПФ або антагоністи рецепторів ангіотенину II, а також інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статици). Решті 23 хворим додатково до стандартної терапії було призначено інгібітор НКЗТГ-2 дапагліфлозин в дозі 10 мг на добу. Строк лікування - шість місяців.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою СКД-ЕРІ.

Вміст глікованого гемоглобіну HbA1c (%) визначали фотометричним іонообмінним методом згідно інструкції до набору реактивів фірми Human (Німеччина).

Концентрацію білка Клото визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи виробництва Immuno Biologic Laboratories Co. Ltd. (Японія). Діапазон концентрацій, що вимірюються становив від 93,8 пг/мл до 6000 пг/мл. Мінімальна концентрація Клото, що визначається, не перевищує 6,15 пг/мл.

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням варіаційної статистики за стандартними ліцензійним комп'ютерними програмами. Відмінності між групами середніх величин та їх похибки ($M \pm m$) оцінювали за допомогою критерію Стьюдента-Фішера. Достовірною вважа-

лася ймовірна похибка менше 5 % ($p < 0,05$). Перевірку нормальності розподілу показників здійснювали за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Кореляцію кількісних ознак оцінювали шляхом розрахунку коефіцієнта Пірсона.

Результати. Встановлено, що розвиток ДН супроводжується вірогідним зменшенням вмісту протеїну Клото в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу (рис. 1).

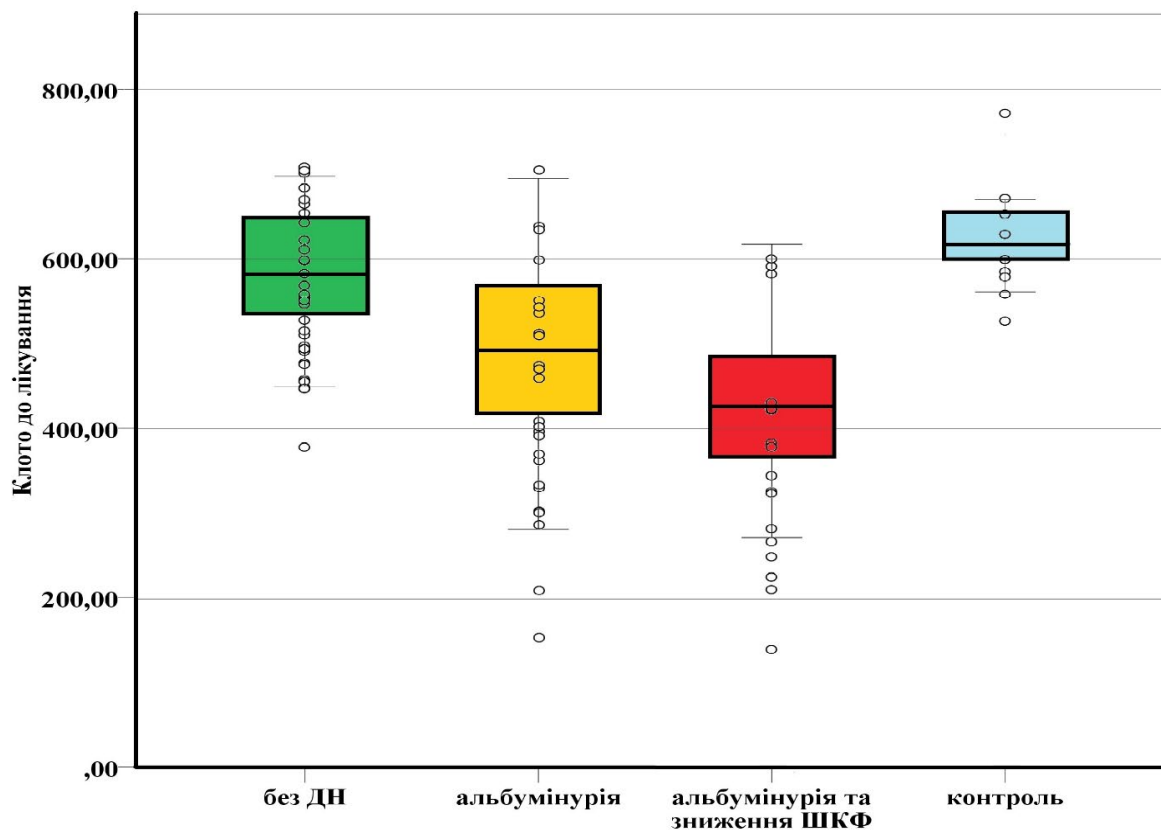


Рис. 1. Концентрація білка Клото (пг/мл) в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу та здорових донорів

Примітка: - вірогідно у порівнянні з контролем.

Зокрема, аналіз отриманих даних показав, що в першій групі обстежених (ЦД 2 типу без ниркових порушень) рівень Клото був дещо нижчим, ніж в контролі, проте ці зміни не були вірогідними. В другій групі хворих (ДН з альбумінурією) ми спостерігали більш суттєве зниження показника, ($p < 0,05$). Найнижчі значення Клото виявлено в третій групі - ДН зі зниженням ШКФ, ($p < 0,01$).

Слід зазначити, що за останні десять років знання в області патофізіології ЦД 2 типу значно розширилися, і, як наслідок, фармакологічна терапія цього захворювання збагатилася новим класом ліків - інгібіторами НЗКТГ-2, які потенційно мають нефропротекторні властивості та сприяють збереженню ШКФ в довгостроковій перспективі у хворих на діабет [11, 12].

Механізм дії інгібіторів НЗКТГ-2 полягає у блокуванні реабсорбції глюкози у проксимальному каналці нефрона, що не тільки покращує метаболічний контроль при діабеті, але також відновлює тубулогломерулярний зворотний зв'язок за рахунок збільшення глюкозурії і зростання діурезу. Результат такого впливу включає в себе зниження

внутрішньоклубочкового тиску, зменшення об'єму крові і інтерстиціальної рідини. Слід зазначити, що в експериментальних роботах на тваринах було виявлено ряд важливих неглікемічних ефектів інгібіторів НЗКТГ-2, а саме: зниження локальної продукції вільних радикалів, зменшення утворення мезангіального матриксу і колагену IV типу, а також запобігання інфільтрації клубочків запальними клітинами [13].

Аналіз впливу лікування на вміст білка Клото в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу з різними стадіями ДН показав, що в I групі хворих (ЦД 2 типу без ознак нефропатії) рівні білка Клото дещо зростали як під впливом базової терапії, так і при додатковому застосуванні інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлозину, проте ці зміни не були вірогідними (табл. 1). Ймовірно, відсутність значимої динаміки досліджуваного агенту пов'язана з високими вихідними рівнями Клото в даній групі пацієнтів, які на початку обстеження наближались до контрольних показників.

Таблиця 1

Вплив лікування на вміст білка Клото (пг/мл) в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу

Групи хворих		Терапія	
		базова терапія	базова терапія + іНЗКТГ
ЦД 2 типу без ознак нефропатії (n = 33)	до лікування	583,85 ± 12,42	600,71 ± 32,55
	після лікування	602,21 ± 13,49	624,14 ± 22,49
ДН з альбумінурією (n = 26)	до лікування	493,82 ± 23,93	491,21 ± 38,29
	після лікування	565,53 ± 19,26 *	602,76 ± 27,74 *
ДН з альбумінурією та зниженою ШКФ (n = 17)	до лікування	452,66 ± 29,31	426,77 ± 39,91
	після лікування	456,50 ± 24,40	441,29 ± 31,50

Примітка. * - $p < 0,05$ в порівнянні з показниками до лікування

У хворих на ЦД 2 типу зі зниженням ШКФ (III група) також не виявлено вірогідних змін вмісту Клото в сироватці крові в процесі лікування, $p > 0,05$ (табл. 1). Ми припускаємо, що на пізніх стадіях нефропатії (ниркова недостатність) компенсаторні можливості клітин нирок виснажені, що обумовлює недостатній вплив застосованої терапії на продукцію білка Клото у цієї категорії хворих.

Найбільші зміни білка Клото під впливом лікування відзначались в II групі обстежених (ДН з альбумінурією). В даній групі хворих стандартна терапія сприяла підвищенню концентрації Клото

на 14 % відносно показників до лікування, а застосування дапагліфлозину супроводжувалось більш демонстративним зростанням вмісту досліджуваного агента – майже на 23 %.

Окрім визначення впливу лікування на рівні білка Клото, ми проаналізували динаміку основних клініко-лабораторних параметрів при застосуванні різних схем терапії. Особливу увагу приділяли показникам функціонального стану нирок, рівню артеріального тиску (АТ) та компенсації вуглеводного обміну. Отримані дані представлено в таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив лікування на основні клініко-лабораторні показники у хворих на ЦД 2 типу (M ± m)

Показник	Проведене лікування	До лікування	Після лікування	p 3-4
1	2	3	4	5
HbA1c, %	Базова терапія	7,89 ± 3,58	7,32 ± 3,19	p < 0,01
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	7,94 ± 2,13	7,43 ± 2,37	p < 0,05
альбумінурія, мг/л	Базова терапія	522,72 ± 6,14	432,44 ± 5,67	p < 0,05
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	547,98 ± 7,65	388,51 ± 4,79	p < 0,01
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	Базова терапія	43,65 ± 4,57	40,62 ± 4,86	
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	41,14 ± 3,94	42,02 ± 5,18	
Систолічний АТ, мм рт. ст.	Базова терапія	175,86 ± 23,12	142,31 ± 14,51	p < 0,01
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	168,24 ± 23,12	139,08 ± 12,61	p < 0,01
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	Базова терапія	97,38 ± 8,62	81,36 ± 9,55	p < 0,05
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	95,61 ± 9,43	75,33 ± 8,56	p < 0,01

Як видно з наведених в таблиці 2 даних, застосування, як стандартної патогенетичної терапії, так і комплексного лікування з додатковим призначенням інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлозину, сприяло суттєвому зниженню артеріального тиску, зменшенню альбумінурії та покращенню компенсації вуглеводного обміну в усіх групах обстежених хворих.

Інгібітор НЗКТГ-2 дапагліфлозин виявився більш ефективним у порівнянні зі стандартною терапією щодо впливу на альбумінурію. Так в групі хворих на ДН застосування базового лікування сприяло зменшенню екскреції альбуміну з сечею на 17,61 %. А додаткове призначення дапагліфлозину призводило до зниження альбумінурії на 29,06 %.

Вірогідної динаміки ШКФ під впливом обох схем медикаментозної терапії на протязі 6 місяців не виявлено. Слід зазначити, що ШКФ поступово знижується з віком навіть у здорових людей. При ЦД темпи падіння фільтраційної функції нирок зростають. Виявлена на даному етапі стабілізація ШКФ свідчить про ефективність обраних режимів лікування.

Обговорення. Отримані нами дані щодо збільшення вмісту Клото в сироватці крові на фоні зменшення альбумінурії під впливом нефропротекторного лікування підтверджуються результатами інших дослідників. Зокрема, S. C. Lim та співавтори показали, що у хворих на ЦД 2 типу з альбумінурією терапія антагоністом ангіотензину II лосартаном сприяла зростанню концентрації α -Клото в крові обстежених [14].

На даний час точні механізми, за допомогою яких патогенетичне лікування збільшує продукцію білка Клото невідомі. Безумовно, одним з найважливіших компонентів нефропротекції є блокада РАС. В науковій літературі активно обговорюється взаємозв'язок порушень експресії Клото з внутрішньонирковою активацією РАС. Остання визнана головним фактором, який сприяє розвитку і прогресуванню ХХН, гіпертонії та серцево-судинних захворювань. РАС завдяки своєму активному компоненту ангіотензину II викликає пошкодження нирок за допомогою різноманітних механізмів [15, 16]. Добре відомими є такі патологічні ефекти гіперпродукції ангіотензину II, як системна гіпертонія, внутрішньоклубочкова гіпертензія, індукція експресії факторів росту, стимуляція запалення та утворення активних форм кисню. Всі ці фактори є невід'ємними складовими патогенезу ХХН. Важливо, що саме місцева активація внутрішньониркової РАС, а не її системний рівень, диктує пошкодження тканин у нирках [17].

У цьому контексті значний інтерес представляють останні дані про те, що Клото пригнічує експресію всіх компонентів РАС як *in vivo*, так і *in vitro*. Встановлено, що дефіцит Клото пов'язаний з активацією РАС у хворих нирках; а введення екзогенного Клото зменшує експресію ангіотензину та реніну нирками і нормалізує артеріальний тиск [15]. І хоча потрібні подальші дослідження в цьому напрямку, можна припустити, що фармакологічна блокада РАС сприяє збільшенню продукції Клото на фоні покращення основних клініко-лабораторних показників у хворих на ЦД 2 типу.

Нами також встановлено, що застосування комплексної терапії з додатковим призначенням інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлозину сприяло більш суттєвому підвищенню вмісту білка Клото в сироватці крові хворих на ДН у порівнянні зі стандартною терапією. Крім того, лікування дапагліфлозином виявилось більш ефективним щодо впливу на альбумінурію.

Слід зазначити, що при ЦД 2 типу експресія НКЗТГ-2 зростає, внаслідок чого підвищується нирковий поріг для глюкози, що призводить до збільшення потреби в прийомі пероральних цукрознижувальних препаратів та інсуліну. Через високу реабсорбцію глюкози підвищується глікемія, а надлишок глюкози, який транспортується в проксимальних канальцях, модифікує їх окислювально-відновний статус, сприяє збільшенню продукції продуктів кінцевого глікозування, активує процеси запалення та проліферації [18, 19].

Цукрознижувальний ефект дапагліфлозину носить інсулінонезалежний характер і заснований на інгібуванні НКЗТГ-2, що веде до зниження реабсорбції глюкози і натрію в проксимальних ниркових канальцях. Усунення патологічно підвищеної на тлі гіперглікемії реабсорбції натрію веде до відновлення доставки натрію в область *macula densa*, що, в свою чергу, нормалізує тонус судин і зменшує інтенсивність клубочкової гіпертензії, гіперфільтрації і інших механізмів формування пошкодження нирок з розвитком ХХН. Ці ефекти клінічно проявляються стабілізацією ШКФ, зниженням альбумінурії [11, 19]. Інгібітори НЗКТГ-2 (зокрема дапагліфлозин) індукують цілий ряд важливих неглікемічних ефектів, зокрема, сприяють зниженню локальної продукції вільних радикалів та прозапальних цитокінів, зменшенню утворення мезангіального матриксу, а також запобігають інфільтрації клубочків запальними клітинами [19]. Не виключено, що інгібітори НЗКТГ-2, шляхом впливу на вищезазначені патогенетичні фактори, пов'язані з дефіцитом Клото, опосередковано можуть сприяти підвищенню цього протеїну у хворих на діабетичну хворобу нирок та забезпечувати додатковий нефропротекторний ефект.

Нещодавно опубліковано ряд досліджень, зокрема, DECLARE-TIMI, EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, які продемонстрували значиму нефропротекцію на фоні прийому інгібіторів НКЗТГ-2. Беручи до уваги їх результати, інгібітори НКЗТГ-2 були рекомендовані до призначення пацієнтам з прогресивним зниженням ШКФ [20, 21].

Зокрема, у дослідницькій програмі CANVAS (дослідження CANVAS і CANVAS-R) у пацієнтів з ЦД2 інгібітор НКЗТГ-2 канагліфлозін в порівнянні з плацебо показав зниження розвитку серцево-судинних подій на 14 %, зниження ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності і зниження ризику розвитку ренальних ускладнень [22].

Таким чином, беручи до уваги отримані нами дані та з огляду на роботи інших дослідників, можна з впевненістю стверджувати, що застосування інгібіторів НЗКТГ-2, і, зокрема, дапагліфлозину, у хворих на ЦД 2 типу дозволяє не тільки поліпшити контроль глікемії, але і уповільнити темпи розвитку діабетичного ураження нирок (знижити ступінь альбумінурії і падіння ШКФ, зменшити ймовірність розвитку термінальної ниркової недо-

статності і смерті від ураження нирок). Механізм нефропротективної дії інгібіторів НЗКТГ-2, ймовірно, обумовлений не тільки зниженням глікемії, а й неглікемічними ефектами у вигляді корекції внутрішньониркової гемодинаміки, зменшення альбумінурії та збільшення вмісту плейотропного протеїну Клото в крові.

Висновки. Розвиток ДН у хворих на ЦД 2 типу супроводжується вірогідним зниженням рівнів розчинного білка Клото в плазмі крові у порівнянні з контролем та з хворими на ЦД без ознак нефропатії. Найнижчі значення Клото виявлено на пізніх стадіях ДН - у хворих з альбумінурією та порушенням фільтраційної функції нирок.

Отримані дані свідчать про безпосередню участь білка Клото в формуванні ниркової патології при ЦД 2 типу і доцільність практичного використання визначення Клото в сироватці крові хворих в якості раннього діагностичного маркера ниркових порушень та оцінки кардіоваскулярного ризику.

Комплексна терапія зі застосуванням інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлозину у хворих на ЦД 2 типу

з діабетичним ураженням нирок на стадії альбумінурії суттєвому підвищенню вмісту плейотропного білка Клото в сироватці крові.

Збільшення рівнів Клото на тлі поліпшення основних клініко-лабораторних параметрів свідчить не тільки про поліпшення функціонального стану нирок, а й про зниження серцево-судинного ризику у даної категорії хворих.

Перспективним напрямком подальших наукових та клінічних досліджень є пошук нових підходів до діагностики, лікування та профілактики кардіоренальних уражень при ЦД 2 типу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

І.І. Топчій: концепція та дизайн дослідження;

П.С. Семенових: вступ, формулювання висновків, оформлення тексту роботи;

В.Ю. Гальчінська: визначення вмісту Клото в сироватці крові, аналіз отриманих даних;

К.О. Савічева: оформлення тексту роботи.

Література (References):

1. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. International Diabetes Federation. 2019. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en>.
2. Wu B, Bell K, Stanford A, Kern DM, Tunceli O, Vupputuri S, et al. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns – NHANES 2007–2012. Article and supplementary tables. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2016; 4(1): e000154. doi:10.1136/bmj-drc-2015-000154.
3. Topchii I, Semenovykh P, Galchinskaya V, Yakimenko Yu, Shcherban T. Association of fibroblast growth factor 23 with markers of inflammation and fibrosis in diabetic nephropathy. *Georgian Medical News.* 2019; 292-293 (7-8): 44-49. Available from: https://cdn.website-editor.net/480918712df344a4a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V292-293_N7-8_July-August_2019.pdf [In Russian].
4. Topchii I, Semenovykh P, Shcherban T, Galchinska V, Savicheva K. Serum Klotho protein level in type 2 diabetic patients depending on the renal function. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2020; 3(67): 60-66. doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.08. [In Ukrainian].
5. Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease – what's new? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24(6): 1705–8. doi: 10.1093/ndt/gfp069.
6. Jiang W, Xiao T, Han W, Xiong J, He T, Liu Y, et al. Klotho inhibits PKC α /p66SHC-mediated podocyte injury in diabetic nephropathy. *Mol. Cell Endocrinol.* 2019; 494 :110490. doi: 10.1016/j.mce.2019.110490.
7. Hu CM, Kuro-o M, Moe OW. The emerging role of Klotho in clinical nephrology. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 2650–7. doi: 10.1093/ndt/gfs160.
8. Nie F, Wu D, Du H, Yang X, Yang M, Pang X, et al. Serum klotho protein levels and their correlations with the progression of type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications.* 2017; 31(3): 594-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.11.008.
9. Donate-Correa J, Mora-Fernández C, Martínez-Sanz R. Expression of FGF23/KLOTHO system in human vascular tissue. *Int. J. Cardiol.* 2013; 165(1): 179–83. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.08.850.
10. Haiming Z, Yuexian S, Fukang M, Wang L, Hou Y, Zhu Z. Association of Klotho single nucleotide polymorphisms with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2017; 10(3): 5721-41. Available from: <http://www.ijcem.com/files/ijcem0036293.pdf>.
11. Fadeev VV. Mesto ingibitora natrij-gljukoznoho kotransportera 2-go tipa dapagliflozina v profilaktike serdechno-sosudistyh oslozhnenij u pacientov s saharnym diabetom 2 tipa. *Jendokrinologija: novosti, mnenija, obuchenie.* 2020; 9(2): 59–69. doi: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-59-69. [In Russian].
12. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2020; 41(2): 255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
13. Sharonova LA, Verbovoj AF. Mesto gliflozinov v upravlenii saharnym diabetom 2 tipa. *Farmateka.* 2019;

- 26 (4): 105–110. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.4.105-110>. [In Russian].
14. *Lim SC, Liu J-J, Subramaniam T, Sum CF*. Elevated circulating alpha-klotho by angiotensin II receptor blocker losartan is associated with reduction of albuminuria in type 2 diabetic patients. *J. of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2014; 15(4): 487–90. doi: 10.1177/1470320313475905.
 15. *Zhou L, Mo H, Miao J, Zhou D, Tan RJ, Hou FF, et al*. Klotho Ameliorates Kidney Injury and Fibrosis and Normalizes Blood Pressure by Targeting the Renin-Angiotensin System. *Am. J. Pathol.* 2015;185: 3211–23. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.08.004.
 16. *Santos P, Krieger J-E, Pereira AC*. Renin-Angiotensin System, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: Pharmacogenetic Implications *Journal of Pharmacological Sciences*. 2012; 120(2): 77–88. doi: 10.1254/jphs.12R03CR.
 17. *Burns WC, Thomas MC*. Angiotensin II and its role in tubular epithelial to mesenchymal transition associated with chronic kidney disease. *Cells Tissues Organs*. 2011; 193:74–84. doi: 10.1159/000320359.
 18. *Morgunov LJu., Bondarenko TV, Mager AA*. Dapagliflozin pri hronicheskoj bolezni pohek: real'naja klinicheskaja praktika. Lechenie i profilaktika. 2019;9(2): 50–55. Available from: <https://readera.org/143167402>. [In Russian].
 19. *Nespoux J, Vallon V*. SGLT2 inhibition and kidney protection. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2018;132(12):1329–39. doi: 10.1042/CS20171298.
 20. *Shestakova MV*. Issledovanie DECLARE-TIMI 58 v kontekste EMPA-REG OUTCOME i CANVAS. *Saharnyj diabet*. 2019; 22(6): 592–601. doi: 10.14341/DM10289. [In Russian].
 21. *Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al*. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc. Diabetol.* 2014; 13:102. doi: 10.1186/1475–2840–13–102.
 22. *Neal MB, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw deD, Fulcher G, Erondu N, et al*. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017;377: 644–57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.