УДК 591.11+616.379-008.64+616-056.2
DOI http://doi.org/10.30978/CEES-2025-4-20

Вплив емпагліфлозину на рівень фракталкіну у хворих на цукровий діабет 2 типу

О. М. Дідушко, М. В. Бєлінський, А. С. Геращенко, О. Я. Кобринська, О. О. Ткачук-Григорчук

Івано-Франківський національний медичний університет

Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) залишається глобальною проблемою охорони здоров'я. Хронічна гіперглікемія спричиняє низку ускладнень, що зумовлюють ушкодження судин, нирок та серця, що прогресує. Останніми роками увагу приділяють запальним механізмам у патогенезі діабету. Хемокін CX3CL1 (фракталкін) є представником сімейства CX3C-хемокінів і лігандом рецептора CX3CR1. Дослідження за участі людей показали, що рівні CX3CL1 у плазмі підвищені та позитивно корелюють із запальними цитокінами у хворих на ЦД 2 порівняно з нормоглікемічними особами. Метааналізи підтверджують зв'язок між підвищеною концентрацією CX3CL1 і розвитком ЦД 2, що свідчить про участь CX3CL1 у розвитку інсулінорезистентності та запальної відповіді. Тваринні моделі показали, що сигнальна система CX3CL1–CX3CR1 регулює функцію β-клітин підшлункової залози, впливає на поляризацію макрофагів та інсулінорезистентність, а її блокування може бути корисним для лікування діабету [1].

Одним із сучасних напрямів терапії ЦД 2 є інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2), зокрема емпагліфлозин. Крім гіпоглікемічної дії, ці препарати демонструють протизапальні ефекти. Огляд клінічних та експериментальних досліджень виявив, що терапія іНЗКТГ-2 знижує рівні запальних медіаторів у пацієнтів із діабетом, у тваринних моделях препарати контролюють низькоінтенсивне запалення, пригнічуючи активацію макрофагів і поляризацію до фенотипу M1, а на молекулярному рівні — гальмують активність NLRP3-інфламасоми та сигнальні шляхи TLR4/NF-κB, AMPK, PI3K/Akt та JAK/STAT [2].

Дослідження на мишах із діабетом показали, що іНЗКТГ-2, зокрема канагліфлозин, знижував експресію CX3CL1 у серці та нирках і поліпшував кардіоренальну функцію [3]. Ці результати засвідчують потенціал іНЗКТГ-2 щодо впливу на фракталкіновий шлях. Клінічні рандомізовані дослідження також показали, що додавання емпагліфлозину до стандартної терапії суттєво знижувало рівень запальних маркерів (інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β) та високочутливого С-реактивного білка) упродовж 26 тиж лікування [4].

Мета роботи — оцінити вплив емпагліфлозину порівняно зі стандартною терапією на рівень фракталкіну та глікованого гемоглобіну у хворих на цукровий діабет 2 типу з різним індексом маси тіла та з'ясувати, чи опосередковує зміна глікованого гемоглобіну ефект емпагліфлозину на CX3CL1.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведене на клінічних базах Івано-Франківського національного університету в два етапи. На першому етапі залежно від індексу маси

Дідушко Оксана Миколаївна, д. мед. н., проф. кафедри ендокринології. E-mail: odidushko@ifnmu.edu.ua. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7140-1595; **Бєлінський Микита Вадимович,** доктор філософії з медицини, асистент кафедри терапії, сімейної та невідкладної медицини післядипломної освіти. E-mail: mbelinskiy@ifnmu.edu.ua. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5013-3838; **Геращенко Андрій Сергійович,** доктор філософії з медицини, асистент кафедри терапії, сімейної та невідкладної медицини післядипломної освіти. E-mail: Herashchenko_An@ifnmu.edu.ua. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-4090-7320; **Кобринська Олена Яремівна,** доктор філософії з медицини, майор медичної служби військового госпіталю, начальник терапевтичного відділення. E-mail: okobrynska@ifnmu.edu.ua. ORCID: http://orcid.org/0009-0008-3532-2161; **Ткачук-Григорчук Олеся Олегівна,** к. мед. н., асистент кафедри загальної та судинної хірургії. E-mail: tkolesia@bigmir.net. ORCID: http://orcid.org/0009-0000-5022-4238

©2025 *Authors* • Автори

Published under the CC BY-ND 4.0 license • Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0

тіла (ІМТ) 110 пацієнтів із ЦД 2 розділили на три групи: **група I** (n = 30) — пацієнти із нормальною масою тіла (ІМТ 18,5—24,9 кг/м^2); **група II** (n = 40) — пацієнти з надлишковою масою (ІМТ 25—29,9 кг/м^2); **група III** (n = 40) — пацієнти з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м^2).

Середній вік і тривалість ЦД були порівнянними в групах: відповідно 42,8 та 4,1 року без статистично значущої різниці ($p > 0,05$). Розподіл за статтю був схожим (переважали жінки).

На другому етапі кожну групу розділили на дві підгрупи. Підгрупи А отримували стандартну базову терапію відповідно до наказу МОЗ України № 1118 (2012) та стандартів Американської діабетичної асоціації (ADA) 2021 року: модифікація способу життя, раціональне харчування, регулярна помірна аеробна активність (ходьба 200 хв/тиж), метформін (850—2000 мг/добу) і статини. Підгрупи Б отримували комплексне лікування: базову терапію та емпагліфлозин («Джардінс®») у дозі 10 мг/добу протягом 6 міс. Реєстраційні посвідчення препаратів відповідали вимогам МОЗ.

У всіх пацієнтів визначали рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) і фракталкіну (CX3CL1) на початку та через 6 міс лікування.

Для визначення рівня HbA1c використовували високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) з іонно-обмінною колонкою, яка залишається золотим стандартом для аналізу глікованого гемоглобіну. ВЕРХ дає змогу видаляти лабільні проміжні продукти, що можуть впливати на точність імуноаналізів: зразок (≈5 мкл венозної або капілярної крові) гомогенізували в борнатному гемолізуючому розчині та інкубували за температури 37 °С протягом 30 хв для видалення нестійких шифових основ, після чого проводили розділення на cation-exchange колонці. Автоматизовані ВЕРХ-системи потребують невеликого об'єму зразка й забезпечують високу специфічність. Імуноаналітичні методи калібрують за значеннями, отриманими методом ВЕРХ. Результати наведено у відсотках від загального гемоглобіну та стандартизовані згідно з Національною програмою стандартизації глікованого гемоглобіну (NGSP).

Рівень CX3CL1 (фракталкіну) у сироватці визначали за допомогою набору Quantikine® Human CX3CL1/Fractalkine ELISA (R&D Systems, США). Це твердофазовий «сендвіч»-ELISA у 96-лунковому форматі, тривалістю 4,5 год. Серійні зразки по 100 мкл наносили на лунки, вкриті моноклональним антитілом до CX3CL1. Після зв'язування хемокіну пробу інкубували з біотинілованим антитілом і кон'югатом стрептавідин-пероксидази. Колориметричну реакцію оцінювали при довжині хвилі 450 нм. Чутливість набору становила 0,072 нг/мл, діапазон лінійності — 0,2—10 нг/мл. Для контролю якості використовували калібратори та стандартні розчини, надані виробником. Усі аналізи виконували у подвійному визначенні, міжсерійний коефіцієнт варіації не перевищував 5 %.

Статистичне опрацювання проводили з використанням пакета Statsmodels. Кількісні дані подано у вигляді середнього арифметичного значення та стандартної похибки (M ± SE) або медіани з 95 % довірчим інтервалом (ДІ). Статистичну значущість відмінностей між базовими та 6-місячними значеннями визначали парним t-тестом, між підгрупами — непарним t-тестом або за критерієм Манна — Уїтні. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Для визначення, чи опосередковує зміна HbA1c вплив емпагліфлозину на фракталкін, проведено медіаційний аналіз за допомогою лінійної регресії: ΔFKN (зниження фракталкіну) обирали як залежну змінну, а тип терапії (0 = базова, 1 = емпагліфлозин) та ΔHbA1c — як предиктори. Оцінювали коефіцієнти регресії, 95 % ДІ та значення p.

РЕЗУЛЬТАТИ

Тривалість діабету та вік хворих були подібними в трьох групах (табл. 1). В усіх групах переважали жінки. Різниця за співвідношенням статей і середнім віком була статистично незначущою ($p > 0,05$).

Глікемічний контроль через 6 міс лікування виявив значні розбіжності залежно від терапевтичної тактики та ІМТ (табл. 2). У пацієнтів, які отримували емпагліфлозин (підгрупи Б), спостерігали статистично значуще зниження рівня HbA1c у всіх трьох групах порівняно з вихідними даними. Натомість на тлі базової терапії (підгрупи А) статистично значуще поліпшення показника зафіксовано лише в осіб з нормальною масою тіла (група I), тоді як у пацієнтів з надмірною масою та ожирінням (групи II та III) зміни були мінімальними та статистично незначущими. При міжгруповому порівнянні виявлено, що додавання емпагліфлозину забезпечило статистично значуще ліпший результат порівняно з базовою терапією у всіх досліджуваних категоріях.

Динаміка маркера запалення фракталкіну (CX3CL1) також залежала від виду лікування (табл. 3). У підгрупах базової терапії (IA, IIA, IIIA) рівень фракталкіну протягом 6 міс істотних змін не зазнав. Водночас застосування емпагліфлозину асоціювалося

Таблиця 1

Базові характеристики пацієнтів (M ± m)

Показник	Група I (n = 30)	Група II (n = 40)	Група III (n = 40)	p
Вік, роки	42,93 ± 1,34	42,80 ± 1,05	42,85 ± 0,77	> 0,05
Чоловіки Жінки	10 20	13 27	13 27	> 0,05
Тривалість ЦД, роки	4,13 ± 0,18	4,15 ± 0,16	4,23 ± 0,16	> 0,05

Таблиця 2

Динаміка рівня глікованого гемоглобіну залежно від індексу маси тіла й типу терапії, %

Група	До лікування	Через 6 міс	Δ, %	p
IA (n = 15)	7,94 (7,55; 8,33)	7,21 (6,84; 7,58)	–9,19	< 0,05
IБ (n = 15)	7,93 (7,56; 8,30)	6,43 (6,12; 6,74)*	–18,92	< 0,05
IIA (n = 20)	8,06 (7,84; 8,28)	7,93 (7,68; 8,18)	–1,61	> 0,05
IIБ (n = 20)	8,05 (7,85; 8,25)	7,06 (6,82; 7,30)*	–12,30	< 0,05
IIIA (n = 20)	8,21 (8,03; 8,39)	8,19 (7,97; 8,41)	–0,24	> 0,05
IIIБ (n = 20)	8,21 (8,05; 8,37)	7,62 (7,44; 7,80)*	–7,19	< 0,05

Примітка. * Різниця щодо групи А відповідної групи статистично значуща (p < 0,05).

Таблиця 3

Динаміка рівня фракталкіну (CX3CL1) залежно від індексу маси тіла й типу терапії, пг/мл

Група	До лікування	Через 6 міс	Δ, %	p
IA (n = 15)	292,08 (211,64; 372,52)	289,98 (213,32; 366,64)	–0,72	> 0,05
IБ (n = 15)	294,04 (209,68; 378,40)	198,11 (113,75; 282,47)*	–32,62	< 0,05
IIA (n = 20)	488,15 (411,51; 564,79)	481,3 (410,11; 532,39)	–1,40	> 0,05
IIБ (n = 20)	486,39 (412,11; 560,67)	370,12 (299,56; 440,68)*	–23,90	< 0,05
IIIA (n = 20)	591,48 (527,00; 655,96)	590,11 (531,51; 648,71)	–0,23	> 0,05
IIIБ (n = 20)	595,52 (531,43; 659,61)	504,20 (443,24; 565,16)*	–15,33	< 0,05

Примітка. * Різниця щодо групи А відповідної групи статистично значуща (p < 0,05).

зі статистично значущим зниженням концентрації CX3CL1 у всіх групах, незалежно від маси тіла пацієнтів. Найбільш виражене відносне зниження показника зафіксовано в групі з нормальною масою тіла, найменше — при ожирінні, проте у всіх випадках ефект емпагліфлозину був статистично значуще вищим за ефект базової терапії (табл. 3).

Для з'ясування механізмів зниження фракталкіну проведено лінійний регресійний аналіз (табл. 4). Модель продемонструвала високу пояснювальну здатність (R2 = 0,98). Встановлено, що ключовим чинником впливу було призначення емпагліфлозину, що асоціювалося зі значним додатковим зниженням рівня фракталкіну незалежно від динаміки глікемії. Вплив зміни рівня HbA1c на динаміку фракталкіну виявився статистично незначущим. Це свідчить про те, що емпагліфлозин чинить пряму протизапальну дію, яка не є лише опосередкованим наслідком поліпшення вуглеводного обміну.

Таблиця 4

Результати лінійної регресії (медіаційний аналіз) для зміни фракталкіну (ΔFKN)

Предиктор	Коефіцієнт β	95 % ДІ	p
Константа	0,41	–22,78; 23,59	0,959
Терапія емпагліфлозином	98,14	57,08; 139,20	0,005
ΔHbA1c	2,56	–38,30; 43,41	0,855

Отримані результати свідчать, що додавання емпагліфлозину до стандартної терапії у пацієнтів з ЦД 2 призводить до більш вираженого зниження HbA1c та значного зниження рівня фракталкіну незалежно від ІМТ. У той час як базова терапія (метформін, модифікація способу життя) лише незначно поліпшувала глікемічний контроль та не впливала на CX3CL1, емпагліфлозин забезпечував суттєве зменшення рівня цього хемокіну.

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури. Високі рівні CX3CL1 у хворих на діабет пов'язані із запаленням та інсулінорезистентністю [5, 6]. В експериментальних моделях канагліфлозин (інший представник іНЗКТГ-2) знижував експресію CX3CL1 у серці та нирках і поліпшував кардіоренальну функцію у діабетичних мишей [3]. Систематичний огляд свідчить, що іНЗКТГ-2 пригнічують активацію макрофагів і продукцію запальних цитокінів через гальмування NF-κB та інших сигнальних шляхів [7]. Нещодавній огляд ролі іНЗКТГ-2 при інфаркті міокарда виявив, що ці препарати знижують рівні ІЛ-1β, ІЛ-6 і фактора некрозу пухлини α, модулюють NLRP3-інфламасому та зменшують окисний стрес. Рандомізоване клінічне дослідження EMPA-CARD показало, що 26-тижневе лікування емпагліфлозином порівняно з плацебо вірогідно знижувало рівні ІЛ-6, ІЛ-1β і високочутливого С-реактивного білка та поліпшувало антиоксидантну систему [4]. Отримані нами результати доповнюють ці дані, демонструючи, що емпагліфлозин впливає також на фракталкін — хемокін, асоційований із діабетом і судинними ускладненнями. Крім того, нові дані про роль CX3CL1/CX3CR1 у діабетичній ретинопатії свідчать, що фракталкін має подвійний вплив: на ранній стадії може зменшувати судинний спазм і регулювати мікроглію, пригнічуючи NF κB й активуючи Nrf2, а дефіцит або зниження CX3CL1 при прогресуванні діабету супроводжується підсиленням запальної відповіді та окисного стресу [8]. Іншими дослідженнями доведено, що фракталкін може бути прогностичним маркером несприятливих серцевих подій [9—11]. Таким чином, вплив емпагліфлозину на фракталкін може додатково сприяти захисту мікросудин.

Медіаційний аналіз підтвердив, що ефект емпагліфлозину на CX3CL1 не опосередкований лише поліпшенням глікемічного контролю, що вказує на прямі протизапальні механізми. Можливими шляхами можуть бути пригнічення експресії CX3CL1 у тканинах, зменшення поляризації макрофагів до М1-фенотипу та модуляція сигнальних шляхів NF-κB та JAK/STAT.

ВИСНОВКИ

У пацієнтів із ЦД 2 стандартна базова терапія з модифікацією способу життя та метформіном лише поліпшує вуглеводний обмін (помірно знижує рівень HbA1c) і не впливає на вміст фракталкіну.

Додавання емпагліфлозину (10 мг/добу) упродовж 6 міс забезпечує вірогідне зниження HbA1c і фракталкіну незалежно від ІМТ.

Медіаційний аналіз показав, що зниження CX3CL1 зумовлене прямим впливом емпагліфлозину, а не лише поліпшенням глікемії.

Слід ширше впроваджувати емпагліфлозин у лікування хворих на ЦД 2, особливо за наявності надлишкової маси чи ожиріння, оскільки препарат знижує вміст запального хемокіну CX3CL1, що може сприяти профілактиці кардіоренальних ускладнень.

Конфлікту інтересів немає.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету «Наукове обґрунтування та удосконалення діагностики і лікування ендокринопатій на основі вивчення пріоритетних етіопатогенетичних факторів та коморбідних станів» (державний реєстраційний номер 0120U105103).

***Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — О. М. Дідушко; збір та опрацювання матеріалу — О. Я. Кобринська; написання тексту — М. В. Бєлінський, А. С. Геращенко; редагування — О. О. Ткачук-Григорчук.*

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Liang YC, Jia MJ, Li L, Liu DL, Chu SF, Li HL. Association of circulating inflammatory proteins with type 2 diabetes mellitus and its complications: a bidirectional Mendelian randomization study. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Mar 28;15:1358311. doi: 10.3389/fendo.2024.1358311. PMID: 38606083; PMCID: PMC11007105.
2. Alsereidi FR, Khashim Z, Marzook H, Gupta A, Al-Rawi AM, Ramadan MM, Saleh MA. Targeting inflammatory signaling pathways with SGLT2 inhibitors: Insights into cardiovascular health and cardiac cell improvement. Curr Probl Cardiol. 2024 May;49(5):102524. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102524. Epub 2024 Mar 16. PMID: 38492622.
3. Zheng C, Xuan W, Chen Z, Zhang R, Huang X, Zhu Y, Ma S, Chen K, Chen L, He M, Lin H, Liao W, Bin J, Liao Y. CX3CL1 Worsens Cardiorenal Dysfunction and Serves as a Therapeutic Target of Canagliflozin for Cardiorenal Syndrome. Front Pharmacol. 2022 Mar 18;13:848310. doi: 10.3389/fphar.2022.848310. PMID: 35370759; PMCID: PMC8971671.
4. Gohari S, Reshadmanesh T, Khodabandehloo H, Karbalaee-Hasani A, Ahangar H, Arsang-Jang S, Ismail-Beigi F, Dadashi M, Ghanbari S, Taheri H, Fathi M, Muhammadi MJ, Mahmoodian R, Asgari A, Tayaranian M, Moharrami M, Mahjani M, Ghobadian B, Chiti H, Gohari S. The effect of EMPAgliflozin on markers of inflammation in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus and Coronary ARtery Disease: the EMPA-CARD randomized controlled trial. Diabetol Metab Syndr. 2022 Nov 17;14(1):170. doi: 10.1186/s13098-022-00951-5. PMID: 36397128; PMCID: PMC9669535.
5. Wątroba M, Grabowska AD, Szukiewicz D. Chemokine CX3CL1 (Fractalkine) Signaling and Diabetic Encephalopathy. Int J Mol Sci. 2024 Jul 9;25(14):7527. doi: 10.3390/ijms25147527. PMID: 39062768; PMCID: PMC11277241.

6. Abdou AE, Anani HAA, Ibrahim HF, Ebrahem EE, Seliem N, Youssef EMI, Ghoraba NM, Hassan AS, Ramadan MAA, Mahmoud E, Issa S, Maghraby HM, Abdelrahman EK, Hassan HAM. Urinary IgG, serum CX3CL1 and miRNA-152-3p: as predictors of nephropathy in Egyptian type 2 diabetic patients. Tissue Barriers. 2022 Jul 3;10(3):1994823. doi: 10.1080/21688370.2021.1994823. Epub 2021 Oct 23. PMID: 34689723; PMCID: PMC9359404.
7. Yoo TT, Baek IH, Stoletniy L, Hilliard A, Sakr A, Doycheva D. Impact of sodium-glucose transport protein-2 (SGLT2) inhibitors on the inflammasome pathway in acute myocardial infarction in type 2 diabetes mellitus: a comprehensive review. Cardiovasc Diabetol. 2025 May 26;24(1):227. doi: 10.1186/s12933-025-02777-7. PMID: 40420176; PMCID: PMC12105141.
8. Zheng C, Xuan W, Chen Z, Zhang R, Huang X, Zhu Y, Ma S, Chen K, Chen L, He M, Lin H, Liao W, Bin J, Liao Y. CX3CL1 Worsens Cardiorenal Dysfunction and Serves as a Therapeutic Target of Canagliflozin for Cardiorenal Syndrome. Front Pharmacol. 2022 Mar 18;13:848310. doi: 10.3389/fphar.2022.848310. PMID: 35370759; PMCID: PMC8971671.
9. Xu B, Qian Y, Zhao Y, Fang Z, Tang K, Zhou N, Li D, Wang J. Prognostic value of fractalkine/CX3CL1 concentration in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Cytokine. 2019 Jan;113:365-370. doi: 10.1016/j.cyto.2018.10.006. Epub 2018 Oct 21. PMID: 30352758.
10. Chen B, Frangogiannis NG. Chemokines in Myocardial Infarction. J Cardiovasc Transl Res. 2021 Feb;14(1):35-52. doi: 10.1007/s12265-020-10006-7. Epub 2020 May 15. PMID: 32415537.
11. Shah R, Matthews GJ, Shah RY, McLaughlin C, Chen J, Wolman M, Master SR, Chai B, Xie D, Rader DJ, Raj DS, Mehta NN, Budoff M, Fischer MJ, Go AS, Townsend RR, He J, Kusek JW, Feldman HI, Foulkes AS, Reilly MP; CRIC Study Investigators. Serum Fractalkine (CX3CL1) and Cardiovascular Outcomes and Diabetes: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. Am J Kidney Dis. 2015 Aug;66(2):266-73. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.021. Epub 2015 Mar 17. PMID: 25795074; PMCID: PMC4516570.

РЕЗЮМЕ

Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) характеризується хронічною гіперглікемією та низькоінтенсивним системним запаленням. Серед хемокінів, що беруть участь у розвитку діабетичного низькоінтенсивного системного запалення, ключове місце посідає CX3CL1 (фракталкін), підвищення якого асоціюють з інсулінорезистентністю та судинними ускладненнями. Інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2), зокрема емпагліфлозин, не лише поліпшують вуглеводневий обмін, а й мають протизапальні властивості, які можуть впливати на CX3CL1.

Мета роботи — оцінити вплив емпагліфлозину порівняно зі стандартною терапією на рівень фракталкіну та глікованого гемоглобіну у хворих на цукровий діабет 2 типу з різним індексом маси тіла та з'ясувати, чи опосередковує зміна глікованого гемоглобіну ефект емпагліфлозину на CX3CL1.

Матеріали та методи. Проведено проспективне дослідження 110 пацієнтів із ЦД 2, розподілених за індексом маси тіла (ІМТ): група I (нормальна маса тіла, n = 30), група II (надлишкова маса, n = 40), група III (ожиріння, n = 40). Кожну групу розділили на підгрупи А (базова терапія: модифікація способу життя, аеробні вправи, метформін у дозі 850—2000 мг/добу, статини) та Б (базова терапія + емпагліфлозин 10 мг/добу протягом 6 міс). Глікований гемоглобін (HbA1c) визначали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії, CX3CL1 вимірювали методом «сендвіч»-ELISA. Аналізували динаміку показників, їхні відносні зміни та проводили лінійну регресію (медіаційний аналіз) для оцінки ролі зміни HbA1c.

Результати. Базові характеристики (вік ~43 роки, тривалість діабету ~4 роки) були порівнянними в групах. Через 6 міс у підгрупах з емпагліфлозином спостерігали виразніше зниження рівня HbA1c: у пацієнтів із нормальною масою тіла −18,9 % порівняно з −9,2 % у базовій підгрупі, при надлишковій масі −12,3 % порівняно з −1,6 %, при ожирінні −7,2 % порівняно з −0,2 % ($p < 0,05$). Рівень фракталкіну статистично значущо зменшився лише в підгрупах, що приймали емпагліфлозин (на 32,6 % у групі I, на 23,9 % у групі II та на 15,3 % у групі III), тоді як у підгрупах на базовій терапії зміни були відсутні ($p > 0,05$). Медіаційний аналіз показав, що терапія емпагліфлозином асоціюється зі зниженням рівня фракталкіну на близько 98 пг/мл незалежно від зміни вмісту HbA1c ($\beta = 98,14$, 95 % довірчий інтервал — 57,1—139,2; $p = 0,005$), а коефіцієнт при ΔHbA1c був незначущим ($p = 0,855$).

Висновки. Додавання емпагліфлозину до стандартної терапії сприяє значному поліпшенню глікемічного контролю та суттєвому зниженню рівня CX3CL1 незалежно від індексу маси тіла. Виявлений у медіаційному аналізі прямий вплив емпагліфлозину на фракталкін свідчить, що протизапальні властивості іНЗКТГ-2 виходять за межі зниження глікемії. Отримані результати доводять доцільність призначення емпагліфлозину хворим на ЦД 2, особливо з надмірною масою тіла чи ожирінням для запобігання запальним і кардіоренальним ускладненням.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ожиріння, інсулінорезистентність, фракталкін, CX3CL1, емпагліфлозин, інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу, вуглеводний обмін, медіаційний аналіз.

ABSTRACT

The effect of empagliflozin on fractalkine levels in patients with type 2 diabetes mellitus

O. M. Didushko, M. V. Bielinskyi, A. S. Herashchenko, O. Y. Kobrynska, O. O. Tkachuk-Hryhorchuk

Ivano-Frankivsk National Medical University

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is characterized by chronic hyperglycemia and low grade systemic inflammation. Among chemokines involved in diabetic inflammation, CX3CL1 (fractalkine) plays a prominent role: elevated levels are linked to insulin resistance and vascular complications. Sodium–glucose co transporter 2 (SGLT2) inhibitors, particularly empagliflozin, not only lower glucose but also exert anti inflammatory effects that may modulate CX3CL1.

Objective — to evaluate the effect of empagliflozin compared with standard therapy on fractalkine (CX3CL1) and glycated hemoglobin levels in T2DM patients with varying body mass index and to determine whether the effect on CX3CL1 is mediated by changes in HbA1c.

Materials and methods. A prospective study enrolled 110 adults with T2DM divided by body mass index (BMI): group I (normal weight, n = 30), group II (overweight, n = 40) and group III (obesity, n = 40). Each group was randomised into subgroups A (standard therapy: lifestyle modification, diet, 200 min/week moderate intensity walking, metformin 850—2000 mg/day and statins) or B (standard therapy plus empagliflozin 10 mg/day for six months). HbA1c was measured by high performance liquid chromatography; CX3CL1 was quantified using a solid phase sandwich ELISA. Changes in biomarkers were analysed, percentage reductions were calculated and a linear regression (mediation analysis) evaluated whether HbA1c change mediated the effect on CX3CL1.

Results. Baseline characteristics (mean age ~43 years, disease duration ~4 years) did not differ among groups. After six months, empagliflozin recipients had greater HbA1c reductions: −18.9 % vs −9.2 % in normal weight patients, −12.3 % vs −1.6 % in overweight and −7.2 % vs −0.2 % in obese patients ($p < 0.05$). Fractalkine levels declined significantly only with empagliflozin: reductions of 32.6 % (group I), 23.9 % (group II) and 15.3 % (group III), whereas no changes were observed under standard therapy ($p > 0.05$). Mediation analysis demonstrated that empagliflozin therapy was associated with an additional 98 pg/ml reduction in CX3CL1 irrespective of HbA1c change ($\beta = 98.14$; 95 % CI 57.1—139.2; $p = 0.005$), while the coefficient for ΔHbA1c was not significant ($p = 0.855$), indicating a direct effect.

Conclusions. Addition of empagliflozin to standard care yields substantial improvement in glycemic control and significant lowering of CX3CL1 across BMI categories. The identified direct effect on fractalkine suggests that the anti-inflammatory benefits of SGLT2 inhibitors extend beyond glucose lowering. These findings support the use of empagliflozin in T2DM patients, particularly those with overweight or obesity, to mitigate inflammatory and cardiorenal complications.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, obesity, insulin resistance, fractalkine, CX3CL1, empagliflozin, SGLT2 inhibitors, carbohydrate metabolism, mediation analysis.

Дата надходження до редакції 12.09.2025 р.
Дата рецензування 04.11.2025 р.
Дата підписання статті до друку 21.11.2025 р.