

Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете

© А.И. Корбут, В.В. Климонтов

ФГБНУ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск

Ингибитор глюкозо-натриевого симпортера 2 (SGLT2) эмпаглифлозин — представитель нового класса сахароснижающих препаратов с многочисленными плейотропными эффектами. В обзоре суммированы данные о влиянии эмпаглифлозина на структурные и функциональные изменения в почках в моделях сахарного диабета (СД) и у пациентов с СД. Поиск источников проведен в базах данных Medline/PubMed, Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov, eLibrary. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о снижении гликемии и АД, уменьшении клубочковой гиперfiltrации и гиперэкспрессии провоспалительных и фиброгенных факторов в почках под влиянием эмпаглифлозина. В большинстве клинических исследований показан антиальбинурический эффект эмпаглифлозина у пациентов с СД2. В исследовании EMPA-REG OUTCOME выявлено замедление прогрессирования хронической болезни почек, снижение частоты новых случаев терминальной почечной недостаточности и смерти от почечных причин у больных СД2 на лечении эмпаглифлозином в сравнении с плацебо. Механизм нефропротективного действия эмпаглифлозина включает системные и почечные эффекты. Снижение гипергликемии, артериального давления, массы тела, устранение клубочковой гиперfiltrации, увеличение экскреции натрия, подавление воспалительных и фиброгенных сигнальных путей в почках могут способствовать замедлению развития диабетического поражения почек под влиянием эмпаглифлозина. Возможность экстраполяции доказанных для эмпаглифлозина свойств на другие ингибиторы SGLT2 нуждается в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: сахарный диабет; диабетическая нефропатия; хроническая болезнь почек; ингибитор SGLT2; эмпаглифлозин

Empagliflozin: a new strategy for nephroprotection in diabetes

Anton I. Korbut, Vadim V. Klimontov

Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russia

Empagliflozin, an inhibitor of sodium–glucose symporter type 2 (SGLT2), is a new class of antidiabetic agents with numerous pleiotropic effects. The review summarises data on the influence of empagliflozin on the structural and functional changes in the kidneys of the models of diabetes mellitus (DM) and of patients with DM. A literature search was conducted using the databases of Medline/PubMed, Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov and eLibrary. The experimental results showed a decrease in the blood glucose level, blood pressure, glomerular hyperfiltration and overexpression of proinflammatory and fibrogenic factors in the kidneys under the influence of empagliflozin. Most clinical studies have demonstrated the albuminuria-lowering effect of empagliflozin in patients with type 2 DM. The EMPA-REG OUTCOME study has demonstrated slowing of the chronic kidney disease progression, decrease in the incidence of end-stage renal failure and death from renal causes in patients with type 2 DM undergoing the empagliflozin treatment compared with those receiving placebo. The mechanisms of the nephroprotective effect of empagliflozin included systemic and renal effects. The decrease in hyperglycaemia, blood pressure and body weight; reduction in glomerular hyperfiltration; enhancement of sodium excretion and suppression of inflammatory and fibrogenic signalling pathways in the kidneys may help slow the development of diabetic kidney damage under the influence of empagliflozin. The possibility of extrapolating the confirmed properties of empagliflozin to other SGLT2 inhibitors needs further investigation.

Keywords: diabetes; diabetic nephropathy; chronic kidney disease; SGLT2 inhibitors; empagliflozin

Ингибиторы глюкозо-натриевого симпортера 2 (SGLT2) — новый класс сахароснижающих препаратов с многочисленными негликемическими эффектами. Применение препаратов данного класса открывает большие перспективы не только в плане контроля гликемии, но и в профилактике осложнений сахарного диабета (СД). В данном обзоре обобщены результаты экспериментальных и клинических иссле-

дований эффектов ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина на структурно-функциональные изменения в почках при СД и динамику развития диабетической нефропатии (ДН). Поиск источников проведен в базах данных Medline/PubMed, Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov, eLibrary. Представлены результаты оригинальных исследований и мета-анализов, опубликованных преимущественно в период 2012–2016 гг.

Таблица 1

Характеристики глюкозо-натриевых котранспортеров человека

Характеристики	Локализация	S3-сегмент проксимального отдела канальца нефронов мозгового вещества почек, тонкая кишка, трахея, головной мозг, яички, простата [3, 4]	S1- и S2-сегменты проксимального отдела канальца нефронов коркового вещества почки, в меньшей степени головной мозг, печень, щитовидная железа, скелетные мышцы, сердце [3, 4]
$K_{0.5}$ для D-глюкозы, мМ		1,8* [5] 0,4** [6]	4,9* [5]
$K_{0.5}$ для натрия, мМ		73* [5] 3** [6]	25* [5]
Максимальная скорость (J_{max}), пмоль/мин×мм		7,9 [3]	83 [3]
Чувствительность к флоризину, K_i , пМ		140* [5] 220** [6]	11* [5]
Возможность транспорта других углеводов (D-галактоза)		Есть [6]	Нет [6]
Стехиометрическое соотношение глюкоза:натрий		2:1 [5]	1:1 [5]
Унипорт натрия		Есть [6]	Нет [6]
Транспорт воды		Есть (глюкоза: натрий: вода=1:2:264) [4]	Нет [6]

Примечания: * – при межмембранном потенциале (ММП) – 60–70 мВ; ** – при ММП – 150 мВ; $K_{0.5}$ – константа полумаксимальной скорости; K_i – константа диссоциации комплекса SGLT1/2 • флоризин; изменения показателей $K_{0.5}$ для D-глюкозы, $K_{0.5}$ для натрия, K_i для флоризина при изменении межмембранного потенциала (ММП), pH и концентраций электролитов в моче могут приводить к изменению доли реабсорбции глюкозы и эффективности ингибирования SGLT.

Роль SGLT2 в почечной реабсорбции глюкозы в норме и при СД

Увеличение почечной реабсорбции глюкозы у больных СД – давно известный феномен [1, 2]. Наиболее вероятным механизмом его развития является увеличение экспрессии компонентов системы транспорта глюкозы в почках. Большая часть (до 90%) профильтрованной глюкозы реабсорбируется в S1-сегменте проксимального отдела нефрона, оставшиеся 10% – в S2- и S3-сегментах. Транспорт глюкозы через эпителиоциты проксимального отдела нефрона осуществляется посредством локализованных на щеточной каемке глюкозо-натриевых симпортеров SGLT и локализованных на базолатеральной поверхности транспортеров глюкозы GLUT [3]. Проникновение глюкозы через люминальную мембрану против градиента концентрации обеспечивается электрохимическим градиентом транспорта натрия. Основную роль в этом процессе играют молекулы SGLT1 и SGLT2, которые различаются между собой по локализации, аффинности к глюкозе, специфичности и другим характеристикам (табл. 1).

На долю переносчика SGLT2 приходится большая часть работы по транспорту глюкозы в канальцах. Молекула SGLT2 имеет молекулярный вес ~75 кДа и состоит из 672 аминокислот [6]. Синтез SGLT2 кодируется геном *SLC5A2*, состоящим из 14 экзонов с суммарной длиной 2019 нуклеотидов [7] и локализованным в бэнде 11.2 короткого плеча 16-й хромосомы [6]. Ген *SLC5A2* у человека, мыши [8] и крысы [9] является геном-мишенью ядерного фактора гепатоцитов 1α (HNF1α). Нарушение транскрипции гена *SLC5A2* у носителей мутации *HNF1α* объясняет появление глюкозурии у больных СД с аутосомно-доминантным типом наследования (MODY3) [8].

В большинстве исследований зафиксировано повышение экспрессии гена *SGLT2* при СД 2 типа (СД2). Отмечено, что культуры клеток проксимальных канальцев (HEPTECs), полученные от больных СД2, показывают больший уровень экспрессии гена *SLC5A2* и содержания белка SGLT2 и большую скорость поглощения глюкозы в сравнении с клетками, полученными от здоровых людей [10]. В тканях почек мышей линии *db/db* (модель СД2) наблюдался больший уровень экспрессии SGLT2 в сравнении с гетерозиготным контролем *db/+* [11]. Аналогичные результаты получены в модели СД2 у крыс линии *ZDF*, где уровень экспрессии гена *SGLT2* был повышен в 4,8 раза [12]. У мышей *ob/ob* не выявлено изменений синтеза SGLT2 в почках [13].

Данные об изменениях экспрессии гена *SGLT2* при СД 1 типа (СД1) противоречивы. Снижение экспрессии *SGLT2* в почках зафиксировано при стрептозотоциновом СД (модель СД1) у мышей линии *C57BL/6* [11] и у крыс линии *Wistar* [14]. В другом исследовании зафиксировано повышение экспрессии *SGLT2* как на фоне высокосолевого питания, так и на фоне диеты с нормальным содержанием натрия в данной модели СД [15]. В модели аутоиммунного СД1 у мышей *Akita Ins2^{+/-}/C96Y* наблюдался больший уровень экспрессии SGLT2, чем у гетерозиготного контроля [11]. В мембранной фракции почечных тканей крыс *Sprague Dawley* со стрептозотоциновым СД через 2 недели после индукции заболевания наблюдалось повышение содержания белка SGLT2 [16]. В аналогичной модели через 4 недели после индукции стрептозотоцинового СД различий в уровне экспрессии гена *SGLT2* в тканях почки в сравнении с контрольными животными не выявлено [17]. У крыс линии *Wistar* с аллоксановым СД наблюдалось повышение экспрессии *SLC5A2* и *HNF1A*. Уровень экспрессии этих генов уменьшался при введении инсулина либо флоризина и на фоне снижения гликемии [9].

Таблица 2

Изменение экспрессии *SGLT2* в почках в экспериментальных моделях СД

Модель	Изменение экспрессии <i>SGLT2</i>	Источник
Клеточные культуры		
НЕК-2, инкубируемая на среде с концентрацией глюкозы 25 мМ	Увеличение (белок)	[18]
Культуры клеток проксимальных канальцев нефрона в модели гиперинсулинемии	Увеличение (белок)	[19]
Культуры клеток проксимальных канальцев нефрона в модели окислительного стресса	Увеличение (белок)	[11]
Модели СД1		
Крысы линии Wistar со стрептозотоциновым СД	Уменьшение (белок)	[14]
Мыши линии C57BL/6 со стрептозотоциновым СД	Уменьшение (белок)	[11]
Стрептозотоциновый СД у крыс линии Wistar, находящихся на диете с высоким и нормальным содержанием натрия	Увеличение (белок)	[15]
Крысы линии Sprague Dawley со стрептозотоциновым СД	Увеличение (белок)	[16]
Крысы линии Sprague Dawley со стрептозотоциновым СД	Без изменений (мРНК), через 4 недели после индукции сахарного диабета	[17]
Крысы линии Wistar с аллоксановым СД	Увеличение экспрессии <i>SGLT2</i> (мРНК), уменьшение экспрессии <i>SGLT2</i> после введения инсулина либо флоризина и улучшение контроля гликемии	[9]
Мыши Akita <i>Ins2^{+/-}/C96Y</i>	Увеличение (белок)	[11]
Модели СД2		
HEPTECs, полученные от больных СД2	Увеличение (мРНК, белок)	[10]
Мыши <i>db/db</i> (C57BLKS/J)	Увеличение (белок) Ген <i>SGLT2</i> метилирован	[11] [20]
Мыши BTBR.Cg-Lep ^{ob} /WiscJ (BTBR <i>ob/ob</i>)	Не изменен	[13]
Крысы линии Zucker	Увеличение	[12]

Изменения уровня экспрессии гена *SLC5A2* и синтеза белка *SGLT2* в различных моделях СД суммированы в табл. 2.

Метаболические изменения, развивающиеся при СД, могут влиять на интенсивность синтеза *SGLT2* в почках. В культуре клеток эмбриональных почек человека НЕК-293 показано увеличение экспрессии гена *SGLT2* при инкубации в среде с концентрацией глюкозы 25 ммоль/л [18]. В экспериментах с культурами клеток проксимальных канальцев почек человека показано увеличение уровня экспрессии *SGLT2* при инкубации культуры с инсулином в концентрации 50 нг/мл в течение 24 ч. Инкубация клеток в средах с различным содержанием глюкозы не изменяла уровень экспрессии *SGLT2*. Экспрессия *SGLT2* и скорость поглощения глюкозы увеличивались под воздействием перекиси водорода и оставались на прежнем уровне при добавлении в клеточную среду антиоксиданта N-ацетилцистеина [19]. Имеются данные о стимулирующем влиянии трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) на экспрессию *SGLT2* [21]. Таким образом, на интенсивность синтеза *SGLT2* в почках при СД могут влиять колебания гликемии, гиперинсулинемия, окислительный стресс и активация синтеза TGF $\beta 1$.

Изменения уровня экспрессии гена *SGLT2* (*SLC5A2*) при СД могут быть опосредованы через эпигенетические модификации данного гена. Установлено, что в эпителии проксимальных канальцев мышей *db/db* имеет место aberrантное метилирование гена *SLC5A2*, тогда как у гетерозигот *db/+* без диабета данный ген находится в гипометилированном состоянии [20].

Создание фармакологических ингибиторов *SGLT2* значительно повысило интерес исследователей к роли *SGLT2* в физиологии почек в норме и при СД.

Эмпаглифлозин – высокоселективный ингибитор *SGLT2*

В настоящее время создано несколько молекул ингибиторов *SGLT2*, различающихся по структуре и фармакологическим свойствам (рис. 1). На фармацевтическом рынке Российской Федерации класс ингибиторов *SGLT2* представлен дапаглифлозином, эмпаглифлозином и канаглифлозином [22].

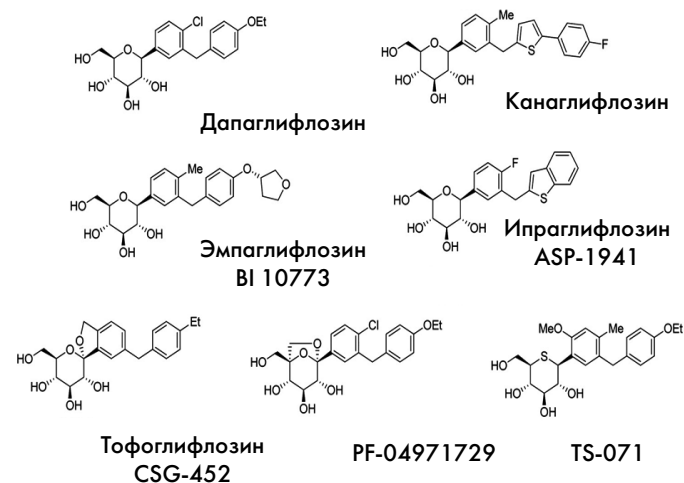


Рис. 1. Структурные формулы ингибиторов *SGLT2*.
Адаптировано из [23].

Таблица 3

Концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) (нмоль/л) для различных ингибиторов SGLT [25]					
Препарат	SGLT1	SGLT2	SGLT4	SGLT5	SGLT6
Эмпаглифлозин	8300	3,1	11000	1100	2000
Дапаглифлозин	1400	1,2	9100	820	1300
Канаглифлозин	710	2,7	7900	1700	240
Ипраглифлозин	3000	5,3	16000	740	7800
Тофоглифлозин	12000	6,4	14000	3000	нет данных
Серглифлозин	2100	7,5	6000	1100	14000
Ремоглифлозин	6500	12	1500	190	6200
T-1095A	260	4,4	2300	1100	3300
Флоризин	290	21	6100	1500	10000

Примечание: зеленым цветом выделено минимальное значение

Эмпаглифлозин (BI 10773; 1-хлоро-4-(β-D-глюкопиранозил-1)-2-[4-((S)-тетрагидрофуранил-3-окси)-бензил]-бензол) представляет собой C-глюкозид, имеет брутто-формулу $C_{23}H_{27}ClO_7$ и молекулярный вес 450,9 [24].

В исследовании Grempler R. и соавт. проведено сравнение фармакологических свойств *in vitro* и фармакокинетических свойств *in vivo* эмпаглифлозина с дапаглифлозином, канаглифлозином, ипраглифлозином, ремоглифлозином, серглифлозином, T-1095A и флоризином. Оценка фармакологических свойств проводилась по способности поглощения C_{14} , α-метилглюкопиранозид (AMG) клеточными линиями, экспрессирующими SGLT1, -2 и -4, и по способности поглощения C_{14} -маннозы и C_{14} -миоинозитола клеточными линиями HEK-293 с экспрессией SGLT5 и SGLT6. Кинетика взаимодействия ингибитора с транспортером анализировалась с использованием меченной тритием молекулой эмпаглифлозина и клеточной линии HEK-293 с экспрессией SGLT2 [25]. Результаты экспериментов представлены в табл. 3.

На основании этих данных [25] нами рассчитан показатель селективности – соотношение IC_{50} для SGLT1, -4, -5, -6 к IC_{50} для SGLT2 (табл. 4).

С учетом локализации SGLT1 на эпителии тонкой кишки и потенциального риска развития диспепсических побочных эффектов при ингибировании SGLT1, клинически значимо соотношение селективности IC_{50} SGLT1/ IC_{50} SGLT2 [26], максимальное из которых соответствует эмпаглифлозину.

Главным фармакодинамическим эффектом эмпаглифлозина является увеличение глюкозурии. Прием эмпаглифлозина вызывает увеличение экскреции глюкозы у больных СД2 и у лиц без нарушений углеводного обмена. На фоне приема препарата у больных СД наблюдается уменьшение гликемии натощак и среднего уровня глюкозы крови без изменения уровня инсулина и C-пептида натощак. Терапия эмпаглифлозином сопряжена с увеличением уровня глюкагона крови, при этом наблюдается выраженная корреляция между приростом уровня глюкагона и глюкозурии [27].

Снижение функции почек у больных СД2 значительно меняет некоторые фармакокинетические и фармакоди-

Таблица 4

Показатель селективности – соотношение IC_{50} для SGLT1, -4, -5, -6 к IC_{50} для SGLT2				
	SGLT1/ SGLT2	SGLT4/ SGLT2	SGLT5/ SGLT2	SGLT6/ SGLT2
Эмпаглифлозин	2677	3548	355	645
Дапаглифлозин	1167	7583	683	1083
Канаглифлозин	263	2926	630	88,9
Ипраглифлозин	566	3019	140	1472
Тофоглифлозин	1875	2188	469	нет данных
Серглифлозин	280	800	147	1867
Ремоглифлозин	542	125	15,8	517
T-1095A	59,1	523	250	750
Флоризин	13,8	290	71,4	476

Примечание: зеленым цветом выделено максимальное значение

намические параметры эмпаглифлозина. При хронической болезни почек (ХБП) С2 площадь под кривой время-концентрация ($AUC_{0-\infty}$) увеличивается на 18%, при ХБП С3 – на 20%, ХБП С4 – на 66% и ХБП С5 – на 48% в сравнении с лицами с нормальной почечной функцией. Доля эмпаглифлозина, связанного с белками плазмы, практически не изменяется по мере прогрессирования почечной недостаточности (85,1% при нормальной функции почек и 81,1% при терминальной почечной недостаточности). Показана обратная зависимость между ответом на введение 50 мг эмпаглифлозина и степенью снижения функции почек: при ХБП С1 глюкозурия увеличилась на 97,74 г/сут, при ХБП С2 – на 61,59 г/сут, при ХБП С3 – на 55,67 г/сут, при ХБП С4 – на 18,25 г/сут и при ХБП С5 – на 0,78 г/сут [28]. Согласно инструкции по применению лекарственного препарата эмпаглифлозин, препарат противопоказан при СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² в связи с неэффективностью [29].

Гипотензивное действие эмпаглифлозина в группах больных СД2 с ХБП С1–С3, получавших препарат в дозах 10 и 25 мг/сут в течение 12 недель, достоверно не различалось [30].

Как и другие ингибиторы SGLT2, эмпаглифлозин вызывает лишь частичное торможение реабсорбции глюкозы. У здоровых добровольцев прием 10 мг эмпаглифлозина уменьшает реабсорбцию глюкозы на 40%, прием более высоких доз – на 40–60%, прием в дозах более 100 мг дальнейшего увеличения реабсорбции не вызывает [31]. Для объяснения парциального эффекта ингибиторов SGLT2 на реабсорбцию глюкозы предложено несколько гипотез. Предполагают, что увеличение глюкозурии при ингибировании SGLT2 может приводить к большей конкуренции между препаратом и глюкозой за сайт связывания с транспортером. Нельзя исключить возможность усиления реабсорбции глюкозы посредством иных молекул SGLT, а также GLUT, в условиях блокады SGLT2. Высокая связывающая способность белков плазмы для ингибиторов SGLT2 может препятствовать созданию в первичной моче концентраций препарата, необходимых для ингибирования переносчика. Изменение секреции/реабсорбции ингибитора SGLT2

в канальцах также может влиять на величину фармакодинамического эффекта [23].

Воздействие эмпаглифлозина на углеводный обмен, по-видимому, не ограничивается влиянием на реабсорбцию глюкозы. С помощью эугликемического-гипергликемического клэмп-у мышей линии *db/db* (модель СД2) продемонстрировано увеличение захвата глюкозы почками, а также уменьшение продукции глюкозы в печени и почках под влиянием эмпаглифлозина [32]. В почках мышей линии *Akita Ins2^{+/C96Y}* выявлено уменьшение экспрессии фермента глюконеогенеза фосфоенолпируват-карбоксилазы при введении эмпаглифлозина [33].

Таким образом, эмпаглифлозин представляет собой высокоселективный ингибитор SGLT2, обеспечивающий снижение почечной реабсорбции глюкозы приблизительно на 40%. Выраженность глюкозурического эффекта эмпаглифлозина зависит от состояния фильтрационной функции почек: при ХБП С4–5 глюкозурический эффект эмпаглифлозина минимален.

Влияние эмпаглифлозина на развитие патологии почек в экспериментальных моделях СД

Первоначальные опасения по поводу возможности усугубления ДН на фоне применения ингибиторов SGLT2 не получили доказательств в экспериментальных исследованиях. Нефротоксичность эмпаглифлозина в виде повреждения почечных канальцев у мышей наблюдалась только при длительном (в течение двух лет) применении препарата в сверхвысоких дозах (1000 мг/кг в сутки) [34]. Напротив, в ряде работ показано благоприятное влияние эмпаглифлозина на структурно-функциональные изменения в почках при СД.

В условиях *in vitro* показано, что эмпаглифлозин тормозит синтез профиброгенных и воспалительных факторов, имеющих ключевое значение в патогенезе ДН. При воздействии эмпаглифлозина на культуру immortalized клеток почек человека НК-2, инкубируемую в условиях глюкозотоксичности, наблюдалось снижение гиперэкспрессии TLR4 (толл-подобный рецептор 4), секреции IL-6, экспрессии коллагена IV типа, NF-κB-связывающей и AP1-связывающей активности (NF-κB (ядерный фактор κB) и AP-1 (активирующий белок 1) — транскрипционные факторы, влияющие на экспрессию ряда провоспалительных и профибротических факторов) [21].

Применение эмпаглифлозина у мышей *ob/ob* (модель ожирения и СД2) уменьшало клубочковую гипертрофию и экспансию мезангия и приводило к более низким значениям соотношения экскреции альбумин/креатинин в моче (АКМ) в сравнении с группой плацебо. У животных, получавших эмпаглифлозин, наблюдался более низкий уровень экспрессии генов провоспалительных факторов: моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), хемокина, экспрессируемого и секретиремого Т-клетками при активации (RANTES), и IL-6. Кроме того, группа животных, получавших эмпаглифлозин,

характеризовалась более низкими значениями систолического артериального давления (АД) и более низким уровнем гликемии. Гипотензивный, гипогликемический и антиальбинурический эффект сохранялись на фоне длительной подкожной инфузии ангиотензина II [13].

Введение эмпаглифлозина в модели ожирения и СД2 у мышей *db/db* снижало уровень гликемии, АД, жесткость аорты, показатель резистентности почечной артерии и замедляло рост альбуминурии [35]. В модели СД2, индуцированного высокожировой и высокоуглеводной диетой у мышей линии *C57BL/6*, введение эмпаглифлозина приводило к уменьшению выраженности повреждения почечных канальцев и снижению уровня экспрессии компонента инфламмосом криопирина (NLRP3), увеличенного на фоне развития СД. В данном эксперименте наблюдалось также снижение уровня гликемии, уменьшение инсулинорезистентности, снижение массы тела [36]. Имеются данные о снижении экспрессии генов фибронектина, TGFβ1 и фактора роста соединительной ткани (CTGF) под влиянием эмпаглифлозина в данной модели СД. На фоне комбинации эмпаглифлозина и метформина наблюдалось снижение содержания коллагена IV типа в почках. Однако достоверных различий между группами эмпаглифлозина и плацебо в уровне СКФ, альбуминурии, выраженности фиброза клубочков и интерстиция, а также в уровне экскреции маркеров тубулоинтерстициального повреждения не найдено [37]. На фоне применения эмпаглифлозина у крыс линии CRND (модель СД2 и гипертонической болезни) наблюдалось уменьшение выраженности снижения экспрессии нефрина в клубочках и уменьшение протеинурии при снижении уровня гликемии и АД [38].

В ряде работ изучены эффекты эмпаглифлозина на структурные и функциональные изменения в почках в моделях СД1. В модели аутоиммунного СД1, у мышей линии *Akita Ins2^{+/C96Y}*, эмпаглифлозин увеличивал экскрецию глюкозы, снижал уровень гликемии, инсулина плазмы, систолического АД и гематокрита. Применение эмпаглифлозина предотвращало развитие клубочковой гиперfiltrации и уменьшало соотношение АКМ. У животных, получавших эмпаглифлозин, в сравнении с группой плацебо наблюдалась менее выраженная почечная и гломерулярная гипертрофия, в почках снижалось содержание провоспалительных медиаторов, таких как NFκB, MCP-1, IL-6 и др. [33].

У мышей со стрептозотоциновым СД и нокаутированным геном эндотелиальной NO-синтазы (*ENOS*), эмпаглифлозин не оказывал протективного действия на почки (судя по величине АКМ, СКФ и выраженности гломерулосклероза), дополнительного по отношению к сахароснижающему эффекту [39].

На фоне применения эмпаглифлозина у крыс линии *Sprague-Dawley* со стрептозотоциновым СД наблюдалось снижение уровня гликемии, уменьшение содержания поздних продуктов гликирования и их рецепторов в почках, уменьшалась экскреция с мочой маркеров окислительного стресса и канальцевого повреждения. В почках животных, получавших эмпаглифлозин, зафиксировано

снижение экспрессии провоспалительных и фиброгенных факторов: MCP-1, молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), ингибитора активации плазминогена-1 (PAI-1), TGF β 1, CTGF, а также SGLT1 до контрольного уровня. Различий в уровне альбуминурии в конце эксперимента у животных, получавших эмпаглифлозин и плацебо, не зафиксировано [17].

Таким образом, результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о снижении гликемии и АД, уменьшении клубочковой гиперфилтрации и гиперэкспрессии провоспалительных и фиброгенных факторов в почках под влиянием эмпаглифлозина. Данные эффекты могут иметь значение для реализации нефропротективного действия данного препарата при СД.

Влияние эмпаглифлозина на развитие нефропатии у больных СД

В краткосрочных (24–52 недели) рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы показаны эффекты эмпаглифлозина, потенциально значимые для нефропротекции: улучшение контроля гликемии, снижение массы тела, систолического и диастолического АД [40, 41]. Прием эмпаглифлозина в течение 52 недель позволял снизить скорость повышения альбуминурии. При ХБП С2 различие с плацебо по АКМ составило –184,59 мг/г креатинина (95% ДИ: –393,57–24,38, $p=0,08$) на дозе 10 мг в сутки и –235,86 мг/г креатинина (95% ДИ –442,85–28,86, $p=0,0257$) на дозе 25 мг в сутки. При ХБП С3 различие составило –183,78 мг/г креатинина (95% ДИ: –305,18–62,38, $p=0,0031$). В группе больных с ХБП С3 прием эмпаглифлозина в дозе 25 мг/сут уменьшал долю пациентов, у которых наблюдался переход от нормоальбуминурии к микроальбуминурии (12,2% в сравнении с 22,2% в группе плацебо), а также от микроальбуминурии до протеинурии (2% в сравнении с 11,4% в группе плацебо), и увеличивал долю лиц с обратными изменениями (макроальбуминурия → микроальбуминурия: 32,6% против 8,6% в группе плацебо, микроальбуминурия → нормоальбуминурия: 27,5% против 21,4%) [41].

При объединенном анализе четырех РКИ III фазы продолжительностью 24 недели, включавших в общей сложности 459 больных СД2, было показано уменьшение плацебо-корректируемого различия по АКМ на 30% при применении эмпаглифлозина в дозе 10 мг и на 25% — при применении эмпаглифлозина в дозе 25 мг среди больных с исходной микроальбуминурией. У пациентов с исходной макроальбуминурией различие по АКМ составило 59% и 82% на фоне приема эмпаглифлозина 10 мг и 25 мг в сутки соответственно [42]. Данные результаты подтвердились в РКИ III фазы, в которое был включен 851 пациент с СД2: на конец исследования соотношение АКМ у пациентов с исходной микроальбуминурией было на 32% ниже, чем в группе плацебо ($p<0,001$), и на 41% ниже ($p<0,001$) у пациентов с исходной протеинурией. Степень снижения АКМ не зависела от степени снижения гликированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}), систолического АД и массы тела [43].

Способность эмпаглифлозина тормозить развитие ХБП у больных СД2 показана в исследовании EMPA-REG OUTCOME. В данном исследовании приняли участие пациенты с уровнем HbA_{1c} 7–9%, не получавшие в течение последних 12 недель сахароснижающих препаратов, а также пациенты, находящиеся в течение 12 недель до рандомизации на стабильной сахароснижающей терапии и имевшие уровень HbA_{1c} 7–10% (в общей сложности 7020 человек). Медиана срока участия в исследовании одного пациента составила 3,1 года. В исследование было включено 1538 пациентов с СКФ (рассчитанной по формуле MDRD) более 90 мл/мин/1,73 м², 3663 пациента с СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м² и 1819 пациентов с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² и альбуминурией различной степенью выраженности [44, 45].

Основными результатами исследования EMPA-REG OUTCOME стали уменьшение смертности от сердечно-сосудистых причин (HR 0,62, 95% ДИ 0,49–0,77, $p<0,001$), смертности от любых причин (HR 0,68, 95% ДИ 0,57–0,82, $p<0,001$) и частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (HR 0,65, 95% ДИ 0,50–0,85, $p=0,002$). Достоверное снижение частоты первичных исходов и смерти от сердечно-сосудистых причин на фоне применения эмпаглифлозина было зарегистрировано в группе больных с СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м² и в группе больных со значениями соотношения АКМ более 300 мг/г креатинина. Снижение частоты смерти от сердечно-сосудистых причин зарегистрировано также в группе больных со значениями соотношения АКМ 30–300 мг/г креатинина [44].

Первичными почечными «исходами» в данном исследовании являлись: появление макроальбуминурии (АКМ>300 мг/г креатинина); удвоение концентрации креатинина сыворотки крови при одновременном снижении СКФ (по формуле MDRD) до 45 мл/мин/1,73 м² и менее; начало заместительной почечной терапии (ЗПТ); смерть от поражения почек [45].

В исследовании показано уменьшение частоты развития макроальбуминурии с 18,8% в группе плацебо до 12,7% в группе эмпаглифлозина (64,9 и 41,8 событий на 1000 пациенто-лет соответственно, HR 0,62, 95% ДИ 0,54–0,72, $p<0,001$). Риск удвоения уровня креатинина на фоне терапии эмпаглифлозином снизился на 44% (2,6% и 1,5%, 9,7 и 5,5 событий на 1000 пациенто-лет, HR 0,56, 95% ДИ 0,39–0,79, $p<0,001$). Вероятность начала ЗПТ на фоне приема препарата уменьшилась на 55% (2,1 случая на 1000 пациенто-лет в группе плацебо, 1 случай на 1000 пациенто-лет в группе эмпаглифлозина, HR 0,45, 95% ДИ 0,21–0,97, $p=0,04$). Прием эмпаглифлозина снижал вероятность наступления комбинированной «почечной точки», т.е. удвоения концентрации креатинина, либо начала ЗПТ, либо смерти от почечной патологии, на 46% (11,5 событий на 1000 пациенто-лет в группе плацебо, 6,3 события на 1000 пациенто-лет в группе эмпаглифлозина, RR 0,54, 95% ДИ 0,40–0,75, $p<0,001$). Эмпаглифлозин не оказывал влияния на вероятность появления микроальбуминурии при исходном ее отсутствии (266,0 событий на 1000 пациенто-лет в группе плацебо, 252,5 событий

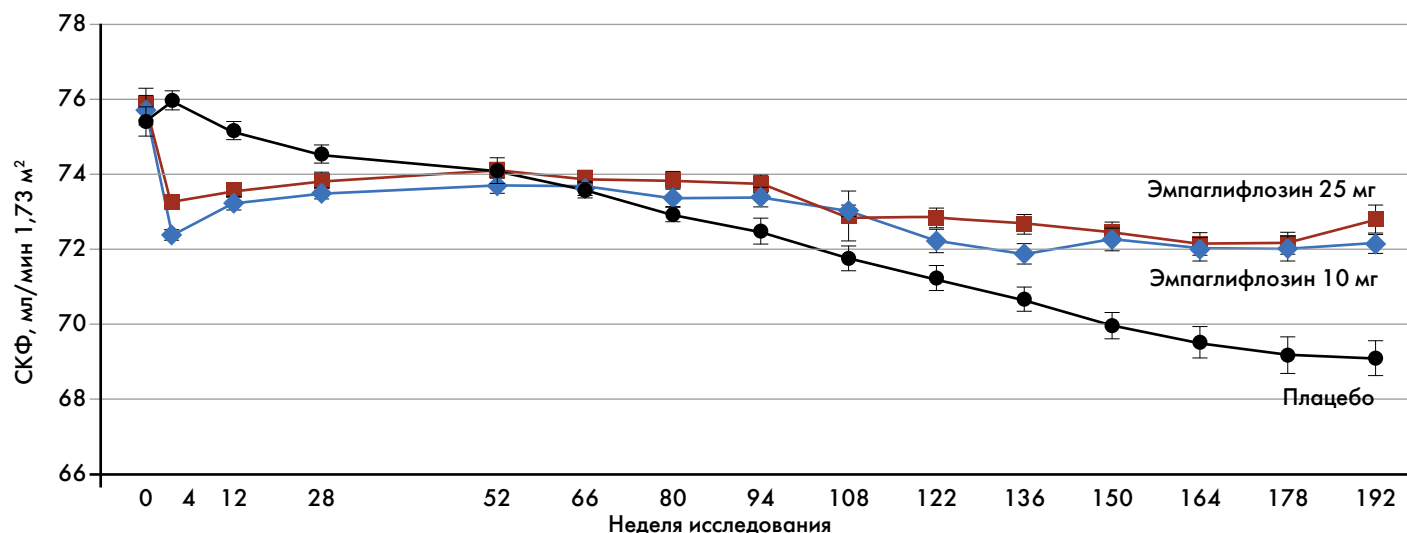


Рис. 2. Динамика изменения СКФ в течение исследования EMPA-REG OUTCOME. Адаптировано из [43].

на 1000 пациенто-лет в группе эмпаглифлозина, HR 0,96 (95% ДИ 0,87–1,04), $p=0,25$) [45].

К концу исследования на фоне приема эмпаглифлозина в дозе 10 мг либо 25 мг в сутки отмечалось замедление темпов снижения СКФ (по формуле CKD-EPI) (рис. 2). При этом в динамике СКФ на фоне лечения прослеживалось 2 периода. В первые 4 недели (период 1) в группе больных, получавших эмпаглифлозин, наблюдалось снижение СКФ: на $0,62 \pm 0,04$ мл/мин/1,73 м² в неделю на дозе 10 мг/сут; на $0,82 \pm 0,04$ мл/мин/1,73 м² в неделю на дозе 25 мг. Однако в последующий период (с 4-й недели и до конца исследования; период 2), темпы снижения СКФ были ниже в группах эмпаглифлозина, чем в группе плацебо ($0,19 \pm 0,11$ и $1,67 \pm 0,13$ мл/мин/1,73 м² в год соответственно). После окончания применения препарата в течение последующих 30 дней наблюдения (период 3) СКФ увеличилась в группах эмпаглифлозина 10 и 25 мг ($0,48 \pm 0,04$ и $0,55 \pm 0,04$ мл/мин/1,73 м² в неделю соответственно), в то время как в группе плацебо продолжилось снижение СКФ ($0,04 \pm 0,04$ мл/мин/1,73 м² в неделю). Суммарно за периоды 1–3 плацебо-корректируемое различие в СКФ между больными, получавшими эмпаглифлозин в дозе 10 и 25 мг, составило 4,7 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 4,0–5,5, $p<0,001$). Динамика снижения СКФ не различалась в группах больных с исходной СКФ выше и ниже 60 мл/мин/1,73 м² [45].

В ходе исследования EMPA-REG OUTCOME частота регистрации случаев острого почечного повреждения в группах эмпаглифлозина и плацебо не различалась [45]. Нефропротективный эффект эмпаглифлозина проявлялся среди пациентов в возрасте до 65 лет, 65–74 года и 75 лет и старше [46], не зависел от пола и не различался в группах пациентов с различной степенью выраженности снижения СКФ и альбуминурией. Нефропротективный эффект эмпаглифлозина не был зафиксирован у представителей негроидной расы (афроамериканцев), возможно, из-за малого размера выборки (357 человек). Кроме того, различия между эмпаглифлозином и плацебо отсутствовали в подгруппе пациентов, не принимавших ингибитор ангиотензинпревращающего фермента либо блокатор рецепторов ангиотензина II. Возможность экс-

траполяции результатов данного исследования на больных СД2 без высокого риска сердечно-сосудистых событий требует дополнительного изучения [45].

Механизмы нефропротективного действия эмпаглифлозина остаются предметом дискуссий. Это действие едва ли можно рассматривать просто как вторичный феномен по отношению к сахароснижающему эффекту. Впечатляющие результаты по влиянию эмпаглифлозина на темпы развития ХБП, полученные в исследовании



Рис. 3. Потенциальные механизмы нефропротективного действия эмпаглифлозина.

EMPA-REG OUTCOME, наблюдались на фоне довольно скромного снижения уровня HbA_{1c} : разница с плацебо составила -0,36% (95% ДИ -0,51 – -0,2%) на дозе эмпаглифлозина 25 мг и -0,24% (ДИ 95% -0,40 – -0,08) на дозе 10 мг. Возможно, в торможение развития ХБП внесло вклад снижение систолического АД и массы тела [44].

Известно, что некоторые сахароснижающие препараты, в частности, агонисты глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-4, могут оказывать антиальбуминурический эффект за счет прямого действия на почки [47, 48]. Очевидно, в основе нефропротективного действия эмпаглифлозина также могут лежать внутривисцеральные эффекты. В числе последних — исчезновение феномена клубочковой гиперфильтрации [49], увеличение экскреции натрия [50] и мочевой кислоты [51], а также уже обсуждавшееся торможение воспалительных сигнальных путей и фиброгенеза. Вероятные механизмы нефропротективного эффекта эмпаглифлозина представлены на рис. 3.

Таким образом, эмпаглифлозин — первый и пока единственный сахароснижающий препарат с доказанной способностью замедлять рост альбуминурии и препятствовать снижению функции почек у больных СД. Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME рекомендованы для учета при внесении изменений/дополнений в клинические рекомендации по ведению больных СД [52]. Результаты будущих исследований должны определить, является ли защитное действие эмпаглифлозина на почки класс-эффектом ингибиторов SGLT2 либо индивидуальным свойством препарата.

Заключение

Увеличение реабсорбции глюкозы почкой — одно из важных звеньев патогенеза СД. Основным фактором

реабсорбции глюкозы в почечных канальцах является SGLT2, наиболее селективным ингибитором которого является эмпаглифлозин. Применение эмпаглифлозина у больных СД2 позволяет не только улучшить контроль гликемии и снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений, но и замедлить темпы развития диабетического поражения почек (снизить скорость нарастания альбуминурии и падения СКФ, уменьшить вероятность развития терминальной почечной недостаточности и смерти от поражения почек). Механизм нефропротективного действия эмпаглифлозина, по-видимому, обусловлен не только снижением гликемии, но и негликемическими эффектами в виде снижения массы тела и АД, коррекции внутривисцеральной гемодинамики, увеличения натрийуреза, ингибирования синтеза воспалительных медиаторов и фиброгенных факторов в почках.

Список литературы | References

- Farber SJ, Berger EY, Earle DP. Effect of diabetes and insulin on the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose. *J Clin Invest.* 1951;30(2):125-129. doi: 10.1172/JCI102424
- Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest.* 1971;28(1):101-109. doi: 10.3109/00365517109090668
- Kanai Y, Lee WS, You G, et al. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest.* 1994;93(1):397-404. doi: 10.1172/JCI116972
- Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med.* 2007;261(1):32-43. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x
- Hummel CS, Lu C, Loo DD, et al. Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011;300(1):C14-21. doi: 10.1152/ajpcell.00388.2010
- Wright EM. Renal Na⁺/glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001;280(1):F10-F18.
- Santer R. Molecular Analysis of the SGLT2 Gene in Patients with Renal Glucosuria. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2873-2882. doi: 10.1097/01.asn.0000092790.89332.d2
- Pontoglio M, Prie D, Cheret C, et al. HNF1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep.* 2000;1(4):359-365. doi: 10.1093/embo-reports/kvd071
- Freitas HS, Anhe GF, Melo KF, et al. Na⁺/glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1alpha expression and activity. *Endocrinology.* 2008;149(2):717-724. doi: 10.1210/en.2007-1088
- Rahmouni H, Thompson PW, Ward JM, et al. Glucose Transporters in Human Renal Proximal Tubular Cells Isolated From the Urine of Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes. *Diabetes.* 2005;54(12):3427-3434. doi: 10.2337/diabetes.54.12.3427
- Vallon V, Rose M, Gerasimova M, et al. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304(2):F156-167. doi: 10.1152/ajprenal.00409.2012
- Tabatabai NM, Sharma M, Blumenthal SS, Petering DH. Enhanced expressions of sodium-glucose cotransporters in the kidneys of diabetic Zucker rats. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83(1):e27-30. doi: 10.1016/j.diabetes.2008.11.003
- Gembardt F, Bartaun C, Jarzebska N, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTBR ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;307(3):F317-325. doi: 10.1152/ajprenal.00145.2014
- Albertoni Borghese MF, Majowicz MP, Ortiz MC, et al. Expression and activity of SGLT2 in diabetes induced by streptozotocin: relationship with the lipid environment. *Nephron Physiol.* 2009;112(3):p45-52. doi: 10.1159/000214214
- Osorio H, Bautista R, Rios A, et al. Effect of phlorizin on SGLT2 expression in the kidney of diabetic rats. *J Nephrol.* 2010;23(5):541-546.

16. Tojo A, Hatakeyama S, Kinugasa S, Nangaku M. Angiotensin receptor blocker telmisartan suppresses renal gluconeogenesis during starvation. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;8:103-113. doi: 10.2147/DMSO.S78771
17. Ojima A, Matsui T, Nishino Y, et al. Empagliflozin, an Inhibitor of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Exerts Anti-Inflammatory and Antifibrotic Effects on Experimental Diabetic Nephropathy Partly by Suppressing AGEs-Receptor Axis. *Horm Metab Res*. 2015;47(9):686-692. doi: 10.1055/s-0034-1395609
18. Beloto-Silva O, Machado UF, Oliveira-Souza M. Glucose-induced regulation of NHEs activity and SGLTs expression involves the PKA signaling pathway. *J Membr Biol*. 2011;239(3):157-165. doi: 10.1007/s00232-010-9334-6
19. Nakamura N, Matsui T, Ishibashi Y, Yamagishi S. Insulin stimulates SGLT2-mediated tubular glucose absorption via oxidative stress generation. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:48. doi: 10.1186/s13098-015-0044-1
20. Marumo T, Yagi S, Kawarazaki W, et al. Diabetes Induces Aberrant DNA Methylation in the Proximal Tubules of the Kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(10):2388-2397. doi: 10.1681/ASN.2014070665
21. Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells--renoprotection in diabetic nephropathy? *PLoS One*. 2013;8(2):e54442. doi: 10.1371/journal.pone.0054442
22. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №1S – С. 1-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112. (in Russ)] doi: 10.14341/DM20151S1-112
23. Liu JJ, Lee T, DeFronzo RA. Why Do SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of renal glucose reabsorption in humans? *Diabetes*. 2012;61(9):2199-2204. doi: 10.2337/db12-0052
24. Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(3):213-225. doi: 10.1007/s40262-013-0126-x
25. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(1):83-90. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01517.x
26. Xu J, Yuan H, Ran T, et al. A selectivity study of sodium-dependent glucose cotransporter 2/sodium-dependent glucose cotransporter 1 inhibitors by molecular modeling. *J Mol Recognit*. 2015;28(8):467-479. doi: 10.1002/jmr.2464
27. Al Jobori H, Daniele G, Martinez R, et al. Acute Glucosuric Response and Impact on Glycemic Indices of Empagliflozin in Nondiabetic and Diabetic Subjects [Poster 1875-P]; Poster presented at: ADA 76th Scientific Sessions 2016 June 10-14; New Orleans, LA, USA.
28. Macha S, Mattheus M, Halabi A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in subjects with renal impairment. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(3):215-222. doi: 10.1111/dom.12182
29. Инструкция по применению лекарственного препарата Джардинс: утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации 28.11.2014 г. – М.; 2014. [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata Jardiance: approved by the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 2014 Nov 28. – Moscow: 2014. (In Russ).]
30. Cherney D, Cooper M, Tikkanen I, et al. 4b.01: Contrasting Influences of Renal Function on Blood Pressure and HbA1c Reductions with Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes and Hypertension. *J Hypertens*. 2015;33 Suppl 1:e53. doi: 10.1097/01.hjh.0000467485.28062.c1
31. Seman L, Macha S, Nehmiz G, et al. Empagliflozin (BI 10773), a Potent and Selective SGLT2 Inhibitor, Induces Dose-Dependent Glucosuria in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2013;2(2):152-161. doi: 10.1002/cpdd.16
32. Kern M, Kloting N, Mark M, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves insulin sensitivity in db/db mice both as monotherapy and in combination with linagliptin. *Metabolism*. 2016;65(2):114-123. doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.010
33. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306(2):F194-204. doi: 10.1152/ajprenal.00520.2013
34. Taub ME, Ludwig-Schwellinger E, Ishiguro N, et al. Sex-, Species-, and Tissue-Specific Metabolism of Empagliflozin in Male Mouse Kidney Forms an Unstable Hemiacetal Metabolite (M466/2) That Degrades to 4-Hydroxycrotonaldehyde, a Reactive and Cytotoxic Species. *Chem Res Toxicol*. 2015;28(1):103-115. doi: 10.1021/tx500380t
35. Demarco VG, Aroor A, Jia G, et al. Sodium Glucose Transporter Type 2 Inhibitor, Empagliflozin, Improves Vascular Stiffness in Female Diabetic Mice Independent of Blood Pressure Reduction [Poster 1954-P]; Poster presented at: ADA 76th Scientific Sessions 2016 June 10-14; New Orleans, LA, USA.
36. Benetti E, Mastrocola R, Vitarelli G, et al. Empagliflozin Protects against Diet-Induced NLRP-3 Inflammasome Activation and Lipid Accumulation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;359(1):45-53. doi: 10.1124/jpet.116.235069
37. Gallo LA, Ward MS, Fotheringham AK, et al. Once daily administration of the SGLT2 inhibitor, empagliflozin, attenuates markers of renal fibrosis without improving albuminuria in diabetic db/db mice. *Sci Rep*. 2016;6:26428. doi: 10.1038/srep26428
38. Abassi Z, Leor J, Landa N, et al. OS 05-04 EMPAGLIFLOZIN EXERTS CARDIO-AND NEPHRO-PROTECTIVE EFFECTS IN COHEN-ROSENTHAL DIABETIC HYPERTENSIVE RATS. *J Hypertens*. 2016;34:e58-e59.
39. Gangadharan Komala M, Gross S, Mudaliar H, et al. Inhibition of kidney proximal tubular glucose reabsorption does not prevent against diabetic nephropathy in type 1 diabetic eNOS knockout mice. *PLoS One*. 2014;9(11):e108994. doi: 10.1371/journal.pone.0108994
40. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3396-3404. doi: 10.2337/dc12-2673
41. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(5):369-384. doi: 10.1016/s2213-8587(13)70208-0
42. Cherney D, von Eynatten M, Lund SS et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibition with Empagliflozin Reduces Microalbuminuria in Patients with Type-2 Diabetes [Poster 1125-P]; Poster presented at: ADA 74th Scientific Sessions 2014 June 13–17; San Francisco, CA, USA.
43. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(9):1860-1870. doi: 10.1007/s00125-016-4008-2
44. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
45. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920
46. D'Emden M, Bergenstal R, Lutemirsky MM, Wanner C. Effect of Empagliflozin On Nephropathy in Subgroups by Age: Results From Empa-Reg Outcome. *Nephrology*. 2016;21:59-59.
47. Klimontov VV, Bgatova NP, Gavrilova JuS, et al. Linagliptin alleviates renal injury in a model of type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2015;64(Suppl1):A144. doi: 10.2337/db15-386-741
48. Корбут А.И., Климонтов В.В. Терапия, основанная на инкретинах: почечные эффекты // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №1. – С. 53-63. [Korbut AI, Klimontov VV. Incretin-based therapy: renal effects. *Diabetes mellitus*. 2016;19(1):53-63. (In Russ).] doi: 10.14341/DM7727
49. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014;129(5):587-597. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081
50. Skrtic M, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(1):96-103. doi: 10.1097/MNH.0000000000000084
51. Lytvyn Y, Skrtic M, Yang GK, et al. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;308(2):F77-83. doi: 10.1152/ajprenal.00555.2014
52. Шестакова М.В., Бойцов С.А., Драпкина О.М., и др. Резолюция промежуточного совещания экспертного совета по результатам исследования EMPA-REG OUTCOME // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12. – №2. – С. 186-190. [Shestakova MV, Boytsov SA, Drapkina OM, et al. The interim experts' council resolution on the EMPA-REG OUTCOME trial issues. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):186-190. (In Russ).] doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-186-190

Информация об авторах [Authors Info]

Климонт Вадим Валерьевич, д.м.н., профессор [**Vadim V. Klimontov**, MD, PhD, Professor]; адрес: 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2 [address: 2, Timakova st., Novosibirsk, 630060 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; eLibrary SPIN: 1734-4030; раб. тел.: 8 (383) 335-96-33; e-mail: klimontov@mail.ru

Корбут Антон Иванович, м.н.с. [**Anton I. Korbut**, MD, junior research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3502-5892>; eLibrary SPIN: 6313-6018; email: anton.korbut@gmail.com.

Цитировать:

Корбут А.И., Климонт В.В. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете // Сахарный диабет. — 2017. — Т.20. — №1. — С. 75-84.
doi: 10.14341/DM8005

To cite this article:

Korbut AI, Klimontov VV. Empagliflozin: a new strategy for nephroprotection in diabetes. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):75-84. doi: 10.14341/DM8005