

# Влияние ингибиторов натрий-зависимых котранспортеров глюкозы 2 типа на уровень гликированного гемоглобина и массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа

А. М. Мкртумян<sup>1</sup>, Т. Н. Маркова<sup>1, 2</sup>, Н. К. Мищенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы

**Цель обзора:** представить данные клинических исследований влияния ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (sodium-glucose cotransporter 2 — SGLT2) на уровень гликированного гемоглобина (Hb<sub>A1c</sub>) и массу тела у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

**Основные положения.** Установлено, что при СД2 повышена реабсорбция глюкозы в проксимальных почечных канальцах, что является одним из механизмов развития гипергликемии. Ингибиторы SGLT2 — новая группа сахароснижающих препаратов — блокируют реабсорбцию глюкозы в проксимальных извитых канальцах почек, усиливая глюкозурию у пациентов с СД. Уникальная особенность ингибиторов SGLT2 состоит в инсулиннезависимом механизме действия. Они вызывают глюкозурию до 70–90 г в сутки и связанное с ней снижение уровня Hb<sub>A1c</sub> в среднем на 0,8–0,9%, а также уменьшение массы тела, преимущественно за счет висцеральной жировой ткани.

**Заключение.** Ингибиторы SGLT2 способствуют не только значимому уменьшению гипергликемии, но и снижению массы тела, в основном за счет висцеральной жировой ткани, что особенно актуально для пациентов с СД2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа, глюкозурия, снижение массы тела.

## Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Glycosylated Hemoglobin Levels and Body Weight in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

А. М. Mkrtyunyan<sup>1</sup>, Т. N. Markova<sup>1, 2</sup>, N. K. Mishchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 52, Moscow

**Objective of the Review:** To provide the results of clinical studies that evaluated the effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on glycosylated haemoglobin Hb<sub>A1c</sub> levels and body weight in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**Key Points:** These studies showed that in patients with T2DM glucose reabsorption in proximal tubules is increased; this is one of mechanisms that leads to hyperglycemia. A new group of glucose-lowering agents — SGLT2 inhibitors — block reabsorption of glucose in proximal convoluted tubules and thus induce glycosuria in diabetic patients. A unique characteristic of SGLT2 inhibitors is their insulin-independent mode of action. These drugs induce a maximum of 70–90 g of daily urinary glucose excretion and an associated reduction in HbA1c levels (on average by 0.8–0.9%) and in body weight, mostly by decreasing the amount of visceral fat.

**Conclusion:** SGLT2 inhibitors not only significantly reduce hyperglycemia but also decrease body weight, mostly through the loss of visceral fat; the latter effect is especially important for T2DM patients.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, sodium-glucose linked transporter 2 inhibitors, glycosuria, body-weight reduction.

С каждым годом количество больных сахарным диабетом (СД) увеличивается, и в 2040 г., по оценкам экспертов, оно составит 642 млн человек в мире [20]. Согласно официальным данным, в Российской Федерации зарегистрировано 4,04 млн больных СД, при этом их истинное число, по сведениям ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, составляет 9–10 млн человек [1]. В основном заболеваемость растет за счет больных СД 2 типа (СД2), что отражает общемировые тенденции [3].

СД2 — хроническое прогрессирующее заболевание с мультифакторным механизмом развития, в основе которого лежат инсулинорезистентность и снижение функции β-клеток поджелудочной железы. Как известно, помимо основных механизмов, прогрессирование гипергликемии

при СД2 вызывают и другие факторы: нарушение продукции инкретинов в ЖКТ, увеличение секреции глюкагона α-клетками поджелудочной железы и дисфункция нейротрансмиттеров [11, 17]. В последнее десятилетие все большее значение в регулировании уровня глюкозы крови придают функции почек [4].

В физиологических условиях почки фильтруют до 180 г глюкозы в сутки, при этом практически вся она полностью реабсорбируется с помощью натрий-зависимых котранспортеров глюкозы (sodium-glucose cotransporter — SGLT) в проксимальных извитых канальцах [4, 5, 27]. Выделяют 11 типов таких переносчиков [27], среди которых первостепенное значение имеют SGLT 2-го типа (SGLT2), расположенные в S1-сегменте проксимального извитого канальца

**Маркова Татьяна Николаевна** — д. м. н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; заведующая эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. E-mail: markovtn18@yandex.ru

**Мищенко Надежда Константиновна** — клинический аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: mischencko.nadejda2015@yandex.ru

**Мкртумян Ашот Мусаелович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: vagrashot@mail.ru

и осуществляющие реабсорбцию до 90% профильтрованной глюкозы. Остальные 10% глюкозы реабсорбируются SGLT 1-го типа (SGLT1) в S2- и S3-сегментах проксимальных извитых канальцев. Молекулы глюкозы, поступившие в эпителиальные клетки почечных канальцев, связываются глюкозными транспортерами (GLUT) и с помощью пассивного транспорта выделяются в кровь. Благодаря  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазе реабсорбируемые ионы натрия переносятся через базолатеральную мембрану из внутриклеточного пространства эпителиоцита в просвет сосуда в обмен на ионы калия [6]. Как показано на экспериментальных моделях, в условиях гипергликемии количество SGLT1, SGLT2 и GLUT увеличивается [18]. Кроме того, повышается резорбтивный потенциал для молекул глюкозы: в норме у здоровых людей он составляет 10,0–11,0 ммоль/л, а у больных СД — на 2,2 ммоль/л (40 мг/дл) выше [13]. У пациентов с СД2 повышена реабсорбция глюкозы в проксимальных почечных канальцах, что является одним из механизмов развития гипергликемии [7, 20].

Специфические мутации в гене *SCL5A2*, кодирующем SGLT2, приводят к развитию редкого аутосомно-рецессивного заболевания — семейной почечной глюкозурии [10, 27]. Гетерозиготное носительство данной мутации характеризуется выделением глюкозы с мочой менее 10 г/л на 1,73 м<sup>2</sup> в сутки, носит доброкачественный характер и, как правило, протекает бессимптомно. Гомозиготное носительство приводит к более значительной глюкозурии (около 10 г/л на 1,73 м<sup>2</sup> в сутки), но также не сопровождается клиническими проявлениями (полиурией, полидипсией, инфекциями мочевыводящей системы, снижением функции почек) [10, 25, 28]. Таким образом, результаты исследований открыли перспективу создания новой группы сахароснижающих препаратов — ингибиторов SGLT2.

Благодаря высокоселективному связыванию с соответствующим белком-переносчиком глюкозы ингибиторы SGLT2 блокируют ее реабсорбцию в проксимальных извитых канальцах почек, усиливая глюкозурию у пациентов с СД [21]. Эффективность препаратов данной группы не зависит от функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что позволяет применять их на любой стадии СД. Снижение концентрации глюкозы в плазме крови способствует повышению чувствительности тканей к инсулину и опосредованно снижает глюкозотоксичность. Уникальной особенностью ингибиторов SGLT2 является инсулиннезависимый механизм действия. Данное свойство позволяет избежать возникновения гипогликемических состояний и расширяет терапевтический спектр применения описываемых препаратов [23]. Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД, ингибиторы SGLT2 можно применять в дополнение к диете и физическим упражнениям в качестве монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами — как в сочетании с метформином на старте лечения СД2, так и для его интенсификации у пациентов, не достигших целевых значений гликемии [1].

Особое значение имеет влияние препаратов данной группы на массу тела. Экскреция глюкозы с мочой до 70–90 г в сутки приводит к ежедневной потере калорий [2, 14, 15], что клинически проявляется стабильным снижением массы тела, преимущественно за счет жировой ткани [8, 9, 14]. Благодаря такому эффекту ингибиторы SGLT2 значительно отличаются от других групп сахароснижающих препаратов. Как известно, терапия препаратами сульфонилмочевины, глинидами, тиазолидиндионами и инсулинами способствует увеличению массы тела. Метформин и ингиби-

торы дипептидилпептидазы 4-го типа практически не влияют на нее. В то же время сходный эффект — снижение массы тела — вызывает терапия агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида [1].

В настоящее время в РФ зарегистрированы три препарата из группы ингибиторов SGLT2: дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин [2].

Дапаглифлозин — первый представитель группы ингибиторов SGLT2 [22]. Рекомендованная доза препарата составляет 10 мг/сут вне зависимости от приема пищи [2]. Как показало исследование эффективности монотерапии дапаглифлозином в суточной дозе 10 мг на протяжении 24 недель, средние различия в концентрации гликированного гемоглобина ( $\text{Hb}_{\text{A1c}}$ ) в сравнении с плацебо составили 0,66% ( $p < 0,0001$ ) [15]. По данным метаанализа 12 плацебо-контролируемых исследований продолжительностью от 12 до 104 недель, на фоне приема дапаглифлозина в комбинации с одним из следующих препаратов: метформином, глимепиридом, пиоглитазоном, ситаглиптином или инсулином — скорректированный средний уровень  $\text{Hb}_{\text{A1c}}$  уменьшился на 0,52% от исходного (95%-й ДИ: 0,45–0,60%;  $p < 0,001$ ) [26].

Прием дапаглифлозина не только снижает показатели гликемии, но и влияет на массу тела. Так, по результатам нескольких исследований, через 24 недели на фоне терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг/сут масса тела пациентов снизилась в среднем на 1–2 кг, при этом наибольшая динамика отмечена у больных, получавших комбинированную терапию дапаглифлозином и препаратами сульфонилмочевины [22]. Согласно литературным данным, уменьшение массы тела, достигнутое при терапии дапаглифлозином в сочетании с метформином через 52 недели, устойчиво сохранялось на протяжении 208 недель приема препарата и составило 3,65 кг (95%-й ДИ: 3,01–4,30 кг), тогда как при лечении глипизидом в комбинации с метформином через 52 недели наблюдали прибавку массы тела на 0,73 кг (95%-й ДИ: 0,06–1,40 кг). В целом различие между двумя группами составило 4,38 кг (95%-й ДИ: 3,46–5,31 кг) [12].

По результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, на 102-й неделе жировая масса тела пациентов с СД2, получавших комбинацию метформина с дапаглифлозином, уменьшилась на 2,8 кг, а тощая масса тела — на 1,3 кг. По сравнению с группой плацебо дельта объема висцеральной жировой ткани составила 258,4 см<sup>3</sup> (95%-й ДИ: 68,8–448,1 см<sup>3</sup>), объема подкожной жировой ткани — 184,9 см<sup>3</sup> (95%-й ДИ: 10,1–359,7 см<sup>3</sup>). Через 24 недели терапии окружность талии больных в опытной группе уменьшилась на 2,5 см, а через 102 недели — на 5 см по сравнению с исходными значениями. Через 24 недели уменьшение окружности талии превысило соответствующие показатели в группе плацебо на 1,52 см (95%-й ДИ: 0,3–2,7 см;  $p = 0,0143$ ), а через 102 недели — на 2,10 см (95%-й ДИ: 0,3–3,9 см;  $p < 0,05$ ). Такие результаты позволили авторам сделать вывод о преимущественном влиянии дапаглифлозина на висцеральную жировую ткань, что немаловажно с точки зрения снижения инсулинорезистентности [8, 9].

Канаглифлозин, как и дапаглифлозин, эффективно блокирует SGLT2 в проксимальных извитых канальцах почек, приводя к уменьшению гликемии и массы тела. Так, в плацебо-контролируемом исследовании через 26 недель монотерапии канаглифлозином в суточных дозах 100 мг и 300 мг концентрация  $\text{Hb}_{\text{A1c}}$  снизилась на 0,77% и на 1,03% от исходных значений соответственно. Средние различия с плацебо, вычисленные методом наименьших квадратов, составили

0,91% и 1,16% ( $p < 0,001$  для обеих доз) [14, 24]. Уменьшение концентрации  $Hb_{A1c}$  зафиксировано и в других плацебо-контролируемых исследованиях III фазы продолжительностью 18–26 недель, оценивавших эффективность канаглифлозина в двойной терапии с метформином или препаратами сульфонилмочевины, в тройной терапии с метформином и пиоглитазоном, метформином и препаратами сульфонилмочевины, а также в сочетании с инсулином (монотерапия или комбинация инсулинотерапии с сахароснижающими препаратами для приема внутрь).

Согласно объединенным данным плацебо-контролируемых клинических исследований III фазы, прием канаглифлозина в суточных дозах 100 мг и 300 мг уменьшает концентрацию  $Hb_{A1c}$ : средние различия с группой плацебо составили 0,57–0,74% и 0,70–0,92% соответственно ( $p < 0,001$  для обеих доз) [14]. Терапия данным препаратом не только улучшала гликемический профиль у больных СД2, но и приводила к статистически значимому снижению массы тела по сравнению с плацебо: на 1,84 кг в дозе 100 мг/сут (95%-й ДИ: 1,611–2,064 кг) и на 2,43 кг в дозе 300 мг/сут (95%-й ДИ: 2,199–2,652 кг), преимущественно за счет потери висцеральной и подкожной жировой ткани [14, 24]. По результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, снижение жировой массы составило  $2/3$ , тощей массы —  $1/3$  [14].

Эмпаглифлозин обладает наибольшей селективностью среди всех препаратов данной группы [19]. Монотерапия эмпаглифлозином в суточных дозах 10 мг и 25 мг в течение 24 недель приводит к клинически значимому улучшению показателей гликемии: ее уменьшение по сравнению с плацебо по скорректированному среднему изменению  $Hb_{A1c}$  составило 0,74% (95%-й ДИ: 0,59–0,88%;  $p < 0,0001$ ) и 0,85% (95%-й ДИ: 0,71–0,99%;  $p < 0,0001$ ) соответственно.

Эффективность эмпаглифлозина оценивали и в комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами для приема внутрь в клинических исследованиях III фазы продолжительностью 24 недели [16]. Так, при применении эмпаглифлозина в комбинации с метформином средний уровень  $Hb_{A1c}$  снизился в сравнении с плацебо на 0,57% (97,5%-й ДИ: 0,42–0,72%;  $p < 0,0001$ ) при использовании эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут и на 0,64% (97,5%-й ДИ: 0,48–0,79%;  $p < 0,0001$ ) в дозе 25 мг/сут.

Сходные результаты получены и при исследовании тройных комбинаций [16]. В группе пациентов, принимавших эмпаглифлозин в сочетании с метформином и препаратами сульфонилмочевины, отличия от плацебо по скорректированному среднему снижению содержания  $Hb_{A1c}$  составили 0,64% (97,5%-й ДИ: 0,49–0,79%;  $p < 0,0001$ ) для дозы 10 мг/сут

и 0,59% (97,5%-й ДИ: 0,44–0,74%;  $p < 0,0001$ ) для дозы 25 мг/сут. Комбинации эмпаглифлозина в суточной дозе 10 мг или 25 мг с метформином и пиоглитазоном или только с пиоглитазоном показали одинаковую эффективность, при этом в группе больных, принимавших эмпаглифлозин в дозе 25 мг/сут, зафиксировано более выраженное уменьшение уровня  $Hb_{A1c}$ : на 0,48% (97,5%-й ДИ: 0,27–0,69%,  $p < 0,0001$ ) в суточной дозе 10 мг и на 0,61% (97,5%-й ДИ: 0,40–0,82%;  $p < 0,0001$ ) в суточной дозе 25 мг. По результатам клинических исследований III фазы, через 24 недели приема эмпаглифлозина в суточных дозах 10 мг и 25 мг в монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами средняя потеря массы тела составила 1,8 кг и 2,0 кг соответственно. Наибольшее снижение массы тела выявили в сравнительном исследовании по оценке эффективности комбинаций глимегирида с метформином и эмпаглифлозина в дозе 25 мг/сут с метформином. Через 52 недели на фоне терапии с применением эмпаглифлозина масса тела пациентов снизилась в среднем на 3,21 кг, тогда как в группе, в которой назначался глимегирид, отмечено ее увеличение на 1,60 кг, различия между двумя группами составили 4,81 кг (95%-й ДИ: 4,50–5,12 кг;  $p < 0,0001$ ). Кроме того, зафиксировано снижение массы тела при добавлении эмпаглифлозина в суточных дозах 10 мг и 25 мг к инсулинотерапии на 2,39 кг (97,5%-й ДИ: 1,24–3,54 кг;  $p < 0,0001$ ) и на 2,48 кг (97,5%-й ДИ: 1,33–3,63 кг;  $p < 0,0001$ ) соответственно в сравнении с группой плацебо [16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (sodium-glucose cotransporter 2 — SGLT2) — дапаглифлозина, канаглифлозина и эмпаглифлозина — в лечении сахарного диабета 2 типа (СД2) доказана в многочисленных клинических исследованиях. Ингибиторы SGLT2 увеличивают глюкозурию, приводя к улучшению показателей углеводного обмена. В среднем снижение уровня гликированного гемоглобина на фоне применения ингибиторов SGLT2 составляет 0,8–0,9% [1]. Уникальной особенностью ингибиторов SGLT2 является инсулиннезависимый механизм действия, что позволяет избежать возникновения гипогликемических состояний и расширяет терапевтический спектр применения описываемых препаратов.

Для пациентов с СД2 особенно актуальна способность ингибиторов SGLT2 клинически значимо снижать массу тела, преимущественно за счет висцеральной жировой ткани. Таким образом, создание новой группы сахароснижающих препаратов — ингибиторов SGLT2 — открывает большие перспективы в лечении СД2.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 15. С. 1–112.
2. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения — 20.02.2016).
3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Государственный реестр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 3. С. 5–22.
4. Мкртумян А. М., Егшатын Л. В. Новый неинсулинзависимый подход к терапии сахарного диабета 2 типа. Дапаглифлозин: результаты клинических исследований. Эффективная фармакотерапия // Эндокринология. Спецвыпуск «Астразенека: мировые стандарты лечения в диабетологии и кардиоэндокринологии». 2015. № 11. С. 17–24.

5. Ушкалова Е. А. Новый класс антидиабетических препаратов — ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров // Фарматека. 2013. № 16. С. 33–36.
6. Шварц В. Я. Новый принцип лечения сахарного диабета 2-го типа путем стимуляции глюкозурии // Пробл. эндокринологии. 2012. № 4. С. 54–57.
7. Abdul-Ghani M. A., Norton L., DeFronzo R. A. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes // Endocr. Rev. 2011. Vol. 32. N 4. P. 515–531.
8. Bolinder J., Ljunggren O., Johansson L., Wilding J. et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. N 2. P. 159–169.
9. Bolinder J., Ljunggren O., Kullberg J., Johansson L. et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose

- tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. N 3. P. 1020–1031.
10. Calado J., Sznajder Y., Metzger D., Rita A. et al. Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. N 12. P. 3874–3879.
  11. DeFronzo R. A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes.* 2009. Vol. 58. N 4. P. 773–795.
  12. Del Prato S., Nauck M., Durán-García S., Maffei L. et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. N 6. P. 581–590.
  13. Devineni D., Morrow L., Hompesch M., Skee D. et al. Canagliflozin improves glycemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. N 6. P. 539–545.
  14. European Medicines Agency. Canagliflozin. EMA Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/002649/0000; 2013. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002649/WC500156457.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002649/WC500156457.pdf) (дата обращения — 15.02.2016).
  15. European Medicines Agency. Forxiga (Dapagliflozin). EMA Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/002322; 2012. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002322/WC500136024.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf) (дата обращения — 15.02.2016).
  16. European Medicines Agency. Jardiance (Empagliflozin). EMA Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/002677/0000; 2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002677/WC500168594.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002677/WC500168594.pdf) (дата обращения — 15.02.2016).
  17. Ferrannini E., De Fronzo R. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36. N 34. P. 2288–2296.
  18. Freitas H. S., Anhe G. F., Melo K. F., Okamoto M. M. 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. Vol. 149. N 2. P. 717–724.
  19. Grempler R., Thomas L., Eckhardt M., Himmelsbach F. 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. Vol. 14. N 1. P. 83–90.
  20. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7<sup>th</sup> ed. 2015. URL: <http://www.diabetesatlas.org/> (дата обращения — 15.02.2016).
  21. Nair S., Wilding J. P. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. N 1. P. 34–42.
  22. Narendran P., Saeed M. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes: a review of the literature // *Drug Des. Devel. Ther.* 2014. Vol. 8. P. 2493–2505.
  23. Nauck M. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes // *Drug Des. Devel. Ther.* 2014. Vol. 8. P. 1335–1380.
  24. Rosenthal N., Meininger G., Ways K., Polidori D. et al. Canagliflozin: a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015. Vol. 1358. N 1. P. 28–43.
  25. Santer R., Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a Mendelian trait to a therapeutic target // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5. N 1. P. 133–141.
  26. Sun Y., Zhou Y., Chen X., Che W. S. et al. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ Open.* 2014. Vol. 4. N 4. P. e004619.
  27. Wright E., Hirayama B., Loo D. Active sugar transport in health and disease // *J. Intern. Med.* 2007. Vol. 261. N 1. P. 32–43.
  28. Wright E. M., Loo D. D., Hirayama B. A. Biology of human sodium glucose transporters // *Physiol. Rev.* 2011. Vol. 91. N 2. P. 733–794. 

Библиографическая ссылка:

Мкртумян А. М., Маркова Т. Н., Мищенко Н. К. Влияние ингибиторов натрий-зависимых котранспортеров глюкозы 2 типа на уровень гликированного гемоглобина и массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа // *Доктор.Ру.* 2016. № 3 (120). С. 55–58.