



От метаболизма к патологии: роль натрий-глюкозного котранспортера-1 в патогенезе сахарного диабета 2 типа

Демидова Т.Ю., Теплова А.С., Степанова Е.В., Амирян Д.С.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой одно из самых распространенных метаболических заболеваний современности, затрагивающих миллионы людей по всему миру. В последние годы внимание исследователей привлекают ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 1 типа (НГЛТ-1), которые открывают новые горизонты в лечении этого заболевания. В настоящее время имеются данные о расположении НГЛТ-1 во многих органах и тканях. Избыточная активность данных транспортеров может способствовать повышению уровня глюкозы в крови, что делает ингибирование этого котранспортера многообещающим подходом к управлению гликемией. В статье рассмотрены эффекты ингибирования НГЛТ-1, их влияние на патогенез СД2, а также приведены результаты клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность ингибирования НГЛТ-1 у пациентов с этим заболеванием.

Ключевые слова: сахарный диабет, натрий-глюкозный котранспортер 1 типа, сахароснижающие препараты, патогенез сахарного диабета 2 типа, транспорт глюкозы.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Теплова А.С., Степанова Е.В., Амирян Д.С. От метаболизма к патологии: роль натрий-глюкозного котранспортера-1 в патогенезе сахарного диабета 2 типа. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 55–63. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-07



From metabolism to pathology: the role of sodium-glucose cotransporter-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus

Demidova T.Yu., Teplova A.S., Stepanova E.V., Amirian D.S.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is one of the most common metabolic diseases of our time, affecting millions of people around the world. In recent years, the attention of researchers has been attracted by type 1 sodium-glucose cotransporter inhibitors (NGL-1), which open up new horizons in the treatment of this disease. Currently, there is data on the location of NGL-1 in many organs and tissues. Excessive activity of these transporters may contribute to an increase in blood glucose levels, which makes inhibition of this cotransporter a promising approach for glycemia management. This article will consider the effects of inhibition of iSGLT-1, their effect on the pathogenesis of DM2, and will also present the results of clinical studies confirming the effectiveness and safety of inhibition of iSGLT-1 in patients with DM2.

Keywords: diabetes mellitus, type 1 sodium-glucose cotransporter inhibitors, hypoglycemic drugs, pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, glucose transport.

For citation: Demidova T.Yu., Teplova A.S., Stepanova E.V., Amirian D.S. From metabolism to pathology: the role of sodium-glucose cotransporter-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 55–63. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-07

Введение

Постоянное увеличение количества пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и высокая распространенность осложнений этого заболевания остаются актуальными проблемами современной медицины. Несмотря на имеющиеся на сегодняшний день возможности диагностики и лечения нарушений углеводного обмена, к моменту первичного выявления СД2 у ряда пациентов уже наблюдаются поздние его осложнения. Не менее важным является вопрос реализации имеющихся в современных условиях возможностей управления гликемией.

В последние годы значительные достижения в области молекулярно-генетических исследований позволили подробно изучить разнообразные типы и особенности глюкозных транспортеров. Среди них выделяются два основных класса — натрий-глюкозные котранспортеры (НГЛТ) и транспортеры глюкозы GLUT, включающие множество дополнительных подвидов. Изучение особенностей транспорта глюкозы, а также способов влияния на данные механизмы легло в основу рассуждений о возможности реализации дополнительных эффектов существующих сахароснижающих препаратов.

Большое значение в метаболизме глюкозы имеют специализированные белки-переносчики, отвечающие за ее трансмембранное перемещение в клетках. Белки-переносчики типа GLUT обеспечивают облегченную диффузию глюкозы, в то время как белки семейства НГЛТ осуществляют активный транспорт D-глюкозы/галактозы и ионов натрия [1].

Особая роль на сегодняшний день отводится эффектам ингибирования НГЛТ, позволяющим одновременно достичь безопасного с точки зрения гипогликемических реакций сахароснижающего эффекта и кардио- и нефропротекции.

Локализация и регуляция НГЛТ-1 в организме

НГЛТ представляют собой мембранные белковые комплексы, осуществляющие активный транспорт глюкозы через плазматическую мембрану клеток. Данный транспортный механизм использует электрохимический градиент ионов натрия, создаваемый Na^+/K^+ -АТФазой, в качестве источника энергии для сопряженного переноса глюкозы вместе с ионами натрия по направлению их концентрационного градиента. Таким образом, НГЛТ-1 обеспечивают эффективное поглощение глюкозы клетками, используя энергию, аккумулированную в форме разности электрохимических потенциалов ионов натрия.

В организме человека идентифицировано 6 различных изоформ этого семейства белков-транспортёров. Представители мембранных белковых комплексов НГЛТ-1 и НГЛТ-2 имеют молекулярную массу в диапазоне 60–80 кДа и состоят из 580–718 аминокислотных остатков [2]. Наиболее изучены НГЛТ-2 в связи с доказанным эффектом их ингибирования на снижение уровня гликемии, достижение протективного действия в отношении сердечно-сосудистой системы, почек

и рядом других положительных результатов такого ингибирования. В то же время изучение НГЛТ-1 представляет собой возможность потенцирования некоторых свойств НГЛТ-2, а также возможность выявления дополнительных преимуществ их использования.

На сегодняшний день имеются данные о присутствии рецепторов НГЛТ-1 в различных органах и тканях человеческого организма. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволил установить экспрессию мРНК НГЛТ-1 в следующих тканях человека: скелетной мускулатуре, печени, легких, сердце, трахее, предстательной железе, семенниках, шейке матки, желудке, брыжеечной жировой ткани, α -клетках поджелудочной железы, толстом кишечнике и головном мозге [3].

Роль и эффекты ингибирования НГЛТ-1 в различных органах

Кишечник

НГЛТ-1 является основным транспортером глюкозы в кишечнике, место локализации которого приходится на щеточную кайму эпителия тонкой кишки. [3].

Большая часть глюкозы поступает в организм с потребляемыми углеводами пищи. В желудочно-кишечном тракте углеводы расщепляются ферментами до моносахаридов, которые затем всасываются в тонкой кишке. В энтероцитах тонкой кишки НГЛТ-1 локализован на апикальной (щеточной) мембране и участвует в абсорбции глюкозы и галактозы.

После поступления натрия и глюкозы в энтероцит с помощью НГЛТ-1 они транспортируются к базальной мембране клетки. Затем глюкоза высвобождается в кровоток через канал GLUT-2, а натрий возвращается в просвет кишки посредством Na^+/K^+ -АТФазы (рис. 1) [3].

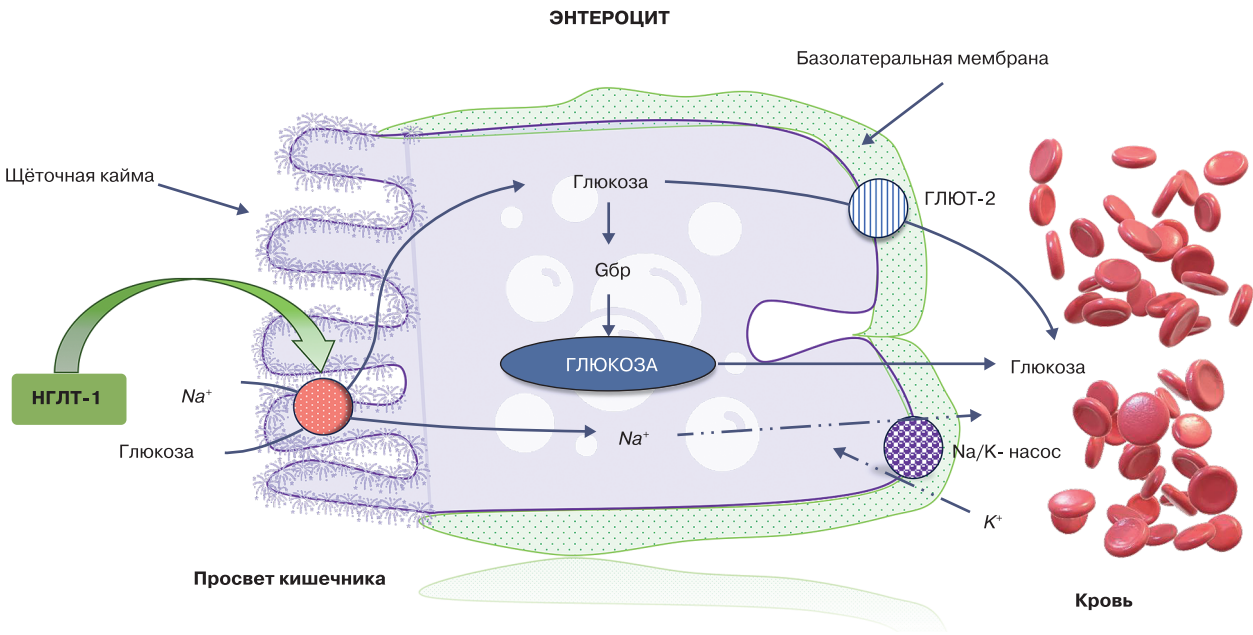


Рисунок 1. Механизм транспорта глюкозы в энтероцитах и принцип работы натрий-глюкозного котранспортера 1 типа

Таким образом, НГЛТ-1 играет ключевую роль в эффективном всасывании глюкозы из пищеварительного тракта в кровоток для последующего ее использования организмом в качестве источника энергии.

Ранее основное внимание уделялось роли НГЛТ-1 в кишечнике в контексте лечения мальабсорбции и диареи, поскольку было известно, что глюкоза усиливает всасывание натрия и воды в тонкой кишке [1]. Однако в последние годы активно изучаются свойства кишечного НГЛТ-1 с точки зрения его влияния на всасывание углеводов и возможности модуляции данного процесса для управления гликемией.

Известно, что ингибирование НГЛТ-1, находящихся в тонком кишечнике, стимулирует секрецию пептида YY(PYY) и глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1), что способствует снижению уровня постпрандиальной гликемии через 1 ч после приема пищи, а уже через 2–4 ч постепенное увеличение всасывания глюкозы препятствует ее мальабсорбции [4]. Это позволяет сделать вывод о безопасном профиле гипогликемического эффекта ингибирования НГЛТ-1. Также одним из эффектов ингибирования НГЛТ-1 является влияние на секрецию глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП) и ГПП-1, которые вырабатываются в К- и L-клетках тонкой кишки. Действие ГИП в К-клетках проксимального отдела тонкой кишки стимулирует выработку ГПП-1 L-клетками в ее дистальном отделе по типу взаимной регуляции, что, вероятно, осуществляется посредством нейрогуморальных механизмов. Количество и тип пищи, характер ее прохождения по желудочно-кишечному тракту, кишечные гормоны, циркадные ритмы влияют на продукцию инкретинов [5]. У больных СД2 эффект ГИП в виде контроля гомеостаза глюкозы снижен в отличие от ГПП-1, что является положительным моментом в лечении нарушения обмена веществ. ГПП-1 имеет множество иных свойств: снижает продукцию глюкагона, замедляет опорожнение желудка и моторику кишечника, снижает аппетит, стимулирует образование и протекцию β -клеток, обуславливает усиление утилизации глюкозы и чувствительности к инсулину. Кроме того, ГПП-1 воздействует на состояние эндотелия, сердечно-сосудистой и нервной системы, что подтверждается все большим количеством актуальных исследований [6].

За счет снижения числа рецепторов к ГИП на β -клетках нарушается секреция инсулина. Считается, что достижение нормальных показателей липидов улучшает ГПП-индуцированную секрецию инсулина. В пользу этого говорят данные о том, что липотоксичность ассоциирована с резистентностью β -клеток к инкретинам. Гипергликемия при СД2 оказывает повреждающее воздействие на ГИП и ГПП-1 [14].

В ходе исследований на крысах с ожирением было установлено, что уже через 15 мин. повышение уровня глюкозы коррелировало с повышением уровня общего

и активного ГПП-1 и снижением уровня общего и активного ГИП в portalной системе. Однако, стоит отметить, что в исследованиях *in vitro* ГПП-1 не высвобождался в ответ на применение иНГЛТ-2. Поэтому можно предположить, что в верхних отделах тонкой кишки подавление выработки ГИП осуществляется за счет ингибирования НГЛТ-1, в то время как усиление выработки ГПП-1 в нижних отделах тонкой кишки обусловлено поступлением неадсорбированной глюкозы, которая метаболизируется заселяющими проксимальный отдел кишечника бактериями до короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) со стимуляцией находящихся там L-клеток [7].

Ингибирование НГЛТ-1 может способствовать смягчению постпрандиальных подъемов концентрации глюкозы в крови, снижению вариабельности гликемии и в конечном итоге улучшению гликемического контроля у больных СД2 [8].

Почки

Согласно физиологическим механизмам, глюкоза, присутствующая в плазме крови, беспрепятственно фильтруется через клубочковый фильтр в пространство Боумена – Шумлянского вместе с водой, электролитами, мочевиной и другими низкомолекулярными компонентами [9]. Данный фильтрационный процесс приводит к ежедневному поступлению в первичную мочу около 180–200 г отфильтрованной глюкозы [9, 10]. Во избежание значительных потерь этого важного энергетического субстрата в проксимальных почечных канальцах реализуется механизм реабсорбции глюкозы. Реабсорбция глюкозы осуществляется посредством активного котранспорта глюкозы и натрия с помощью белков-переносчиков семейства НГЛТ, локализованных на апикальной мембране эпителиальных клеток почечных канальцев.

У пациентов с СД2 наблюдается многократное повышение экспрессии белков-переносчиков НГЛТ-2 и GLUT-2 в почках. Это вызывает усиленную реабсорбцию глюкозы, что способствует развитию гипергликемии. Одним из признаков увеличения количества транспортеров глюкозы в почках служит повышение почечного порога гликемии, который в среднем может достигать 13,8 ммоль/л у пациентов с СД2 [10]. Таким образом, физиологический процесс реабсорбции глюкозы приобретает патологические черты при СД2. Данный механизм реабсорбции глюкозы создает условия для поддержания высокого уровня глюкозы в крови. Именно на этот механизм направлено действие ингибиторов НГЛТ-2, которые блокируют белки-транспортеры НГЛТ-2 и обеспечивают инсулинонезависимое сахароснижающее действие, а также способствуют некоторому снижению массы тела за счет выведения глюкозы с мочой.

Снижение пиков постпрандиальной гликемии происходит также за счет препятствования реабсорбции

глюкозы из мочи, 90% которой осуществляется через НГЛТ-2, локализованный в сегменте S1 проксимального почечного канальца, а оставшиеся 10% – через НГЛТ-1 в сегменте S3 [11].

Ингибирование НГЛТ-1 препятствует поступлению глюкозы в клетки плотного пятна дистального извитого канальца нефрона в области, прилегающей к почечному тельцу, снижая продукцию оксида азота (NO). В результате этого восстанавливается тубуло-гломерулярная обратная связь и происходит сужение афферентной артериолы, что способствует уменьшению гиперфильтрации [12].

Сердечно-сосудистая система

Недавние исследования DiFranco и соавт. показали, что кардиомиоциты человека экспрессируют на своей поверхности НГЛТ-1 [3]. Кроме того, несколько исследований выявило экспрессию НГЛТ-1 в эндотелии сосудов сердца [3]. В отличие от НГЛТ-1, НГЛТ-2 не выявляются в миокарде ни у здоровых лиц, ни у пациентов с СД2 [12].

Для нормального функционирования кардиомиоцитов необходимо поступление глюкозы в клетки при помощи транспортных белков GLUT-4, которые обеспечивают трансмембранный перенос глюкозы. При этом НГЛТ-1 не играют существенной роли в обеспечении трансмембранного транспорта глюкозы в кардиомиоциты, однако при СД2 количество НГЛТ-1 в кардиомиоцитах увеличивается, и их роль в утилизации глюкозы становится более значимой [13].

Вместе с поступлением глюкозы через НГЛТ-1 в клетку также транспортируются ионы Na^+ . Это приводит к повышению внутриклеточной концентрации Na^+ , что, в свою очередь, стимулирует активность $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменника, способствуя повышению уровня Ca^{2+} в цитоплазме. Избыточное накопление Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме может быть ассоциировано с риском развития аритмий. Кроме того, возрастание внутриклеточной концентрации Na^+ может усиливать оксидативный стресс за счет активации митохондриального $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменника, что снижает уровень никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН) – необходимого кофактора для нейтрализации активных форм кислорода [14].

Современные исследования демонстрируют важность оценки экспрессии НГЛТ-1 в кардиомиоцитах при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. В недавнем исследовании Kondo Н. и соавт. было обнаружено, что уровень экспрессии НГЛТ-1 в кардиомиоцитах коррелирует с выраженностью оксидативного стресса, повреждением миокарда и провоспалительными маркерами. Оксидативный стресс, в свою очередь, способствует апоптозу кардиомиоцитов и хроническому воспалению с развитием миокардиального фиброза и миокардиальной дисфункции [12]. Кроме того, снижение концентрации Ca^{2+} в митохондриях ассоциируется с нарушением работы электронно-транспортной цепи, что ведет к снижению продукции аденозинтрифосфата (АТФ) и энергетического дисбаланса в кардиомиоцитах (рис. 2).

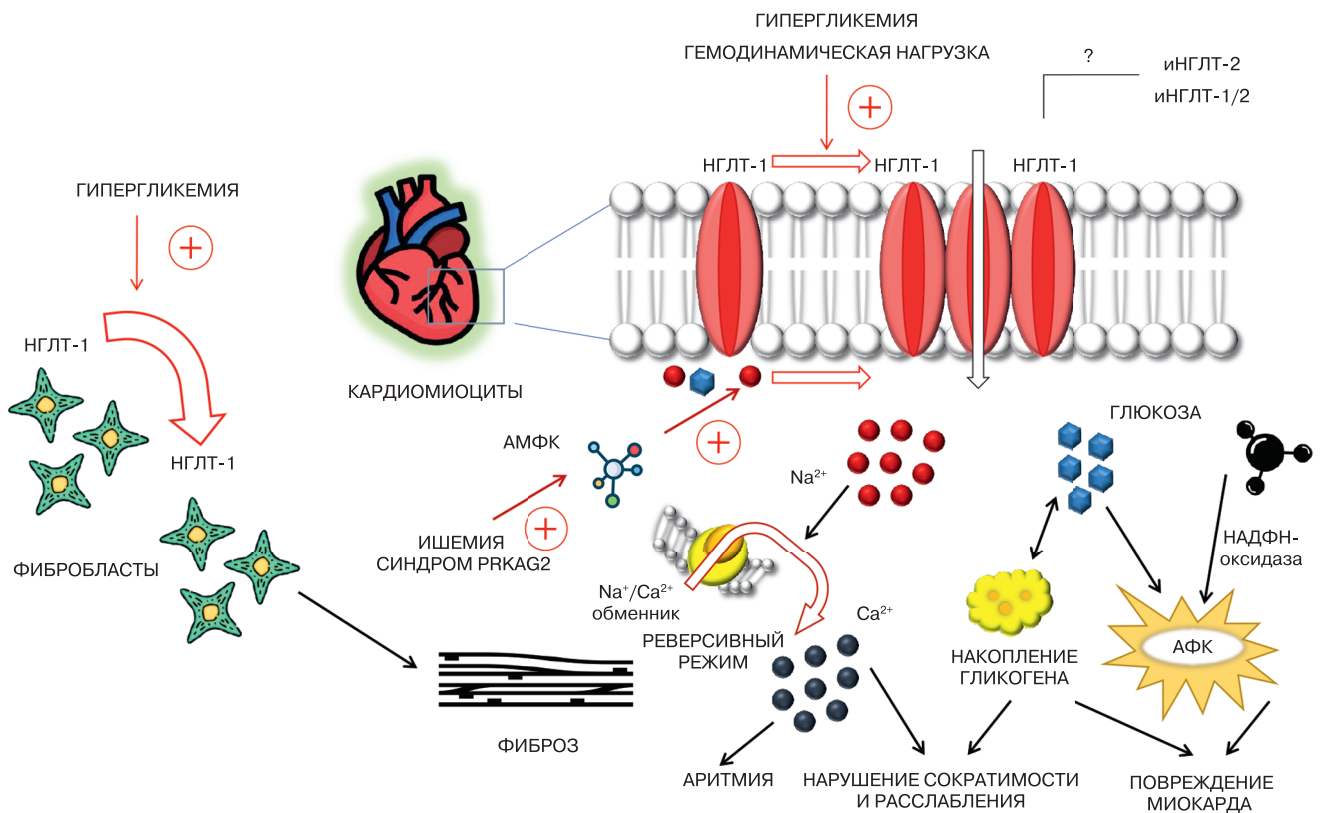


Рисунок 2. Роль натрий-глюкозного котранспортера 1 типа в патогенезе патологии сердечно-сосудистой системы

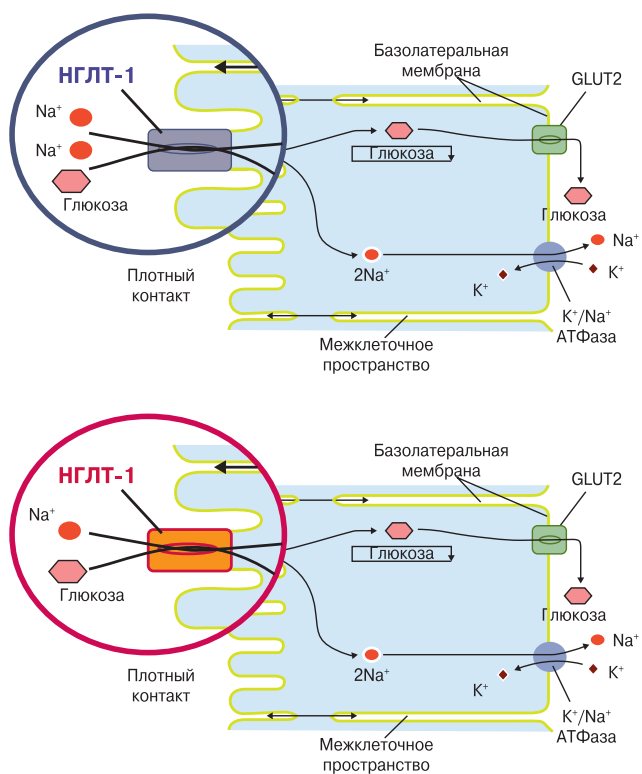


Рисунок 3. Нейропротективный и антиишемический эффект ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 1 типа (НГЛТ-1) в мозге. Повышенный ток натрия через НГЛТ-1 (помимо НГЛТ-2) увеличивает внутриклеточный отек и гибель нейронов. Блокирование НГЛТ-1 и НГЛТ-2 способствует уменьшению отека и гибели клеток

Мозг

Известно, что в мозге в основном представлены НГЛТ-1, тогда как роль НГЛТ-2 незначительна. НГЛТ-1 участвуют в транспорте глюкозы и натрия, кальция, высвобождении нейротрансмиттеров и ишемическом повреждении нейронов. Ингибирование НГЛТ-1 оказывает нейропротективное и антиишемическое действие [15].

Активация НГЛТ-1 участвует в развитии деменции на фоне заболеваний мелких сосудов (гипергликемия,

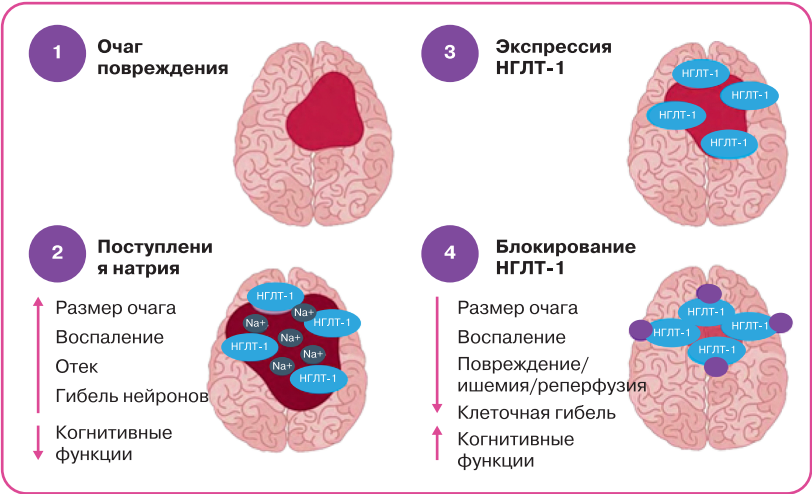
ишемия, воспаление). Ингибирование НГЛТ-1 в головном мозге оказывает антиишемическое и противовоспалительное действие (повышение концентрации интерлейкина-6), снижает оксидативный стресс, оказывает влияние на М2-макрофаги и снижает передачу сигналов mTOR, тем самым уменьшая повреждение и гибель нейронов (рис. 3 и 4). Данный механизм реализуется в том числе через уменьшение нейронального отека за счет уменьшения тока ионов натрия в клетку. НГЛТ-1 переносит два иона натрия, а НГЛТ-2 – один [16].

Дыхательная система

Белок НГЛТ-1 локализуется на поверхности альвеолярных клеток II типа и внутри бронхиолярных клеток Клара [3]. Обнаружение НГЛТ-1 именно в альвеолярных клетках II типа позволяет сделать предположение, что белки-переносчики глюкозы могут участвовать в синтезе сурфактанта, обеспечивая этот процесс необходимым энергетическим субстратом.

Учитывая функцию НГЛТ-1 в легких, некоторые исследователи выражали обеспокоенность тем, что фармакологическая блокада переносчиков глюкозы может негативно повлиять на продукцию сурфактанта [3]. Тем не менее на данный момент не подтвержден неблагоприятный эффект ингибирования НГЛТ-1 при приеме современных сахароснижающих препаратов из класса ингибиторов НГЛТ-2, включая неселективное ингибирование НГЛТ-1/НГЛТ-2 канаглифлозином.

По данным исследований на животных, НГЛТ-1 могут участвовать в регуляции объема поверхностной жидкости дыхательных путей и поддержании низких концентраций глюкозы в ней [3, 17]. Научные исследования показывают, что глюкоза свободно проникает в альвеолярную жидкость (АЖ) как через клеточные мембраны, так и через межклеточные пространства. Однако концентрация глюкозы в АЖ в норме примерно в 12,5 раза ниже, чем в плазме крови. Это объясняется активным выводом глюкозы из АЖ с помощью трансмембранных транспортеров (НГЛТ-1, GLUT),



Антиишемический эффект (ингибирование НГЛТ1 в мозге)

- Противовоспалительный эффект (↑ИЛ-6)
- Снижение оксидативного стресса
- Влияние на М2-макрофаги
- Снижение передачи сигналов mTOR

Рисунок 4. Механизм нейропротективного эффекта ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 1 типа в мозге

работающих против градиента концентрации. Такой механизм способствует защите легких от инфекции. Установлено, что в дистальных отделах дыхательных путей апикальный трансмембранный транспорт глюкозы из АЖ преимущественно осуществляется с помощью НГЛТ-1. Точная информация о транспортерах, отвечающих за базолатеральный трансмембранный перенос глюкозы в легких, пока отсутствует, но предположительно эту функцию выполняют белки семейства GLUT [17].

Вне зависимости от состояния здоровья человека, концентрация глюкозы в альвеолярном легочном секрете (АЛС) может возрастать в результате повышенной скорости ее диффузии из кровеносной плазмы. Этот факт может объяснять, почему пациенты с СД более подвержены респираторным инфекциям, таким как пневмонии, вызванные метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA) или *Pseudomonas aeruginosa* [17].

В соответствии с имеющимися данными бактерии *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* используют глюкозу как источник питания для своего размножения и развития [17]. Кроме того, результаты исследований на лабораторных моделях свидетельствуют, что повышение концентрации глюкозы в альвеолярной жидкости связано с более интенсивной пролиферацией этих патогенных микроорганизмов в легочной ткани. Таким образом, представленные научные данные выявляют взаимосвязь между уровнем глюкозы и активностью роста указанных бактериальных видов в респираторной системе [18].

Также научные исследования указывают на то, что СД является фактором риска для колонизации верхних дыхательных путей золотистым стафилококком [19, 20]. Эти данные подтверждают важность эффективного гликемического контроля для снижения восприимчивости пациентов с сахарным диабетом к оппортунистическим инфекциям дыхательных путей.

Печень

Согласно недавним исследованиям, экспрессия НГЛТ-1 была впервые обнаружена в эпителиальных клетках желчных протоков печени лабораторных животных [21]. В 2015 г. Vrhovac I. и соавт. подтвердили присутствие НГЛТ-1 в печени человека. Как и у грызунов, у человека НГЛТ-1 экспрессируются на апикальной поверхности эпителиальных клеток желчных протоков, но не обнаруживаются в гепатоцитах [3]. Это позволяет предположить, что НГЛТ-1 могут косвенно участвовать в регулировании реабсорбции воды из желчи.

В ходе исследований на лабораторных животных было установлено, что глюкоза пассивно перемещается из гепатоцитов в желчь по концентрационному градиенту, а затем активно реабсорбируется в желчных протоках посредством натрий-глюкозного котранспорта. Этот механизм реабсорбции глюкозы также создает

осмотическую движущую силу для реабсорбции воды через аквапорины [22]. Ряд авторов считает, что нарушение этого механизма может быть связано с ухудшением оттока желчи и повышением риска развития холестаза у пациентов с СД.

У пациентов с СД есть риск развития холестаза ввиду того, что реабсорбция глюкозы создает условия также для реабсорбции воды через аквапорины. Данные проведенных исследований на лабораторных животных подтверждают, что обратимая блокада НГЛТ-1 стимулирует секрецию желчи и регулирует всасывание из нее воды [23].

Поджелудочная железа

Недавние исследования продемонстрировали, что α -клетки островков Лангерганса как у мышей, так и у человека экспрессируют НГЛТ-1. Это обеспечивает натрий-зависимый механизм поглощения глюкозы клетками, ответственными за секрецию глюкагона. Ранее также сообщалось о наличии НГЛТ-2 на поверхности α -клеток, но эти данные впоследствии не нашли подтверждения. Примечательно, что более высокий уровень экспрессии НГЛТ-1 в α -клетках островков Лангерганса непосредственно связан с гиперсекрецией глюкагона у пациентов с СД2 [24].

Специфические особенности экспрессии белков семейства НГЛТ на поверхности α -клеток могут лежать в основе различий в эффектах ингибиторов НГЛТ-2 на секрецию глюкагона. Согласно нескольким клиническим исследованиям, применение селективных ингибиторов НГЛТ-2, таких как дапаглифлозин и эмпаглифлозин, у пациентов с СД2 сопровождалось повышением секреции глюкагона, однако неселективный препарат канаглифлозин, ингибирующий как НГЛТ-2, так и НГЛТ-1, обеспечивал его снижение [23]. Это позволяет рассуждать о влиянии на гиперглюкагонию как на одно из звеньев патогенеза СД2 и о реализации протективного эффекта в отношении α -клеток поджелудочной железы под влиянием ингибиторов НГЛТ-1.

Кишечная микробиота

Учитывая, что НГЛТ-1 расположены преимущественно в кишечнике, важная роль в современной науке отводится изучению влияния ингибирования НГЛТ-1 на состав и функции кишечной микробиоты (КМ). Известно, что нарушения состава и метаболической активности КМ являются одним из звеньев патогенеза СД2. В то же время, напротив, метаболические изменения, характерные для пациентов с СД2, приводят к уменьшению общего числа микроорганизмов, нарушению их соотношения и изменению метаболической активности.

В исследовании Mishima E. и соавт. было выявлено, что ингибирование НГЛТ-1 в верхних отделах тонкой кишки приводило к уменьшению всасывания углеводов из содержимого кишечника. Таким образом,



Инвокана® – иНГЛТ-2 с дополнительным ингибированием НГЛТ-1

НГЛТ-1

НГЛТ-2

**Единственный иНГЛТ-2,
снижающий риск
нефатального инсульта
и нефатального
инфаркта миокарда***



**Более эффективное
снижение гликемии
и веса¹**

Дополнительная защита:

- Почек
- Печени

**Две дозировки — два шага
титрации — для максимального
эффекта в классе иНГЛТ-2**

^{*}В составе комбинированной точки MACE

^{**} Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.
Данная версия инструкции действительна с 12.01.2023 (CCDS 17.0)

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа,
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации,
САД – систолическое артериальное давление, ХБП – хроническая болезнь почек.

¹ В классе иНГЛТ-2 по данным метаанализа Pinto LC et al. Arch Endocrinol Metab. 2022;66(1):68-76.

**Владелец регистрационного удостоверения/
организация, принимающая претензии потребителей:**

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614,
г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.

Контактные телефоны: тел.: +7 (495) 755-83-57, факс: +7 (495) 755-83-58

Реклама

Инвокана® канаглифлозин



**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата Инвокана®****

**Ссылка на Государственный реестр
лекарственных средств:**



RU-INV-00424

MERCK

углеводы в большем количестве достигали толстого кишечника, где служили пищевым субстратом для КМ. Это вызвало повышение выработки КЦЖК, главным образом ацетата, пропионата и бутирата, выполняющих ряд важных функций в контексте метаболического здоровья.

В ряде источников литературы приводятся аргументы в пользу тесного взаимного влияния НГЛТ-1 и особенностей кишечной микробиоты. В частности, изучение КМ пациентов, перенесших бариатрическое лечение, позволило выявить корреляцию между составом КМ и активностью НГЛТ-1. Исследователи пришли к выводу, что изменения КМ у пациентов после оперативного лечения приводили к ингибированию НГЛТ-1, и это способствовало улучшению гликемического контроля.

Не меньший интерес вызывает исследование активности НГЛТ-1 при изменении КМ под влиянием терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия, проведенное на животных моделях. Его результатами стало статистически значимое повышение экспрессии НГЛТ-1 в группе лечения антибактериальными средствами по сравнению с контрольной группой, однако при этом различий в экспрессии GLUT-2 выявлено не было. Полученные изменения уровня НГЛТ-1 коррелировали с изменениями в составе КМ [27]. В исследовании Но Н.И. и соавт. ингибирование НГЛТ-1 у мышей с кишечным дисбиозом ХБП было ассоциировано с нормализацией соотношения *Bacteroidetes/Firmicutes*, являющегося также и показателем метаболического здоровья, в сторону повышения количества *Bacteroidetes* и уменьшения *Firmicutes* [28]. Еще одним выводом этой работы стало снижение уровня уремических токсинов, коррелировавшее с улучшением состава КМ. Авторы исследования сделали вывод о том, что ингибирование НГЛТ-1 посредством модуляции КМ проявляется в виде уменьшения проявлений хронической болезни почек, однако необходимо дальнейшее проведение исследований *in vitro* и клинических исследований.

Известно, что ряд сахароснижающих препаратов оказывает влияние на состав КМ у пациентов с СД2. В исследовании Bauer P.V. и соавт. приводятся данные об исследовании состава КМ и активности НГЛТ-1 у грызунов. В исследовании участвовали животные, получавшие большое количество жиров в питании. При этом отмечалось, что такой тип питания приводил к снижению экспрессии НГЛТ-1. Использование метформина у данных лабораторных животных приводило к улучшению состава КМ, в частности, за счет повышения числа *Lactobacillus*, являющихся представителями нормальной микробиоты и активными продуцентами КЦЖК. Параллельно с изменениями КМ наблюдалось повышение экспрессии НГЛТ-1 в проксимальных отделах тонкой кишки. Помимо этого, в исследовании было изучено влияние трансплантации КМ от гры-

зунов, которым вводился метформин, грызунам, получающим питание с высоким содержанием жиров. В результате на этом этапе исследования также было обнаружено повышение экспрессии НГЛТ-1 в проксимальных отделах тонкой кишки. При этом в обоих случаях повышение экспрессии НГЛТ-1 не было ассоциировано с негативными метаболическими эффектами, а, напротив, коррелировало с возрастанием уровня плазменного ГПП-1, что может рассматриваться как потенцирование инкретинового эффекта при применении метформина за счет модуляции КМ [29].

В другом исследовании, также выполненном на грызунах, применение метформина вызывало снижение экспрессии НГЛТ-1 в щеточной кайме энтероцитов, что находило отражение в снижении постпрандиального уровня гликемии [30]. Важно отметить, что приведенные данные получены в исследованиях на лабораторных животных, однако можно предположить аналогичные механизмы влияния метформина на НГЛТ-1 посредством модуляции КМ и у людей. При этом очевидно, что необходимо проведение соответствующих клинических исследований в отношении данной взаимосвязи.

Заключение

Таким образом, исследование роли НГЛТ-1 в различных метаболических процессах служит основой понимания возможностей совершенствования терапии многих заболеваний. Одним из наиболее перспективных направлений для реализации эффектов ингибирования НГЛТ-1 является СД2 в связи с тем, что преимущественная локализация НГЛТ-1 — кишечник, а доминирующий эффект ингибирования данных рецепторов — снижение всасывания глюкозы и соответственно ее уровня в крови. Помимо этого, ингибирование НГЛТ-1 в исследованиях показало такие эффекты, как улучшение функции миокарда и состояния эндотелия сосудов, уменьшение уровней уремических токсинов на животных моделях с хронической болезнью почек, регулирование моторики кишечника и продукции инкретиновых гормонов, а также ряд других плеiotропных эффектов. В настоящее время все больше исследований посвящено изучению взаимосвязи ингибирования НГЛТ-1 и КМ. Появляются данные научной литературы, подтверждающие факт влияния состава КМ на активность НГЛТ-1, а также обратную связь. С этой точки зрения особый интерес представляет изучение влияния метформина, доказанно улучшающего состав и функции КМ, на НГЛТ-1. Имеющиеся на сегодняшний день научные данные свидетельствуют об опосредованном влиянии метформина на НГЛТ-1 как об очередном плеiotропном свойстве этого классического сахароснижающего препарата наряду с кардио-, нейро-, онкопротекцией, а также рядом других его положительных эффектов в отношении здоровья пациентов с СД2.

Литература/References

- Недосугова Л.В. Роль эндокринной системы в поддержании гомеостаза глюкозы в норме и при патологии. ПМЖ. Медицинское обозрение. 2021; 5(9): 586–591. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-9-586-591.
- Sano R, Shinozaki Y, Ohta T. Sodium-glucose cotransporters: Functional properties and pharmaceutical potential. J Diabetes Investig. 2020; 11(4): 770–82. doi: 10.1111/jdi.13255.
- Vrhovac I, Balen Eror D, Klessen D et al. Localizations of Na⁺-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 in human kidney and of SGLT1 in human small intestine, liver, lung, and heart. Pflugers Arch. 2015; 467(9): 1881–98. doi: 10.1007/s00424-014-1619-7.
- Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б. с соавт. Канаглифлозин: от гликемического контроля до улучшения сердечно-сосудистого и почечного прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Резолюция совета экспертов. Сахарный диабет. 2021; 24(5): 479–486. doi: 10.14341/DM12848.
- Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Аметов А.С. Инкретины сегодня: множественные эффекты и терапевтический потенциал. Сахарный диабет. 2019; 22(1): 70–78. doi: 10.14341/DM9841.
- Juris J. Meier. Роль терапии на основе инкретинов в лечении сахарного диабета 2 типа: прошлое, настоящее и будущее. Сахарный диабет. 2019; 22(5): 461–466. doi: 10.14341/DM11493.
- Малолеткина Е.С., Фадеев В.В. Преимущества ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 1 типа в повседневной клинической практике. ПМЖ. 2022; (1): 20–25.
- Polidori D, Sha S, Mudaliar S et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: Results of a randomized, placebo-controlled study. Diabetes Care. 2013; 36(8): 2154–61. doi: 10.2337/dc12-2391.
- Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. Diabetologia. 2018; 61(10): 2087–97. doi: 10.1007/s00125-018-4656-5.
- Wilding J. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: Clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. Metabolism. 2014; 63(10): 1228–37. doi: 10.1016/j.metabol.2014.06.018.
- Покровская Е.В., Трубицына Н.П., Зайцева Н.В. Нефропротективные свойства сахароснижающих препаратов. Consilium Medicum. 2019; 21(4): 35–39. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190332.
- Kondo H, Srodulski S, Peng X et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: Clinical implications. Eur Heart J. 2021; 42(48): 4947–60. doi: 10.1093/eurheartj/ehab420.
- Lambert R, Srodulski S, Peng X et al. Intracellular Na⁺ concentration ([Na⁺]_i) is elevated in diabetic hearts due to enhanced Na⁺-glucose cotransport. J Am Heart Assoc. 2015; 4(9): e002183. doi: 10.1161/JAHA.115.002183.
- Kohlhaas M, Liu T, Knopp A et al. Elevated cytosolic Na⁺ increases mitochondrial formation of reactive oxygen species in failing cardiac myocytes. Circulation. 2010; 121(14): 1606–13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.914911.
- Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. Pflugers Arch. 2020; 472(9): 1299–343. doi: 10.1007/s00424-020-02441-x.
- Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev. 2011; 91(2): 733–94. doi: 10.1152/physrev.00055.2009.
- Garnett JP, Baker EH, Baines DL. Sweet talk: Insights into the nature and importance of glucose transport in lung epithelium. Eur Respir J. 2012; 40(5): 1269–76. doi: 10.1183/09031936.00052612.
- Pezzulo AA, Gutierrez J, Duschner KS et al. Glucose depletion in the airway surface liquid is essential for sterility of the airways. PLoS One. 2011; 6(1): e16166. doi: 10.1371/journal.pone.0016166.
- Tamer A., Karabay O., Ekerbicer H. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and associated factors in type 2 diabetic patients. Jpn J Infect. Dis. 2006; 59 (1): 10–14.
- Zhang QR, Chen H, Liu B, Zhou M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in diabetics: A single-center, retrospective analysis. Chin Med J (Engl). 2019; 132(12): 1429–34. doi: 10.1097/CM9.0000000000000270.
- Balen D, Ljubojevic M, Breljak D et al. Revised immunolocalization of the Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 in rat organs with an improved antibody. Am J Physiol Cell Physiol. 2008; 295(2): C475–89. doi: 10.1152/ajpcell.00180.2008.
- Masyuk AI, Masyuk TV, Tietz PS et al. Intrahepatic bile ducts transport water in response to absorbed glucose. Am J Physiol Cell Physiol. 2002; 283(3): C785–91. doi: 10.1152/ajpcell.00118.2002.
- Liang X, Hou X, Bouhamdan M et al. Sotagliflozin attenuates liver-associated disorders in cystic fibrosis rabbits. JCI Insight. 2024; 9(6): e165826. doi: 10.1172/jci.insight.165826.
- Suga T, Kikuchi O, Kobayashi M et al. SGLT1 in pancreatic α cells regulates glucagon secretion in mice, possibly explaining the distinct effects of SGLT2 inhibitors on plasma glucagon levels. Mol Metab. 2019; 19: 1–12. doi: 10.1016/j.molmet.2018.10.009.
- Porth R, Oelerich K, Sivanandy MS. The role of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in the treatment of polycystic ovary syndrome: A review. J Clin Med. 2024; 13(4): 1056. doi: 10.3390/jcm13041056.
- Scafoglio C, Hirayama BA, Kepe V et al. Functional expression of sodium-glucose transporters in cancer. Proc Natl Acad Sci USA. 2015; 11 (30): E4111–19. doi: 10.1073/pnas.1511698112.
- Ota T, Ishikawa T, Sakakida T et al. Treatment with broad-spectrum antibiotics upregulates Sglt1 and induces small intestinal villous hyperplasia in mice. J Clin Biochem Nutr. 2022; 70(1): 21–27. doi: 10.3164/jcbn.21-42.
- Ho HJ, Kikuchi K, Oikawa D et al. SGLT-1-specific inhibition ameliorates renal failure and alters the gut microbial community in mice with adenine-induced renal failure. Physiol Rep. 2021; 9(24): e15092. doi: 10.14814/phy2.15092.
- Bauer PV, Duca FA, Waise TMZ et al. Metformin alters upper small intestinal microbiota that impact a glucose-sglt1-sensing glucoregulatory pathway. Cell Metab. 2018; 27(1): 101–117.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.019.
- Zubiaga L, Briand O, Auger F et al. Oral metformin transiently lowers post-prandial glucose response by reducing the apical expression of sodium-glucose co-transporter 1 in enterocytes. Science. 2023; 26(4): 106057. doi: 10.1016/j.isci.2023.106057.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Теплова Анна Сергеевна** — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-6826-5924; e-mail: anna_kochina@mail.ru

Степанова Екатерина Вадимовна — студентка института мировой медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0009-0009-8544-2767; e-mail: ekaterina_stepanova_2001@list.ru

Амирян Диана Севаковна — студентка института мировой медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5005-1461; e-mail: diasha.am1234@gmail.com

*Автор для переписки с редакцией

Рукопись получена 06.08.2024. Рецензия получена 03.09.2024. Принята к публикации 23.09.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Tatiana Yu. Demidova — D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Anna S. Teplova** — assistant at the Department of endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-6826-5924; e-mail: anna_kochina@mail.ru

Ekaterina V. Stepanova — student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0009-8544-2767; e-mail: ekaterina_stepanova_2001@list.ru

Diana S. Amiryanyan — student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-5005-1461; e-mail: diasha.am1234@gmail.com

*Corresponding author

Received: 06.08.2024. Revision Received: 03.09.2024. Accepted: 23.09.2024.