

# Преимущества терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой

Т.С. Паневин<sup>1,2</sup>, М.С. Елисеев<sup>1</sup>, М.В. Шестакова<sup>2</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия

## Аннотация

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано только два препарата для снижения мочевого кислоты (МК) – аллопуринол и фебуксостат, однако их использование позволяет достичь целевого уровня МК не во всех случаях. Согласно результатам многочисленных рандомизированных исследований гиперурикемия и подагра ассоциированы со многими компонентами метаболического синдрома, включая сахарный диабет. Указанные факторы диктуют необходимость поиска новых препаратов, оказывающих комплексное влияние сразу на несколько компонентов метаболического синдрома. Потенциально привлекательной в этом плане является новая группа препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, которые помимо основного сахароснижающего действия показали положительные эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы, почек, а также снижения уровня МК.

**Ключевые слова:** подагра, гиперурикемия, мочевая кислота, натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин.

Для цитирования: Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В., Насонов Е.Л. Преимущества терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой. Терапевтический архив. 2020; 92 (5): 110–118. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000633

## Advantages of therapy with sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hyperuricemia and gout

T.S. Panevin<sup>1,2</sup>, M.S. Eliseev<sup>1</sup>, M.V. Shestakova<sup>2</sup>, E.L. Nasonov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Currently, only two drugs for reducing uric acid (UA), allopurinol and febuxostat, are registered in the Russian Federation, but their use does not allow to achieve the target level of UA in all cases. According to the results of numerous randomized trials, hyperuricemia and gout are associated with the corresponding components of the metabolic syndrome, including diabetes mellitus. The influence of factors is due to the need to search for new drugs that have a complex effect on several components of metabolic syndrome at once. Potentially attractive in this regard is a new group of drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus – inhibitors of the sodium-glucose cotransporter of type 2, which, in addition to the main hypoglycemic actions, showed positive effects on the cardiovascular system, kidneys, as well as lowering UA.

**Keywords:** gout, hyperuricemia, uric acid, sodium glucose cotransporter type 2, dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin, ipragliflozin.

For citation: Panevin T.S., Eliseev M.S., Shestakova M.V., Nasonov E.L. Advantages of therapy with sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hyperuricemia and gout. Therapeutic Archive. 2020; 92 (5): 110–118. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000633

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
ГУ – гиперурикемия  
ДИ – доверительный интервал  
ИЛ – интерлейкин  
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера  
МК – мочевая кислота  
НГЛТ-1 – натрий-глюкозный котранспортер 1-го типа  
НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа  
ОР – относительный риск

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования  
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$   
ХБП – хроническая болезнь почек  
GLUT – транспортер глюкозы  
HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин  
MCP-1 – macrophage chemotactic protein 1

## Введение

Подагра – системное аутовоспалительное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия и развивающееся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредо-

выми и/или генетическими факторами [1, 2]. В большинстве случаев ГУ протекает асимптоматически, однако примерно в 20% случаев она приводит к подагре, являясь единственным доказанным на сегодняшний день патогенетическим фактором риска ее возникновения [3]. Формирование кристаллов моноурата натрия возможно, когда сывороточной уровень

мочевой кислоты (МК) превышает «порог насыщения», составляющий более 404 мкмоль/л (выше 6,8 мг/дл) при физиологической температуре [4], однако *in vivo* возможно образование кристаллов и при меньшем сывороточном уровне МК [выше 360 мкмоль/л (более 6,0 мг/дл)], поэтому именно этот показатель следует считать соответствующим ГУ [5]. Кроме того, как подагра, так и ГУ ассоциируются с развитием артериальной гипертензии (АГ), сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, снижением почечной функции, ожирением и метаболическим синдромом, в том числе такими его компонентами, как сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и дислипидемия [6–9]. Повышение уровня МК на каждый 1 мг/дл приводит к возрастанию риска общей смерти на 9% и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 20% [10, 11].

Большое значение в генезе ГУ и подагры имеет генетическая предрасположенность, обусловленная прежде всего недостаточной экскрецией почками МК преимущественно за счет увеличения ее реабсорбции. Обнаружено несколько белков-транспортеров, ответственных за реабсорбцию и экскрецию МК в почках: URAT1, OAT4, OAT10, транспортер глюкозы (GLUT)-9 и ABCG2 [12]. Помимо генетических факторами риска развития ГУ и подагры являются многие модифицируемые факторы, среди которых основные: АГ, метаболический синдром, хроническая болезнь почек (ХБП), прием диуретиков и ацетилсалициловой кислоты, ожирение, злоупотребление алкоголем – и их коррекция – важнейшая составляющая успешного контроля над заболеванием [13, 14]. Помимо изменения пищевого рациона и образа жизни показания к назначению уратснижающих препаратов (ингибиторов ксантиноксидазы, урикозуриков, препаратов пеглитированной уриказы), рекомендации по лечению подагры и асимптоматической ГУ включают возможность применения препаратов, для которых снижение сывороточного уровня МК относится к плейотропным эффектам (лозартан, фенофибрат, некоторые ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) [15]. Данный перечень, безусловно, не полон и может быть расширен, в том числе за счет некоторых сахароснижающих препаратов [16–18], что тем более важно исходя из высокой частоты выявления при подагре СД 2.

## Взаимосвязь ГУ и нарушения углеводного обмена

Данные о нередком сочетании подагры и ГУ с нарушениями углеводного обмена стали накапливаться уже с конца XIX в. и на сегодняшний день не вызывают сомнений [19–21].

Так, в проспективном исследовании на основе Фремингемского исследования сердечно-сосудистой системы рассчитанный риск развития СД 2 при наличии ГУ был выше и не зависел от других факторов [22]. Согласно результатам исследования NHANES III вероятность наличия СД 2 у пациентов с подагрой в 3 раза выше в сравнении с остальной популяцией (33,1%, 95% доверительный интервал – ДИ 28,8–41,4 vs 10,8%, 95% ДИ 9,9–11,8 соответственно) [23].

По результатам прицельного обследования 195 пациентов с подагрой, проведенного в Российской Федерации, нарушения углеводного обмена выявлены у 57,4% из них, а СД 2 – у 34,3% [24]. Сопоставимую распространенность СД 2 среди пациентов с ГУ демонстрируют данные различных исследований [25, 26]. Кроме того, даже «высоконормальный» (300–360 мкмоль/л) сывороточный уровень МК ассоциируется с увеличением риска развития СД 2 у здоровых женщин в сравнении группой с уровнем МК в «низкоконормальном» (180–240 мкмоль/л) диапазоне [27].

Помимо увеличения риска развития СД 2 ГУ у пациентов с СД 2 может приводить к развитию и прогрессированию ХБП [28, 29]. Исследование Н. Ито и соавт. показало, что ГУ является независимым фактором риска развития диабетической макроангиопатии, где относительный риск (ОР) атеросклероза коронарных артерий составил 2,81 [95% ДИ 1,00–7,81] даже после поправки на пол, достижение индивидуальных целевых показателей гликемии при СД, индекс массы тела, дислипидемию и АГ, а также значение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [30].

Обсуждается несколько возможных причин такой взаимосвязи. Так, МК может увеличивать инсулинорезистентность, ингибируя биодоступность оксида азота, что имеет важное значение для стимулированного инсулином поглощения глюкозы [31]. Несмотря на то что МК является антиоксидантом (в низкой концентрации) и может препятствовать свободнорадикальному окислительному повреждению [32], высокий уровень МК, напротив, обладает прооксидантным потенциалом и служит маркером избыточных свободных радикалов и окислительного стресса [33]. Кроме того, ГУ тесно связана с другими кардиометаболическими факторами риска (ожирение, гипертония, метаболический синдром и воспаление) [34], которые увеличивают вероятность развития диабета и подагры.

Показано, что индекс массы тела, уровень инсулина натощак и уровень триглицеридов гораздо выше у пациентов с ГУ [35]. Избыточное потребление пуринов значительно повышает риск развития ГУ, однако взаимосвязь между ожирением и сывороточным уровнем МК не ограничивается пищевыми привычками, так как избыточная масса тела часто ассоциирована с инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, повышением продукции лептина, которые уменьшают почечную экскрецию МК [36], а также гипертриглицеридемией, которая может способствовать усилению синтеза пуринов *de novo* [37].

S. Bruderer и соавт. [38] сообщили, что повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) связано со снижением риска возникновения подагры. Эти результаты кажутся нелогичными, учитывая тесную связь между ГУ и метаболическим синдромом [39], преддиабетическим статусом. G. Rodríguez и соавт. [40] предположили, что существует сильная связь на этапе преддиабета, но не после того, как развивается СД 2, и сниженный риск подагры может быть обусловлен урикозурическим эффектом гликозурии или нарушением воспалительных реакций, наблюдаемым при СД. Кроме того, меньшая заболеваемость подагрой при СД 2 может быть связана с использованием метформина – наиболее частого стартового препарата для терапии СД 2,

### Сведения об авторах:

Елисеев Максим Сергеевич – к.м.н., ст. науч. сотр. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0003-1191-5831

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, дир. Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-5057-127X

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, науч. рук. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-1598-8360

### Контактная информация:

Паневин Тарас Сергеевич – врач-эндокринолог ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», врач-ревматолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Тел.: +7(914)207-43-67; e-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X

## Динамика снижения уровня МК при использовании иНГЛТ-2

Препарат	Метаанализ Y. Xip и соавт., 2019, включающий результаты 31 РКИ [58]	Метаанализ Y. Zhao и соавт. 2017, включающий результаты 62 РКИ [57]
Дапаглифлозин (общее значение)	-38,05 мкмоль/л, 95% ДИ (-44,47, -31,62)	-36,99 мкмоль/л, 95% ДИ [-41,73, -32,25]
5 мг/сут	-37,81 мкмоль/л, 95% ДИ [-42,29, -33,33]	-32,91 мкмоль/л, 95% ДИ [-41,58, -24,24]
10 мг/сут	-38,93 мкмоль/л, 95% ДИ [-50,03, -27,83]	-38,65 мкмоль/л, 95% ДИ [-45,60, -31,70]
Эмпаглифлозин (общее значение)	-42,07 мкмоль/л, 95% ДИ [-46,27, -37,86]	-45,83 мкмоль/л, 95% ДИ [-53,03, -38,63]
10 мг/сут	-37,51 мкмоль/л, 95% ДИ [-43,47, -31,55]	-45,76 мкмоль/л, 95% ДИ [-56,46, -35,06]
25 мг/сут	-46,58 мкмоль/л, 95% ДИ [-52,52, -40,65]	-45,51 мкмоль/л, 95% ДИ [-55,82, -35,20]
Канаглифлозин (общее значение)	-37,02 мкмоль/л, 95% ДИ [-38,41, -35,63]	-41,22 мкмоль/л, 95% ДИ [-45,03, -37,42]
100 мг/сут	-37,88 мкмоль/л, 95% ДИ [-39,9, -35,85]	-41,71 мкмоль/л, 95% ДИ [-48,11, -35,31]
300 мг/сут	-36,25 мкмоль/л, 95% ДИ [-38,17, -34,34]	-42,81 мкмоль/л, 95% ДИ [-48,65, -36,96]
Ипраглифлозин 50 мг/сут	-19,75 мкмоль/л, 95% ДИ [-28,17, -11,34]	-14,83 мкмоль/л, 95% ДИ [-24,17, -5,49]
Тофоглифлозин 20 мг/сут	-18,97 мкмоль/л, 95% ДИ [-28,79, -9,16]	-25,58 мкмоль/л, 95% ДИ [-48,58, -2,58]
Лузеглифлозин (общее значение)	Не исследовалось	-28,20 мкмоль/л, 95% ДИ [-34,73, -21,67]
Общий показатель	Не указан	-37,73 мкмоль/л, 95% ДИ [-40,51, -34,95]

механизм действия которого может быть связан с противовоспалительным эффектом путем регуляции внутриклеточных патогенетических механизмов, таких как аденозинмонофосфатактивирующая протеинкиназа, протеинкиназа А,  $\gamma$ -PPAR, а также непосредственным уратснижающим действием [16, 41]. Вероятным механизмом, объясняющим снижение уровня МК, может быть влияние препарата на синтез свободных жирных кислот в печени (на 10–30%), поскольку их избыточная продукция может быть ассоциирована с синтезом пуринов *de novo* [42].

Кроме того, по результатам исследований обнаружены активация mTOR-протеинкиназы (mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина у млекопитающих) и повышение уровня интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$  в среде с высоким содержанием МК [43]. Моноциты являются важными экспрессорами mTOR. Активация mTOR-киназы приводит к гибели моноцитов и, таким образом, высвобождению провоспалительных цитокинов, способствуя развитию подагрического воспаления. Показано ингибирование mTOR при использовании метформина у пациентов с подагрой, что может способствовать снижению частоты возникновения новых приступов [44].

По результатам других исследований обнаружено, что у пациентов с СД 2 выявлен более высокий уровень МК по сравнению с группой без СД 2, что имело достоверную связь с ассоциированным поражением почек и повышенной активностью ксантиноксидазы, а также высокой распространенностью ожирения у данных пациентов [45]. Повышение уровня МК может приводить к повышению внутрисердечного давления на ранней стадии повреждения почек вследствие вазоконстрикции эфферентных артериол, что приводит в последующем к объемзависимой гипертензии и почечному повреждению на более поздней стадии. Напротив, уратснижающая терапия ингибирует локальную ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) в почках, это приводит к снижению клубочковой гипертензии, что, в свою очередь, способствует снижению повреждения канальцев, уменьшению протеинурии и предотвращает снижение СКФ [46]. Можно предположить, что прогрессирующее снижение почечной функции нивелирует благоприятный урикозурический эффект, обусловленный гипергликемией.

## Ингибиторы SGLT2/НГЛТ-2 и их влияние на пуриновый обмен и уровень МК

Ингибиторы sodium-glucose transport protein 2/натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2/НГЛТ-2), или глифлозины, представляют собой новую группу препаратов для лечения СД 2, которые снижают реабсорбцию глюкозы в почечных канальцах, тем самым усиливая гликозурию и приводя к снижению уровня глюкозы в крови и улучшению гликемического контроля [18].

Среднее увеличение потери глюкозы с мочой составляет 40–80 г/сут [47]. В целом данные препараты ингибируют реабсорбцию отфильтрованной глюкозы на 30–50% [48]. Выраженность гликозурии увеличивается в зависимости от тяжести гипергликемии, но уменьшается при снижении функции почек [18]. Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) оценивали ингибиторы (иНГЛТ)-2 в качестве монотерапии у пациентов, получавших диету, а также в составе комбинированной сахароснижающей терапии, особенно метформина и инсулина [49, 50]. В настоящее время иНГЛТ-2 рекомендуются в качестве комбинированной терапии СД 2 или как препарат 1-й линии при наличии противопоказаний к приему метформина. Ингибиторы НГЛТ-2 снижают уровень глюкозы в крови и улучшают гликемический контроль у пациентов с СД 2 независимо от уровня инсулина [51]. Показано достоверное среднее снижение HbA<sub>1c</sub> по сравнению с исходным уровнем в объединенном анализе краткосрочных РКИ как в виде монотерапии (среднее различие -0,79%, 95% ДИ от -0,96 до -0,62), так и в комбинации с другими препаратами (среднее различие -0,61%, 95% ДИ от -0,69 до -0,53) [49]. Кроме того, иНГЛТ-2 характеризуются дополнительными положительными эффектами, такими как снижение массы тела и артериального давления (АД), и возможным снижением уровня липидов в крови [52].

На данный момент в России зарегистрировано 4 препарата группы иНГЛТ-2: дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин и ипраглифлозин [53]. Первым препаратом, на фоне применения которого отмечено снижение уровня МК, стал дапаглифлозин [54]. Дальнейшие исследования показали, что способность снижать уровень МК является общим эффектом

для данной группы препаратов. Так, подобные данные показаны для эмпаглифлозина [55] и канаглифлозина [56].

Результаты отдельных работ подтверждены данными 2 метаанализов (см. таблицу). Первый из них [57] включал 62 РКИ и охватывал 34 941 пациента, которые получали монотерапию иНГЛТ-2 или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами в сравнении с плацебо или активной группой контроля, продолжительность наблюдения по крайней мере 4 нед; 14 исследований из данного метаанализа проведено с участием пациентов преимущественно азиатской популяции, а оставшиеся 48 – европейской. Средний возраст в исследованиях, вошедших в метаанализ, составил 49,1–68,5 года. Только в 4 исследованиях участвовали преимущественно пациенты с ХБП (СКФ < 60 мл/мин). Продолжительность наблюдения варьировала от 4 до 206 нед. Показано общее снижение уровня МК на 37,73 мкмоль/л, 95% ДИ (-40,51, -34,95). Анализ подгрупповых характеристик выявил, что выраженность снижения МК уменьшалась при увеличении длительности заболевания, более высоким уровне  $HbA_{1c}$  и снижении расчетной СКФ.

По результатам метарегиессионного анализа случайных эффектов, за исключением дапаглифлозина, который показал увеличение эффекта снижения МК при увеличении дозы ( $p=0,014$ ), не обнаружено существенной связи между эффектом снижения МК специфического иНГЛТ2 в зависимости от дозировки ( $p>0,05$ ) или продолжительности лечения ( $p>0,05$ ).

Однако ни одно из включенных исследований не проводилось специально для оценки влияния иНГЛТ2 на снижение МК, и в большинстве включенных исследований не указана методология анализа МК. Ни ГУ, ни наличие уратснижающей терапии не входили в число критериев включения или исключения. Информация о совместно назначаемых препаратах, влияющих на уровень МК, недоступна.

В другой недавний метаанализ Y. Xie и соавт. [58] включено 31 исследование пациентов с СД 2, получавших иНГЛТ2 в виде монотерапии или в составе комбинированной сахароснижающей терапии в сравнении с плацебо-контролем или контрольными группами пациентов, получавших другие сахароснижающие препараты, с продолжительностью наблюдения не менее 12 нед. Метаанализ также показал достоверное снижение уровня МК сыворотки для всех препаратов этого класса.

В сравнении с исследованием Y. Zhao и соавт. [57] данный метаанализ рассматривал работы, основной целью которых был контроль за динамикой сывороточного уровня МК при применении иНГЛТ2. Кроме того, в отличие от предыдущего метаанализа, в работе оценены только зарегистрированные для практического применения дозировки иНГЛТ2, несмотря на то, что и в данном исследовании также не учитывалось возможное использование сопутствующих препаратов, которые могли бы потенциально влиять на уровень МК сыворотки, а также различный исходный уровень МК. Не исключены и исследования, включавшие пациентов с ХБП. Несмотря на указанные отличия в дизайне, оба метаанализа продемонстрировали, что прием любого препарата группы иНГЛТ-2 вне зависимости от изменения дозировки привел к достоверному снижению уровня МК, указывая на наличие класс-специфического уратснижающего эффекта.

На момент написания данного обзора опубликован *post-hoc*-анализ, впервые оценивающий влияние иНГЛТ-2 на развитие и течение подагры на основании исследования CANVAS [59]. Несмотря на то, что в сравнении с описанными метаанализами снижение МК при применении канаглифлозина несколько меньше, в среднем -23,3 мкмоль/л (95% ДИ от



Схематическое изображение действия иНГЛТ-2 на уровне почечного канальца.

-25,4 до -21,3) в сравнении с плацебо, что эквивалентно 6,7% (95% ДИ от -7,3 до -6,1), его применение ассоциировано со снижением риска развития подагры или использования противовоспалительных препаратов по сравнению с плацебо (4,1 пациента vs 6,6 пациента с событием на 1 тыс. пациенто-лет, ОР 0,53, 95% ДИ 0,40–0,71;  $p<0,0001$ ). Вероятность собственно приступов подагрического артрита также достоверно различалась, составив 2,0 пациента с наличием приступа на 1 тыс. пациенто-лет в группе канаглифлозина vs 2,6 на 1 тыс. пациенто-лет в группе плацебо (ОР 0,64, 95% ДИ 0,41–0,99;  $p=0,046$ ), как и старт приема противовоспалительных препаратов, назначенных именно для лечения подагры [3,3 пациента vs 5,4 пациента с событием на 1 тыс. пациенто-лет соответственно (ОР 0,52, 95% ДИ 0,38–0,72;  $p<0,0001$ )].

## Механизм снижения уровня МК

В норме практически вся глюкоза реабсорбируется из почечных канальцев посредством различных механизмов активного и пассивного транспорта и, следовательно, полностью отсутствует в моче. Пассивная реабсорбция осуществляется по концентрационному градиенту через клеточную мембрану, активная – НГЛТ [52]. В почечной ткани присутствуют шесть изоформ НГЛТ, причем НГЛТ 1-го типа (НГЛТ-1) и НГЛТ-2 являются наиболее активными. НГЛТ-1 отвечает за около 10% активной реабсорбции глюкозы в почках, НГЛТ-2 – за оставшиеся 90% [60]. НГЛТ-2 расположен преимущественно на границе сегментов S1 и S2 проксимальных канальцев нефронов, он является транспортным белком, который кодируется геном *SLC5A2*. Транспорт глюкозы посредством данного белка осуществляется одновременно и односторонне с натрием в соотношении 1:1. В последующем глюкоза диффундирует из клетки через базальную мембрану с помощью GLUT-2 [52]. Обратное всасывание глюкозы увеличивается с повышением концентрации глюкозы до 10–11 ммоль/л, при которой достигается максимальная скорость реабсорбции, и далее глюкоза не может полностью реабсорбироваться, что приводит к развитию глюкозурии. При СД 2 данный процесс становится неадаптивным, и глюкозурия развивается при значительно более высоком (более 10 ммоль/л) пороговом значении концентрации глюкозы [61].

Использование иНГЛТ-2 приводит к увеличению экскреции глюкозы с мочой, что способствует усилению выведения МК через апикальную мембрану тубулярных клеток, что и ведет к снижению ее сывороточного уровня [62]. Предположительно, механизм, с помощью которого иНГЛТ-2 уменьшают сывороточную МК, обусловлен работой почечного транспортера *SLC2A9* (GLUT-9). Данный белок-переносчик экспрессируется в клетках проксимальных канальцев и собирательных трубочек, являясь котранспортером, и способствует реабсорбции глюкозы из просвета канальца через апикальную мембрану

в обмен на МК [63]. Избыточное содержание глюкозы в первичной моче в сочетании с ингибированием НГЛТ-2 приводит к избыточной активности GLUT-9 для снижения глюкозурии, таким образом одновременно усиливая выведение МК в обмен на глюкозу (см. рисунок) [64]. Данный возможный механизм подтвержден возрастанием урикозурии под действием глюкозы в ооцитах шпорцевых лягушек (*Xenopus*), экспрессирующих SLC2A9b [65]. Кроме того, у здоровых добровольцев после перорального приема лузеголифлозина отмечалось увеличение экскреции МК, что коррелировало с увеличением экскреции глюкозы с мочой [66].

НГЛТ-2-опосредованное поступление глюкозы в тубулярные клетки усиливает их восприимчивость к проапоптотическим эффектам конечных продуктов гликирования (англ. Advanced glycation end-products – AGE) посредством увеличения экспрессии их рецепторов (R-AGE). Апоптоз проксимальных канальцевых клеток способствует атрофии канальцев и гломерул при диабетической нефропатии, что может приводить к снижению клиренса креатинина [67]. В исследовании *in vitro* с использованием культуры человеческих клеток проксимальных канальцев показано, что блокада НГЛТ-2 может напрямую ингибировать избыток глюкозы в проксимальных тубулярных клетках, тем самым препятствуя апоптозу и атрофии в почечных канальцах [68]. D. Kawana и соавт. продемонстрировали, что ингибирование НГЛТ-2 может быть связано с более низким окислительным повреждением путем подавления экспрессии фермента НАДФ(Н)-оксидазы [69]. A. Ojima и соавт. сообщили, что эмпаглифлозин сводил к минимуму окислительное повреждение, уменьшая образование конечных продуктов гликирования [70]. Согласно результатам исследования C. Dekkers и соавт. терапия дапаглифлозином в течение 6 нед уменьшает выраженность альбуминурии, экскрецию KIM-1 (kidney injury molecule-1) и ИЛ-6 с мочой по сравнению с плацебо, что может быть результатом уменьшения повреждения тубулярных клеток [71]. Также использование иНГЛТ-2 может быть ассоциировано с повышением уровня кетоновых тел в крови, что, в свою очередь, увеличивает ацетилирование почечных гистонов H3K9 и H3K14, тем самым приводя к индукции генов, способствующих устойчивости к окислительному стрессу, противодействуя таким образом прооксидантному влиянию высоких концентраций МК [72].

Ингибирование НГЛТ-2 может непосредственно снижать экспрессию провоспалительных медиаторов или подавлять их высвобождение. Так, эмпаглифлозин ингибировал экспрессию генов MCP-1 (macrophage chemotactic protein 1) и трансформирующего фактора роста в экспериментальной модели диабетической нефропатии [73]. Кроме того, в исследованиях на животных эмпаглифлозин снижал экспрессию матричной РНК и циркулирующие уровни MCP-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в бляшках аорты и жировой ткани, а также ядерный фактор  $\kappa$ B и ИЛ-6 в почечной ткани [74]. Аналогично дапаглифлозин подавлял экспрессию ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и С-реактивного белка в клетках печени и адипоцитах мышей с диабетом [75]. Отдельный интерес представляет исследование, в котором канаглифлозин, но не другие иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин и дапаглифлозин) в терапевтических концентрациях активировал аденозинмонофосфатактивируемую протеинкиназу в человеческих эндотелиальных клетках *in vitro*, которая подавляет обусловленное кристаллами моноурата воспаление и стимулированную ИЛ-1 $\beta$  секрецию ИЛ-6 и MCP-1 [76]. Эти данные в полной мере могут объяснять причины противовоспалительного эффекта иНГЛТ-2, продемонстрированного J. Li и соавт. у пациентов с подагрой на примере канаглифлозина [59].

Сообщалось также о взаимодействии между иНГЛТ-2 и провоспалительными цитокинами: цитокины могут стимулировать экспрессию НГЛТ-2 в почках пациентов с СД 2. Исследование M. Maldonado-Cervantes и соавт. [77] продемонстрировало, что ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  повышают экспрессию НГЛТ-2 в эпителиальных клетках почек. Следовательно, модуляция активности НГЛТ-2 может ослаблять воспалительные реакции путем прерывания данного порочного круга гипергликемии и экспрессии НГЛТ-2, которая приводит к экспрессии медиатора воспаления.

Отмечено положительное влияние иНГЛТ-2 на массу тела [78]. Из-за снижения калорийности, связанной с увеличением экскреции глюкозы, терапия иНГЛТ-2 способствует снижению массы тела у пациентов с ожирением и СД 2 [79]. В рандомизированных исследованиях с коротким сроком наблюдения отмечено среднее снижение массы тела на -1,74 кг (95% ДИ от -2,03 до 1,45) иНГЛТ-2 по сравнению с плацебо и на -1,80 кг (95% ДИ от 3,53 до 0,11) в сравнении с другими сахароснижающими препаратами [80]. Различия немного более выраженные в РКИ длительностью 1–2 года: -2,477 кг (от -2,568 до -2,385) через 1 год и -2,990 кг (от 3,642 до -2,337) через 2 года по сравнению с плацебо [81]. Тем не менее наблюдаемая потеря массы тела значительно ниже, чем математически прогнозируемая потеря калорий за счет глюкозурии [82]. Эти наблюдения позволяют предположить, что хроническая глюкозурия вызывает адаптивное увеличение потребления энергии, которое сдерживает снижение массы тела.

Метаболические нарушения и ожирение связаны с активацией провоспалительных медиаторов и воспалительных реакций. В работах показаны более высокие значения С-реактивного белка у пациентов с ожирением [83, 84]. Предполагается, что нарушение регуляции продукции или секреции адипокинов (т.е. цитокинов, происходящих из адипоцитов) может усиливать воспалительные реакции и способствовать развитию метаболических нарушений, связанных с ожирением [85]. Как упомянуто выше, иНГЛТ-2 усиливают глюкозурию, ингибируя реабсорбцию глюкозы в почках, тем самым уменьшая количество доступных углеводов для липогенеза печени, что впоследствии приводит к потере массы тела и уменьшению общей массы жировой ткани. Поскольку существует прямая связь между общей массой жировой ткани и количеством провоспалительных медиаторов, более низкая масса жировой ткани приводит к снижению воспалительного ответа [86]. Вероятно, данный эффект иНГЛТ-2 также может быть полезен как в рамках профилактики прогрессирования ХБП, так и для уменьшения вероятности наступления приступа подагры.

Терапия иНГЛТ-2 приводит к снижению АД. Основным механизмом, вероятно, является увеличение выведения натрия с мочой, однако высказаны опасения, что потеря соли и объема циркулирующей крови может активировать РААС. Исследования показали [87], что иНГЛТ-2 не оказывают отрицательного влияния на РААС в почках. Кроме того, снижение АД может быть связано со снижением массы тела, ремоделированием нефрона и снижением артериальной жесткости [88]. Эффекты трех иНГЛТ-2 – канаглифлозина, дапаглифлозина и эмпаглифлозина – на АД описаны в систематическом обзоре и метаанализе [89]. Данные препараты значительно снижали как систолическое АД (-4,0 мм рт. ст., 95% ДИ от -4,4 до -3,5), так и диастолическое АД (-1,6 мм рт. ст., 95% ДИ от -1,9 до -1,3) от исходного уровня. Кроме того, большинство клинических исследований показало, что иНГЛТ-2 значительно снижают АД без компенсаторного повышения частоты сердечных сокращений [90].

В целом снижение АД является положительным эффектом в отношении ГУ, поскольку АГ – один из факторов ее развития и поддержания.

## Побочные эффекты

Наиболее важными осложнениями терапии иНГЛТ-2 являются урогенитальные инфекции, которые могут иметь место у 30% женщин и в меньшей степени у мужчин [65]. Глобальный анализ безопасности всех иНГЛТ-2 показал повышенный риск генитальных инфекций (ОР 2,88, 95% ДИ 2,48–3,34) [91]. В целом риск развития урогенитальных инфекций в 2 раза выше у женщин, чем у мужчин. Чаще всего данные состояния протекают в легкой и умеренной формах и хорошо поддаются соответствующему лечению [92]. Преувеличение мужского пола среди пациентов с подагрой обуславливает прогнозируемо меньшую встречаемость данного осложнения.

Реже встречается симптоматическая гипотензия, обусловленная натриурезом и соответствующим умеренным снижением объема циркулирующей плазмы. В одной из работ выявлен более высокий риск развития гипотонии на фоне терапии иНГЛТ-2 в сравнении с другими сахароснижающими препаратами (ОР 2,68, 95% ДИ от 1,14 до 6,29) [50]. При подагре и ГУ данный эффект может иметь положительное значение ввиду уменьшения внутриклубочковой гипертензии, почечного повреждения и снижения уровня МК, тем более что подагра и ГУ часто ассоциируются с повышением АД.

Кроме того, известно, что иНГЛТ-2 снижают количество глюкозы, доступной для утилизации энергии. Следовательно, в случае повышения потребности в ней углеводный обмен при ингибировании НГЛТ-2 может не обеспечить достаточного резерва, что приведет к активации кетогенного метаболического пути [93]. Следует отметить, что большинство зарегистрированных случаев зугликемического кетоацидоза, связанных с приемом иНГЛТ-2, имели место у пациентов с СД 1 и редко наблюдались у пациентов с СД 2 [94]. Одной из причин развития данного состояния является изменение соотношения инсулина и глюкагона [93]. Недавние исследования показали, что ингибирование НГЛТ-2 дапаглифлозином вызывает повышение секреции глюкагона в  $\alpha$ -клетках поджелудочной железы [95]. Относительная инсулинопения проявляется в виде кетонурии, а высокий уровень глюкагона ассоциирован с тошнотой, которая может усугубить потерю аппетита [96]. Возникновение зугликемического кетоацидоза связано в первую очередь с таким клиническим состоянием, как послеоперационный период при полостных операциях, которое сопровождается уменьшением потребления калорий/углеводов и повышенной концентрацией контринсулярных гормонов [94]. Таким образом, зугликемический диабетический кетоацидоз при использовании иНГЛТ-2 может рассматриваться как прогнозируемая и предотвратимая проблема [97]. Согласно результатам исследований монотерапия иНГЛТ-2 не способствовала гипогликемии, хотя риск ее развития незначительно повышался в сочетании с другими гипогликемическими препаратами [98].

Отмечено, что иНГЛТ-2 могут изменять гомеостаз кальция и фосфата с развитием вторичного гиперпаратиреоза, вызванного повышенной реабсорбцией фосфата, тем самым потенциально влияя на костную массу и риск переломов [99]. Однако результаты РКИ с дапаглифлозином и эмпаглифлозином выглядят в целом обнадеживающими. Так, дапаглифлозин не оказывал влияния на маркеры формирования и резорбции кости или показатели денситометрии у пациентов в

возрасте после 50 лет [100] в среднем через 102 нед терапии [101]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME частота переломов костей в течение 3 лет наблюдения схожа с плацебо (переломы у 3,9% пациентов) при применении как эмпаглифлозина 10 мг/сут (переломы у 3,9% пациентов), так и эмпаглифлозина 25 мг/сут (переломы у 3,7% пациентов) [102]. Схожие результаты получены у пациентов со сниженной СКФ (ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [5,3% с плацебо и 4,7% с объединенными дозами эмпаглифлозина]) [103]. Увеличение частоты переломов также может быть обусловлено падениями вследствие снижения АД.

В ранних клинических исследованиях с дапаглифлозином отмечена высокая встречаемость рака молочной железы у женщин и рака мочевого пузыря [49], однако совокупность данных на сегодняшний день не позволяет проследить причинно-следственную связь между дапаглифлозином и злокачественными новообразованиями мочевого пузыря [104]. Следует отметить, что вероятность развития некоторых видов злокачественных заболеваний (лейкемии, неходжкинских лимфом, рака эндометрия, шейки матки) обсуждается и для уратснижающих препаратов, в частности для аллопуринола, препарата 1-й линии терапии подагры [105]. Повышенный риск развития рака мочевого пузыря или молочной железы не отмечен ни для канаглифлозина, ни для эмпаглифлозина [106]. Таким образом, в целом имеющиеся данные обнадеживают в отношении риска злокачественных новообразований при использовании иНГЛТ-2 [91].

Наблюдается обеспокоенность и в отношении повышенного риска ампутации нижних конечностей (в основном затрагивающей пальцы) в 1,8 раза на фоне приема иНГЛТ-2, как отмечено у пациентов, принимающих канаглифлозин [107]. Однако случаи ампутации нижних конечностей имели место как в группах с канаглифлозином, так и в группе плацебо. Недавнее исследование более 700 тыс. пациентов в США, в том числе 250 тыс. получающих иНГЛТ-2 с СД, показало, что данная проблема преувеличена [108].

## Заключение

На сегодняшний день иНГЛТ-2 являются группой эффективных сахароснижающих препаратов, обладающих положительными кардиоваскулярными и метаболическими эффектами. Снижение уровня МК может способствовать нефропротективному эффекту, а также, возможно, снижать риск возникновения подагры и улучшать ее течение. К сожалению, на сегодняшний день недостаточно работ о влиянии глифлозинов на течение данного заболевания. Положительное влияние иНГЛТ-2 может носить комплексный характер и, вероятно, обусловлено не только прямым снижением уровня МК за счет изменения работы почечных транспортеров, но также посредством уменьшения АД, снижения массы тела, замедления прогрессирования хронического почечного повреждения и сокращения выработки провоспалительных цитокинов. Таким образом, эффективность данных препаратов в условиях коморбидности СД 2 и подагры требует проведения дополнительных исследований. Учитывая тот факт, что на сегодняшний день на фармацевтическом рынке РФ зарегистрировано лишь два уратснижающих лекарственных препарата (аллопуринол и фебуксостат) и не зарегистрированы препараты, увеличивающие выведение МК в почках (урикозурики), терапия СД 2 с помощью иНГЛТ-2 у пациентов с подагрой может отчасти компенсировать данный дефицит.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(1):5-7 [Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout – is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(1):5-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1374
2. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
3. Shiozawa A, Szabo SM, Bolzani A, et al. Serum Uric Acid and the Risk of Incident and Recurrent Gout: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2017;44(3):388-96. doi: 10.3899/jrheum.160452
4. Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheumatism*. 1972;15(2):189-92. doi: 10.1002/art.1780150209
5. Cicero AFG, Fogacci F, Giovannini M, et al. Serum uric acid predicts incident metabolic syndrome in the elderly in an analysis of the Brisighella Heart Study. *Sci Reports*. 2018;8(1). doi: 10.1038/s41598-018-29955-w
6. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(2):186-91. doi: 10.1097/bor.000000000000028
7. Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Int Med*. 1992;231(1):25-30. doi: 10.1111/j.1365-2796.1992.tb00494.x
8. Abbasian M, Ebrahimi H, Delvarianzadeh M, et al. Association between serum uric acid (SUA) levels and metabolic syndrome (MetS) components in personnel of Shahroud University of Medical Sciences. *Diabetes & Metabolic Syndrome. Clin Res Rev*. 2016;10(3):132-6. doi: 10.1016/j.dsx.2016.01.003
9. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Relation Between Serum Uric Acid and Risk of Cardiovascular Disease in Essential Hypertension. *Hypertension*. 2000;36(6):1072-8. doi: 10.1161/01.hyp.36.6.1072
10. Zuo T, Liu X, Jiang L, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Dis*. 2016;16(1):207. doi: 10.1186/s12872-016-0379-z71
11. White J, Sofat R, Hemani G, et al. Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabet Endocrinol*. 2016;4(4):327-36. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00386-1
12. Hyndman D, Liu S, Miner JN. Urate Handling in the Human Body. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:34. doi: 10.1007/s11926-016-0587-7
13. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(Issue 1). doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215315
14. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic non pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res*. 2012;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772
15. Елисеев М.С. Подагра. В кн.: Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 253-64 [Eliseev MS. Podagra. V kn.: Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. EL Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 253-64 (In Russ.)].
16. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Кудаева Ф.М. и др. Влияние метформина на течение подагры и инсулинорезистентность. *Клиническая медицина*. 2009;87(7):41-6 [Barskova VG, Eliseev MS, Kudaeva FM, et al. Effect of metformin on the clinical course of gout and insulin resistance. *Clinical medicine*. 2009;87(7):41-6 (In Russ.)].
17. Niu S-W, Chang K-T, Lin H-Y, et al. Decreased incidence of gout in diabetic patients using pioglitazone. *Rheumatology*. 2017;57(11):92-9. doi: 10.1093/rheumatology/kex363
18. Vallon V. The Mechanisms and Therapeutic Potential of SGLT2 Inhibitors in Diabetes Mellitus. *Ann Rev Med*. 2015;66(1):255-70. doi: 10.1146/annurev-med-051013-110046
19. Buchanan KD. Diabetes mellitus and gout. *Semin Arthritis Rheumatism*. 1972;2(2):157-63. doi: 10.1016/0049-0172(72)90007-8
20. Tung Y-C, Lee S-S, Tsai W-C, et al. Association Between Gout and Incident Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. *Am J Med*. 2016;129(11):1219.e17-1219.e25. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.06.041
21. Collier A, Stirling A, Cameron L, et al. Gout and diabetes: a common combination. *Postgrad Med J*. 2016;92(1089):372-8. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133691
22. Bhole V, Choi JWJ, Woo Kim S, et al. Serum Uric Acid Levels and the Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Study. *Am J Med*. 2010;123(10):957-61. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.03.027
23. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007;57(1):109-15. doi: 10.1002/art.22466
24. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Нарушения углеводного обмена при подагре: частота выявления и клинические особенности. *Терапевтический архив*. 2010;82(5):50-4 [Eliseev MS, Barskova VG. Carbohydrate metabolic disturbances in gout: Detection rate and clinical features. *Therapeutic Archive*. 2010;82(5):50-4 (In Russ.)].
25. Liu J, Tao L, Zhao Z, et al. Two-Year Changes in Hyperuricemia and Risk of Diabetes: A Five-Year Prospective Cohort Study. *J Diabet Res*. 2018;2018:1-7. doi: 10.1155/2018/6905720
26. Choi BG, Kim DJ, Baek MJ, et al. Hyperuricemia and development of type 2 diabetes mellitus in Asian population. *Clin Exper Pharmacol Physiol*. 2018;45(6):499-506. doi: 10.1111/1440-1681.12911
27. Shani M, Vinker S, Dinour D, et al. High Normal Uric Acid Levels Are Associated with an Increased Risk of Diabetes in Lean, Normoglycemic Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(10):3772-8. doi: 10.1210/jc.2016-2107
28. Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrology*. 2014;15(1). doi: 10.1186/1471-2369-15-122
29. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, et al. Serum Uric Acid and Risk of CKD in Type 2 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(11):1921-9. doi: 10.2215/cjn.03140315
30. Ito H, Abe M, Mifune M, et al. Hyperuricemia Is Independently Associated with Coronary Heart Disease and Renal Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Sesti G, editor. *PLoS ONE*. 2011;6(11):e27817. doi: 10.1371/journal.pone.0027817
31. Choi Y-J, Yoon Y, Lee K-Y, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J*. 2014;28(7):3197-204. doi: 10.1096/fj.13-247148
32. Fabbri E, Serafini M, Colic Baric I, et al. Effect of Plasma Uric Acid on Antioxidant Capacity, Oxidative Stress, and Insulin Sensitivity in Obese Subjects. *Diabetes*. 2013;63(3):976-81. doi: 10.2337/db13-1396
33. Glantzounis G, Tsimoyiannis E, Kappas A, Galaris D. Uric Acid and Oxidative Stress. *Curr Pharm Design*. 2005;11(32):4145-51. doi: 10.2174/138161205774913255
34. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, et al. Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases. *Hypertension*. 2017;69(6):1036-44. doi: 10.1161/hypertensionaha.116.08998
35. Fonseca VA. Defining and Characterizing the Progression of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl. 2):S151-S156. doi: 10.2337/dc09-s301
36. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):210-6. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835d951e
37. Dessein PH. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(7):539-43. doi: 10.1136/ard.59.7.539
38. Bruderer SG, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Poorly controlled type 2 diabetes mellitus is associated with a decreased risk of incident gout: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2014;74(9):1651-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205337

39. Lin S-D, Tsai D-H, Hsu S-R. Association between serum uric acid level and components of the metabolic syndrome. *J Chin Med Assoc.* 2006;69(11):512-6. doi: 10.1016/s1726-4901(09)70320-x
40. Rodríguez G, Soriano LC, Choi HK. Impact of diabetes against the future risk of developing gout. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2090-4. doi: 10.1136/ard.2010.130013
41. Chen W, Liu X, Ye S. Effects of metformin on blood and urine pro-inflammatory mediators in patients with type 2 diabetes. *J Inflamm (Lond).* 2016;13:34. doi: 10.1186/s12950-016-0142-3
42. Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, et al. Effects of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than sub-cutaneous fat obesity. *Metabolism.* 1998;47:929-33. doi: 10.1016/S0026-0495(98)90346-8
43. Chung YH, Kim DH, Lee WW. Monosodium urate crystal-induced pro-interleukin-1 $\beta$  production is post-transcriptionally regulated via the p38 signaling pathway in human monocytes. *Sci Reports.* 2016;6(1). doi: 10.1038/srep34533
44. Vazirpanah N, Ottria A, van der Linden M, et al. mTOR inhibition by metformin impacts monosodium urate crystal-induced inflammation and cell death in gout: a prelude to a new add-on therapy? *Ann Rheum Dis.* 2019;78(5):663-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214656
45. Мадьянов И.В., Балаболкин М.И., Марков Д.С., Маркова Т.Н. Основные причины гиперурикемии при сахарном диабете. *Терапевтический архив.* 2000;72(2):55-8 [Madianov IV, Balabolkin MI, Markov DS, Markova TN. Main causes of hyperuricemia in diabetes mellitus. *Therapeutic Archive.* 2000;72(2):55-8 (In Russ.)].
46. Feig DI. Uric Acid and Hypertension. *Semin Nephrol.* 2011;31(5):441-6. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.08.008
47. Washburn WN, Poucher SM. Differentiating sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in development for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Invest Drugs.* 2013;22(4):463-86. doi: 10.1517/13543784.2013.774372
48. Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: A review of the clinical evidence. *Diabet Metab.* 2014;40(6):S4-S11. doi: 10.1016/s1262-3636(14)72689-8
49. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):262. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007
50. Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocrine Dis.* 2013;13(1). doi: 10.1186/1472-6823-13-58
51. Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabet Obes Metab.* 2009;11(2):79-88. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00982.x
52. Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabet Ther.* 2014;5(2):355-66. doi: 10.1007/s13300-014-0089-4
53. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. *Сахарный диабет.* 2019;22(1S1):1-144 [Dedov II, Shestakova, MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. 9th edition. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(1S1):1-144 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM221S1
54. List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-Glucose Cotransport Inhibition With Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2008;32(4):650-7. doi: 10.2337/dc08-1863
55. Roden M, Merker L, Christiansen AV, et al. Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a double-blind extension of a Phase III randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14(1). doi: 10.1186/s12933-015-0314-0
56. Davies MJ, Trujillo A, Vijapurkar U, et al. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Obes Metab.* 2015;17(4):426-9. doi: 10.1111/dom.12439
57. Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Obes Metab.* 2017;20(2):458-62. doi: 10.1111/dom.13101
58. Xin Y, Guo Y, Li Y, et al. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *Saudi J Biol Sci.* 2019;26(2):421-6. doi: 10.1016/j.sjbs.2018.11.013
59. Li J, Badve SV, Zhou Z, et al. The effects of canagliflozin on gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the CANVAS Program. *Lancet Rheum.* 2019;1(4):e220-e228. doi: 10.1016/s2665-9913(19)30078-5
60. Chao EC. SGLT-2 Inhibitors: A New Mechanism for Glycemic Control. *Clin Diabet.* 2014;32(1):4-11. doi: 10.2337/diaclin.32.1.4
61. Poudel R. Renal glucose handling in diabetes and sodium glucose co-transporter 2 inhibition. *Ind J Endocrin Metab.* 2013;17(4):588. doi: 10.4103/2230-8210.113725
62. McGill JB. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: a Bench to Bedside Review. *Diabet Ther.* 2014;5(1):43-63. doi: 10.1007/s13300-014-0063-1
63. Doblado M, Moley KH. Facilitative glucose transporter 9, a unique hexose and urate transporter. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2009;297(4):E831-E835. doi: 10.1152/ajpendo.00296.2009
64. Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, et al. SLC2A9 Is a High-Capacity Urate Transporter in Humans. Hattersley A, editor. *PLoS Med.* 2008;5(10):e197. doi: 10.1371/journal.pmed.0050197
65. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos.* 2014;35(7):391-404. doi: 10.1002/bdd.1909
66. Li S, Sanna S, Maschio A, et al. The GLUT9 Gene Is Associated with Serum Uric Acid Levels in Sardinia and Chianti Cohorts. *PLoS Genet.* 2007;3(11):e194. doi: 10.1371/journal.pgen.0030194
67. Satirapoj B, Adler SG. Comprehensive approach to diabetic nephropathy. *Kidney Res Clin Pract.* 2014;33:121-31. doi: 10.1016/j.krcp.2014.08.001
68. Maeda S, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Sodium-glucose cotransporter 2-mediated oxidative stress augments advanced glycation end products-induced tubular cell apoptosis. *Diabet Metab Res Rev.* 2013;29(5):406-12. doi: 10.1002/dmrr.2407
69. Kawanami D, Matoba K, Takeda Y, et al. SGLT2 Inhibitors as a Therapeutic Option for Diabetic Nephropathy. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5):1083. doi: 10.3390/ijms18051083
70. 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. *Hormone Metab Res.* 2015;47(09):686-92. doi: 10.1055/s-0034-1395609
71. Dekkers CJ, Petrykiv S, Laverman GD, et al. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabet Obes Metab.* 2018;20(8):1988-93. doi: 10.1111/dom.13301
72. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, et al. Suppression of Oxidative Stress by-Hydroxybutyrate, an Endogenous Histone Deacetylase Inhibitor. *Science.* 2012;339(6116):211-4. doi: 10.1126/science.1227166
73. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. Remuzzi G, editor. *PLOS One.* 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
74. 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-F204. doi: 10.1152/ajprenal.00520.2013
75. Liao X, Wang X, Li H, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor Increases Circulating Zinc-A2-Glycoprotein Levels in Patients with Type 2 Diabetes. *Sci Reports.* 2016;6(1). doi: 10.1038/srep32887
76. Mancini SJ, Boyd D, Katwan OJ, et al. Canagliflozin inhibits interleukin-1 $\beta$ -stimulated cytokine and chemokine secretion in vascular endothelial cells by AMP-activated protein kinase-dependent and -independent mechanisms. *Sci Reports.* 2018;8(1). doi: 10.1038/s41598-018-23420-4
77. Maldonado-Cervantes MI, Galicia OG, Moreno-Jaime B, et al. Autocrine modulation of glucose transporter SGLT2 by IL-6 and TNF- $\alpha$  in LLC-PK1 cells. *J Physiol Biochem.* 2012;68(3):411-20. doi: 10.1007/s13105-012-0153-3
78. Scheen AJ, Van Gaal LF. Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. *Lancet Diabet Endocrinol.* 2014;2(11):911-22. doi: 10.1016/s2213-8587(14)70004-x
79. Barnett AH. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med.* 2013;125:92-100. doi: 10.3810/pgm.2013.09.2698



80. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes. *Ann Int Med.* 2013;159(4):262. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007
81. Liu X-Y, Zhang N, Chen R, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *J Diabet Complicat.* 2015;29(8):1295-303. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.07.011
82. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, et al. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1730-5. doi: 10.2337/dc15-0355
83. Ladwig K-H, Marten-Mittag B, Löwel H, et al. Influence of depressive mood on the association of CRP and obesity in 3205 middle aged healthy men. *Brain, Behav Immun.* 2003;17(4):268-75. doi: 10.1016/s0889-1591(03)00056-4
84. Bochud M, Marquant F, Marques-Vidal P-M, et al. Association between C-Reactive Protein and Adiposity in Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3969-77. doi: 10.1210/jc.2008-2428
85. Jung U, Choi M-S. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2014;15(4):6184-223. doi: 10.3390/ijms15046184
86. Yaribeygi H, Butler AE, Atkin SL, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: Possible molecular pathways. *J Cell Physiol.* 2018;234(1):223-30. doi: 10.1002/jcp.26851
87. Kuriyama S. Protection of the kidney with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms raised by the large-scaled randomized control trials. *Clin Exper Nephrol.* 2018;23(3):304-12. doi: 10.1007/s10157-018-1673-0
88. Maliha G, Townsend RR. SGLT2 inhibitors: their potential reduction in blood pressure. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(1):48-53. doi: 10.1016/j.jash.2014.11.001
89. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(4):262-75.e9. doi: 10.1016/j.jash.2014.01.007
90. Sano M, Chen S, Imazeki H, et al. Changes in heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus after treatment with luseogliflozin: Subanalysis of placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Diabet Invest.* 2018;9(3):638-41. doi: 10.1111/jdi.12726
91. Wu JHY, Foote C, Blomster J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabet Endocrinol.* 2016;4(5):411-9. doi: 10.1016/s2213-8587(16)00052-8
92. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, et al. Safety Profile of Dapagliflozin for Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Clinical Studies for Overall Safety and Rare Events. *Drug Safety.* 2014;37(10):815-29. doi: 10.1007/s40264-014-0213-4
93. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabet Complicat.* 2013;27:473-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.05.004
94. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1687-93. doi: 10.2337/dc15-0843
95. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nature Med.* 2015;21(5):512-7. doi: 10.1038/nm.3828
96. Kalra S, Gupta Y, Patil S. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the insulin: Glucagon ratio: Unexplored dimensions. *Ind J Endocrinol Metab.* 2015;19(3):426. doi: 10.4103/2230-8210.152793
97. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabet Care.* 2015;38(9):1638-42. doi: 10.2337/dc15-1380
98. Zhang M, Zhang L, Wu B, et al. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet/Metab Res Rev.* 2014;30(3):204-21. doi: 10.1002/dmrr.2479
99. Meier C, Schwartz AV, Egger A, Lecka-Czernik B. Effects of diabetes drugs on the skeleton. *Bone.* 2016;82:93-100. doi: 10.1016/j.bone.2015.04.026
100. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabet Obes Metab.* 2012;14(11):990-9. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01630.x
101. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, 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. *Diabet Obes Metab.* 2013;16(2):159-69. doi: 10.1111/dom.12189
102. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/nejmoa1504720
103. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med.* 2016;375(4):323-34. doi: 10.1056/nejmoa1515920
104. Ptaszynska A, Cohen SM, Messing EM, et al. Assessing Bladder Cancer Risk in Type 2 Diabetes Clinical Trials: the Dapagliflozin Drug Development Program as a "Case Study". *Diabet Ther.* 2015;6(3):357-75. doi: 10.1007/s13300-015-0128-9
105. Yang H-C, Nguyen PAA, Islam M, et al. Gout drugs use and risk of cancer: A case-control study. *Joint Bone Spine.* 2018;85(6):747-53. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.01.008
106. Lin H-W, Tseng C-H. A Review on the Relationship between SGLT2 Inhibitors and Cancer. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:1-6. doi: 10.1155/2014/719578
107. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med.* 2017;377(7):644-57. doi: 10.1056/nejmoa1611925
108. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabet Obes Metab.* 2018;20(3):479-87. doi: 10.1111/dom.13126

Поступила 07.02.2020