

# Нефропротективные свойства сахароснижающих препаратов

Е.В.Покровская<sup>✉</sup>, Н.П.Трубицына, Н.В.Зайцева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия  
✉pokrovskaya.93@mail.ru

## Аннотация

Диабетическая нефропатия – одно из микрососудистых осложнений сахарного диабета, которое является основной причиной развития терминальной стадии хронической болезни почек, требующей проведения заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация почки). Качество и продолжительность жизни пациентов на диализе очень низкие, а лечение требует большого количества материальных затрат, поэтому важное значение уделяется предупреждению развития и прогрессирования диабетической нефропатии. Первичная профилактика включает в себя поддержание целевого уровня гликемии и гликированного гемоглобина, артериального давления, липидного спектра, для вторичной профилактики помимо перечисленных показателей используются препараты из группы блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Также в течение последних лет появилось несколько классов новых сахароснижающих препаратов (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – иНГЛТ-2, агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа), влияющих не только на уровень гликемии и метаболические показатели, но и на функцию почек. В данном обзоре проанализированы результаты крупных международных рандомизированных исследований с оценкой нефропротективных свойств сахароснижающих препаратов из групп иНГЛТ-2, агонистов глюкагоноподобного пептида 1-го типа и ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа. В исследованиях препаратов группы иНГЛТ-2 можно говорить о класс-эффекте по снижению сердечно-сосудистых и почечных рисков и рекомендовать их применение при доказанных сердечно-сосудистых заболеваниях и хронической болезни почек. Говоря о группе препаратов инкретинового ряда, можно сделать вывод об их сердечно-сосудистой безопасности, а в некоторых исследованиях и положительном влиянии на функцию почек в виде снижения альбуминурии. Исходя из полученных данных возникает большой интерес к изучению прямого нефропротективного действия данных препаратов, который может иметь принципиальную роль в профилактике развития и прогрессирования диабетической нефропатии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, диабетическая нефропатия, нефропротекция, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, инкретины, агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа.

**Для цитирования:** 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

## Review

# Nephroprotective properties of glucose-lowering drugs

Elena V. Pokrovskaya<sup>✉</sup>, Natalia P. Trubitsyna, Natalia V. Zaytseva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia  
✉pokrovskaya.93@mail.ru

## Abstract

Diabetic nephropathy is one of microvascular complications of diabetes mellitus, which is the leading cause of end-stage renal disease, requiring renal replacement therapy (dialysis, kidney transplantation). The quality and life expectancy of patients on dialysis is very low, and treatment requires significant material costs, therefore, a high priority is accorded to the prevention of the development and the progression of diabetic nephropathy. Primary prophylaxis is aimed at maintaining the target level of glycemia and glycosylated hemoglobin, blood pressure, lipid spectrum, for the secondary prevention, in addition to the above-mentioned indicators, drugs from RAAS blockers group are used. Also, in recent years, several classes of new glucose-lowering drugs (iSGLT-2, aGLP-1, iDPP-4) have appeared, affecting not only glycemia and metabolic parameters, but also renal function.

In this review, we analyzed the results of large-scale international randomized trials designed to assess the nephroprotective properties of glucose-lowering drugs from the iSGLT-2, aGLP-1 and iDPP-4 groups. In studies with iSGLT-2 group, it is possible to speak of a class effect on the reduction of cardiovascular and renal risks and recommend their use for proven CVD and CKD. In the group of incretin drugs, one may infer, that they are cardiovascular safe, and in some studies, a positive effect on renal function in the form of reduced AU has been shown. Based on the data obtained, there is great interest in the study of the direct nephroprotective effect of these drugs, which may have a fundamental role in preventing the development and the progression of diabetic nephropathy.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, diabetic nephropathy, nephroprotection, incretins, SGLT-2 inhibitors, GLP-1 agonists, DPP-4 inhibitors.

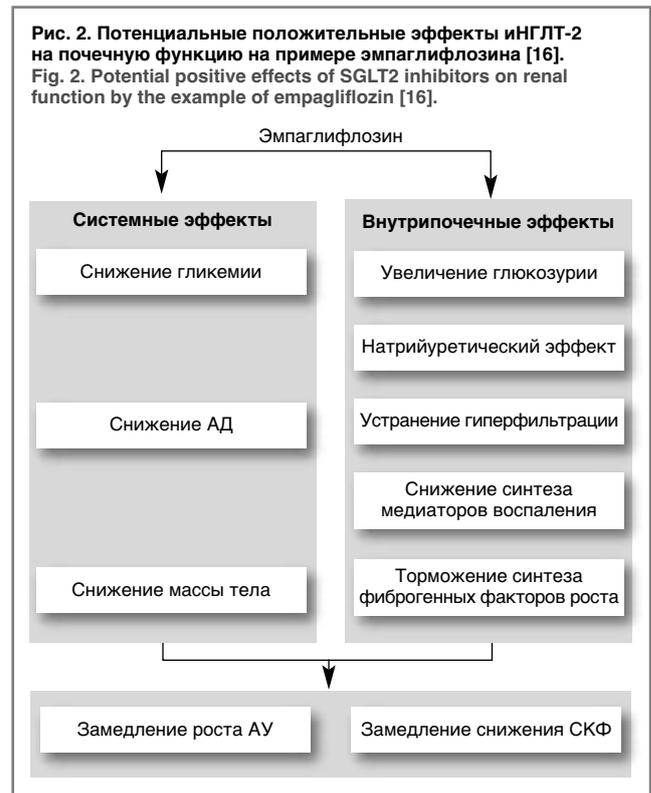
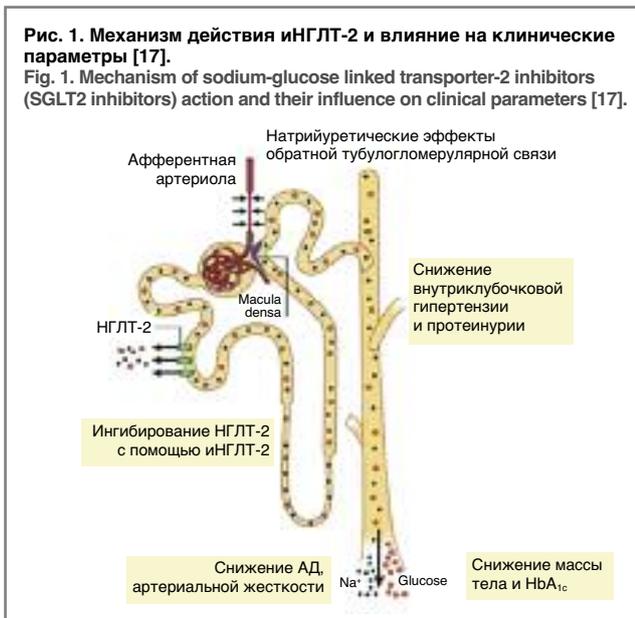
**For citation:** Pokrovskaya E.V., Trubitsyna N.P., Zaytseva N.V. Nephroprotective properties of glucose-lowering drugs. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 35–39. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190332

## Введение

Сахарный диабет (СД) – хроническое неинфекционное заболевание, темпы роста распространенности которого приобрели масштаб мировой эпидемии [1]. По оценкам экспертов, в 2017 г. во всем мире насчитывалось 451 млн человек (в возрасте 18–99 лет) с СД. Ожидается, что к 2045 г. эти показатели возрастут до 693 млн [2]. Диабетическая нефропатия (ДН) – одно из тяжелых хронических осложнений СД, повышающее инвалидизацию и смертность. ДН является основной причиной развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) в развитых странах и со временем затрагивает около 30% пациентов [3, 4]. По данным Федерального регистра СД, в России в 2016 г. частота регистрации ХБП составила 23% всех пациентов с СД 1-го типа и 6,9% при СД 2-го типа (СД 2) [5].

ХБП – понятие, принятое нефрологическим сообществом для определения поражения почек независимо от первичного диагноза, характеризующееся такими диагностическими критериями, как экскреция альбумина с мочой

(альбуминурия – АУ) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которые выступают в качестве маркеров повреждения почек. Для постановки диагноза ХБП требуется дважды подтвержденное снижение СКФ, сохраняющееся в течение как минимум 3 мес или дважды подтвержденное повышение соотношения альбумин/креатинин в течение 1 мес [5, 6]. Методы предупреждения прогрессирования ДН включают в себя общие мероприятия по изменению образа жизни, контроль гликемии и артериального давления (АД), блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, соблюдение низкохолестериновой диеты и поддержание нормального уровня мочевой кислоты [7, 8]. Несмотря на большие достижения в области контроля гликемии и АД, диабетическая болезнь почек признана независимым фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и эквивалентом ишемической болезни сердца по риску осложнений. Кроме того, в классификации кардиоренальных взаимоотношений выделен хронический нефрокардиальный синдром 4-го типа, отражающий иницирующую роль хро-



нической почечной патологии в снижении коронарной функции, развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и повышении риска серьезных кардиоваскулярных событий посредством общих гемодинамических, нейрогормональных и иммунобиохимических обратных связей [9].

Потенциально нефропротективные препараты, такие как антагонисты рецептора эндотелина и парикальцитол, на разных стадиях ХБП не доказали своей эффективности и безопасности. Поэтому основой фармакологического лечения ХБП остаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина 2-го типа [10]. Появление сахароснижающих препаратов с принципиально новыми механизмами действия, к которым относятся ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа (аГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, может позволить выработать оптимальную лечебную тактику для предупреждения возникновения и лечения ДН [10, 11].

В настоящее время иНГЛТ-2 представляют собой новую группу сахароснижающих препаратов, рекомендованных Американской диабетической ассоциацией (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциацией по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) как препараты 2-й линии после метформина для достижения целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) или при непереносимости метформина у пациентов с ХБП и/или хронической сердечной недостаточностью [12]. Почка играют значительную роль в гомеостазе глюкозы, их ключевое влияние заключается в реабсорбции отфильтрованной глюкозы в проксимальных почечных канальцах, где в сутки фильтруется около 180 г глюкозы [13]. Реабсорбция глюкозы из просвета почечного канальца обеспечивается с помощью белков-переносчиков семейства НГЛТ 1-го (SGLT1) и 2-го (SGLT2) типов, осуществляющих транспорт глюкозы, сопряженный с натрием внутрь клетки канальца. НГЛТ-2 представляет собой низкоаффинный транспортер с высокой пропускной способностью, с помощью которого около 90% глюкозы реабсорбируется в сегменте S1 проксимального почечного канальца (рис. 1). Оставшиеся 10% реабсорбируются через переносчик НГЛТ-1 с высокой аффинностью и низкой емкостью в сегменте S3 проксимального канальца, обуславливая отсутствие глюкозы или ее минимальное количество в моче здоровых людей [13, 14]. Аглюкозурия поддерживается до тех пор, пока не будет превышен почечный порог в 11 ммоль/л. Однако при СД 2 экспрессия транспортера

НГЛТ-2 повышается, почечный порог увеличивается, и глюкоза в моче отсутствует и при более высоком ее уровне в крови, таким образом транспорт НГЛТ-2 работает контрпродуктивно. Ингибирование НГЛТ-2 у таких пациентов приводит к снижению порога реабсорбции глюкозы в моче и как следствие – к коррекции гипергликемии [14].

Кроме того, в настоящее время активно обсуждаются потенциальные прямые почечные эффекты медикаментозного ингибирования НГЛТ-2 (рис. 2). К ним относят уменьшение гиперfiltrации и снижение активности локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: предполагается, что снижение доставки натрия к области macula densa приводит к подавлению тубулогломерулярной обратной связи, что, в свою очередь, способствует афферентной вазодилатации, усилению почечного кровотока и гиперfiltrации, которая является потенциальным фактором риска развития ДН. Ингибиторы НГЛТ-2 снижают реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах, вызывая посредством тубулогломерулярной обратной связи вазоконстрикцию афферентных артериол и уменьшение гиперfiltrации. Клинически это проявляется в снижении СКФ примерно на 4–6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, которое полностью обратимо и в большинстве случаев интерпретируется как признак эффективности. Следует учитывать, что у больных со значительным снижением почечной функции более высокий риск развития нежелательных эффектов (повышения концентраций креатинина, фосфора, паратиреоидного гормона, гиповолемии и артериальной гипотензии) [3, 14, 15]. В качестве еще одного положительного эффекта рассматривается уменьшение тубулотоксичности глюкозы и тубулярной гиперfiltrации (вследствие снижения образования конечных продуктов гликирования и активных форм кислорода) [14].

Кардио- и нефропротективные эффекты ингибирования НГЛТ-2 продемонстрированы в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (см. таблицу).

Исследование EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients), включавшее 7020 пациентов с СД 2 и установленными ССЗ, целью которого стало изучение сердечно-

Почечные исходы клинических исследований ИНГЛТ-2 [19, 24] Renal outcomes in SGLT2 inhibitors clinical studies [19, 24]			
Исследование	Препарат	Критерии включения	Почечные исходы
EMPA-REG OUTCOME	Эмпаглифлозин	СД 2, СКФ $\geq$ 30, высокий ССР	44% снижение удвоения креатинина (1,5% против 2,6%) 38% снижение прогрессирования соотношения альбумин/креатинин >300 (11,2 против 16,2) 55% снижение начала ЗПТ (0,3% против 0,6%) Замедление снижения СКФ (годовое снижение на 0,10 $\pm$ 0,11 против 1,67 $\pm$ 0,13; $p$ <0,001)
CREDESCENCE	Канаглифлозин	СД 2, HbA <sub>1c</sub> (6,5, 12%), высокий ССР, соотношение альбумин/креатинин (300, 5000), СКФ (30, 90)	Результаты ожидаются в июне 2019 г. Оцениваемые исходы: время до наступления комбинированной конечной почечной точки (снижение СКФ, удвоение креатинина, смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин)
CANVAS, CANVAS-R	Канаглифлозин	СД 2, HbA <sub>1c</sub> (7, 10,5%). Высокий ССР, средний показатель соотношения альбумин/креатинин 12,3, средняя СКФ 76,5	Снижение прогрессирования АУ (ОР 0,73; 95% ДИ 0,67–0,79) Комбинированная конечная точка (снижение СКФ $\geq$ 40%, начало ЗПТ, смерть от почечных причин; ОР 0,60; 95% ДИ от 0,47 до 0,77)
DECLARE-TIMI-58	Дапаглифлозин	СД 2, высокий ССР	Комбинированная конечная почечная точка (снижение СКФ $\geq$ 40% до <60, достижение терминальной почечной недостаточности, смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин; 4,3% против 5,6%, ОР 0,76; 95% ДИ от 0,67 до 0,87)

Примечание. ССР – сердечно-сосудистый риск, ДИ – доверительный интервал.

сосудистой безопасности эмпаглифлозина и его влияния на первичную конечную точку (3-Р МАСЕ: смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт) и смерть от любой причины, показало, что их частота на фоне приема препарата ниже по сравнению с группой плацебо [16–18]. Результаты исследования вторичных почечных исходов представлены Американским обществом нефрологов в 2015 г. Лечение эмпаглифлозином значительно сокращало начало или прогрессирование микроальбуминурии (снижение риска на 39 и 38% соответственно). В группе приема эмпаглифлозина отмечено снижение частоты случаев удвоения уровня сывороточного креатинина на 46%, частоты начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) на 55% по сравнению с плацебо. Последующее наблюдение пациентов продемонстрировало долгосрочную стабилизацию почечной функции в группе приема эмпаглифлозина [3, 12, 17].

В исследовании CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), объединившем данные 2 исследований (CANVAS и CANVAS-R), в которых участвовали 10 142 человека с СД 2 и высоким риском ССЗ с целью оценки влияния канаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы, показано снижение 3-Р МАСЕ аналогично исследованию EMPA-REG OUTCOME [17]. Несмотря на то что на основании заранее определенного дизайна исследования почечные исходы не рассматривались, результаты показали положительные эффекты в снижении прогрессирования АУ (снижение на 27%) в группе приема канаглифлозина. Достижение комбинированной конечной почечной точки (снижение СКФ на 40%, потребность в ЗПТ или смерти от почечных причин) было снижено на 40% [18, 20, 21].

В 2018 г. в связи с достижением установленных конечных точек досрочно завершилось крупное международное проспективное рандомизированное исследование CREDESCENCE (Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) по оценке влияния канаглифлозина на время до наступления конечной почечной точки по сравнению с плацебо, включающее 4401 человека с СД 2 и установленной ХБП (соотношение альбумин/креатинин в моче 300–5000 мг при СКФ 30–90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), которые получали максимальную дозу блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [3, 22, 23]. Исследование предназначено для оценки влияния канаглифлозина на риск почечной недостаточности и сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 с уже установленной ХБП по сравнению с плацебо в допол-

нение к стандартному лечению, результаты исследования ожидаются в 2019 г. [19].

По результатам недавно завершившегося исследования DECLARE-TIMI-58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58) по влиянию дапаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы у разнородных групп пациентов (как с уже установленными ССЗ, так и с факторами риска) прием препарата не привел к достоверному снижению 3-Р МАСЕ по сравнению с плацебо, однако показал положительные результаты по снижению летальности от ССЗ и хронической сердечной недостаточности. При оценке почечных исходов выявлено значимое снижение прогрессирования нарушения функции почек при приеме препарата, что согласуется с ранее описанными исследованиями [24, 25].

В целом все описанные исследования демонстрируют значительное снижение АУ, которая является маркером наличия и прогрессирования ДН. При ингибировании ИНГЛТ-2 эффект проявляется практически сразу после начала лечения и сохраняется длительное время. Таким образом, полученные данные подтверждают нефропротективный класс-эффект и ИНГЛТ-2 [3].

аГПП-1 – класс сахароснижающих препаратов, представляющих собой аналоги человеческого ГПП-1, которые улучшают гликемический контроль с помощью многих механизмов, основные из которых усиление секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и подавление выработки глюкагона посредством стимуляции рецепторов ГПП-1, ответ на поступление в кишечник углеводов, замедление эвакуации пищи из желудка, уменьшение чувства голода [26]. Последние годы активно обсуждаются благоприятные плейотропные воздействия препаратов этой группы на сердечно-сосудистую систему и почки [27] (рис. 3).

Представитель этого класса препаратов лираглутид в исследовании LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), заключавшемся в оценке влияния препарата на 3-Р МАСЕ, показал уменьшение сердечно-сосудистых событий на 13%, смертности от всех причин на 15%, а смертности от ССЗ на 22%. Лираглутид стал первым из этого класса препаратов, доказавшим преимущества в снижении сердечно-сосудистых событий и смертности. В исследовании оценены почечные исходы в дополнение к сердечно-сосудистым конечным точкам. Комбинированный показатель частоты развития микрососудистых осложнений заболеваний почек и глаз был статистически значимо ниже в группе лираглутида

Рис. 3. Потенциальные механизмы агонистов рецепторов ГПП-1 [27].  
Fig. 3. Potential mechanisms of GLP-1 receptor agonists action [27].



Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

(отношение риска – ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,73 до 0,97;  $p=0,02$ ). Причем такое снижение в основном обусловлено более низкой частотой развития нефропатии в группе лираглутида по сравнению с группой плацебо (1,5 и 1,9 случая на 100 человеко-лет наблюдения соответственно; ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,67 до 0,92;  $p=0,003$ ). Частота развития ретинопатии была статистически незначимо ниже в группе лираглутида по сравнению с группой плацебо (0,6 и 0,5 случая на 100 человеко-лет; ОР 1,15 при 95% ДИ от 0,87 до 1,52;  $p=0,33$ ) [18, 28, 29]. В исследовании SUSTAIN-6 (Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes) у пациентов, получавших семаглутид, риск первичного комбинированного исхода смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта был на 26% ниже, чем у пациентов, получавших плацебо. Так же как и в LEADER, был более низкий риск возникновения или ухудшения нефропатии преимущественно за счет макроальбуминурии, но более высокий риск осложнений диабетической ретинопатии, чем у пациентов в группе плацебо [29].

В исследовании HARMONY (Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease) с дизайном, сходным с предыдущими исследованиями, были включены почти 9500 пациентов, получающих альбиглутид или плацебо в течение 1,6 года. В группе приема препарата наблюдалось снижение риска 3-Р MACE на 22%. Особый интерес представляла оценка некоторых параметров, таких как медуллярный рак щитовидной железы, рак поджелудочной железы и гематологические злокачественные новообразования, панкреатит, тяжелая гипогликемия, реакции в месте инъекции, иммунологические реакции, диабетическая ретинопатия, ухудшение почечной функции и смерть от любой причины, которые не показали статистически значимой разницы между группами [30, 31].

В более раннем исследовании ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) применение агПП-1 ликсенатида, представляющего собой препарат с меньшей продолжительностью действия, чем у лираглутида, но сходный с ним по структуре, не приводило к каким-либо преимуществам у больных СД и с недавно перенесенным острым коронарным синдромом. На данный момент неясно, является ли улучшение прогнозов ССЗ следствием класс-эффекта агПП-1 или это происходит только благодаря специфическим свойствам конкретных препаратов. Будущие результаты клинических испытаний, таких как REWIND (Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes) по эффектам дулаглутида и PIONEER

6 по эффектам семаглутида на первичные и вторичные конечные точки помогут ответить на этот вопрос [28, 30].

Препараты класса ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа, как и агПП-1, относятся к группе инкретинов, их механизм действия основан на блокировании фермента ДПП-4, который обеспечивает деградацию ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида. Исследования показали, что фермент ДПП-4 помимо ДПП-4 и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида имеет множество субстратов, один из них – фактор стромальных клеток-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ), широко экспрессирующийся в клетках дистальных канальцев, повышение активности которого приводило к повышенной натрийуретической активности [10, 32]. Ингибиторы ДПП-4 продемонстрировали эффективность в снижении уровня гликемии с низким риском гипогликемий во многих исследованиях. Помимо сахароснижающих свойств оценивались эффекты алоглиптина, линаглиптина и ситаглиптина на сердечно-сосудистую безопасность и функцию почек. По результатам исследований эти препараты показали свою безопасность в отношении ССЗ, а при оценке функции почек наблюдалось снижение АУ в течение 3–6 мес, тогда как СКФ оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения [6].

В исследовании CARMELINA (Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk) по долгосрочному влиянию линаглиптина на ССЗ, смертность и функцию почек у пациентов с СД и доказанной сердечно-сосудистой патологией и/или ХБП, несмотря на наблюдаемую сердечно-сосудистую безопасность по сравнению с группой плацебо, явных преимуществ выявлено не было, однако в группе приема препарата наблюдалось положительное влияние на снижение АУ на 14% [10, 33]. В настоящее время проводится исследование MARLINA-T2D (Linagliptin and its effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction), цель которого в оценке влияния линаглиптина на эффективность, безопасность и прогрессирование нефропатии у пациентов с СД 2 и подтвержденной ХБП. В исследование включены пациенты с микро- или макроальбуминурией, получающие лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина 2-го типа [10].

### Заключение

Таким образом, влияние новых классов сахароснижающих препаратов на функцию почек не вызывает сомнений.

В группе иНГЛТ-2 уже можно говорить о класс-эффекте по снижению сердечно-сосудистых и почечных рисков и рекомендовать их применение при доказанных ССЗ и ХБП. Проанализировав полученные результаты исследований по препаратам инкретинового ряда, можно сделать вывод об их сердечно-сосудистой безопасности, а в некоторых исследованиях и положительном влиянии на функцию почек в виде снижения АУ. О так называемом класс-эффекте можно будет судить после завершения ряда текущих исследований, так как большинство полученных результатов по почечной функции и клиническим почечным исходам скорее представляют собой данные по безопасности, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований с конечными точками, сосредоточенными на почечных аспектах.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017; 20 (1): 13–41. DOI: 10.14341/DM8664 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiologia sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: kliniko-statisticheskii otechet po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta. Sakharnyi diabet. 2017; 20 (1): 13–41. DOI: 10.14341/DM8664 (in Russian).]
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045/2018; 138: 271–81. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023
3. Fioretto P, Zambon A, Rossato M et al. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. Diabetes Care 2016; 39 (2): 165–71. DOI: 10.2337/dcS15-3006
4. Modafferi S, Ries M, Calabrese V et al. Clinical Trials on Diabetic Nephropathy: A Cross-Sectional Analysis. Diabetes Ther 2019; 10 (1): 229–43.
5. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.). Сахарный диабет. 2018; 21 (3): 160–9. DOI: 10.14341/DM9687 [Shamkhalova M.Sh., Vikulova O.K., Zhelezniakova A.V. et al. Epidemiologia khronicheskoi bolezni pochek v Rossiiskoi Federatsii po dannym Federal'nogo registra vzroslykh patsientov s sakharnym diabetom (2013–2016 gg.). Sakharnyi diabet. 2018; 21 (3): 160–9. DOI: 10.14341/DM9687 (in Russian).]
6. Prischl FC, Wanner C. Renal Outcomes of Antidiabetic Treatment Options for Type 2 Diabetes-A Proposed MARE Definition. Kidney Int Rep 2018; 3 (5): 1030–8. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.04.008
7. Górriz JL, Nieto J, Navarro-González JF et al. Nephroprotection by Hypoglycemic Agents: Do We Have Supporting Data? J Clin Med 2015; 4 (10): 1866–89. DOI: 10.3390/jcm4101866
8. Levin A, Stevens PE, Bilous RW et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter (Suppl.) 2013; 3 (1): 1–150. DOI: 10.1038/kisup.2012.73
9. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Прек-Мартынова И.Я. и др. Клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом. 2014. <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/pohki.pdf> [Shestakova M.V., Shamkhalova M.Sh., Iarek-Martynova I.A. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, skriningu, profilaktike i lecheniiu khronicheskoi bolezni pochek u bol'nykh sakharnym diabetom. 2014. <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/pohki.pdf> (in Russian).]
10. Penno G, Garofolo M, Del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in chronic kidney disease and potential for protection against diabetes-related renal injury. Nutrit, Metab Cardiovasc Dis 2016; 26 (5): 361–73. DOI: 10.1016/j.numecd.2016.01.001
11. Байрашева В.К., Бабенко А.Ю., Байрамов А.А. и др. Перспективы нефропротекции при сахарном диабете 2-го типа с использованием ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина. Мед. совет. 2017; 3: 8–16. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-3-8-16

- [Bairasheva V.K., Babenko A.Yu., Bairamov A.A. et al. Perspektivy nefroproteksii pri sakharnom diabete 2-go tipa s ispol'zovaniem ingibitora DPP-4 vildagliptina. Med. sovet. 2017; 3: 8–16. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-3-8-16 (in Russian).]
12. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018; 61 (12): 2461–98. DOI: 10.1007/s00125-018-4729-5
13. Moses RG, Colagiuri S, Pollock C. SGLT2 inhibitors: New medicines for addressing unmet needs in type 2 diabetes. Australas Med J 2014; 7 (10): 405–15. DOI: 10.4066/AMJ.2014.2181
14. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов. Клини. фармакология и терапия. 2016; 25 (2): 65–71. [Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. Glifloziny: osobennosti sakharnosnizhaiushchego deistviia i neglikemicheskie efekty novogo klassa preparatov. Klin. farmakologiya i terapiia. 2016; 25 (2): 65–71 (in Russian).]
15. Dekkers CCJ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. New Diabetes Therapies and Diabetic Kidney Disease Progression: the Role of SGLT-2 Inhibitors. Curr Diab Rep 2018; 18 (5): 27. DOI: 10.1007/s11892-018-0992-6
16. Корбут А.И., Климонтов В.В. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете. Сахарный диабет. 2017; 20 (1): 75–84. DOI: 10.14341/DM8005 [Korbut A.I., Klimontov V.V. Empagliflozin: novaia strategiya nefroproteksii pri sakharnom diabete. Sakharnyi diabet. 2017; 20 (1): 75–84. DOI: 10.14341/DM8005 (in Russian).]
17. Heerspink Hiddo JL, Kosiborod M, Inzucchi Silvio E et al. Kidney International. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. Kidney Int 2018; 94 (1): 26–39. DOI: 10.1016/j.kint.2017.12.027
18. Yehya A, Sadhu AR. New Therapeutic Strategies for Type 2 Diabetes. Methodist Debaque Cardiovasc J 2018; 14 (4): 281–8. DOI: 10.14797/mdcj-14-4-281
19. Alicic RZ, Johnson EJ, and Tuttle KR. SGLT2 Inhibition for the Prevention and Treatment of Diabetic Kidney Disease: A Review. J Kidney Dis 2017; 72 (2): 267–77. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.03.022
20. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). Circulation 2018; 137 (4): 323–34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038
21. Jakher H, Chang TI, Tan M, Mahaffey KW. Canagliflozin review – safety and efficacy profile in patients with T2DM. Diabetes Metab Syndr Obes 2019; 12: 209–15. DOI: 10.2147/DMSO.S184437
22. Herrington WG, Preiss D, Haynes R et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. Clin Kidney J 2018; 11 (6): 749–61. DOI: 10.1093/ckj/sfy090
23. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B et al. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDESCO) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. Am J Nephrol 2017; 46 (6): 462–72. DOI: 10.1159/000484633
24. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 380 (4): 347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
25. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019; 393: 31–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
26. Standl E, Schnell O, McGuire DK et al. Integration of recent evidence into management of patients with atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 diabetes. Lancet Diabet Endocrinol 2017; 5 (5): 391–402. DOI: 10.1016/s2213-8587(17)30033-5
27. Lim S, Kim KM, Nauck MA. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Events: Class Effects versus Individual Patterns. Trends Endocrinol Metab 2018; 29 (4): 238–48. DOI: 10.1016/j.tem.2018.01.011
28. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
29. Prischl FC, Wanner C. Renal Outcomes of Antidiabetic Treatment Options for Type 2 Diabetes-A Proposed MARE Definition. Kidney Int Rep 2018; 3 (5): 1030–8. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.04.008
30. Dey AK, Groenendyk J, Mehta NN, Gourgari E. The Effect of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 Agonists on Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. Clin Cardiol 2019; 42 (3): 406–12. DOI: 10.1002/clc.23152
31. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2018; 392 (10157): 1519–29. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)32261-x
32. Fioretto P, Frascati A. Role of incretin based therapies in the treatment of diabetic kidney disease. Diabetes Mellitus 2018; 21 (5): 395–8. DOI: 10.14341/DM9845
33. Schnell O, Standl E, Catrinou D et al. Report from the 1st Cardiovascular Outcome Trial (CVOT) Summit of the Diabetes & Cardiovascular Disease (D&CVD) EASD Study Group. Cardiovasc Diabetol 2016; 15: 33. DOI: 10.1186/s12933-016-0357-x

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Покровская Елена Владиславовна** – клинический ординатор, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: pokrovskaya.93@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5268-430X>

**Трубицына Наталья Петровна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: trubitsyna@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3838-8285>

**Зайцева Наталья Владиславовна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: nata.zaec@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9235-5594>

**Elena V. Pokrovskaya** – Clinical Resident, Endocrinology Research Centre. E-mail: pokrovskaya.93@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5268-430X>

**Natalia P. Trubitsyna** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: trubitsyna@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3838-8285>

**Natalia V. Zaytseva** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: nata.zaec@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9235-5594>

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019