

Почему применение ингибитора НГЛТ-2/НГЛТ-1 канаглифлозина может иметь дополнительные гликемические и негликемические преимущества у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа?

Т.Ю. Демидова, А.С. Кочина

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
t.y.demidova@gmail.com

Аннотация

В статье представлен обзор литературы на тему роли натрий-глюкозного котранспортера 1 типа (НГЛТ-1) в различных тканях здорового организма, а также в организме пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, хронической почечной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью, ожирением. Рассмотрены механизмы действия НГЛТ-1 на биохимическом уровне, приведены результаты клинических исследований ингибирования НГЛТ-1 на примере канаглифлозина – ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа с дополнительной активностью в отношении НГЛТ-1.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипергликемия, ожирение, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 1 типа, канаглифлозин.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Кочина А.С. Почему применение ингибитора НГЛТ-2/НГЛТ-1 канаглифлозина может иметь дополнительные гликемические и негликемические преимущества у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа? FOCUS Эндокринология. 2021; 3: 71–76. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0038

Why can the use of Canagliflozin, the SGLT1/SGLT2 inhibitor, have additional glyceamic and non-glyceamic benefits in patients with type 2 diabetes mellitus?

Tatiana Y. Demidova, Anna S. Kochina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
t.y.demidova@gmail.com

Abstract

The article presents a review on the role of type 1 sodium-glucose cotransporter (SGLT-1) in various tissues of a healthy body as well as in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, chronic renal failure, chronic cardiac failure and obesity. The biochemical mechanisms of SGLT-1 effect are considered, there are also given the results of different clinical trials with SGLT-1 inhibition using canagliflozin as SGLT-2 inhibitor with additive effect on SGLT-1 blocking.

Key words: diabetes mellitus, hyperglycemia, obesity, sodium-glucose cotransporter 2, canagliflozin.

For citation: Demidova T.Y., Kochina A.S. Why can the use of Canagliflozin, the SGLT1/SGLT2 inhibitor, have additional glyceamic and non-glyceamic benefits in patients with type 2 diabetes mellitus? FOCUS Endocrinology. 2021; 3: 71–76. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0038

Введение

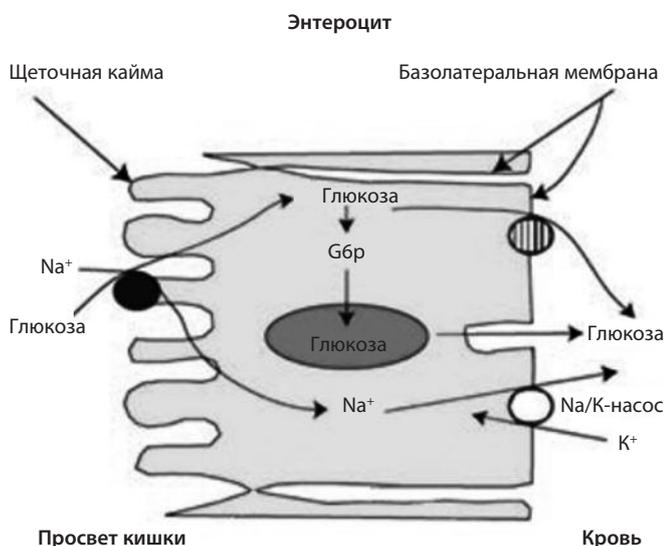
Перспективным классом сахароснижающих препаратов в настоящее время являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2). Их кардиопротективный и гипогликемический эффекты, безопасность и эффективность применения подтверждаются множеством клинических исследований, что позволяет успешно применять препараты этой группы в клинической практике. Наряду с препаратами, селективно ингибирующими НГЛТ-2, не менее перспективным классом являются комбинированные ингибиторы НГЛТ-2 и натрий-глюкозного котранспортера 1-го типа (НГЛТ-1). Сахароснижающий эффект ингибирования НГЛТ-2, реализуемый за счет снижения реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почки, потенцируется уменьшением всасывания глюкозы в тонкой кишке за счет ингибирования НГЛТ-1 в клетках эпителия.

Роль НГЛТ-1 в организме

Наиболее изученная функция НГЛТ-1 – активный транспорт глюкозы через мембрану щеточной каймы эпителия тонкой кишки. Молекулы НГЛТ-1 осуществляют транспорт двух ионов натрия и одной молекулы глюкозы через щеточную кайму мембраны энтероцита. За счет энергии переноса ионов натрия внутрь клетки по градиенту концентрации молекулы глюкозы накапливаются в энтероците. Натрий, попадающий в клетку, транспортируется за ее пределы натрий-калиевым насосом в базолатеральной мембране, тем самым создавая энергетический потенциал для накопления глюкозы в энтероците (рис. 1). Котранспорт натрия и глюкозы относится к вторично-активному, так как градиент ионов натрия создается благодаря работе натрий-калиевой АТ-Фазы или натрий-калиевого насоса. Иными словами, транспорт глюкозы регулируется на-

Рис. 1. Схема всасывания глюкозы из просвета тонкой кишки в кровь [1].

Fig. 1 A model for glucose absorption across the small intestine [1].



правлением и величиной градиента ионов натрия вокруг мембраны [1].

Котранспорт глюкозы и ионов натрия был впервые упомянут R. Crane в 1961 г., а затем подтвержден и подробно описан S. Schutz и P. Curran [2]. Фокус роли НГЛТ-1 в кишечнике долгое время был направлен исключительно на лечение мальабсорбции и диареи, учитывая способность глюкозы активировать всасывание натрия и воды в тонкой кишке [1]. В последние несколько лет активно изучаются свойства кишечного НГЛТ-1 с точки зрения влияния на всасывание углеводов и возможности воздействия на него с целью управления гликемией.

В соответствии с данными некоторых исследований, экспрессия НГЛТ-1 также происходит в ткани сердца. Так, например, S. Banerjee и соавт. доказали наличие НГЛТ-1 в сарколемме кардиомиоцитов как на модели животных, так и у человека [3].

По данным Z. Lubing, исследовавшего концентрации НГЛТ-1 и НГЛТ-2 в различных тканях человеческого организма, наиболее активная экспрессия НГЛТ-1 происходит в ткани тонкой кишки, а НГЛТ-2 – в почках. Экспрессия НГЛТ-2 распространена в большем количестве тканей и более активна, чем экспрессия НГЛТ-1. Тем не менее автор подчеркивает, что наличие НГЛТ-1 во многих других тканях еще может быть идентифицировано, а обнаруженная активная экспрессия НГЛТ-1 в сердечной ткани позволяет судить о значительной роли НГЛТ-1 в метаболизме кардиомиоцитов [4].

На сегодняшний день имеются данные о присутствии мРНК НГЛТ-1 в кишечнике, трахее, почках, сердце, мозге, яичках и предстательной железе [1].

НГЛТ-1 в кардиомиоцитах

Экспрессия НГЛТ-1 была обнаружена в кардиомиоцитах здоровых людей в исследовании A. Di Franco. Также было отмечено значительное увеличение экспрессии

НГЛТ-1 при ишемии или сердечной недостаточности. В аналогичных образцах ткани экспрессии НГЛТ-2 обнаружено не было, что позволяет исследователям сделать вывод о НГЛТ-1 как о мишени воздействия для кардиопротективных препаратов в отличие от НГЛТ-2 [5].

В исследовании H. Kondo была выявлена прямая зависимость уровня НГЛТ-1 от активности НАДФН-оксидазы в кардиомиоцитах человека. При этом было исключено влияние сердечной недостаточности, а также возраста, пола, стажа курения, наличия сахарного диабета (СД) или артериальной гипертензии на результаты исследования, что позволяет предположить наличие связи между повышением НГЛТ-1 и окислительным стрессом в сердечной ткани [6].

Исследование S. Banerjee на мышцах показало, что при СД 2-го типа или ишемии в сердечной ткани концентрация НГЛТ-1 повышалась. В этом же исследовании был измерен уровень НГЛТ-1 через 30 мин после введения инсулина и через 30 мин после введения лептина. В первом случае изменений уровня НГЛТ-1 отмечено не было, однако после введения лептина наблюдалось семикратное увеличение концентрации НГЛТ-1 в кардиомиоцитах мышечной ткани. Таким образом, авторами был сделан вывод о наличии НГЛТ-1 в сарколемме кардиомиоцитов и об участии НГЛТ-1 в транспорте глюкозы в кардиомиоциты в ответ на некоторые гормональные стимулы [3].

НГЛТ-1 при сахарном диабете

В исследовании J. Duerg было обнаружено, что у пациентов с СД 2-го типа по сравнению с контрольной группой в 3–4 раза были увеличены уровни НГЛТ-1 и GLUT-5 в щеточной кайме энтероцитов. Наряду с этим у пациентов с диабетом было отмечено двукратное увеличение активности ферментов, участвующих в экспрессии белка в щеточной кайме, а также трехкратное увеличение количества мРНК GLUT-5 и GLUT-2 в слизистой оболочке. В качестве вывода из исследования высказано предположение о том, что у пациентов с диабетом увеличена абсорбция глюкозы в кишечнике благодаря усилению синтеза белков-транспортёров глюкозы, а также некоторым структурным изменениям мембраны энтероцитов [7].

R. Lambert и соавт. показали, что транспорт натрия и глюкозы усилен в сердечной ткани у пациентов с СД 2-го типа. К полученному выводу авторы пришли, оценивая влияние СД на продукцию НГЛТ-1 в сердце человека с использованием вестерн-блоттинга. Было обнаружено, что уровень НГЛТ-1 в сердечной ткани повышен у пациентов с СД 2-го типа в сравнении с группой здоровых людей. Также примечательно, что в группе пациентов с СД 2-го типа уровень сердечного НГЛТ-1 у пациентов с ожирением повышен в сравнении с пациентами с нормальной массой тела. У пациентов с СД и почечной недостаточностью независимо от наличия ожирения также отмечалось повышение сердечного НГЛТ-1 [8].

Влияние ингибиторов НГЛТ-1 на функцию почек

В исследовании влияния канаглифлозина на функцию почек у пациентов, получающих метформин, были под-

тверждены ренопротективные свойства канаглифлозина [9]. В группе пациентов, получающих 300 мг канаглифлозина по сравнению с группами пациентов, получающих глимепирид и канаглифлозин в дозировке 100 мг, были существенно снижены темпы прогрессирования хронической почечной недостаточности как в группе пациентов с СД 2-го типа без альбуминурии, так и у тех, у кого альбумин-креатининовое соотношение изначально было больше 30 мг/г. У пациентов, получавших канаглифлозин в дозировке 100 мг и 300 мг, альбумин-креатининовое соотношение спустя 2 года от начала терапии оказалось соответственно на 31,7 и 49,3% ниже, чем у пациентов, получающих глимепирид, как в группе здоровых людей, так и у тех, у кого альбумин-креатининовое соотношение изначально было больше 30 мг/г. Исследователи делают вывод о том, что ренопротективный эффект канаглифлозина дозозависим, однако не связан с его сахароснижающим эффектом [10].

При изучении влияния канаглифлозина на пациентов с хронической почечной недостаточностью со скоростью клубочковой фильтрации от 30 до 50 мл/мин/1,73 м² и СД 2-го типа было выяснено, что прием канаглифлозина снижал показатели гликированного гемоглобина. Эффект сравнивался у групп, получающих плацебо, канаглифлозин в дозировках 100 и 300 мг, и оказался наиболее выраженным среди пациентов, получающих по 300 мг канаглифлозина (-0,33, -0,44 и -0,03% для групп, получающих 100 мг канаглифлозина, 300 мг канаглифлозина и плацебо соответственно) [11].

Была проведена оценка возможного влияния канаглифлозина на продукцию кишечной микрофлорой уремиических токсинов у мышей, были исследованы уровни паракрезил сульфата (ПКС), индоксил сульфата (ИС), триметиламин N-оксида (ТМАО), связанных с жизнедеятельностью кишечной микробиоты [12], а также симметричного диметиларгинина (СДМА), асимметричного диметиларгинина (АДМА) и гуанидиносукцината (ГС), плазменные уровни которых не зависят от состояния микробиоты кишечника [13]. В результате исследования было отмечено существенное снижение уровней ПКС и ИС у группы мышей с почечной недостаточностью, получающих канаглифлозин, в сравнении с группой с почечной недостаточностью. Уровень ТМАО у обеих групп с почечной недостаточностью превышал таковой у здоровых мышей, однако не отличался у группы, получающей канаглифлозин, от группы, не получающей лечения. Уровни не зависящих от состояния микробиоты кишечника уремиических токсинов (АДМА, СДМА, ГС) были ниже у мышей с почечной недостаточностью, получающих канаглифлозин, чем у группы с почечной недостаточностью без лечения. Авторы считают, что данные протективные эффекты канаглифлозина могут быть связаны с его ингибирующей активностью в отношении НГЛТ-1 кишечника [14].

Влияние ингибирования НГЛТ-1 на кишечную микробиоту

Также в исследовании Е. Mishima было оценено влияние канаглифлозина на короткоцепочечные жирные

кислоты (КЦЖК). Было исследовано содержимое слепой кишки на предмет наличия КЦЖК у тех же групп мышей. Канаглифлозин способствовал увеличению содержания КЦЖК (ацетата, бутирата и пропионата) у мышей с почечной недостаточностью. Аналогичным образом в этой группе наблюдалось повышение уровня лактата, который связан с жизнедеятельностью кишечной микробиоты [12]. Для исследования влияния ингибирующих НГЛТ-1 свойств канаглифлозина на мышей с почечной недостаточностью был измерен уровень остаточных углеводов в содержимом слепой кишки после пероральной нагрузки сахарозой. Через 5 ч после получения мышами сахарозы уровень остаточной глюкозы в слепой кишке в группе мышей, получивших 10 мг канаглифлозина, был существенно выше, чем в контрольной группе, что позволяет сделать вывод о том, что канаглифлозин способствует уменьшению всасывания углеводов в тонкой кишке [14].

Было проведено исследование влияния опосредованного канаглифлозином ингибирования НГЛТ-1 на кишечную микробиоту. В группах мышей с почечной недостаточностью было увеличено количество *Bacteroidetes* и *Bifidobacterium* и снижено количество *Firmicutes* и *Oscillospira*. Продемонстрировано, что канаглифлозин значительно изменял состав микробиоты при хронической болезни почек, возвращая ее по ряду показателей к таковому у здоровых животных [14].

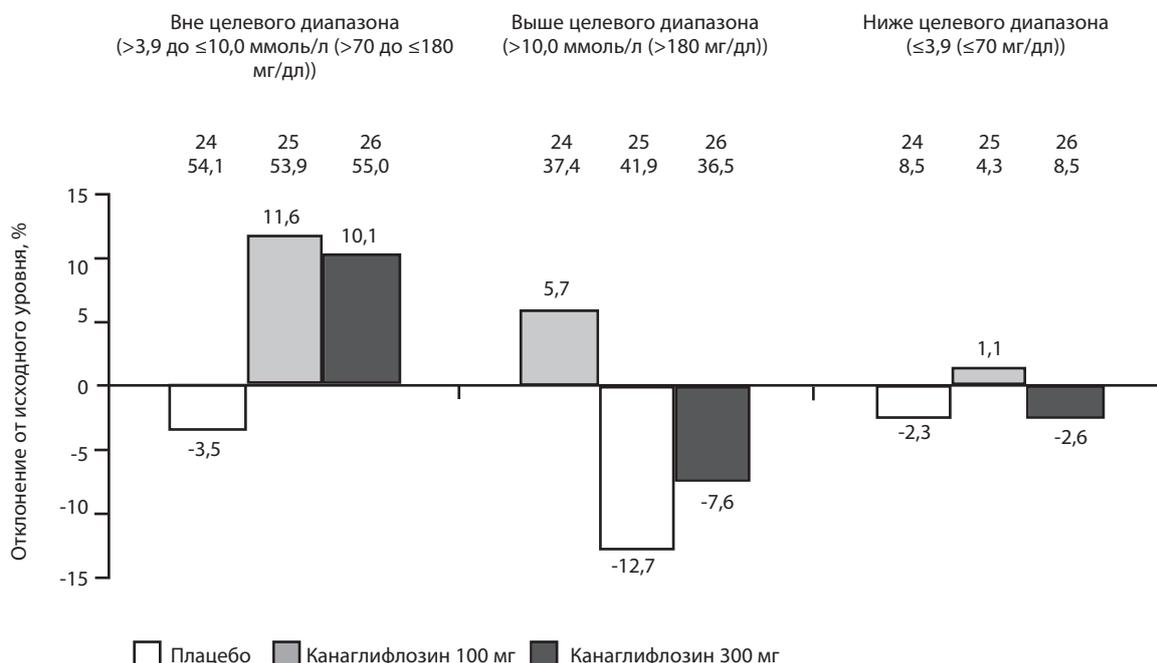
Канаглифлозин как ингибитор НГЛТ-2 с дополнительной блокирующей активностью в отношении и НГЛТ-1

В исследовании D. Polidori на людях, не имеющих метаболических расстройств, была продемонстрирована эффективность канаглифлозина в отношении терапии постпрандиальной гликемии. Препарат показал снижение всасывания глюкозы в тонкой кишке по сравнению с контрольной группой на 31% через 1 ч и на 20% через 2 ч после приема пищи, однако в интервале от 2 до 6 ч скорость всасывания глюкозы вновь повысилась таким образом, что за общий период 0–6 ч разница между всасыванием глюкозы в просвете тонкой кишки в двух группах составила всего 6%. Авторы делают вывод о снижении всасывания глюкозы из содержимого тонкой кишки в первые 2 ч после приема канаглифлозина, а также об отсутствии связи эффекта канаглифлозина и синдрома мальабсорбции [15].

Н. Roadboard и соавт. исследовали влияние канаглифлозина на пациентов с СД 1-го типа в качестве дополнения к инсулинотерапии. Данные, полученные благодаря непрерывному мониторингованию глюкозы, говорили о том, что значения гликемии пациентов, получающих канаглифлозин в дозировках 100 мг и 300 мг, дольше находились в целевом диапазоне (от 3,9 до 10 ммоль/л), чем у группы, получавшей плацебо (11,6, 10,1 и -3,5% соответственно), а время, когда значения гликемии превышали целевой диапазон, уменьшилось на 12,7 и 7,6% у пациентов, получавших канаглифлозин 300 мг и 100 мг соответственно, и увеличилось на 5,7% у получавших

Рис. 2. Изменения количества времени в процентах, проведенного в пределах, выше и ниже целевого диапазона гликемии по данным непрерывного мониторингирования глюкозы.

Fig. 2. Change from baseline in the percentage of time spent within, above, and below target as measured by CGM.

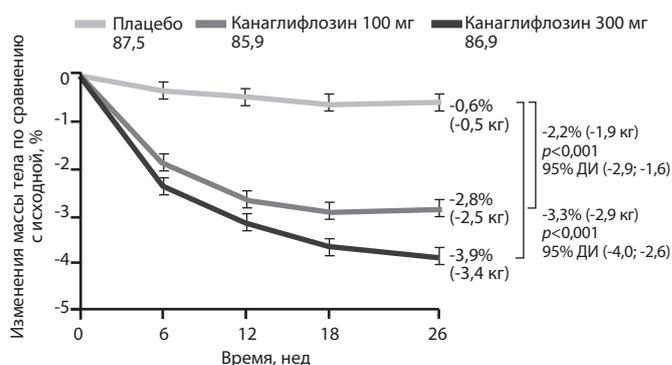


плацебо. Значения ниже целевого диапазона по сравнению с исходными наблюдались у получающих плацебо и 300 мг канаглифлозина соответственно на 2,3 и 2,6% реже, а в группе получающих 100 мг канаглифлозина – на 1,1% чаще (рис. 2). Также было отмечено повышение удовлетворенности пациентов качеством жизни (по результатам «Опросника удовлетворенности лечением при диабете»). Тем не менее авторы подчеркивают, что канаглифлозин по-прежнему не применяется для лечения пациентов с СД 1-го типа [16].

По результатам исследования T. Hira, изучавшего влияние канаглифлозина в различных дозировках на мышей с ожирением и СД 2-го типа, важная роль в регуляции веса у пациентов, получающих канаглифлозин, принадлежит потере калорий в процессе образования мочи и избыточной экскреции глюкозы при гипергликемических состояниях вследствие ингибирования НГЛТ-2 [17]. Однако в ходе исследования было выявлено повышение продукции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и снижение продукции глюкозозависимого инсулилотропного пептида (ГИП) вследствие приема канаглифлозина. Данные о том, что ГПП-1 участвует в регуляции пищевого поведения, а также о применении аналогов ГПП-1 с целью терапии ожирения позволяют сделать вывод о положительном эффекте канаглифлозина на снижение массы тела через усиление продукции ГПП-1 [18]. Напротив, ГИП может способствовать повышению массы тела за счет усиления всасывания жиров в просвете кишечника [19]. Таким образом, ингибирование НГЛТ-1 играет роль в профилактике или лечении ожирения путем регуляции секреции ГПП-1 и ГИП [17].

Рис. 3. Изменения массы тела у пациентов, принимающих канаглифлозин 100 мг, 300 мг и плацебо.

Fig. 3. Change in body weight in patients receiving canagliflozin 100 mg, 300 mg and placebo.

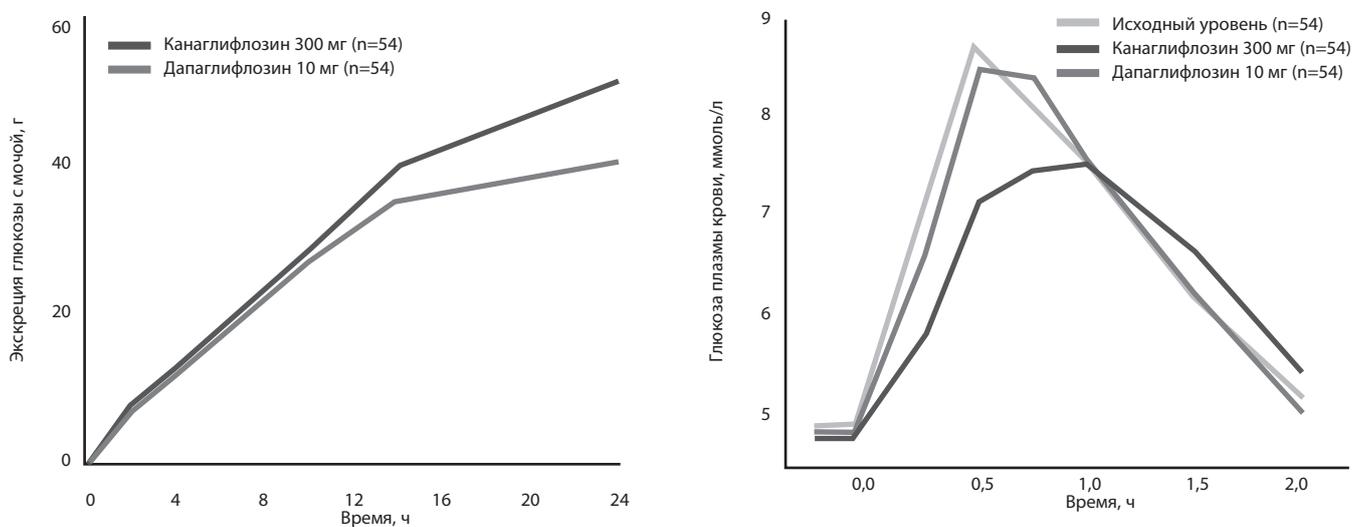


Дозозависимый эффект канаглифлозина

В исследовании влияния канаглифлозина в дозировках 100 и 300 мг на пациентов с СД 2-го типа, получавших препараты метформина и препараты сульфонилмочевины и не достигших удовлетворительного гликемического контроля, был обнаружен дозозависимый эффект препарата относительно улучшения показателей гликированного гемоглобина и снижения веса, что позволяет исследователям назвать канаглифлозин терапевтической опцией для таких пациентов. При оценке массы тела пациентов были получены следующие результаты: снижение на 2,2% (1,9 кг) и 3,3% (2,9 кг) зафиксировано в группах, получавших канаглифлозин 100 мг и 300 мг соответ-

Рис. 4. Влияние лечения канаглифлозином 300 мг и дапаглифлозином 10 мг в течение 4 дней на экскрецию глюкозы с мочой и глюкозу плазмы крови.

Fig. 4. Effects of 4 days of treatment with canagliflozin 300 mg versus dapagliflozin 10 mg on urinary glucose excretion and plasma glucose level.



ственно, в сравнении с группой плацебо (рис. 3). Также к 26-й неделе исследования средние показатели глюкозы плазмы натощак оказались на 2,0 и 2,4 ммоль/л меньше в группах пациентов, получавших канаглифлозин 100 мг и 300 мг соответственно в сравнении с группой получавших плацебо пациентов [20]. В исследовании канаглифлозина в дозировках 50, 100 и 300 мг был также подтвержден дозозависимый эффект, была отмечена хорошая переносимость препарата участниками исследования [21].

При оценке гипогликемических свойств канаглифлозина и дапаглифлозина в максимально разрешенных дозах (300 мг и 10 мг соответственно) на здоровых людях было обнаружено, что оба препарата одинаково эффективно подавляют активность НГЛТ-2, однако канаглифлозин способствовал более эффективному снижению постпрандиальной гликемии, а также экскреции глюкозы с мочой, чем дапаглифлозин (рис. 4). Вывод о том, что более эффективное снижение постпрандиальной гликемии при приеме канаглифлозина обусловлено его свойством ингибировать еще и НГЛТ-1, сделан на основании обнаружения большей концентрации канаглифлозина

по сравнению с дапаглифлозином в просвете кишечника в постпрандиальном периоде [22].

Заключение

Применение препаратов с ингибирующей активностью в отношении НГЛТ-1 может стать перспективным направлением в лечении СД 2-го типа. Имеющиеся на сегодняшний день данные о наличии НГЛТ-1 в стенке тонкой кишки и миокарде, а также об особенностях их функционирования при СД и ожирении позволяют рассматривать ингибиторы НГЛТ-1 как лекарственные препараты с кардиопротективным и сахароснижающим эффектами. Канаглифлозин является уникальным представителем группы ингибиторов НГЛТ-2, поскольку, помимо высокой ингибирующей активности в отношении НГЛТ-2, он также в определенной мере обладает свойствами блокатора НГЛТ-1, что может способствовать дополнительному снижению гликемии, массы тела, а также иметь аддитивный эффект в отношении кардио- и нефропротекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература / References

- Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007; 261(1): 32–43. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x
- Schultz SG, Curran PF. Coupled transport of sodium and organic solutes. *Physiol Rev* 1970; 50(4): 637–718. DOI: 10.1152/physrev.1970.50.4.637
- Banerjee SK, McGaffin KR, Pastor-Soler NM, Ahmad F. SGLT1 is a novel cardiac glucose transporter that is perturbed in disease states. *Cardiovasc Res* 2009; 84(1): 111–8. DOI: 10.1093/cvr/cvp190
- Zhou L, Cryan EV, D'Andrea MR et al. Human cardiomyocytes express high level of Na⁺/glucose cotransporter 1 (SGLT1). *J Cell Biochem* 2003; 90(2): 339–46. DOI: 10.1002/jcb.10631
- Di Franco A, Cantini G, Tani A et al. Sodium-dependent glucose transporters (SGLT) in human ischemic heart: A new potential pharmacological target. *Int J Cardiol* 2017; 243: 86–90. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.032. Epub 2017 May 9. PMID: 28526540.
- Kondo H, Akoumianakis I, Badi I et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: clinical implications. *Eur Heart J* 2021; ehab420. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab420
- Dyer J, Wood IS, Palejwala A et al. Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G241–8.
- Lambert R, Srodulski S, Peng X et al. Intracellular Na⁺ Concentration ([Na⁺]_i) Is Elevated in Diabetic Hearts Due to Enhanced Na⁺–Glucose Cotransport. *J Am Heart Assoc* 2015; 4(9): e002183. DOI: 10.1161/JAHA.115.002183
- Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 382(9896): 941–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60683-2

10. Heerspink HJ, Desai M, Jardine M et al. Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(1): 368–75. DOI: 10.1681/ASN.2016030278
11. Yale JF, Bakris G, Cariou B et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(5): 463–73. DOI: 10.1111/dom.12090
12. Lin CJ, Pan CF, Chuang CK et al. p-Cresyl sulfate is a valuable predictor of clinical outcomes in pre-ESRD patients. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 1–7. DOI: 10.1155/2014/526932
13. Mishima E, Fukuda S, Mukawa C et al. Evaluation of the impact of gut microbiota on uremic solute accumulation by a CE-TOFMS-based metabolomics approach. *Kidney Int* 2017; 92: 634–45. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.011
14. Mishima E, Fukuda S, Kanemitsu Y et al. Canagliflozin reduces plasma uremic toxins and alters the intestinal microbiota composition in a chronic kidney disease mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018; 315(4): F824–F833. DOI: 10.1152/ajprenal.00314.2017
15. Polidori D, Sha S, Mudaliar S et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013; 36(8): 2154–61. DOI: 10.2337/dc12-2391
16. Rodbard HW, Peters AL, Slee A et al. The Effect of Canagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, on Glycemic End Points Assessed by Continuous Glucose Monitoring and Patient-Reported Outcomes Among People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40(2): 171–80. DOI: 10.2337/dc16-1353
17. Hira T, Koga T, Sasaki K, Hara H. Canagliflozin potentiates GLP-1 secretion and lowers the peak of GIP secretion in rats fed a high-fat high-sucrose diet. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 492(2): 161–5. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.08.031
18. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3(3): 153–65. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.01.004
19. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002; 8(7): 738–42. DOI: 10.1038/nm727
20. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(4): 372–82. DOI: 10.1111/dom.12054
21. Devineni D, Vaccaro N, Polidori D et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a selective inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, in healthy participants. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015; 53(2): 129–38. DOI: 10.5414/CP202218
22. Sha S, Polidori D, Farrell K et al. Pharmacodynamic differences between canagliflozin and dapagliflozin: results of a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17(2): 188–97. DOI: 10.1111/dom.12418

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X

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

Кочина Анна Сергеевна – аспирант каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: anna_kochina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6826-5924

Anna S. Kochina – Postgraduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: anna_kochina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6826-5924

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.09.2021