

Роль почек в гомеостазе глюкозы

© А.М. Мкртумян¹, Т.Н. Маркова^{1,2}, Н.К. Мищенко^{1,2}

¹ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия; ²ГБУЗ Москвы «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

До недавнего времени основная функция почек в обеспечении гомеостаза глюкозы отводилась процессу деградации молекул инсулина. Однако результаты многочисленных исследований показали, что почки участвуют в обеспечении энергетических потребностей организма благодаря трем ключевым процессам: глюконеогенезу, утилизации молекул глюкозы и их реабсорбции. Особенностью глюконеогенеза, протекающего в почках, является его зависимость от времени, прошедшего после последнего приема пищи. Так, в постабсорбтивный период глюконеогенез, протекающий в корковом веществе почек, обеспечивает до 90% глюкозы, поступающей в кровеносное русло, а в постпрандиальный период — до 60%. Реабсорбция глюкозы из клубочкового фильтрата происходит в проксимальных извитых канальцах с помощью натрий-глюкозных котранспортеров, среди которых наибольшее значение имеют натрий-глюкозные ко-транспортеры 2-го типа (SGLT2). Известно, что клетки проксимальных извитых канальцев почек больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) содержат значительно большее количество SGLT2 белков, чем те же клетки здоровых лиц. Выяснение важной роли почек в гомеостазе глюкозы привело к изучению новых звеньев патогенеза СД2 и созданию перспективного подхода в его лечении — применению ингибиторов SGLT2.

Ключевые слова: почки, глюкоза, сахарный диабет 2-го типа, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

The role of the kidneys in glucose homeostasis

© А.М. Mkrtyumyan¹, T.N. Markova^{1,2}, N.K. Mishchenko^{1,2}

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; ²City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

Until recently, it was believed that degradation of insulin is the main function of the kidneys in maintaining glucose homeostasis. The results of numerous studies showed that the kidneys are involved in filling the energy needs of the body due to the following three key processes: gluconeogenesis, uptake and reabsorption of glucose molecules. The characteristic feature of gluconeogenesis that occurs in the kidneys lies in the fact that it depends on the time elapsed since the last meal. Thus, gluconeogenesis that occurs in the cortical substance of the kidneys provides up to 90% of the glucose entering the blood in the post-absorptive period and up to 60% in the postprandial period. Glucose reabsorption from the glomerular filtrate occurs in the proximal convoluted tubules assisted by sodium-glucose cotransporters, sodium-glucose cotransporters 2 (SGLT2) being the most important of them. It is known that the cells of the proximal convoluted tubules of the kidneys in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) contain significantly more SGLT2 proteins compared to those of healthy individuals. The discovery of the important role of the kidneys in glucose homeostasis led to investigation of the new links in DM2 pathogenesis and the development of a promising approach to its treatment using SGLT2 inhibitors.

Keywords: kidneys, glucose, type 2 diabetes mellitus, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor.

Поддержание гомеостаза глюкозы требует сложного взаимодействия ряда органов и систем организма: слаженной работы печени, поджелудочной железы, мышечной и жировой ткани, нейроэндокринной системы [1], что в физиологических условиях обеспечивает низкую вариабельность гликемии в течение суток [2]. Уровень глюкозы в крови у здорового человека колеблется от 3,0 ммоль/л после физических нагрузок [3] до 9,9 ммоль/л в период пищеварения [4].

Настоящий обзор обобщает результаты отечественных и зарубежных клинических и экспериментальных исследований, посвященных участию почек в поддержании гомеостаза глюкозы в организме человека и имеющихся в базах данных www.elibrary.ru, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, www.clinicalTrials.gov, поисковой системе Google Scholar. Поиск проводился по ключевым словам: почки, гомеостаз глюкозы, сахарный диабет 2-го типа (СД2), ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Гормональный контроль гомеостаза глюкозы

Концентрация глюкозы в плазме зависит от скорости поступления молекул глюкозы в кровотоки и ее утилизации тканями-мишенями. Эти процессы находятся под строгим гормональным контролем [2]. Такие гормоны, как инсулин, глюкагон и катехоламины могут изменять уровень глюкозы в плазме настолько в течение нескольких минут. Инсулин подавляет высвобождение глюкозы в кровотоки путем активации/инактивации ферментов [5]. Так, инсулин тормозит глюконеогенез, протекающий в печени и почках, снижая доступность субстратов этого процесса, а также подавляя синтез его ключевых ферментов — фосфоенолпируваткарбоксикиназы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы [5, 6]. В то же время инсулин активирует гликогенсинтазу, в результате чего увеличивается биосинтез и депонирование гликогена (гликогенез) в печени и мышцах. Инсулин стимулирует синтез ферментов гликолиза, что ускоряет процесс распада молекул глюкозы с образова-

нием АТФ [6]. Глюкагон не оказывает воздействия на почки, но увеличивает глюконеогенез и гликогенолиз в печени [7]. Катехоламины стимулируют синтез глюкозы почками, снижают поглощение глюкозы тканями, ингибируют секрецию инсулина, а также стимулируют секрецию глюкагона [8].

Большое значение в обмене углеводов играют соматотропный гормон (СТГ, гормон роста) и кортизол. Гормон роста ускоряет глюконеогенез в печени, тормозит в то же время поглощение глюкозы тканями [9]. Кортизол повышает уровень глюкозы в крови благодаря стимуляции биосинтеза ключевых ферментов глюконеогенеза, увеличению пула свободных аминокислот, являющихся субстратами глюконеогенеза. Кроме того, кортизол ускоряет гликогенолиз в печени и тормозит потребление глюкозы периферическими тканями [10]. Таким образом, ключевым органом, реализующим эффекты гормонов, является печень. Процессы распада, синтеза и запасания молекул глюкозы гепатоцитами обеспечивают гомеостаз глюкозы в крови [11].

Роль почек в деградации молекул инсулина

До недавнего времени почки не рассматривались в качестве органа, играющего важную роль в регуляции уровня глюкозы крови. Основная функция почек в гомеостазе глюкозы отводилась регуляции метаболизма молекул инсулина. Известно, что почки инактивируют 30–40% молекул инсулина, что составляет 6–8 ЕД/сут [12]. Клиренс инсулина почками осуществляется с помощью двух основных механизмов. Первый включает клубочковую фильтрацию молекул инсулина с последующей реабсорбцией их из просвета проксимального отдела нефрона внутрь эпителиоцита. Данный процесс протекает посредством эндоцитоза [13]. Второй механизм не связан с клубочковой фильтрацией. Он включает диффузию молекул инсулина из просвета перитубулярных капилляров, связывание их с базолатеральной мембраной и поступление в эпителиальные клетки. Внутри эпителиоцитов молекулы инсулина подвергаются деградации с помощью лизосомальных ферментов, инсулиновой протеазы и глутатион-инсулинтрансгидрогеназы [12]. Нарушение функции почек увеличивает период полураспада инсулина, поэтому при почечной недостаточности потребность в инсулине у больных сахарным диабетом (СД) снижается [13].

Накопленные в последние годы данные позволяют сделать вывод о том, что почки не только участвуют в деградации молекул инсулина, но и, наряду с печенью, участвуют в обеспечении энергетических потребностей организма [1]. В почках в процессе глюконеогенеза происходит синтез молекул глюкозы, а также поглощение молекул глюкозы из крови для обеспечения энергетических потребностей самой почечной ткани; однако наиболее важная функ-

ция почек в гомеостазе глюкозы заключается в реабсорбции молекул глюкозы из клубочкового ультрафильтрата [8].

Особенности глюконеогенеза в печени и почках

Особенностью глюконеогенеза в почках является его зависимость от времени, прошедшего после приема пищи. Выделяют постабсорбтивный и постпрандиальный периоды.

Продукция глюкозы в кровь в постабсорбтивный период (через 14–16 ч после приема пищи) составляет около 10 мкмоль/(кг·мин) [14–16] и является результатом гликогенолиза и глюконеогенеза. Гликогенолиз — процесс распада гликогена до глюкозо-6-фосфата. Наибольшее количество гликогена в организме содержится в печени и скелетных мышцах [9]. Однако только в печени содержится фермент глюкозо-6-фосфатаза, способный приводить к высвобождению молекул глюкозы в кровь. Глюкозо-6-фосфат, образующийся в результате распада гликогена в мышечной ткани, используется для получения энергии внутри миоцитов [6]. Гликогенолиз, протекающий в печени, обеспечивает до 50% молекул глюкозы, высвобождающихся в кровеносное русло в постабсорбтивный период. Остальные 50% являются продуктом производства глюкозы *de novo* из предшественников (лактата, глицерина, аланина и других аминокислот) с помощью активации глюконеогенеза в печени и почках [14, 15]. В отличие от печени почки не способны продуцировать глюкозу путем гликогенолиза [15]. Однако, как и печень, они способны к глюконеогенезу. Исследования последних 15–20 лет показали, что в постабсорбтивный период печень и почки посредством глюконеогенеза обеспечивают синтез равных количеств молекул глюкозы. При этом 75–80% глюкозы высвобождается в кровь из печени благодаря гликогенолизу и глюконеогенезу, оставшиеся 20–25% синтезируются в почках с помощью глюконеогенеза. По мере увеличения продолжительности голодания запасы гликогена в печени истощаются, и через 48 ч после приема пищи около 90% глюкозы, выделяющейся в кровь, синтезируется посредством глюконеогенеза [3, 14].

Важно отметить, что почки и печень отличаются источниками глюконеогенеза. Лактат является основным субстратом глюконеогенеза в обоих органах. В отсутствие данного вещества почки преимущественно используют глутаминовую кислоту [17], тогда как печень преимущественно утилизирует аланин [18]. Общие данные по продукции глюкозы печенью и почками в постабсорбтивный период отражены в **табл. 1** [19].

Классические исследования обмена веществ, как правило, проводятся в постабсорбтивный период. Однако большую часть дня организм человека находится в постпрандиальном периоде, т.е. в тече-

Таблица 1. Продукция глюкозы в постабсорбтивный период

Показатель	Продукция, мкмоль/кг·мин	Процент от общего, %
Продукция глюкозы	10,0	100
А. Печень	8,0	80
1. Гликогенолиз	5,0	50
2. Глюконеогенез:	3,0	30
лактат	1,3	13
аланин	0,8	8
другие аминокислоты	0,2	2
глицерол	0,4	4
глутамин	0,3	3
Б. Почки	2,0	20
1. Гликогенолиз	0	0
2. Глюконеогенез:	2,0	20
лактат	1,2	12
глутамин	0,4	4
глицерол	0,2	2
другие аминокислоты	0,1	1
аланин	0,1	1

ние 4–6 ч после приема пищи (при 3-разовом питании) [8]. В связи с этим особую актуальность представляет роль печени и почек в гомеостазе глюкозы между приемами пищи. С. Мейер и соавт. [20] продемонстрировали, что в постпрандиальный период общая продукция глюкозы в организме снижается на 61%. В течение 4–6 ч после приема пищи скорость гликогенолиза в печени приближается к нулю [20]. В этот период происходит в основном пополнение запасов гликогена в печени. Подавление эндогенной продукции глюкозы предотвращает развитие гипергликемии в постпрандиальный период. На 82% снижается и глюконеогенез в печени. Синтезированные молекулы глюкозы не поступают в кровь, а используются для образования гликогена. В то же время скорость глюконеогенеза в почках увеличивается в два раза, обеспечивая около 60% общей эндогенной продукции глюкозы в постпрандиальный период [20].

Приведенные данные, а также исследование S. Joseph и соавт. [21], показавшее, что через 1 ч после удаления печени эндогенная продукция глюкозы снижается приблизительно на 50%, позволили разработать концепцию реципрокного взаимодействия печени и почек [19, 21]. Это означает, что при физиологическом или патологическом уменьшении высвобождения глюкозы почками или печенью компенсаторно увеличивается продукция глюкозы другим органом [19].

Почки способны не только синтезировать молекулы глюкозы, но и поглощать их для обеспечения собственных энергетических процессов [22], что связано с разнонаправленным механизмом использования глюкозы в корковом и мозговом веществе почек [15]. Глюконеогенез протекает в корковом веществе, тогда как в слабоваскуляризованном мозговом веществе протекает гликолиз, сопровождающийся распадом молекул глюкозы [23]. В постаб-

сорбтивный период почки утилизируют около 10% общего количества глюкозы [20].

Реабсорбция глюкозы у здоровых лиц и больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2)

Почки также могут влиять на гомеостаз глюкозы путем реабсорбции ее из клубочкового ультрафильтра в общий кровоток [8]. При скорости клубочковой фильтрации около 180 л/сут и средней концентрации глюкозы в плазме 5,5 ммоль/л почки ежедневно реабсорбируют около 180 г глюкозы [24]. Когда уровень глюкозы в плазме крови превышает максимальный реабсорбтивный потенциал транспортной системы почек, возникает глюкозурия [1].

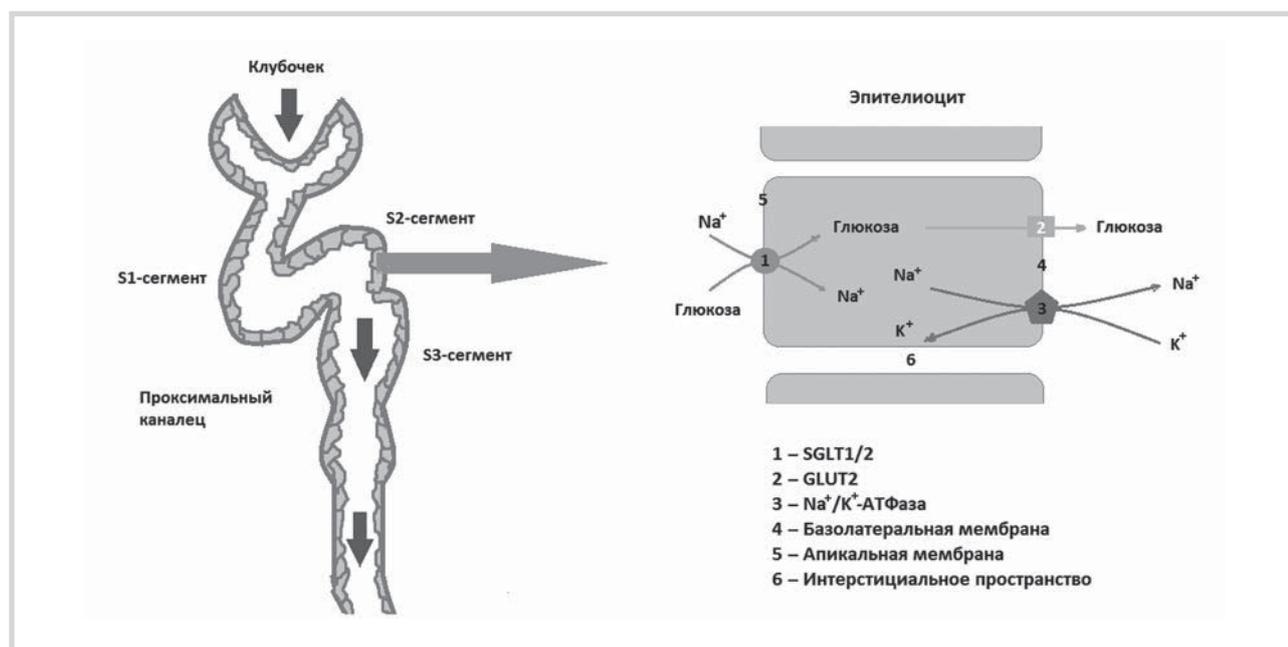
Реабсорбция глюкозы из клубочкового ультрафильтра происходит в проксимальных извитых канальцах с помощью натрий-глюкозных ко-транспортеров (SGLT) [24], среди которых наибольшее значение имеют SGLT1 и SGLT2. Характеристика SGLT представлена в **табл. 2** [8].

SGLT2 обладает низкой аффинностью, но высокой способностью к транспорту глюкозы. Он функционирует в S1- и S2-сегментах извитого проксимального канальца [1, 8, 25, 26], и с его помощью реабсорбируется до 90% молекул глюкозы по электрохимическому градиенту [1, 24, 25]. Остальные 10% реабсорбируется с помощью SGLT1, обладающего высокой аффинностью и низкой способностью к транспорту молекул глюкозы. Данный переносчик расположен в S3-сегменте проксимального канальца [24, 26]. SGLT1 участвует также в реабсорбции глюкозы и галактозы в кишечнике [24]. Общая схема фильтрации и реабсорбции молекул глюкозы почками изображена на **рисунке** [27, 28].

Транспорт глюкозы из просвета проксимального почечного канальца в кровеносное русло протекает в несколько этапов [28, 29]. Первый этап — процесс переноса глюкозы из просвета почечного

Таблица 2. Семейство SGLT

Ко-транспортёр	Ген	Субстрат	Локализация
SGLT1	SLC5A1	Глюкоза, галактоза	Кишечник, трахея, почки, сердце, головной мозг, яички, простата
SGLT2	SLC5A2	Глюкоза	Почки, головной мозг, печень, щитовидная железа, мышечная ткань, сердце
SGLT4	SLC5A9	Глюкоза, манноза	Кишечник, почки, печень, головной мозг, легкие, трахея, матка, поджелудочная железа
SGLT5	SLC5A10	Неизвестен	Почки
SGLT6	SMIT2/SLC5A11	Глюкоза, миоинозитол	Головной мозг, почки, кишечник
SMIT1	SLC5A3	Глюкоза, миоинозитол	Головной мозг, сердце, почки, легкие



Механизм фильтрации и реабсорбции глюкозы в проксимальном канальце.

канальца через щеточную каемку в эпителиальную клетку — осуществляется с помощью SGLT1 и SGLT2 против градиента концентрации с затратой энергии. Соотношение молекул глюкозы и натрия составляет 1:1 для SGLT2 и 1:2 для SGLT1 [30]. Низкую внутриклеточную концентрацию Na поддерживает расположенная на базолатеральной мембране клетки Na-K-АТФаза, которая способствует выделению Na из эпителиоцита в просвет сосуда. Электрохимический градиент обеспечивает движущую силу для постоянного транспорта Na в клетку через апикальную мембрану, что позволяет одновременно переносить глюкозу с помощью SGLT [24]. При повышении уровня глюкозы в эпителиальной клетке молекулы глюкозы диффундируют из интерстиция с помощью специальных переносчиков (GLUT), расположенных в базолатеральной мембране [26]. Данный процесс протекает без затрат энергии посредством пассивного транспорта. Таким образом, нормальное функционирование специальных пере-

носчиков позволяет почкам реабсорбировать практически все молекулы глюкозы из проксимального отдела почечного канальца с помощью инсулиннезависимого процесса.

При дисфункции проксимальных почечных канальцев возникает глюкозурия, которая сопровождается выделением с мочой аминокислот, фосфатов, бикарбонатов и других веществ. Данное состояние называют синдромом де Тони—Дебре—Фанкони. Наличие глюкозурии в отсутствии генерализованной проксимальной канальцевой дисфункции и гипергликемии называют семейной почечной глюкозурией (СПГ) [31]. Выделяют три типа СПГ, которые развиваются вследствие мутаций в гене *SLC5A2*, кодирующем SGLT2 [31, 32]. В зависимости от характера мутации в данном гене степень глюкозурии варьирует [32]. Тип А характеризуется низким почечным порогом для глюкозы и низкой максимальной канальцевой реабсорбцией глюкозы. Тип В отличается нормальной максимальной канальцевой

реабсорбцией глюкозы при низком почечном пороге для глюкозы [32]. Наиболее тяжелая форма болезни, при которой полностью отсутствует реабсорбция глюкозы, называется СПГ, тип 0 [32]. В литературе описано небольшое количество пациентов с СПГ [8]. Как правило, СПГ не приводит к гипогликемическим состояниям, обезвоживанию, электролитному дисбалансу или повышенному риску инфекции мочевыводящих путей [32]. Интересно, что даже самая тяжелая форма заболевания протекает доброкачественно [33]. В то же время мутации в гене *SGLT1* приводят к незначительной глюкозурии, но вызывают выраженную мальабсорбцию глюкозы и галактозы. Данное состояние может сопровождаться жизнеугрожающей диареей и обезвоживанием [34].

Особый интерес представляет механизм реабсорбции глюкозы с помощью SGLT2 у больных СД2. Показано, что клетки проксимальных извитых канальцев у пациентов с СД2 содержат значительно большее количество SGLT2, чем у пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе, что приводит к увеличению реабсорбции глюкозы в три раза по сравнению с контрольной группой [35]. Эти данные привели к разработке новой группы сахароснижающих препаратов — ингибиторов SGLT. Первым соединением, способным блокировать работу SGLT2 и SGLT1, оказался флоризин. Данное вещество выделено из коры яблоки [36]. Введение флоризина крысам с удаленной поджелудочной железой приводило к увеличению глюкозурии, снижению гипергликемии и нормализации чувствительности к инсулину [37]. Однако флоризин не нашел применения в лечении СД2 из-за неселективности действия. Ингибирование SGLT1, расположенного в щеточной кайме кишечника, приводит к глюкозогалактозной мальабсорбции [38]. Дальнейшее усовершенствование химической структуры флоризина привело к созданию новой группы лекарственных средств, способных селективно ингибировать SGLT2.

Снижение реабсорбции глюкозы почками с помощью ингибиторов SGLT2 представляет собой уникальный инсулиннезависимый подход к лечению СД2. Данная группа сахароснижающих средств имеет ряд преимуществ по сравнению с другими

препаратами. Так, действие ингибиторов SGLT2 не зависит от функции β -клеток поджелудочной железы, вследствие чего препараты этой группы могут назначаться независимо от длительности СД и степени утраты функции β -клеток. На фоне применения ингибиторов SGLT2 гипогликемические состояния практически не развиваются. Кроме того, глюкозурия, вызванная приемом лекарственных препаратов, приводит к снижению веса, что особенно актуально у больных СД2. Ингибиторы SGLT2 обладают диуретическим действием, что является дополнительным преимуществом у пациентов с артериальной гипертензией. На фоне приема таких препаратов возможно развитие электролитных нарушений, инфекций мочевыводящих путей, половых инфекций [8]. Однако доказано, что ингибиторы SGLT2 лишены тяжелых побочных эффектов [39]. Результаты последних клинических исследований продемонстрировали сердечно-сосудистую безопасность ингибиторов SGLT2 [40, 41]. Особое значение имеет исследование EMPA-REG OUTCOME, которое доказало, что прием ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина приводит к снижению числа случаев госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 35%, сердечно-сосудистой смертности на 38%, а также общей смертности на 32% по сравнению с приемом плацебо [41]. Полученные результаты указывают на целесообразность более широкого применения данной группы препаратов у больных СД2, особенно при наличии сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

Накопленные к настоящему времени данные позволяют сделать вывод о том, что почки оказывают сложное, многокомпонентное воздействие на уровень глюкозы крови. Открытие важной роли почек в гомеостазе глюкозы привело к изучению новых звеньев патогенеза СД2, созданию перспективного подхода в его лечении — применению ингибиторов SGLT2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(1):5-14. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01511.x
2. Аметов А.С. *Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения.* — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. [Ametov AS. *Saharnyj diabet 2 tipa. Problemy i reshenija.* M: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ.).]
3. Consoli A, Kennedy F, Miles J, Gerich J. Determination of Krebs cycle metabolic carbon exchange in vivo and its use to estimate the individual contributions of gluconeogenesis and glycogenolysis to overall glucose output in man. *J Clin Invest.* 1987;80(5):1303-1310. doi: 10.1172/JCI113206
4. Bock G, Dalla Man C, Campioni M, et al. Pathogenesis of pre-diabetes: mechanisms of fasting and postprandial hyperglycemia in people with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 2006;55(12):3536-3549. doi: 10.2337/db06-0319

5. Meyer C, Dostou J, Nadkarni V, Gerich J. Effects of physiological hyperinsulinemia on systemic, renal, and hepatic substrate metabolism. *Am J Physiol*. 1998;275(6 Pt 2):F915-F921.
6. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry. 5th edition [Internet]. New York: W.H. Freeman; 2002 [cited 2017 Feb 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21154/?term=Biochemistry%20AND%20stryer%5Bbook%5D>
7. Stumvoll M, Meyer C, Kreider M, et al. Effects of glucagon on renal and hepatic glutamine gluconeogenesis in normal postabsorptive humans. *Metabolism*. 1998;47(10):1227-1232. doi: 10.1016/S0026-0495(98)90328-6
8. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*. 2010;27(2):136-142. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x
9. Nussey S, Whitehead S. Endocrinology: an integrated approach [Internet]. Oxford: BIOS Scientific Publishers; 2001 [cited 2017 Feb 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20821847>
10. McKay LI, Cidlowski JA. Physiologic and pharmacologic effects of corticosteroids. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al. (eds.). *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition [Internet]. Hamilton (ON): BC Decker; 2003 [cited 2017 Feb 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13780/>
11. Кулебякин К.Ю., Акопян Ж.А., Кочегура Т.Н. и др. Механизмы транскрипционного контроля обмена глюкозы в печени // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №3. — С. 190—198. [Kulebyakin KY, Akopyan JA, Kochegura TN, et al. Mechanisms of transcriptional control of glucose metabolism in hepatocytes. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(3):190-198. (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM2003436-40
12. Rubenstein AH, Mako ME, Horwitz DL. Insulin and the kidney. *Nephron*. 1975;15(3-5):306-326. doi: 10.1159/000180518
13. Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia*. 1984;27(3):351-357. doi: 10.1007/bf00304849
14. Landau BR, Wahren J, Chandramouli V, et al. Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state. *J Clin Invest*. 1996;98(2):378-385. doi: 10.1172/jci118803
15. Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, et al. Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia*. 1997;40(7):749-757. doi: 10.1007/s001250050745
16. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care*. 2001;24(2):382-391. doi: 10.2337/diacare.24.2.382
17. Meyer C, Stumvoll M, Dostou J, et al. Renal substrate exchange and gluconeogenesis in normal postabsorptive humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282(2):E428-E434. doi: 10.1152/ajpendo.00116.2001
18. Stumvoll M, Meyer C, Perriello G, et al. Human kidney and liver gluconeogenesis: evidence for organ substrate selectivity. *Am J Physiol*. 1998;274(5 Pt 1):E817-E826.
19. Shrayyef MZ, Gerich JE. Normal glucose homeostasis. 2010;19-35. doi: 10.1007/978-0-387-09841-8_2
20. Meyer C, Dostou JM, Welle SL, Gerich JE. Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282(2):E419-E427. doi: 10.1152/ajpendo.00032.2001
21. Joseph SE, Heaton N, Potter D, et al. Renal glucose production compensates for the liver during the anhepatic phase of liver transplantation. *Diabetes*. 2000;49(3):450-456. doi: 10.2337/diabetes.49.3.450
22. Stumvoll M, Chintalapudi U, Perriello G, et al. Uptake and release of glucose by the human kidney. Postabsorptive rates and responses to epinephrine. *J Clin Invest*. 1995;96(5):2528-2533. doi: 10.1172/jci118314
23. Mather A, Pollock C. Glucose handling by the kidney. *Kidney Int*. 2011;79:S1-S6. doi: 10.1038/ki.2010.509
24. 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
25. Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev*. 2011;91(2):733-794. doi: 10.1152/physrev.00055.2009
26. Dominguez JH, Song B, Maianu L, et al. Gene expression of epithelial glucose transporters: the role of diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol*. 1994;5:S29-S36.
27. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Новый инсулинзависимый подход к терапии сахарного диабета 2-го типа. Дапаглифлозин: результаты клинических исследований. // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. — 2015. — №11. — С. 17—24. [Mkrtyunyan AM, Yegshatyan LV. A novel non-insulin dependent approach to therapy of type 2 diabetes mellitus. Dapagliflozin: results of clinical trials. *Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2015;(11):17-24. (In Russ.)].
28. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int*. 2009;75(12):1272-1277. doi: 10.1038/ki.2009.87
29. Wright EM. Surprising versatility of Na⁺glucose cotransporters: SLC5. *Physiology*. 2004;19(6):370-376. doi: 10.1152/physiol.00026.2004
30. Wright EM. Renal Na⁽⁺⁾-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280(1):F10-F18.
31. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;5(1):133-141. doi: 10.2215/cjn.04010609
32. Santer R. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2873-2882. doi: 10.1097/01.asn.0000092790.89332.d2
33. Scholl-Burgi S, Santer R, Ehrich JHH. Long-term outcome of renal glucosuria type 0: the original patient and his natural history. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(9):2394-2396. doi: 10.1093/ndt/gfh366
34. Wright EM, Turk E, Zabel B, et al. Molecular genetics of intestinal glucose transport. *J Clin Invest*. 1991;88(5):1435-1440. doi: 10.1172/jci115451
35. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 2005;54(12):3427-3434. doi: 10.2337/diabetes.54.12.3427
36. Najafian M, Jahromi MZ, Nowroznejhad MJ, et al. Phlorizin reduces blood glucose levels and improves lipids metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Biol Rep*. 2011;39(5):5299-5306. doi: 10.1007/s11033-011-1328-7
37. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest*. 1987;79(5):1510-1515. doi: 10.1172/jci112981
38. Wright EM. Glucose galactose malabsorption. *Am J Physiol*. 1998;275(5 Pt 1):G879-G882.
39. Babu A, Kim, Babu A. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2012;313. doi: 10.2147/dms0.s22545
40. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a metaanalysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1). doi: 10.1186/s12933-016-0356-y
41. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н. [Tatyana N. Markova, MD]; адрес: Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3 [address: 3 Pehotnaja street, 123182 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8798-887X>; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: markovatn18@yandex.ru
Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., проф. [Ashot M. Mkrtyumyan, MD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru
Мищенко Надежда Константиновна [Nadezhda K. Mishchenko]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8270-5626>; eLibrary SPIN: 1975-9680; e-mail: mischenko.nadejda2015@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 24.04.2017. Одобрена к публикации: 21.07.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Мищенко Н.К. Роль почек в гомеостазе глюкозы // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №6. — С. 385—391. doi: 10.14341/probl2017636385-391

TO CITE THIS ARTICLE:

Mkrtyumyan AM, Markova TN, Mishchenko NK. The role of the kidneys in glucose homeostasis. Problems of Endocrinology. 2017;63(6):385-391. doi: 10.14341/probl2017636385-391