

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2024-87-4-32-38

### ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КО-ТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА И МЕТФОРМИНА – СИНЕРГИЗМ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РИСКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

П. С. Архарова\*, Н. Н. Мусина, Т. В. Саприна<sup>1</sup>

Сахарный диабет — это заболевание, для лечения которого в большинстве случаев требуется назначение комбинации гипогликемических лекарственных средств. Одной из часто назначаемых комбинаций является сочетание ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера (SGLT-2) с метформинном. Эти препараты оказывают различное влияние на метаболизм углеводов и жирных кислот и обладают редким, но опасным побочным эффектом в виде метаболического ацидоза, механизм возникновения которого и лабораторные маркеры различаются. При приеме метформина возникает риск лактацидоза, а при применении SGLT-2 возможно возникновение эугликемического кетоацидоза. В клинической практике отмечается учащение случаев метаболического ацидоза при совместном применении метформина и ингибиторов SGLT-2 у пациентов с хронической болезнью почек. В статье рассмотрены механизмы действия ингибиторов SGLT-2 и метформина на липидный и углеводный обмен, соотношение эффектов при совместном приеме данных препаратов, а также их роль в развитии ациidotических состояний у пациентов без- и с хронической болезнью почек при монотерапии и при комбинированной терапии данными группами препаратов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; хроническая болезнь почек; комбинация метформина и ингибиторов SGLT-2; метаболический ацидоз; лактацидоз; эугликемический кетоацидоз.

#### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) значительно увеличился. По данным Международной диабетической федерации, численность пациентов с СД в возрасте 20 – 79 лет в мире на 1 января 2018 г. превысила 425 млн. В Российской Федерации, по данным регистра больных СД, общая численность пациентов с СД на 01.01.2022 г. составила 4871863 (3,35 % населения), из них: СД 1 типа — 5,6 % (271,4 тыс), СД 2 типа — 92,3 % (4,5 млн), другие типы СД — 2,1 % (101,6 тыс). В 2021 г. впервые выявлено 11 475 новых случаев СД 1 типа и 265635 СД 2 типа [1]. Для лекарственной терапии СД 2 типа используют лекарственные средства (ЛС) с различным механизмом действия, но ЛС первой линии до сих пор является метформин. Это гипогликемический препарат из класса бигуанидов, который эффективно снижает уровень глюкозы крови и при этом редко вызывает гипогликемию. Он рекомендован пациентам с ожирением, а также разрешен для приема пациентами с па-

тологией сердечно-сосудистой системы (ССС) и хронической болезнью почек (ХБП) до стадии С3б. В последние годы стали применять ЛС из группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (SGLT-2), для которых характерны нефро- и кардиопротекторные свойства. Эти ЛС рекомендованы к применению у пациентов с ожирением, ХБП, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и другой патологией ССС, в том числе атеросклеротического генеза [1]. Ингибиторы SGLT-2 могут применяться и в комбинации с метформинном. В этой статье рассматриваются молекулярные механизмы эффектов метформина и ингибиторов SGLT-2, их суммарный эффект в отношении метаболизма клетки и изменения, приводящие к увеличению риска развития метаболического ацидоза при комбинации этих ЛС, особенно в когорте пациентов с ХБП стадии С3а и С3б (табл. 1).

#### Метформин и обмен жирных кислот

Метформин попадает в гепатоцит при участии транспортера органических катионов (ОСТ1) путем облегченной диффузии и блокирует I комплекс дыхательной цепи митохондрий, тем самым уменьшая количество АТФ в клетке и увеличивая содержание в ней восстановленного никотинамидадениндинуклеотида

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2.

\* e-mail: arharovaps2002@mail.ru

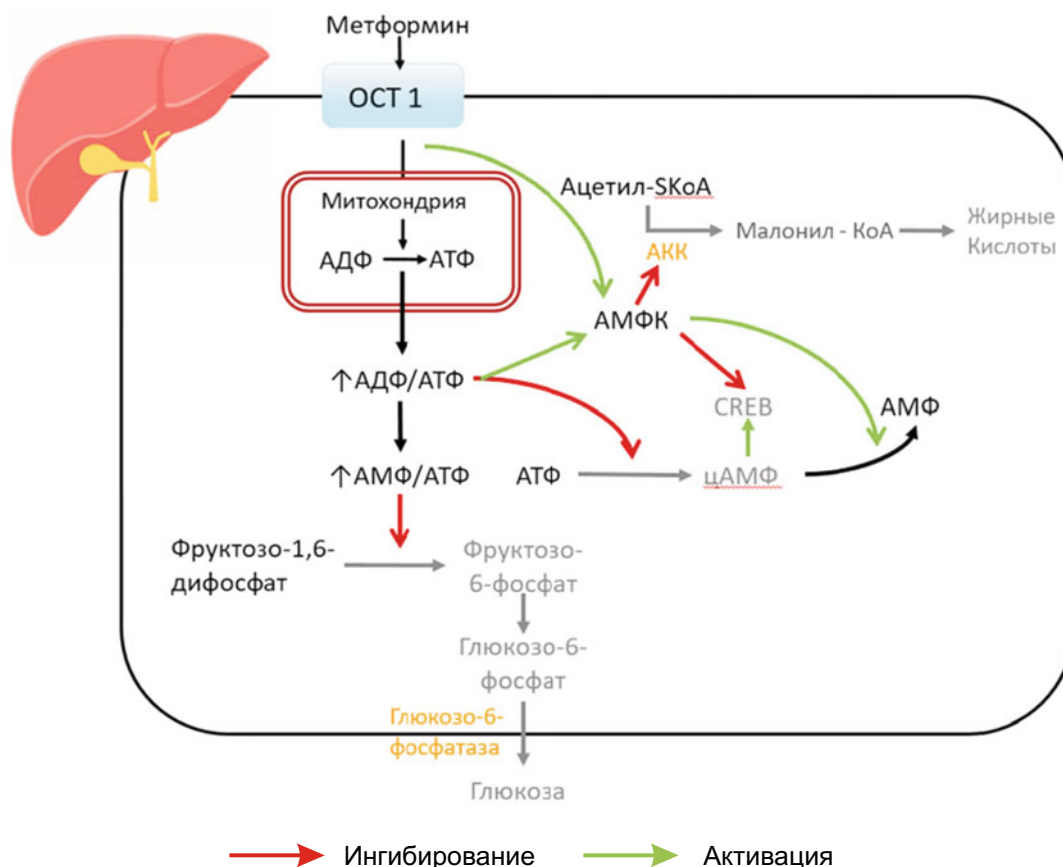


Рис. 1. Механизм действия метформина:

OCT1 — органический транспортер переносчик, АТФ — аденозинтрифосфат, АДФ — аденозиндифосфат, АМФ — аденозинмонофосфат, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат, АКК — ацетил-SКоА-карбоксилаза, CREB — cAMP-response element-binding protein.

(НАДН). При снижении количества АТФ активируется АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФК). Это фермент, который опосредует большинство биологических эффектов, ассоциированных с увеличением соотношения внутриклеточной концентрации АМФ/АТФ. Роль АМФК в клетке — восстановление энергетического баланса: активация синтеза АТФ и ингибирование процессов, требующих больших затрат энергии. При активации АМФК происходит ингибирование ацетил-SКоА-карбоксилазы (АКК), участвующей в биосинтезе жирных кислот [2, 13], тем самым метформин тормозит липогенез. Кроме того, снижается экспрессия белка SREBP1 (Sterol regulatory element-binding protein 1) — транскрипционного фактора, отвечающего за синтез жирных кислот (ЖК) [18]. Таким образом, метформин ингибирует липогенез на уровне генов и ферментов (рис.1). Снижая синтез ЖК, метформин запускает β-окисление свободных жирных кислот. Это происходит за счет растормаживания карнитин-ацилтрансферазы, способствующей переносу ацил-SКоА через мембрану митохондрий и вступлению его в процесс липолиза. Кроме того, АМФК фосфорилирует и тем самым активирует митохондриальный фактор деления, который обеспечивает увеличе-

ние количества митохондрий в клетке [18]. Эти эффекты метформина приводят не только к торможению липогенеза, но и стимулируют липолиз.

### Метформин и обмен глюкозы

Обмен глюкозы также изменяется под действием метформина. Увеличение соотношения АМФ/АТФ ингибирует фруктозо-1,6-дифосфатазу. При подавлении активности этого фермента останавливается реакция превращения фруктозо-1,6-дифосфата во фрукто-

Таблица 1. Возможность применения метформина и ингибиторов SGLT-2 у пациентов с хронической болезнью почек

Лекарственные препараты	С3а	С3б	С4
Метформин	+	Максимальная доза не более 1000 мг/сут	-
Ингибиторы SGLT-2	Дапаглифлозин	+	-
	Эмпаглифлозин	+	-
	Ипраглифлозин	+	-
	Канаглифлозин	+	-
	Эртуглифлозин	+	-

Примечание: С3а, С3б, С4 — стадии ХБП; “+” — препарат разрешен к применению, “-” — препарат запрещен к применению.

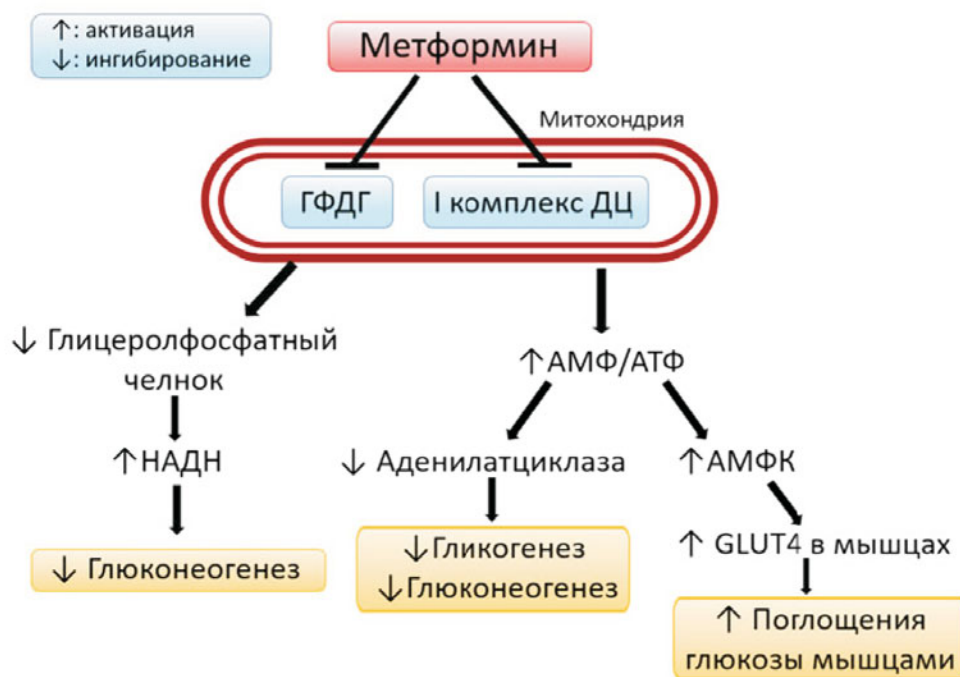


Рис. 2. Влияние метформина на обмен глюкозы:

↑ — активация, ↓ — ингибирование, ГФДГ — глицерол-3-фосфат дегидрогеназа, ДЦ — дыхательная цепь, НАДН — восстановленный никотинамид-аденидинуклеотид, АМФ — аденозинмонофосфат, АТФ — аденозинтрифосфат, GLUT4 — глюкозный транспортер 4 типа.

зо-6-фосфат, тем самым ингибируется глюконеогенез. Параллельно с этим в клетке происходит синтез фруктозо-2,6-бисфосфата из фруктозо-6-фосфата. Накопление фруктозо-2,6-бисфосфата, являющегося регуляторной молекулой, приводит к активации фосфофруктокиназы — фермента гликолиза. Известно также, что активация АМФК увеличивает поглощение глюкозы миоцитами благодаря перемещению глюкозного транспортера GLUT4 на поверхность клеток (рис. 2) [2]. Увеличенное содержание АМФ приводит к торможению работы аденилатциклазы и последующему уменьшению содержания цАМФ в клетке. цАМФ является наиболее известным вторичным мессенджером, который активирует протеинкиназу А (ПКА), фосфорилирующую большинство белков цитоплазмы. При работе ПКА ряд ферментов, таких как киназа

фосфорилазы гликогена, гликогенсинтаза и транскрипционный фактор CREB (cAMP-response element-binding protein), начинают активно работать, и запускаются гликогенез и глюконеогенез (рис. 2) [2, 13]. Соответственно, при приеме метформина и увеличении в клетке содержания АМФ эти процессы тормозятся.

### Метформин и риск метаболического ацидоза

Одним из побочных эффектов бигуанидов является лактацидоз, именно из-за развития ацидоза феноформин и буформин были запрещены FDA к использованию в 1978 г. Метформин считают наиболее безопасным в этой группе ЛС. В отличие от феноформина, метформин является гидрофильной молекулой, что ограничивает его пассивную диффузию в клетки. Кроме того, метформин почти не подвергается биотрансформации и выводится почками в неизменном виде. Эти свойства метформина препятствуют его накоплению в тканях, что снижает риск развития ацидоза, однако вероятность его развития сохраняется [3, 12, 14]. Дело в том, что метформин вызывает накопление в клетке НАДН, переключая тем самым метаболизм клетки на анаэробное окисление глюкозы. Как уже указывалось выше, метформин, блокируя I комплекс дыхательной цепи митохондрий, увеличивает содержание в клетке НАДН, но это не единственный механизм его накопления. Препарат и активируемая им АМФК ингибируют глицерол-3-фосфат дегидрогеназу, которая является ферментом глицерол-фосфатного челночного механизма [2, 18]. Данный механизм необходим для транспор-

Таблица 2. Влияние метформина и ингибиторов SGLT-2 на метаболизм

	Метформин	Ингибиторы SGLT-2
Гликолиз	↓	↓
Инсулин	↓	↓
Глюконеогенез	↓	↑
Липолиз	↑	↑
Липогенез	↓	↓
Кетогенез	-	↑
Лактат	↑ при гипоксии	-

↑ — активация, ↓ — ингибирование.

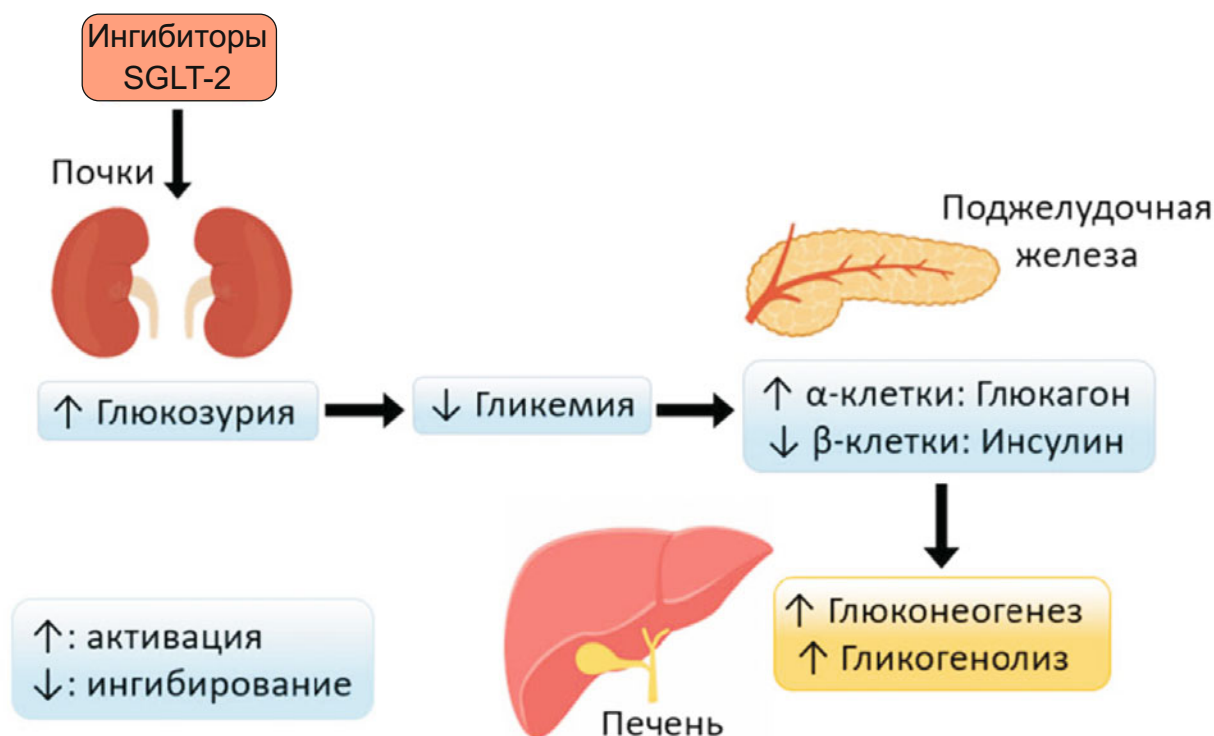


Рис. 3. Влияние ингибиторов SGLT-2 на обмен глюкозы:

↑ — активация, ↓ — ингибирование.

тировки ионов водорода, образуемых в процессе гликолиза, в митохондрию. При торможении работы этого механизма в цитозоле клетки также накапливается НАДН, который является регулятором большинства реакций биоэнергетики в клетке. При его накоплении происходит торможение цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) и пируватдегидрогеназного комплекса. Это ведет к увеличению количества пирувата, который не может включиться в аэробный путь, и ему приходится окисляться до лактата, чему также способствует накопившийся НАДН.

### Ингибиторы SGLT-2

Первым ингибитором SGLT-1 и SGLT-2 считается флоризин. Более 100 лет назад данное вещество использовали в качестве жаропонижающего ЛС, но позднее в исследованиях на животных был показан его гипогликемический эффект. С целью увеличения избирательности препаратов к SGLT-2 началась разработка новых фармакологических веществ на основе флоризина. В конце 2012 г. дапаглифлозин стал первым одобренным к применению ЛС из группы ингибиторов SGLT-2, вслед за которым в США и странах Европы были зарегистрированы канаглифлозин и эмпаглифлозин [4].

Ингибиторы SGLT-2 воздействуют на натрий-глюкозные ко-транспортёры в проксимальных канальцах почек. Блокируя эти переносчики, данные ЛС уменьшают реабсорбцию натрия и глюкозы и снижают уровень гликемии, что влечёт за собой гиперглюкагоне-

мию. Известно, что глюкагон активно участвует в обмене глюкозы и жиров и является основным контринсулярным гормоном. Он запускает реакции глюконеогенеза и гликогенолиза в печени. Соответственно, при применении ингибиторов SGLT-2 начинается расщепление гликогена и осуществляется синтез глюкозы из других веществ. Кроме того, гиперглюкагонемия стимулирует продукцию нейропептида киспептина-1, который подавляет синтез инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, что будет способствовать развитию кетоацидоза [5]. ЛС, обладающие большей селективностью (дапаглифлозин и эмпаглифлозин), ингибируют в основном SGLT-2. Дапаглифлозин также способствует самовоспроизведению и дифференцировке  $\beta$ -клеток [19]. Канаглифлозин, как менее селективный препарат, ингибирует и SGLT-1 [19, 15]. Исследования последних лет показали, что в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы SGLT-1 влияет на выработку глюкагона, а канаглифлозин, как ингибитор SGLT-2 и SGLT-1, тормозит секрецию этого гормона [7, 20], однако более селективные ингибиторы SGLT-2, наоборот, стимулируют секрецию глюкагона (рис. 3).

Жиры, как и глюкоза, являются источником энергии. Выделяющийся при применении ингибиторов SGLT-2 глюкагон активирует липолиз в жировой ткани, в результате чего в крови увеличивается содержание ЖК, но это не единственный механизм запуска липолиза [16]. Усиленное выведение глюкозы и натрия почками может вызывать снижение объема циркули-



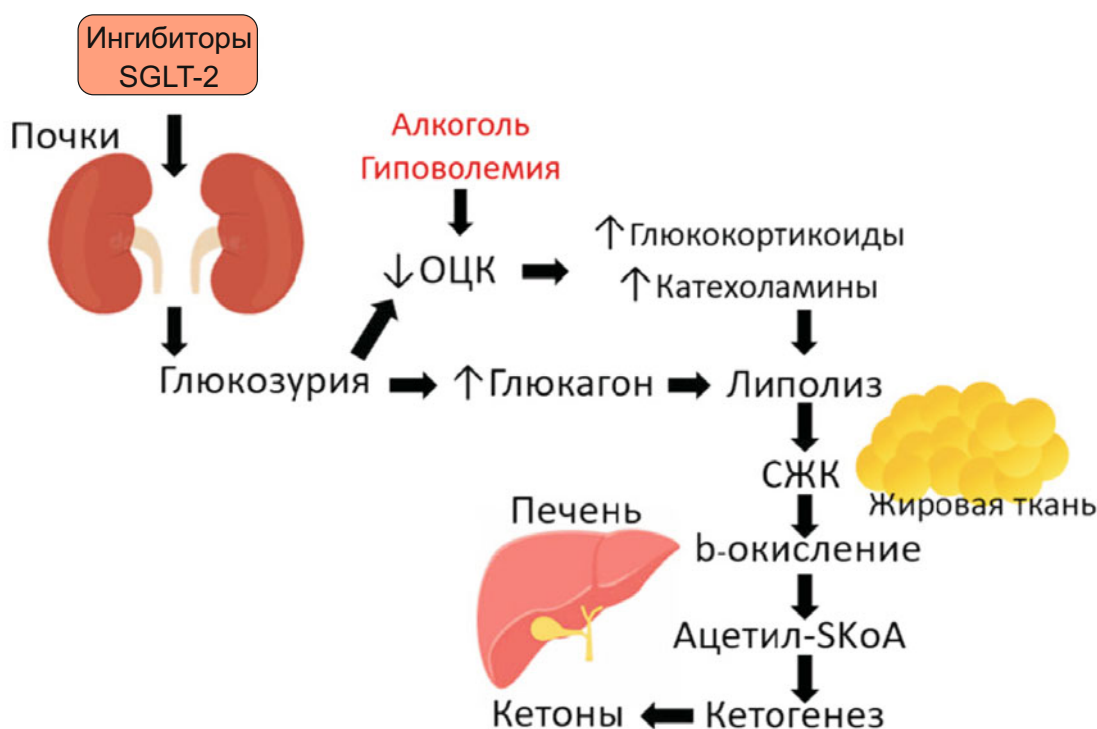


Рис. 4. Влияние ингибиторов SGLT-2 на жировой обмен:

↓ — снижение, ↑ — увеличение, ОЦК — объем циркулирующей крови, СЖК — свободные жирные кислоты.

рующей крови (ОЦК), особенно если имеются факторы риска (употребление алкоголя или заболевания ЖКТ). В ответ на это выделяются гормоны коры надпочечников, также активирующие липолиз и глюконеогенез [17]. Свободные ЖК вступают в реакцию β-окисления, в результате чего из них образуется ацетил-SКоА. При активации глюконеогенеза на синтез глюкозы идет оксалоацетат и его концентрация в митохондриях падает. При уменьшении количества оксалоацетата прекращается работа ЦТК. Образованный из ЖК ацетил-SКоА не включается в ЦТК и в печени начинает превращаться в кетоновые тела, которые не успевают расходоваться клетками и накапливаются, вызывая кетоацидоз (рис. 4).

#### SGLT-2 и риск метаболического ацидоза

SGLT-2 в почках работает по механизму вторичного активного транспорта, то есть для его работы необходим градиент концентрации натрия, создаваемый  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазой [19]. Ингибиторы SGLT-2 уменьшают потребность эпителиоцитов в АТФ и одновременно блокируют NHE3, осуществляющий антипорт  $\text{Na}^+$  и  $\text{H}^+$ , необходимого для аммионогенеза [16]. Кроме того, уменьшение затрат энергии АТФ приводит к торможению процессов синтеза АТФ, в том числе и аммионогенеза. Снижение аммионогенеза косвенно предрасполагает к потере  $\text{HCO}_3^-$  организмом и, соответственно, метаболическому ацидозу; 3-гидроксибутират, синтезирующийся в результате β-окисления, реагирует с

$\text{Na}^+$  и  $\text{HCO}_3^-$ . Продуктами этой реакции являются натрий-3-гидроксибутират и  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , распадающийся на  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{CO}_2$ , который выводится через легкие. Потеря организмом большого количества  $\text{CO}_2$  также вызывает ацидоз.

#### Эффекты одновременного применения метформина и ингибиторов SGLT-2

При совместном применении метформин и ингибиторы SGLT-2 оказывают неоднозначное влияние на обмен веществ. Понижая уровень глюкозы в крови, ингибиторы SGLT-2 активируют глюконеогенез и гликогенолиз. Метформин обладает противоположным влиянием: его применение запускает гликолиз и останавливает глюконеогенез и гликогенолиз. Этот антагонизм приводит к более выраженному снижению уровня HbA1c, по сравнению с монотерапией ингибиторами SGLT-2 [8]. В отношении обмена ЖК метформин и ингибиторы SGLT-2 действуют как синергисты. С помощью разных механизмов оба ЛС снижают скорость липогенеза и активируют липолиз в адипоцитах.

ЛС обеих групп при монотерапии редко вызывают побочные эффекты в виде метаболического ацидоза. Метформин при предрасполагающих состояниях вызывает лактацидоз, характеризующийся повышением уровня лактата более 2–5 ммоль/л и изменением в большую сторону соотношения лактат/пируват (норма 1:10) [12]. При применении ингибиторов SGLT-2 возникает опасность развития кетоацидоза, известного как эугликемический кетоацидоз. Для него характерны

нормальный уровень глюкозы и появление в крови избытка кетоновых тел, таких как ацетон, 3-гидроксибутират и ацетоацетат. Кетоновые тела утилизируются организмом, превращаясь в субстрат ЦТК — ацетил-SКоА. Это превращение останавливается, если в клетках избыток НАДН, что происходит при приеме метформина. Накопление ацетил-SКоА также может усугубить ситуацию с накоплением лактата (табл. 2).

### Риск ацидоза при совместном применении метформина и ингибиторов SGLT-2 при ХБП

В связи с тем, что для метформина характерен почечный клиренс, при снижении функции почек происходит его накопление и риск ацидотических состояний возрастает. Частота развития лактацидоза коррелирует со стадией ХБП и дозой метформина. Так, по данным когортных исследований, риск лактацидоза у пациентов, принимающих метформин при СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> не превышает вероятность развития лактацидоза у лиц, не принимающих метформин. При снижении СКФ до 45 – 59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, отмечается увеличение частоты развития лактацидоза до ОР 3,09 – 5,94 (ДИ 95 %) [6, 9]. При более тяжелом течении ХБП риски развития ацидоза возрастают, и при ХБП С4 и С5 ОР достигают уже 7,87 – 25,7 (ДИ 95 %). Как указывалось ранее, метформин ингибирует глюконеогенез и, соответственно, снижает уровень глюкозы в крови. В ответ на последующее снижение уровня инсулина и увеличение уровня глюкогона в клетках запускаются липолиз и  $\beta$ -окисление ЖК. Происходит постепенное накопление ацетил-SКоА, неспособного включиться в ЦТК из-за накопившегося вследствие блокировки I комплекса дыхательной цепи НАДН. Вслед за этим тормозится и пируватдегидрогеназный комплекс, что приводит к переходу на анаэробный путь окисления глюкозы и накоплению лактата.

Ингибиторы SGLT-2 обостряют состояние, поддерживая липолиз и последующее накопление ацетил-SКоА. Кроме того, ЛС данной группы, в противоположность метформину, активируют глюконеогенез. Субстратом для него может служить оксалоацетат, который является важной составляющей ЦТК. При нехватке оксалоацетата ЦТК тормозится и становится невозможным включение в него ацетил-SКоА. Все эти эффекты приводят к тому, что клетки печени начинают использовать накопившийся ацетил-SКоА для синтеза кетоновых тел — развивается кетоацидоз. Клинические проявления ацидоза, такие как рвота, приводят к уменьшению ОЦК. Глюкозурия, вызванная ингибиторами SGLT-2, увеличивает диурез и усиливает обезвоживание. Компенсаторный выброс катехоламинов также усиливает липолиз и кетогенез [10]. Выявляются лабораторные маркеры эугликемического кетоацидоза: венозный pH < 7,3 или бикарбонат < 15 ммоль/л, кетонемия и небольшое повышение гликемии, чаще до 11 ммоль/л, что будет отличать эугликемический кетоацидоз от диабетического кетоацидоза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение комбинации метформина и ингибиторов SGLT-2 обеспечивает высокую эффективность гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа, но, вместе с тем, требует тщательного учета потенциальных факторов риска нежелательных реакций, в частности — лактацидоза с эугликемическим кетоацидозом: гиповолемических состояний, снижения функции почек, приема алкоголя и крупных оперативных вмешательств. На сегодняшний день не проведено ни одного рандомизированного клинического исследования или когортных исследований с хорошим дизайном, посвященных изучению и регистрации риска развития метаболических нарушений при использовании метформина и ингибиторов SGLT-2 у пациентов с ХБП С3 и ниже стадий. В связи с этим соотношение “польза — риск” должно оцениваться индивидуально в каждом отдельном случае и требует более частого мониторинга клинических и лабораторных параметров у пациентов, получающих такую терапию.

### Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова, *Сб. тез. IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с междунар. участием “Сахарный диабет и ожирение — неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века”*, Москва (2022), с. 61.
2. И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров и др., *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*, под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова, 11-й выпуск, *Сахарный диабет*, **26(2S)**, 1 – 157 (2023); doi: 10.14341 / DM13042
3. М.Ф. Калашникова, *Клиницист*, **3**, 38 – 46 (2007).
4. Ж. Д. Кобалава, П. В. Лазарев, С. В. Виллевалде, *Кардиология*, **58(2)**, 42 – 54 (2018); doi: 10.18087 / cardio.2018.2.10087
5. В. В. Салухов, Г. Р. Галстян, Т. С. Ильинская, *Сахарный диабет*, **25(3)**, 275 – 287 (2022); doi: 10.14341 / DM12855
6. C. A. Alvarez, E. A. Halm, M. J. V. Pugh, et al., *Endocrinol. Diabetes. Metab.*, **4(1)**, e00170 (2020); doi:10.1002 / edm2.170
7. C. Berger, D. Zdzienbilo, *Pflugers Arch.*, **472(9)**, 1249 – 1272 (2020); doi: 10.1007 / s00424-020-02383-4
8. K. Donnan, L. Segar, *Eur. J. Pharmacol.*, **846**, 23 – 29 (2019); doi: 10.1016 / j.ejphar.2019.01.002
9. W. L. Eppenga, A. Lalmohamed, A. F. Geerts, et al., *Diabetes Care*, **37(8)**, 2218 – 2224 (2014); doi:10.2337 / dc13-3023
10. S. Gupta, A. Mohta, S. Temitope, *Cureus*, **15(2)**, e35497 (2023); doi: 10.7759 / cureus.35497
11. L. He, *Trends Pharmacol. Sci.*, **41(11)**, 868 – 881 (2020); doi: 10.1016 / j.tips.2020.09.001
12. S. E. Inzucchi, K. J. Lipska, H. Mayo, et al., *JAMA*, **312(24)**, 2668 – 2675 (2014); doi: 10.1001 / jama.2014.15298
13. S. M. Jeon, *Exp. Mol. Med.*, **48(7)**, e245 (2016); doi: 10.1038 / emm.2016.81

14. F. Mariano, L. Biancone, *J. Nephrol.*, **34**(4), 1127 – 1135 (2021); doi: 10.1007 / s40620-020-00941-8
15. R. Ohgaki, L. Wei, K. Yamada, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **358**(1), 94 – 102 (2016); doi: 10.1124 / jpet.116.232025
16. B. F. Palmer, D. J. Clegg, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **16**(8), 1284 – 1291 (2021); doi: 10.2215 / CJN. 17621120
17. R. J. Perry, G. I. Shulman, *J. Biol. Chem.*, **295**(42), 14379 – 14390 (2020); doi: 10.1074 / jbc.REV120.008387
18. G. Rena, D. G. Hardie, E. R. Pearson, *Diabetologia*, **60**(9), 1577 – 1585 (2017); doi: 10.1007 / s00125-017-4342-z
19. T. Rieg, V. Vallon, *Diabetologia*, **61**(10), 2079 – 2086 (2018); doi: 10.1007 / s00125-018-4654-7
20. T. Suga, O. Kikuchi, M. Kobayashi, et al., *Mol. Metab.*, **19**, 1 – 12 (2019); doi: 10.1016 / j.molmet.2018.10.009
21. R. Wei, X. Cui, J. Feng, et al., *Metabolism*, **111**, 154324 (2020); doi: 10.1016 / j.metabol.2020.154324

Поступила 01.04.24

## PHARMACODYNAMIC INTERACTION OF TYPE 2 SODIUM GLUCOSE CO-TRANSPORTER INHIBITORS AND METFORMIN: SYNERGISM AND POTENTIAL RISKS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

P. S. Arkharova\*, N. N. Musina, and T. V. Saprina

Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, 634050 Russia

\* e-mail: arharovaps2002@mail.ru

Diabetes mellitus is a serious metabolic disease that often requires the use of a combination of hypoglycemic drugs. One of them is an effective combination of sodium glucose co-transporter inhibitors (iSGLT-2) with metformin. These drugs have different effects on the metabolism of carbohydrates and fatty acids and carry a rare but dangerous life-threatening complication known as metabolic acidosis. However, acidosis develops through different mechanisms and has different laboratory markers. Metformin carries a risk of lactic acidosis, while treatment with SGLT-2 inhibitors can result in euglycemic ketoacidosis. In clinical practice, there is an increased incidence of metabolic acidosis when metformin and SGLT-2 inhibitors are used together in patients with chronic kidney disease. We consider and discuss the mechanisms of action of SGLT-2 inhibitors and metformin on lipid and carbohydrate metabolism, the overall effects of cotreatment, and their roles in the development of acidotic conditions in patients with and without chronic kidney disease during monotherapy and cotreatment with these groups of drugs.

**Keywords:** diabetes mellitus; chronic kidney disease; metformin iSGLT-2 combination; metabolic acidosis; lactic acidosis; euglycemic ketoacidosis.