

Efektywność i bezpieczeństwo stosowania blokerów SGLT2 u chorych na cukrzycę typu 2 z prawidłową lub upośledzoną funkcją nerek

Effectiveness and safety of SGLT2 blockers in patients with type 2 diabetes with normal or impaired renal function

Władysław Grzeszczak, Mirosław Śnit, Beata Stepanow

Katedra Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

STRESZCZENIE

Blokery kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) to nowa grupa leków hipoglikemizujących poprawiających wyrównanie glikemii, obniżających stężenie HbA_{1c}, oraz przyczyniających się do spadku masy ciała przy jednoczesnym małym ryzyku wystąpienia hipoglikemii. W niniejszej pracy zaprezentowano aktualne dane dotyczące efektywności oraz bezpieczeństwa stosowania blokerów SGLT2 u chorych zarówno z prawidłową, jak i z upośledzoną funkcją nerek w stadium łagodnym, umiarkowanym i ciężkim.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (2), 75–82

Słowa kluczowe: *blokery SGLT2, efektywność, bezpieczeństwo*

ABSTRACT

SGLT2 blockers are a new group of hypoglycemic drugs to improve glycemic control, reduce HbA_{1c}, and contribute to weight loss, in case of low risk of hypoglycaemia. In the paper current data on the effectiveness and safety of SGLT2 blockers in patients with normal and impaired renal function in a mild, moderate and severe stage will be presented.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (2), 75–82

Key words: *SGLT2 blockers, efficiency, safety*

WPROWADZENIE

W Polsce z powodu cukrzycy cierpi obecnie ponad 3 mln osób [1]. Choroba ta powoduje u nich pogorszenie jakości życia oraz istotne jego skrócenie [2]. Pacjenci w 90% przypadków cierpią na cukrzycę typu 2. Przyczyną

rozwoju cukrzycy typu 2 jest z jednej strony narastająca insulinooporność w mięśniach i w wątrobie, z drugiej zaś niewydolność komórek beta trzustki. Insulinooporność z kolei rozwija się na skutek braku bądź zbyt małej intensywności podejmowanego wysiłku fizycznego i wynikającej z tego nadwagi i otyłości [3]. W patogenezie rozwoju cukrzycy biorą również udział inne mechanizmy, takie jak wzrost lipolizy (komórki tłuszczowe), niedobór inkretyn (przewód pokarmowy), hiperglukagonemia (komórki alfa trzustki) oraz wzmożona reabsorpcja glukozy w nerkach, a także oporność insulinowa (mózg) [4].

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. 3 Maja 13/15, 41–800 Zabrze
e-mail: wgrzeszczak@sum.edu.pl

Blokery kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) to nowa grupa leków hipoglikemizujących poprawiających wyrównanie glikemii, obniżających stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) oraz przyczyniających się do spadku masy ciała przy jednoczesnym małym ryzyku wystąpienia hipoglikemii. W niniejszej pracy zaprezentowano aktualne dane na temat efektywności oraz bezpieczeństwa stosowania blokerów SGLT2 u chorych zarówno z prawidłową, jak i z upośledzoną funkcją nerek w stadium łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. W opracowaniu omówiono również wpływ blokerów SGLT2 na czynność nerek ze szczególnym uwzględnieniem ich wpływu na albuminurię, procesy włóknienia cewkowo-śródmiaższowego oraz na hiperfiltrację u ludzi.

KOTRANSPORTERY SODOWO-GLUKOZOWE (SGLT)

Kotransportery sodowo-glukozowe SGLT1 i SGLT2 należą do genetycznej rodziny SLC5 [5], które są aktywnymi kotransporterami sodu i glukozy. Są one zlokalizowane na komórkach cewek nerkowych proksymalnych po stronie luminarnej. Kotransportery SGLT2 są zlokalizowane w segmencie S1/2 cewki proksymalnej i są odpowiedzialne za reabsorpcję 80–90% filtrowanej glukozy [5]. Transportery te mają małą specyficzność co do reabsorpcji cukrów, natomiast cechują się bardzo dużymi możliwościami transportowymi. Z kolei kotransportery SGLT1 są zlokalizowane w segmencie S3 cewki proksymalnej i są odpowiedzialne za reabsorpcję pozostałych 10–20% glukozy [5]. Charakteryzują się one bardzo dużą specyficznością przy jednoczesnych małych możliwościach transportowych dla glukozy [5].

W warunkach fizjologicznych glukoza jest filtrowana w kłębuszkach nerkowych. U osób zdrowych dobowo filtracja kłębuszkowa wynosi około 180 l i do moczu pierwotnego dostaje się około 162–180 g glukozy. Kotransportery SGLT reabsorbują sód i glukozę z cewki nerkowej. Niezbędna dla tego procesu jest energia płynąca z rozkładu adenozy-5'-trifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*) do adenozyndifosforanu (ADP, *adenosine diphosphate*). Z komórek cewek glukoza jest transportowana do śródmiaższu nerki przez transporter glukozy (GLUT, *glucose transporter*). Cała przefiltrowana w kłębuszkach glukoza jest reabsorbowana w cewkach nerkowych. Reabsorpcja glukozy w cewkach nerkowych rośnie liniowo wraz ze wzrostem stężenia glukozy we krwi aż do momentu, w którym możliwości reabsorpcji SGLT się nie wyczer-

pią. Maksymalna możliwość reabsorpcji glukozy (TmG) w cewkach wynosi około 375 mg/min [6]. Maksymalna możliwość reabsorpcji glukozy jest przekroczona, jeżeli glikemia wynosi 300 mg/dl przy filtracji kłębuszkowej 125 ml/min/1,73 m². Powyżej tej wartości glukoza nie jest w pełni reabsorbowana i pojawia się w moczu. Już jednak przy stężeniu glukozy wynoszącym 200 mg/dl pewna część glukozy przedostaje się do moczu. Przy glikemii między 200 a 300 mg/dl część nefronów reabsorbuje glukozę, podczas gdy pozostałe nefrony nie są w stanie jej zreabsorbować i część z niej przedostaje się do moczu. W takiej sytuacji, mimo że teoretyczny próg reabsorpcji glukozy wynosi 300 mg/dl, to już przy glikemii powyżej 200 mg/dl pojawia się ona w moczu. Różnica między aktualnym a teoretycznym TmG określana jest jako „rozcapierzenie” [4].

U chorych na cukrzycę TmG jest średnio o 20% wyższe. Organizm pacjenta chorego na cukrzycę zwiększa, paradoksalnie, reabsorpcję glukozy, prowadząc do pogłębienia zaburzeń metabolicznych, takich jak hiperglikemia [7]. U tych chorych zwiększa się zarówno stężenie mRNA SGLT2, jak i stężenie białka SGLT2 [8].

HISTORIA BADAŃ NAD BLOKERAMI SGLT2

Pierwszy bloker SGLT2, zwany floryzyną, został wyizolowany z kory jabłoni w 1835 roku i był stosowany jako środek przeciwgorączkowy. Działanie glukozuryczne floryzyny zostało poznane 50 lat później, mechanizm jej działania zaś odkryto w 1973 roku [9]. W badaniach przeprowadzonych u zwierząt wykazano, że lek ten obniżał zarówno glikemię na czczo, jak i glikemię poposiłkową. Zmniejszał również insulinooporność (przez zwiększanie insulino-wrażliwości) oraz obniżał zbyt wysokie stężenie glukagonu [10]. U ludzi lek ten nie znalazł zastosowania z powodu małej biodostępności, małej selektywności do SGLT2 oraz z powodu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, jakie towarzyszyły stosowaniu leku.

Doświadczenia z floryzyną skłoniły do poszukiwania nowych blokerów SGLT2. Obecnie na amerykańskim i europejskim rynku zarejestrowano 3 leki z tej grupy: dapagliflozynę, kanagliflozynę, empagliflozynę. Na rynku japońskim z kolei są zarejestrowane 3 inne leki z tej grupy: ipragliflozyna, tofogliflozyna i luseogliflozyna. Obecnie na etapie prób klinicznych prowadzone są obserwacje z zastosowaniem ertugliflozyny i remogliflozyny.

SKUTECZNOŚĆ BLOKERÓW SGLT2

W badaniach przeprowadzonych u ludzi wykazano, że kanagliflozyna redukuje próg wydalania glukozy z moczem z 240 mg/dl do 80–90 mg/dl [11]. Ponadto wykazano znamienne statystycznie obniżenie stężenia HbA_{1c} u chorych na cukrzycę po zastosowaniu dapagliflozyny, kanagliflozyny oraz empagliflozyny, a także tofogliflozyny [12]. Zahamowanie reabsorpcji glukozy w cewkach nerkowych po zastosowaniu empagliflozyny wynosiło 13,1–49,6%. Po podaniu empagliflozyny chorzy z moczem tracili 19,6–74,3 g glukozy (w zależności od dawki leku). W badaniach dowiedziono także, że kanagliflozyna, dapagliflozyna i empagliflozyna redukują glikemię na czczo oraz poposiłkową [12, 13].

INNE EFEKTY KLINICZNE STOSOWANIA BLOKERÓW SGLT2

Wpływ na masę ciała

W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano, że zarówno dapagliflozyna, kanagliflozyna, jak i empagliflozyna, a także inne flozyny [11, 13] powodują obniżenie masy ciała. Jednocześnie dochodzi do zmniejszenia obwodu talii. Autorzy badający to zagadnienie sugerują, że przyczynami spadku masy ciała są nasilenie lipolizy w tkance tłuszczowej trzewnej oraz nasilony metabolizm lipidów [14].

Wpływ na ciśnienie tętnicze

W wykonanych badaniach stwierdzono, że *de facto* zastosowaniu każdej z flozyn towarzyszy redukcja ciśnienia tętniczego, i to zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego. Sugeruje się, że przyczyną tego jest redukcja wolemii.

Wpływ na gospodarkę lipidową

Blokery SGLT2 mają korzystny wpływ na gospodarkę lipidową. Wykazano bowiem, że po ich zastosowaniu wzrasta stężenie cholesterolu HDL oraz spada stężenie triglicerydów (badania dotyczyły kanagliflozyny, dapagliflozyny i empagliflozyny) [13].

Wpływ na czynność komórek beta

Wykazano, że u leczonych kanagliflozyną dochodzi do poprawy czynności komórek beta oraz do poprawy HOMA 2 — %B [11]. U leczonych empagliflozyną zmniejsza się natomiast wydzielanie insuliny oraz tkankowe zużycie glukozy, a jednocześnie dochodzi do wzrostu endogennej produkcji glukozy oraz do wzrostu stężenia glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) i do poprawy insulinowrażliwości [15].

Inne działania

W przeprowadzonych ostatnio badaniach wykazano wzrost ekspresji kotransporterów SGLT2 w komórkach alfa trzustki (komórkach syntetyzujących glukagon) [16]. Bonner i wsp. [16] w swoim badaniu przeprowadzonym wśród chorych na cukrzycę typu 2 wykazali zmniejszenie ekspresji kotransporterów SGLT2 w komórkach alfa trzustki. Ponadto autorzy dowiedli, że blokery SGLT2 hamują uwalnianie glukagonu. Blokery te wpływają na glukoneogenezę wątrobową, a dzięki temu między innymi obniżają glikemię. Wykazano także, że leki te redukują glukoneogenezę nerkową (nasiloną u chorych z cukrzycą) [17].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

PO ZASTOSOWANIU BLOKERÓW SGLT2

Najczęstsze działania niepożądane pojawiające się po zastosowaniu blokerów SGLT2 to infekcje dróg płciowych oraz dróg moczowych [11, 12]. Tego typu działania niepożądane opisano w przypadku stosowania dapagliflozyny. Wykazano, że lek ten powoduje częstsze infekcje dróg moczowo-płciowych u kobiet niż u mężczyzn oraz że zwiększa ryzyko wystąpienia tego typu infekcji wraz ze wzrostem dawki leku [18].

Po zastosowaniu blokerów SGLT2 ryzyko wystąpienia incydentów hipoglikemii jest niewielkie, a te, które się pojawiają, są łagodne bądź umiarkowane [12]. Blokery SGLT2 powodują natomiast występowanie incydentów pollakisurii oraz wzmożonego pragnienia (na skutek diurezy osmotycznej) [11]. Obserwowano również incydenty hiperketonemii oraz ketonurii. Prawdopodobnie były one efektem wzmożonej lipolizy oraz mobilizacji lipidów i wolnych kwasów tłuszczowych (na skutek niższego stężenia insuliny i wzrostu stężenia glukagonu). W badaniu EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*) nie wykazano natomiast różnic dotyczących częstości występowania incydentów ketonemii pomiędzy chorymi leczonymi empagliflozyną a stosującymi placebo [19]. Reasumując, liczba występujących działań niepożądanych po zastosowaniu blokerów SGLT2 nie różni się istotnie w porównaniu z placebo [20].

INNE EWENTUALNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W przeprowadzonych badaniach z użyciem dapagliflozyny wykazano nieco wyższe ryzyko rozwoju raka pęcherza moczowego po zastosowaniu tego leku [21]. Ani dapagliflozyna, ani żaden inny lek zwiększający

wydalanie glukozy z moczem nie indukowały ryzyka rozwoju komórek rakowych w pęcherzu moczowym [22]. Generalnie na podstawie badań nie można jednoznacznie stwierdzić wpływu dapagliflozyny na rozwój raka pęcherza moczowego. W celu potwierdzenia bądź wykluczenia takiej sugestii niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań [22].

Chorych na cukrzycę typu 2 z przewlekłą cukrzycową chorobą nerek należy otoczyć specjalną opieką. Wykazano, że dapagliflozyna u chorych ze zmniejszoną wartością współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) obniża wydalanie glukozy z moczem. Dowiedziono, że u chorych na cukrzycę typu 2 z GFR w granicach 30–60 ml/min utrata glukozy z moczem po podaniu dapagliflozyny jest 2-krotnie mniejsza niż u osób z przewlekłą chorobą nerek niestosujących tego leku [23]. Wykazano także, że podanie dapagliflozyny pacjentom z GFR wynoszącym 45–59 ml/min powoduje obniżenie glikemii na czczo oraz obniżenie stężenia HbA_{1c}. Podobnych zmian nie stwierdzono u osób z bardziej zaawansowaną niewydolnością nerek [23]. Stosowanie dapagliflozyny u chorych na cukrzycę typu 2 z upośledzoną funkcją nerek nie powodowało wyrównania cukrzycy, jednakże u tych pacjentów obserwowano zmniejszenie masy ciała. Ponadto dapagliflozyna obniżała wydalanie albumin z moczem [23].

W badaniach przeprowadzonych w grupie chorych na cukrzycę typu 2 z przewlekłą chorobą nerek z GFR w granicach 30–50 ml/min po zastosowaniu kanagliflozyny obserwowano z kolei poprawę wyrównania metabolicznego. Dodatkowo znamienne większa liczba pacjentów leczonych w ten sposób uzyskała HbA_{1c} poniżej 7% [24]. U tych chorych stwierdzono również redukcję masy ciała, obniżenie ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, wzrost cholesterolu frakcji HDL oraz obniżenie cholesterolu frakcji LDL [24]. Podobnego efektu nie wykazano u osób z GFR mniejszym niż 30 ml/min [24]. Wskazano także, że redukcja albuminurii jest większa w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek leczonych kanagliflozyną niż w grupie placebo [24].

Badano również efektywność działania empagliflozyny u chorych na cukrzycę typu 2 z przewlekłą chorobą nerek. Wykazano, że wydalanie glukozy z moczem po jej zastosowaniu maleje wraz ze spadkiem GFR do wartości poniżej 60 ml/min/1,73 m². U chorych w III stadium niewydolności nerek empagliflozyna w dawce 25 mg/dobę po 24 tygodniach stosowania powodowała zmniejszenie stężenia HbA_{1c} o 0,42% [25].

Przebadano również wpływ ipragliflozyny na wyrównanie glikemii u chorych na cukrzycę typu 2 z przewlekłą chorobą nerek. Stwierdzono, że u tych pacjentów każdemu obniżeniu szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) towarzyszy również zmniejszenie glikozurii (spadek eGFR o 20 ml/min/1,73 m² powodował zmniejszenie glikozurii o 15 g/d.).

RENOPROTEKCYJNE DZIAŁANIE BLOKERÓW SGLT2

Badania przesiewowe u zwierząt

W przeprowadzonych badaniach wykazano, że nadmierna reabsorpcja glukozy w komórkach cewek — a tak właśnie dzieje się u chorych na cukrzycę — bierze udział w patogenezie rozwoju nefropatii cukrzycowej. Powoduje to nasilenie procesów zwłóknieniowych w śródmiąszku nerek. Zmiany zwłóknieniowe i zapalne w komórkach cewki są powodowane wysokim stężeniem glukozy lub mediuje je transformujący czynnik wzrostu β_1 (TGF- β_1 , *transforming growth factor β_1*) [26].

W badaniu *in vitro* przebadano ludzkie komórki cewek poddanych ekspozycji na hiperglikemię i/lub TGF-1 przez 72 godziny w obecności empagliflozyny lub bez niej. Stwierdzono na tej podstawie, że ekspresja SGLT2 nie zależy od glikemii. Natomiast obecność blokerów SGLT2 może zahamować, a nawet odwrócić przebieg procesów zapalnych toczących się w śródmiąszku nerki indukowanych przez: hiperglikemię, zwiększoną ekspresję *like-toll-receptor 44*, zwiększoną sekrecję interleukiny 6 (IL-6), nasiloną aktywność białka NF- $\kappa\beta$ (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), białka aktywującego 1 (AP-1, *activator protein 1*) oraz zwiększoną ekspresję kolagenu IV [27].

W badaniach przeprowadzonych u myszy cierpiących na cukrzycę typu 1 podanie empagliflozyny powodowało zmniejszenie hiperfiltracji kłębuszkowej [28]. Autorzy zaobserwowali, że stosowaniu empagliflozyny towarzyszy nie tylko obniżenie glikemii, ale również lek ten zapobiegał rozwojowi albuminurii i procesów zapalnych w nerkach we wczesnych stadiach cukrzycowej choroby nerek.

Bardzo ciekawe badania przeprowadzili również Nagata i wsp. [29], którzy porównali u myszy chorych na cukrzycę typu 2 (db/db) efekt stosowania przez 8 tygodni tofogliflozyny z antagonistą AT1 — losartanem. Tofogliflozyna powodowała nie tylko obniżenie glikemii i HbA_{1c}, ale również wywierała działanie ochronne na komórki beta i zachowywała sekrecję insuliny. Wykazano

także, że tofogliflozyna działa zapobiegawczo na przerost kłębuszków, zmniejszając stosunek albumin do kreatyniny. Lazartan obniżał wprawdzie wydalanie albumin z moczem, ale nie wpływał na glikemię.

Badania przeprowadzone u ludzi

Hiperfiltracja jest wczesnym hemodynamicznym zaburzeniem nerkowym u osób chorych na cukrzycę. Towarzyszy jej wzrost ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego. W patogenezie hiperfiltracji u chorych na cukrzycę udział biorą zarówno czynniki hormonalne, naczyniowe, jak i zaburzenia cewkowo-kłębuszkowe (wzrost reabsorpcji glukozy w cewkach proksymalnych) [30]. Na skutek hiperglikemii nasila się reabsorpcja sodu w cewce proksymalnej. Prowadzi to do spadku stężenia sodu w okolicy plamki gęstej. Organizm reaguje na to podobnie jak na spadek wolemii — rozszerza naczynia doprowadzające krew do kłębuszka. Prowadzi to do wzrostu szacowanej filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) oraz hiperfiltracji.

Cherney i wsp. [31] przeprowadzili badania u chorych na cukrzycę typu 1. Osoby badane podzielono na dwie grupy chorych — charakteryzujących się normofiltracją i hiperfiltracją (≥ 134 ml/min/1,73 m²). Badanym przez 8 tygodni podawano empagliflozynę w dawce 25 mg. U chorych na cukrzycę typu 1 z hiperfiltracją autorzy wykazali redukcję filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) o 33 ml/min/1,73 m². Podobnej zmiany GFR nie stwierdzono u chorych na cukrzycę typu 1 bez hiperfiltracji. Ponadto u pacjentów z hiperfiltracją obserwowano zmniejszenie przepływu osocza przez nerki, zmniejszenie przepływu krwi przez nerki, znamienne wzrost oporów naczyniowych w nerkach oraz redukcję ciśnienia tętniczego [31].

Wpływ empagliflozyny na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz na ryzyko wystąpienia zawału niezakończonego zgonem, udaru niezakończonego zgonem oraz hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby wieńcowej [19]

Obecność cukrzycy wraz z towarzyszącymi jej powikłaniami sercowo-naczyniowymi znacznie zwiększa ryzyko zgonu chorego. Dotychczas nie stwierdzono, że stosowanie leków obniżających glikemię istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych.

Zinman i wsp. [19] badali wpływ empagliflozyny na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz na ryzyko wystąpienia zawału niezakończonego zgonem, udaru niezakończonego zgonem, a także na ryzyko hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby wieńcowej (MACE, *major adverse cardiac events*). Do badania autorzy włączyli 7020 chorych na cukrzycę typu 2 i podzielili ich na grupę pacjentów przyjmujących placebo (n = 2333) oraz grupę osób leczonych empagliflozyną (n = 4687). Najciekawsze wyniki przedstawiono w tabeli 1.

Reasumując, autorzy dowiedli zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych o 14% (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,86, 95-proc. przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,74–0,99; p = 0,04). Obniżenie ryzyka dotyczyło ograniczenia incydentów MACE (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał, niezakończony zgonem udar). W momencie podziału na poszczególne MACE wykazano zmniejszenie ryzyka niezakończonego zgonem zawału o 13% (nieistotne statystycznie [NS]), wzrost ryzyka niezakończonego zgonem udaru o 24% (NS), oraz znaczący, znamienne statystycznie spadek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 38%; p = 0,001).

Tabela 1. Wyniki badania nad wpływem empagliflozyny na ryzyko zawału/udaru niezakończonego zgonem i ryzyko hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby wieńcowej (źródło [19])

	Grupa przyjmująca placebo (%)	Grupa leczona empagliflozyną (%)	HR	p
MACE	12,1	10,5	0,86 (0,74–0,99)	< 0,001
Drugorzędny punkt końcowy	14,3	12,8	0,89 (0,78–1,01)	< 0,001
Ryzyko zgonu:				
• ogólne	8,3	5,7	0,68	< 0,001
• z przyczyn sercowo-naczyniowych	5,9	3,7	0,62	< 0,001
Ryzyko zawału	5,4%	4,8%	0,87	NS
Ryzyko udaru	3,0%	3,5%	1,18	NS
Hospitalizacja z powodu niewydolności krążenia	4,1	2,7	0,65	0,002

HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; MACE (*major adverse cardiac events*) — poważne sercowe zdarzenia niepożądane; NS — nieistotne statystycznie

Zmniejszeniu ryzyka zgonu towarzyszyło obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL i ciśnienia tętniczego.

Jak wykazano w badaniu EMPA-REG-OUTCOME, ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych empagliflozyną istotnie maleje.

Autorzy na zakończenie stwierdzili, że chorzy na cukrzycę typu 2 obciążeni dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym leczeni empagliflozyną mają z kolei mniejsze ryzyko w porównaniu z placebo wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim była śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału serca niezakończonego zgonem, udaru niezakończonego zgonem, a także konieczność hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby wieńcowej (MACE). To niezwykle istotne informacje.

Potencjalny bardzo korzystny mechanizm działania empagliflozyny, prowadzący do zmniejszenia ryzyka rozwoju powikłań

Wśród ewentualnych dróg prowadzących do osiągnięcia celu terapeutycznego przy zastosowaniu empagliflozyny można wymienić:

- **działanie obniżające glikemię.** Wpływ hipoglikemizujący na redukcję powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 jest mało prawdopodobny lub nieprawdopodobny. W badaniu UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) wykazano mianowicie, że hiperglikemia nie jest silnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych;
- **nasilenie oksydacji tłuszczów.** Znaczenie nasilenia oksydacji tłuszczów w osiągnięciu celu terapeutycznego, jakim była redukcja powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2, nie jest prawdopodobne, gdyż nasilenie oksydacji tłuszczów zmniejsza syntezę ATP;
- **wzrost stężenia ketonów.** Znaczenie wzrostu stężenia ketonów w osiągnięciu celu terapeutycznego również nie jest prawdopodobne, jako że wzrostowi stężenia ketonów towarzyszy wzrost zapotrzebowania na tlen niezbędny dla wzrostu syntezy ATP. Jest to niemożliwe do osiągnięcia;
- **obniżenie stężenia kwasu moczowego.** Empagliflozyna istotnie obniża to stężenie (o 0,7 mg/dl). Wydaje się, że może to mieć wpływ na zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2;

- **wzrost stężenia glukagonu.** Zarówno dapagliflozyna, jak i empagliflozyna wywierają stymulujący wpływ na wydzielanie glukagonu. Powoduje to wzrost jego stężenia we krwi chorych na cukrzycę typu 2. Fizjologiczny wzrost stężenia glukagonu nie wpływa na czynność układu sercowo-naczyniowego;
- **utrata masy ciała.** Empagliflozyna powoduje spadek masy ciała o 2–3 kg. Utrata masy ciała występuje w umiarkowanym nasileniu. Utracie tej może towarzyszyć jednak redukcja ciśnienia tętniczego i dzięki temu czynnik ten może się przyczyniać do redukcji częstości powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2;
- **zmiany stężenia elektrolitów.** Stosowaniu empagliflozyny towarzyszy natriureza, bez zmian natremii. Po zastosowaniu leku stwierdza się niewielki wzrost stężenia potasu oraz fosforanów (3–5%) i magnezu (7–9%). Nie ma to jednak istotnego wpływu na redukcję powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2.
- **obniżenie ciśnienia tętniczego.** Stosowaniu empagliflozyny towarzyszy obniżenie ciśnienia tętniczego. Wydaje się prawdopodobne, że wynika to z obniżenia *preload* (zmniejszenie wolemii) i *afterload* (zmniejszenie ciśnienia i twardości naczyń) u chorych ze zmniejszoną frakcją wyrzutową i niewydolnością sercową. Wywiera to korzystny efekt na redukcję powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2;
- **wywieranie efektu diuretycznego i zmniejszenie przestrzeni wodnej pozakomórkowej.** Przez wywieranie efektu diuretycznego i zmniejszenie przestrzeni wodnej pozakomórkowej empagliflozyna może wpływać na zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2;
- **zmniejszenie sztywności naczyń.** Stwardnienie naczyń jest czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Empagliflozyna, zmniejszając sztywność naczyń, może istotnie wpływać na redukcję tego ryzyka.

STOSOWANIE BLOKERÓW SGLT2 U CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 1

Dotychczas opublikowano dwa badania, w których stosowano blokery SGLT2 u chorych na cukrzycę typu 1 (w jednym stosowano dapagliflozynę, w drugim zaś empagliflozynę) [31, 32]. W badaniach tych wykazano, że wymienione leki obniżały glikemię na czczo, HbA_{1c}, redukowały masę ciała oraz zmniejszały liczbę jednostek

insuliny niezbędnych do podania w celu uzyskania dobrego wyrównania metabolicznego. Jednocześnie w badaniach tych zaobserwowano wprost proporcjonalną zależność między dawką leku a wzrostem wydalania glukozy z moczem. Co ważne, dodanie do terapii insuliną u chorych na cukrzycę typu 1 blokera SGLT2 (empagliflozyny, dapagliflozyny) nie zwiększało ryzyka rozwoju incydentów hipoglikemii. Co bardzo istotne, u badanych chorych na cukrzycę typu 1 blokery SGLT2 powodowały zmniejszenie hiperfiltracji kłębuszkowej [31, 32].

PODSUMOWANIE

Blokery SGLT 2 to pierwsza grupa leków przeciw-cukrzycowych, których mechanizm działania polega na zwiększaniu wydalania glukozy z moczem. Leki te powodują znamienne obniżenie wartości HbA_{1c} oraz glikemii na czczo. Co bardzo ważne, nie wpływają przy tym na wydzielanie i działanie insuliny oraz na progresję niewydolności komórek beta. Efektywność działania tych leków maleje wraz ze spadkiem filtracji kłębuszkowej. Ich zastosowanie skutkuje zmniejszeniem masy ciała oraz redukcją ciśnienia tętniczego (na skutek utraty glukozy z moczem oraz osmotycznej diurezy). Blokery SGLT2 są dobrze tolerowane, jednak u leczonych nimi pacjentów występuje wyższe ryzyko infekcji w drogach moczowo-płciowych. Należy podkreślić, że empagliflozyna, jeden z leków z tej grupy, wykazuje działanie kardioprotekcyjne. Warto również wskazać, że empagliflozyna i tofogliflozyna wywierają działanie renoprotekcyjne zarówno u zwierząt, jak i u ludzi.

PIŚMIENICTWO

1. IDF Atlas. <http://www.diabetesatlas.org> (23.02.2017).
2. Gale EAM. Is there really an epidemic of type 2 diabetes? *Lancet*. 2003; 362(9383): 503–504, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)14148-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14148-7), indexed in Pubmed: [12932378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12932378/).
3. James WPT. The fundamental drivers of the obesity epidemic. *Obes Rev*. 2008; 9(Suppl 1): 6–13, doi: [10.1111/j.1467-789X.2007.00432.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2007.00432.x), indexed in Pubmed: [18307693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18307693/).
4. 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](https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01511.x), indexed in Pubmed: [21955459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21955459/).
5. 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](https://doi.org/10.1152/physrev.00055.2009), indexed in Pubmed: [21527736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21527736/).
6. Guyton A, Hall J. Urine formation by the kidneys: II tubular processing of the glomerular filtrate. In: Guyton A, Hall J. ed. *Textbook of medicine physiology*. 11th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2006: 327–347.
7. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Lowering plasma glucose concentration by inhibiting renal sodium-glucose cotransport. *J Intern Med*. 2014; 276(4): 352–363, doi: [10.1111/joim.12244](https://doi.org/10.1111/joim.12244), indexed in Pubmed: [24690096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24690096/).
8. 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](https://doi.org/10.2337/diabetes.54.12.3427).
9. Vick H, Diedrich D, Baumann K. Reevaluation of renal tubular glucose transport inhibition by phlorizin analogs. *Am J Physiol*. 1973; 224: 552–557.
10. 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](https://doi.org/10.1172/JCI112981), indexed in Pubmed: [3571496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3571496/).
11. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35(6): 1232–1238, doi: [10.2337/dc11-1926](https://doi.org/10.2337/dc11-1926).
12. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010; 33(10): 2217–2224, doi: [10.2337/dc10-0612](https://doi.org/10.2337/dc10-0612).
13. Strojek K, Yoon KH, Hruby V, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13(10): 928–938, doi: [10.1111/j.1463-1326.2011.01434.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01434.x), indexed in Pubmed: [21672123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21672123/).
14. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(3): 1020–1031, doi: [10.1210/jc.2011-2260](https://doi.org/10.1210/jc.2011-2260), indexed in Pubmed: [22238392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22238392/).
15. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 2014; 124(2): 499–508, doi: [10.1172/jci72227](https://doi.org/10.1172/jci72227), indexed in Pubmed: [24463454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24463454/).
16. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med*. 2015; 21(5): 512–517, doi: [10.1038/nm.3828](https://doi.org/10.1038/nm.3828), indexed in Pubmed: [25894829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25894829/).
17. Novikov A, Vallon V. Sodium glucose cotransporter 2 inhibition in the diabetic kidney: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016; 25(1): 50–58, doi: [10.1097/MNH.0000000000000187](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000187), indexed in Pubmed: [26575393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26575393/).
18. Nauck MA, del Prato SD, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*. 2011; 34(9): 2015–2022, doi: [10.2337/dc11-0606](https://doi.org/10.2337/dc11-0606), indexed in Pubmed: [21816980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21816980/).
19. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117–2128, doi: [10.1056/nejmoa1504720](https://doi.org/10.1056/nejmoa1504720), indexed in Pubmed: [26378978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378978/).
20. Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocr Disord*. 2013; 13: 58, doi: [10.1186/1472-6823-13-58](https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-58), indexed in Pubmed: [24341330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24341330/).
21. United States Food and Drug Administration. Dapagliflozin. Background document (database on the internet). <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM449865.pdf> (20.03.2017).
22. Ptaszynska A, Cohen S, Messing E, et al. Assessing bladder cancer risk in type 2 diabetes clinical trials: the dapagliflozin drug development program as a 'case study'. *Diabetes Ther*. 2015; 6(3): 357–375, doi: [10.1007/s13300-015-0128-9](https://doi.org/10.1007/s13300-015-0128-9), indexed in Pubmed: [26323372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26323372/).
23. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic

- control. *Kidney Int.* 2014; 85(4): 962–971, doi: [10.1038/ki.2013.356](https://doi.org/10.1038/ki.2013.356), indexed in Pubmed: [24067431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24067431/).
24. Yale J, 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): 463–473, doi: [10.1111/dom.12090](https://doi.org/10.1111/dom.12090), indexed in Pubmed: [23464594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23464594/).
25. Barnett A, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(5): 369–384, doi: [10.1016/s2213-8587\(13\)70208-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(13)70208-0), indexed in Pubmed: [24795251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24795251/).
26. Qi W, Chen X, Holian J, et al. Transforming growth factor-beta1 differentially mediates fibronectin and inflammatory cytokine expression in kidney tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiology.* 2006; 291(5): F1070–F1077, doi: [10.1152/ajprenal.00013.2006](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00013.2006), indexed in Pubmed: [16720864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16720864/).
27. Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells — renoprotection in diabetic nephropathy? *PLoS One.* 2013; 8(2): e54442, doi: [10.1371/journal.pone.0054442](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054442), indexed in Pubmed: [23390498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23390498/).
28. Vallon V, Gerasimowa M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014; 306(2): F194–F204, doi: [10.1152/ajprenal.00520.2013](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00520.2013), indexed in Pubmed: [24226524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24226524/).
29. Nagata T, Fukuzawa T, Takeda M, et al. Tofogliflozin, a novel sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, improves renal and pancreatic function in db/db mice. *Br J Pharmacol.* 2013; 170(3): 519–531, doi: [10.1111/bph.12269](https://doi.org/10.1111/bph.12269), indexed in Pubmed: [23751087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23751087/).
30. Sasson AN, Cherney DZ. Renal hyperfiltration related to diabetes mellitus and obesity in human disease. *World J Diabetes.* 2012; 3(1): 1–6, doi: [10.4239/wjcd.v3.i1.1](https://doi.org/10.4239/wjcd.v3.i1.1), indexed in Pubmed: [22253940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22253940/).
31. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014; 129(5): 587–597, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081), indexed in Pubmed: [24334175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24334175/).
32. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Diabetes Care.* 2015; 38(3): 412–419, doi: [10.2337/dc13-2955](https://doi.org/10.2337/dc13-2955), indexed in Pubmed: [25271207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271207/).