

Błażej Przybysławski¹, Piotr Karbowski², Jacek Rzeszotarski¹, Lech Walasek¹

¹Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Klinika Chorób Wewnętrznych, 10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ w Bydgoszczy

²Oddział Kliniczny Nefrologii ze Stacją Dializ, Klinika Chorób Wewnętrznych, 10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ w Bydgoszczy

Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2): nowa grupa doustnych leków przeciwcukrzycowych

Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors: novel oral antidiabetic drugs

STRESZCZENIE

Wstęp. Wzrastająca zapadalność na cukrzycę, szczególnie typu 2, i niedostateczne możliwości jej wyrównania metabolicznego wymuszają intensyfikację leczenia i poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych, wpływających na kolejne szlaki zaburzeń metabolicznych w cukrzycy.

Materiał i metody. Jako jeden z potencjalnych celów terapeutycznych wymienia się zwiększoną reabsorpcję glukozy z moczu u chorych na cukrzycę typu 2.

Wyniki. Nową grupą leków modyfikującą ten patomechanizm cukrzycy są inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2). Wspomniane symportery zlokalizowane w cewkach bliższych nefronu są odpowiedzialne za resorpcję około 90% glukozy z moczu.

Wnioski. Blokada tego układu transportującego prowadzi do glukozurii i obniżenia glikemii. Poza obniżaniem glikemii inhibitory SGLT2 powodują też redukcję masy ciała i ciśnienia tętniczego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi inhibitorów SGLT2 są zakażenia układu moczowo-płciowego, szczególnie grzybicze. Wieloletnie obserwacje chorych na rodzinną glukozurię

nerkową (FRG), spowodowaną genetycznym defektem SGLT2, nie wykazały istotnych patologii spowodowanych utrzymującą się glukozurią. (Diabet. Klin. 2013; 2, 5: 191–197)

Słowa kluczowe: transporter 2 sodowo-glukozowy, glikozuria, glikozuria nerkowa, cukrzyca typu 2, środki hipoglikemizujące

ABSTRACT

Introduction. Due to rising diabetes mellitus morbidity and inadequate glycemic control new therapeutic agents, targeting on different metabolic pathways, need to be developed.

Materials and methods. Gained renal glucose reuptake in patients with diabetes mellitus is one of the target. **Results.** Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors are able to affect this mechanism. SGLT2 localized in proximal renal tube are responsible for reuptake of 90% of glucose from the urine.

Conclusions. Inhibition of this transporting system induces glucosuria and decreases blood glucose level. Additionally SGLT2 inhibitors lead to body mass reduction and lower blood pressure. Most frequent adverse effects are genitourinary infections, particularly fungal. Long-term follow-up of patients with familial renal glucosuria (FRG), caused by genetic defect of SGLT2, has not revealed major abnormalities due to prolonged glucosuria. (Diabet. Klin. 2013; 2, 5: 191–197)

Key words: sodium-glucose transporter 2, glycosuria, glycosuria renal, diabetes mellitus, type 2, hypoglycemic agents

Adres do korespondencji:

lek. Błażej Przybysławski

Oddział Chorób Wewnętrznych i Diabetologii

10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ

ul. Powstańców Warszawy 5, 85–681 Bydgoszcz

Tel.: +48 (52) 378 70 46, tel. kom.: 605 255 919

Faks: +48 (52) 378 61 22

e-mail: bprzybyslawski@yahoo.com

Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, 5, 191–197

Copyright © 2013 Via Medica

Nadesłano: 11.07.2013

Przyjęto do druku: 8.08.2013

Wstęp

Wzrastająca liczba chorych na cukrzycę, szczególnie typu 2, to zjawisko powszechnie znane. U większości z tych osób nie osiąga się celów terapeutycznych, przez co zwiększa się ryzyko późnych powikłań cukrzycy. Światowa Organizacja Zdrowia przewiduje, że do 2030 roku cukrzyca stanie się siódmą najczęstszą przyczyną zgonów na świecie [1]. Wśród pacjentów biorących udział w badaniu PolDiab dobre wyrównanie cukrzycy typu 1 ($HbA_{1c} < 6,5\%$) stwierdzono u 3,5%, a cukrzycy typu 2 ($HbA_{1c} < 7,0\%$) u 24,2% [2]; wśród pacjentów poradni diabetologicznych z cukrzycą typu 1 u 17,4%, a z cukrzycą typu 2 trwającą ponad 5 lat u 52,6% [3].

Wskazuje to na potrzebę jeszcze intensywniejszej terapii chorych na cukrzycę. Patofizjologiczną podstawą do takiego działania w zakresie cukrzycy typu 2 jest nowy paradygmat pod postacią złowieszczonego oktetu zaproponowany przez DeFronzo w 2009 r. [4]. Wskazuje on nie tylko na osiowe patologie prowadzące do rozwoju cukrzycy typu 2, takie jak insulinooporność komórek mięśniowych i wątrobowych (przejawiająca się zwiększoną produkcją wątrobową glukozy) oraz niewydolność komórek beta trzustki, ale także inne patomechanizmy: nasiloną lipolizę, upośledzony efekt inkretynowy, hiperglukagonemię, zwiększoną reabsorpcję glukozy w nerkach oraz insulinooporność mózgową (dysfunkcję neurotransmiterów). Jednocześnie sugeruje konieczność terapii wielolekowej, opartej na możliwości ingerencji terapeutycznej w poszczególne patomechanizmy cukrzycy typu 2, a nie tylko samej redukcji HbA_{1c} . Nowa grupa leków — inhibitory symporterów glukozowo-sodowych — być może przybliży nas do celu, jakim jest cukrzyca bez powikłań.

Nerki jako kolejny cel terapii cukrzycy

U zdrowego dorosłego przez filtr kłębuszków nerkowych w ciągu doby przesącza się około 180 g glukozy i ulega całkowitej reabsorpcji w cewkach bliższych nefronów. Wzrost glikemii (ponad 2-krotny) powoduje proporcjonalnie narastającą glukozurię, co świadczy

o wysyceniu mechanizmów biorących udział w zwrotnym wchłanianiu glukozy [5]. Dziewięćdziesiąt procent przesączonej w kłębuszkach glukozy jest wchłanianych zwrotnie w początkowym (krętym) odcinku cewki bliżej (segment S1). Jedna cząsteczka glukozy wraz z 1 kationem sodowym transportowane są przez kotransporter glukozowo-sodowy 2 (SGLT2, *sodium-glucoselinked transporter 2*) ze światła kanalika bliższego do wnętrza komórek *epithelium* kanalików. Transport glukozy odbywa się na zasadzie wtórnego transportu czynnego zgodnie z gradientem sodu, generowanego przez ATPazę Na/K. Następnie na zasadzie dyfuzji ułatwionej cząsteczka glukozy przenoszona jest z wnętrza komórki przy udziale nośnika GLUT 2 (*glucose transporter 2*). Pozostałe 10% glukozy reabsorbowane jest w dalszym (prostym) odcinku cewki bliższej (segment S3) w podobny sposób odpowiednio przez SGLT1 (1 cząsteczka glukozy na 2 kationy sodowe) i GLUT 1 [6].

Oba kotransportery glukozowo-sodowe są najlepiej poznanyimi przedstawicielami rodziny genów *SLC5A*. Kotransporter SGLT1 jest układem transportującym glukozę i galaktozę o wysokim powinowactwie i małej wydajności. Zlokalizowany jest głównie w komórkach rąbka szczoteczki jelita cienkiego i odpowiada za wchłanianie glukozy/galaktozy spożywanej w diecie. Nośnik ten można też znaleźć w segmencie S3 kanalików bliższych nefronu, w mózgu, mięśniach szkieletowych i sercowym, wątrobie oraz płucach. Kotransporter SGLT2 jest nośnikiem o niskim powinowactwie do glukozy i dużej wydajności, a zlokalizowany jest prawie wyłącznie w komórkach *epithelium* kanalików bliższych nefronu [7]. W komórkach cewek bliższych izolowanych z moczu chorych na cukrzycę typu 2 stwierdzono wyższe niż u osób zdrowych stężenie SGLT2 mRNA [8], co dodatkowo uzasadnia celowość stosowania omawianej grupy leków.

Nośnik SGLT3, powszechnie obecny w organizmie w mięśniach szkieletowych i układzie nerwowym, pełni funkcję glukosensora, a nie układu transportującego [7]. Rola pozostałych przedstawicieli tej rodziny nośników (m.in. SGLT4, -5, -6) nie została w pełni poznana (tab. 1).

Tabela 1. Przedstawiciele rodziny symporterów glukozowo-sodowych [7]

Transporter	Substrat	Lokalizacja
SGLT1	Glukoza, galaktoza	Jelito cienkie, nerki, serce, tchawica, mózg, jądra, prostata
SGLT2	Glukoza	Nerki, mózg, wątroba, tarczyca, mięśnie, serce
SGLT3	Glukosensor	Układ nerwowy w obrębie jelit, połączenia nerwowo-mięśniowe
SGLT4	Mannoza, glukoza	Jelito cienkie, tchawica, nerki, wątroba, mózg, płuca, macica, trzustka
SGLT5	Nieznany	Nerki
SGLT6	Myoinozytol, glukoza	Mózg, nerki, jelito cienkie
SMIT1	Myoinozytol, glukoza	Mózg, serce, nerki, płuca

Rodzinna glukozuria nerkowa

Rodzinna glukozuria nerkowa (FRG, *familial renal glucosuria*) może stanowić patofizjologiczny model dla omawianej grupy leków. Jest to tubulopatia spowodowana wrodzonym izolowanym zaburzeniem reabsorpcji glukozy w cewce bliższej, co jest przyczyną cukromoczu przy prawidłowej, a nawet zmniejszonej glikemii. Ta rzadka choroba, czy raczej fenotyp, spowodowana jest mutacjami genu *SLCA5A2* kodującego SGLT2. Stan ten dziedziczy się na zasadzie kodominacji z różną penetracją genów. Z tego wynika różne nasilenie glukozurii: od kilku do 200 gramów na dobę [9]. Najbardziej nasiloną glukozurią wiąże się z całkowitym brakiem aktywności SGLT2 i określana jest jako typ 0 [10].

U chorych z rodzinną glukozurią nerkową, poza cukromoczem, nie stwierdza się innych objawów. Obecność glukozy w moczu najczęściej wykrywa się u nich przypadkowo. Stan ten nie wymaga leczenia. Rokowanie jest dobre, gdyż schorzenie to nie prowadzi do pogorszenia czynności nerek, cukrzycy ani innych poważnych chorób. W dostępnej literaturze opisywane są łagodne, nieistotne klinicznie odchylenia u chorych z FRG. W ciągu 30-letniej obserwacji pacjenta z typem 0 jedynymi nieprawidłowościami były poliuria, moczenie nocne oraz w późniejszym okresie nieznacznie opóźniony wzrost i dojrzewanie płciowe, a także podwyższony stosunek wapnia do kreatyniny w moczu [11]. W innym badaniu podawano kilka przypadków hiperkalciurii towarzyszącej glukozurii nerkowej [12]. Opisywano też przypadki selektywnej [13, 14] i nieselektywnej aminoacydury niezwiązanej z innymi tubulopatiami [15]. Pojawiły się doniesienia, że aminoacyduria nie wiązała się z samym defektem SGLT2, ale była wtórna do glukozurii i dodatnio z nią korelowała [16]. Proponowany patomechanizm wskazywał na glukozurię jako przyczynę depolaryzacji i spadku gradientu elektrycznego dla sodowo-zależnych nośników aminokwasów w komórkach cewek bliższych [17]. Wśród innych stanów związanych z glukozurią nerkową opisywano także incydenty odwodnienia i ketozy podczas ciąży i głodzenia [10], obecność przeciwciał bez innych objawów chorób autoimmunologicznych oraz częstsze występowanie zakażeń układu moczowego [18]. Obserwowano też aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron wtórną to natriurezy i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej [19, 20].

Floryzyna

Odkryta w 1835 r. floryzyna była pierwszym historycznie inhibitorem symporterów glukozy-sodowych. Substancja ta została wyizolowana z kory korzeni jabłoni. Ze względu na gorzki smak, podobnie jak wyciąg z wierzby czy drzewa chinowego, uważano,

że będzie miała podobne właściwości i początkowo była używana jako lek przeciwgorączkowy oraz w leczeniu chorób infekcyjnych, w tym malarii. Po 50 latach zauważono, że duże ilości floryzyny wywołują glukozurię [21]. Efekt ten przez lata wykorzystywano w badaniach klinicznych nad fizjologią nerek. W latach 70. XX w. ustalono dzięki temu lokalizację systemów aktywnego transportu odpowiedzialnych za reabsorpcję glukozy z moczu (kanaliki bliższe). Znaczny wzrost zainteresowania floryzyną odnotowano na przełomie lat 80. i 90. XX w., kiedy po uzyskaniu szczegółowych danych dotyczących kotransporterów glukozy-sodowych zauważono nowy potencjalny mechanizm redukcji hiperglikemii [5]. Floryzyna podawana szczurom chorym na cukrzycę powodowała glukozurię i obniżenie glikemii, co w konsekwencji poprawiało też insulinowrażliwość [22]. Mimo to floryzyna nie znalazła zastosowania jako lek przeciwcukrzycowy u ludzi z dwóch powodów. Po pierwsze, słabo wchłania się z przewodu pokarmowego, a po drugie, nieselektywnie hamuje oba symportery glukozy-sodowe (SGLT1 i SGLT2), których lokalizacja obejmuje różne narządy (tab. 1). Prowadzi to do wystąpienia, oprócz glukozurii, objawów zespołu złego wchłaniania glukozy-galaktozy (GGM, *glucose galactose malabsorption*) [21], takich jak: biegunka, odwodnienie i niedożywienie. Zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy jest wrodzonym schorzeniem spowodowanym mutacjami genów kodujących SGLT1, podobnie jak rodzinna glukozuria nerkowa w przypadku mutacji genów kodujących SGLT2.

Syntetyczne inhibitory SGLT2

Syntetyczne analogi floryzyny posiadają dużą selektywność do SGLT2, przez co pozbawione zostały powyższych działań niepożądanych i możliwości wystąpienia GGM (tab. 2). Większość przedstawicieli tej grupy leków znajduje się w różnych fazach badań klinicznych. Jedynie dapagliflozyna została od 12 listopada 2012 r. dopuszczona do obrotu na terenie Unii Europejskiej [23].

Dapagliflozyna

Dapagliflozyna jest kompetencyjnym, odwracalnym i wysoce selektywnym inhibitorem SGLT2 [24]. Szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, mediana T_{max} występuje po 1 godzinie (0,5–4 godzin). Czas półtrwania dapagliflozyny określono na około 16 godzin. Badania I fazy (u zdrowych ochotników) sugerowały, że lek wchłaniał się wolniej, gdy był podawany z posiłkiem, choć różnice były minimalne. Glukozuria jest dodatnio skorelowana z dawką [25]. Nerkowy klirens dapagliflozyny jest niski (ok. 3–6 ml/min); mniej niż 2,5% jest wydalane z moczem w postaci niezmie-

Tabela 2. Selektywność inhibicji SGLT2 w stosunku do SGLT1/4/5/6 (zmodyfikowano wg [38], z wyjątkiem LX4211 [31])

Cząsteczka	Stosunek inhibicji poszczególnych SGLT określonej jako średnie IC ₅₀ [nmol/l] do SGLT2 (określa, ile razy dana cząsteczka jest bardziej selektywna wobec SGLT2)			
	SGLT1	SGLT4	SGLT5	SGLT6
Floryzyna	14	290	71	476
Empagliflozyna (BI 10773)	2677	3548	355	645
Dapagliflozyna (BMS-512148)	1167	7583	683	1083
Kanagliflozyna (JNJ-28431754; TA-7284)	263	2926	630	89
Ipragliflozyna (ASP-1941)	566	3019	140	1472
Tofogliflozyna (CSG-452, RG-7201)	1875	2187	469	*
Sergliflozyna	280	800	147	1867
Remogliflozyna	542	125	16	517
T-1095A	59	523	250	750
LX4211	20	*	*	*

*Nie określano

nionej. Badania *in vitro* sugerują, że dapagliflozyna jest inaktywowana poprzez glukouronilotrasferazę [26]. Poniżej przytoczono wybrane przykłady badań oceniających dapagliflozynę.

W opublikowanym w 2010 r. w wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, prowadzonym w grupach równoległych badaniu III fazy wzięło udział 546 dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których nie uzyskano dostatecznej kontroli glikemii (HbA_{1c} 7–10%), stosując minimum 1500 mg metforminy na dobę [27]. Zostali oni losowo przydzieleni do jednej z czterech grup otrzymujących odpowiednio 2,5/5/10 mg dapagliflozyny na dobę lub placebo. Wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie metforminą. Po 24 tygodniach uzyskano średnią redukcję HbA_{1c} o 0,30% w grupie placebo, o 0,67% w grupie otrzymującej 2,5 mg dapagliflozyny ($p = 0,002$), o 0,70% w grupie otrzymującej 5 mg dapagliflozyny ($p < 0,0001$) i o 0,84% w grupie otrzymującej 10 mg dapagliflozyny ($p < 0,0001$). Obserwowano też średnią redukcję glikemii na czczo o 6 mg/dl w grupie przyjmującej placebo i o 17,8, 21,5 oraz 23,5 mg/dl w grupach otrzymujących odpowiednio 2,5, 5 i 10 mg dapagliflozyny. Ponadto zanotowano istotną statystycznie redukcję masy ciała we wszystkich grupach stosujących dapagliflozynę w porównaniu z otrzymującymi placebo. U około 25% pacjentów przyjmujących dapagliflozynę redukcja masy ciała wynosiła przynajmniej 5% względem stanu przy randomizacji. Stwierdzono podobny odsetek hipoglikemii: 2–4% w grupach otrzymujących dapagliflozynę i 3% w grupie placebo, przy tym żaden z pacjentów nie przerwał badania z tego powodu. Infekcje układu moczowego opisywano u 8% pacjentów z grupy placebo i u 4,4–8,1% pacjentów z grupy dapagliflozyny. Zakażenia narządów płciowych wystąpiły

u 5,1% osób z grupy placebo i u 8–13,1% pacjentów z grup dapagliflozyny.

W innym 24-tygodniowym badaniu podwójnie zaślepionym, prowadzonym w grupach równoległych, kontrolowanym placebo wykazano skuteczność dapagliflozyny u 557 pacjentów z cukrzycą typu 2 nieleczonych wcześniej farmakologicznie [28]. Do jednej z 7 grup otrzymujących placebo lub dapagliflozynę w dawkach 2,5/5/10 mg rano lub wieczorem losowo przydzielono 485 pacjentów z HbA_{1c} 7,0–10,0%. Pozostałe 72 osoby z wyższymi wartościami HbA_{1c} (10,1–12%) podzielono na 2 grupy otrzymujące dapagliflozynę w dawce 5 lub 10 mg rano. W 24. tygodniu badania obserwowano redukcję HbA_{1c} średnio o 0,23% w grupie placebo oraz o 0,58%, 0,77% i 0,89% w grupach dapagliflozyny podawanej rano w dawkach odpowiednio 2,5/5/10 mg. Podobne wyniki uzyskano w grupach osób otrzymujących dapagliflozynę podawaną wieczorem. W żadnej z grupy stosujących dapagliflozynę nie obserwowano ciężkich hipoglikemii.

Skuteczność dapagliflozyny wykazywano już wcześniej w badaniach II fazy. W randomizowanym, podwójnie ślepym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy wzięło udział 389 pacjentów z cukrzycą typu 2 wcześniej nieleczonych farmakologicznie, z HbA_{1c} wyższym niż 7% [29]. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z grup otrzymujących: placebo, dapagliflozynę w dawce 2,5/5/10/20/50 mg dziennie lub metforminę o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1500 mg dziennie. Badanie trwające 12 tygodni ukończyło w sumie 348 osób. Na końcu badania obserwowano redukcję HbA_{1c} średnio o 0,18% w grupie placebo, 0,73% w grupie otrzymującej metforminę i 0,55–0,9% w grupach przyjmujących dapagliflozynę. Stwierdzono także redukcję glikemii na czczo średnio o 6 mg/dl

w grupie placebo, 18 mg/dl w grupie metforminy i 16–31 mg/dl w grupach dapagliflozyny. Odsetek pacjentów osiągających HbA_{1c} poniżej 7% w 12. tygodniu badania wynosił 32% w grupie placebo, 54% w grupie metforminy i 40–59% w grupach dapagliflozyny. Obserwowano też redukcję masy ciała o 1,2% w grupie placebo, 1,7% w grupie metforminy i 2,5–3,4% w grupach dapagliflozyny. Hipoglikemie raportowano u 4% w grupie placebo, 9% w grupie metforminy i 6–10% w grupach dapagliflozyny (bez ewidentnego związku z dawką). Infekcje układu moczowego opisywano u 6% w grupie placebo, 9% w grupie metforminy i 5–12% w grupach dapagliflozyny, a zakażenia narządów płciowych u 0% w grupie placebo, 2% w grupie metforminy i 2–7% w grupach dapagliflozyny.

Inne inhibitory SGLT2

Podobne dane uzyskano w badaniach innych inhibitorów SGLT2. Jednak liczba opublikowanych badań oceniających efekty leczenia u ludzi jest niewielka.

W 12-tygodniowym randomizowanym, wielośrodkowym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo, prowadzonym w grupach równoległych badaniu oceniano skuteczność leczenia kanagliflozyną w zwiększających się dawkach u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych nieskutecznie metforminą (HbA_{1c} 7,6–8,0%) [30]. Po 12 tygodniach obserwowano redukcję HbA_{1c} o 0,22% w grupie placebo, 0,74% w grupie sitagliptyny (aktywny komparator) oraz 0,70–0,95% w grupach otrzymujących kanagliflozynę. Opisywano także istotną redukcję glikemii na czczo o 16,2–27,0 mg/dl w grupach kanagliflozyny, 3,6 mg/dl w grupie placebo i 12,6 mg/dl w grupie sitagliptyny. W zakresie masy ciała obserwowano spadek o 2,3–3,4% (2,0–2,9 kg) w grupach kanagliflozyny, 1,1% (0,8 kg) w grupie placebo i 0,6% (0,4 kg) w grupie sitagliptyny. Działania niepożądane występowały z podobną częstością we wszystkich grupach, z wyjątkiem objawowych infekcji narządów płciowych [3–8% w grupach kanagliflozyny (szczególnie u kobiet — 13–25%), 2% w grupach placebo i sitagliptyny] oraz układu moczowego (3–9% w grupach kanagliflozyny, 6% w grupie placebo i 2% w grupie sitagliptyny). Infekcje te nie korelowały z dawką kanagliflozyny. Ogólna liczba hipoglikemii była niska.

Interesujące dane przyniosło randomizowane, kontrolowane placebo badanie oceniające efekty leczenia częstą cząstką LX4211 w monoterapii w ciągu 28 dni [31]. LX4211 jest doustnym inhibitorem zarówno SGLT2, jak i SGLT1. Wbrew obawom związanym z niską selektywnością wobec SGLT2 nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego opisywanych wyżej. Autorzy tłumaczą to zjawisko historycznym podejściem do działań niepożądanych

wynikających z podaży floryzyny, które miały się wiązać raczej z inhibicją innych transporterów jelitowych, a nie SGLT1. Ponadto zwiększona ilość glukozy dostarczana do końcowego odcinka jelita cienkiego i okrężnicy, jak po operacji bariatrycznej metodą Roux-en-Y lub w przypadku spożywania skrobi odpornej na trawienie, może poprawić tolerancję glukozy, nie wywołując przy tym objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Prawdopodobnie wiąże się to ze zwiększonym wydzieleniem peptydów gastro-jelitowych, takich jak glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1, *glucagon like peptide-1*). Podobnie wzrost GLP-1 obserwowano w trakcie stosowania LX4211. Wydaje się, że inhibicja SGLT1 oraz wzrost stężenia GLP-1 dodatkowo potencjalizują działanie leku. Autorzy wskazują na brak wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z inhibicją SGLT1 znajdujących się także w mięśniu sercowym u chorych na GGM. Twierdzą raczej, że ryzyko to może być nawet zmniejszone ze względu na redukcję czynników ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez obniżenie hiperglikemii, hipertriglicydemii, masy ciała czy ciśnienia tętniczego. Po 28 dniach obserwowano redukcję HbA_{1c} o 0,49% w grupie placebo, 1,15–1,25% w grupach LX4211. Opisywano też redukcję glikemii na czczo o 12 mg/dl w grupie placebo oraz 52–68 mg/dl w grupach LX4211.

Korzyści związane ze stosowaniem inhibitorów SGLT2

Korzyści związane ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 nie ograniczają się jedynie do poprawy wyrównania parametrów gospodarki węglowodanowej. Utrata glukozy z moczem prowadzi też do ujemnego bilansu energetycznego, skutkując utratą masy ciała. Sergliflozyna jest już w trakcie badań klinicznych we wskazaniu otyłość [32]. Utrata masy ciała obserwowana w dotychczasowych badaniach jest najbardziej zaznaczona w początkowym okresie leczenia, co wiąże się także z niewielkim zwiększeniem diurezy w reakcji na glukozurię. Niewielki efekt diuretyczny jest odpowiedzialny za redukcję ciśnienia tętniczego.

Działania niepożądane i bezpieczeństwo stosowania

W świetle dotychczasowych badań inhibitory SGLT2 wydają się lekami bezpiecznymi i dobrze tolerowanymi. Najczęstsze objawy niepożądane wynikają z podstawowego mechanizmu działania tej grupy leków: glukozuria sprzyja częstszym infekcjom układu moczowo-płciowego, szczególnie o etiologii grzybiczej [33]. Występują one u od 4 do 8% leczonych pacjentów w porównaniu z placebo. W większości przypadków u kobiet dotyczyły one grzybiczego zapalenia sromu

i pochwy, a u mężczyzn grzybiczego zapalenia żołądki. Należy przy tym podkreślić, że częstość zapalenia żołądki u mężczyzn jest kilka razy mniejsza niż infekcji sromu i pochwy u kobiet. Wyleczenie obu typów infekcji zwykle następuje po zastosowaniu standardowej terapii. Zakażenia układu moczowego są mniej powszechne, jednak wyraźnie częstsze w porównaniu z placebo. Do innych częstych objawów niepożądanych obserwowanych w trakcie badań II i III fazy należały zaparcia, biegunki, nudności oraz częstomocz [29]. Zwiększenie diurezy związane ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 prowadzi do niewielkiego wzrostu hematokrytu [34], jednak na podstawie dotychczas wykonanych badań nie stwierdzono istotnych klinicznie nieprawidłowości [27], ani nie obserwowano zwiększonej częstości incydentów zakrzepowo-zatorowych. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w swoim raporcie na temat dapagliflozyny stwierdziła nieistotny statystycznie wzrost zachorowalności na raka piersi oraz pęcherza moczowego, co w tym ostatnim przypadku może być związane ze zwiększonym nadzorem nad chorymi leczonymi z powodu infekcji moczowo-płciowych [33]. Dane na temat wpływu inhibitorów SGLT2 na incydenty sercowo-naczyniowe są obecnie bardzo ograniczone. Najpełniejsze dane pochodzą ze wspomnianego raportu FDA na temat dapagliflozyny [33], w którym stwierdzono względne ryzyko złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn naczyniowych, niezakończonego zgonem udaru mózgu i zawału serca oraz hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej na poziomie 0,67 (95-procentowy przedział ufności 0,42–1,08). Obecnie trwają duże badania mające potwierdzić bezpieczeństwo, w tym makronaczyniowe, stosowania inhibitorów SGLT2.

Przyszłość inhibitorów SGLT2

Obecnie najbardziej zaawansowane są badania nad zastosowaniem inhibitorów SGLT2 w cukrzycy typu 2. Ze względu na wpływ tej grupy leków na redukcję masy ciała wykorzystanie ich w terapii otyłości także jest przedmiotem zainteresowania badaczy. Trwają badania nad sergliflozyną w tym wskazaniu [32].

Inhibitory SGLT2, blokując napływ glukozy do komórek nabłonka kanalików nerkowych, zmniejszają wewnątrzkomórkowy stres oksydacyjny poprzez zapobieganie aktywacji kinazy białkowej C i powstawaniu końcowych produktów zaawansowanej glikacji. Ta właściwość inhibitorów SGLT2 może mieć zastosowanie w prewencji rozwoju albuminurii, rozplemu mezangium czy hamowaniu progresji nefropatii cukrzycowej [35]. Przedmiotem trwających badań jest renoprotekcja z użyciem dapagliflozyny u pacjentów chorych na

cukrzycę z upośledzoną funkcją nerek i towarzyszącym ciężkim nadciśnieniem tętniczym, stosujących już inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora dla angiotensyny [36].

Trwają także badania I fazy nad cząsteczką ISIS-388626, która ma redukować ekspresję SGLT2 [37]. Cząsteczka ta jest oligonukleotydem antysensownym wobec mRNA SGLT2. W modelach zwierzęcych ISIS-388626 selektywnie, proporcjonalnie do dawki, hamowała ekspresję SGLT2 w nerkach, nie wpływając przy tym na ekspresję SGLT1. Wtórnie obserwowano glukozurię bez towarzyszącej hipoglikemii. Po 6 i 13 tygodniach badania nie obserwowano zmian histologicznych w nerkach.

Wnioski

Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 wydają się bardzo atrakcyjną opcją terapeutyczną dla chorych na cukrzycę typu 2. Oprócz obniżenia glikemii w mechanizmie niezależnym od insuliny, leki te wpływają na zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego i masy ciała. Ma to szczególne znaczenie, gdyż wiele leków przeciwcukrzycowych sprzyja wzrostowi masy ciała, zwiększając przez to insulinooporność. Korekcja kilku czynników ryzyka sercowo-naczyniowego jednocześnie może istotnie zmniejszać śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, co znacząco wzmocni pozycję tej grupy leków. Wymaga to jednak weryfikacji w dużych badaniach klinicznych obecnie realizowanych. Zwiększona częstość zakażeń układu moczowo-płciowego, które podlegają standardowemu leczeniu, wydaje się akceptowalnym kosztem w stosunku do potencjalnych korzyści ze stosowania leku. Oczywiście bezpieczeństwo długotrwałego podawania leków z tej grupy wymaga dalszych badań.

Oświadczenie

Żaden z autorów nie deklaruje konfliktu interesów.

Praca finansowana ze środków własnych autorów.

PIŚMIENNICTWO

1. <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/facts/en/index1.html>
2. Sieradzki J., Grzeszczak W., Karnafel W. i wsp. Badanie PolDiab Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. *Diabetologia Praktyczna* 2006; 7: 8–15.
3. Kamińska A., Bronisz A., Bronisz M. i wsp. Ocena realizacji zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w zakresie wyrównania cukrzycy u chorych leczonych w poradni endokrynologiczno-diabetologicznej. *Diabetologia Praktyczna* 2010; 11: 160–166.
4. DeFronzo R.A. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773–795.
5. White J.R. Apple trees to sodium glucose co-transporter inhibitors. *Clinical Diabetes* 2010; 28: 5–10.

6. Wright E.M. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2001; 280: F10–F18.
7. Wright E.M., Hirayama B.A., Loo D.F. Active sugar transport in health and disease. *J. Intern. Med.* 2007; 261: 32–43.
8. Rahmoune H., Thompson P.W., Ward J.M., Smith C.D., Hong G., Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 3427–3434.
9. Santer R., Kinner M., Lassen C.L. i wsp. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 2873–2882.
10. Oemar B.S., Byrd D.J., Brodehl J. Complete absence of tubular glucose reabsorption: A new type of renal glucosuria (type 0). *Clin. Nephrol.* 1987; 27: 156–160.
11. Scholl-Burgi S., Santer R., Ehrich J.H. Long term outcome of renal glucosuria type 0: The original patient and his natural history. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 2394–2396.
12. Schneider D., Gauthier B., Trachtman H. Hyperkalciuria in children with renal glycosuria: Evidence of renal tubular reabsorbtive defects. *J. Pediatr.* 1992; 121: 715–719.
13. Gotzsche O. Renal glucosuria and aminoaciduria. *Acta Med. Scand.* 1977; 202: 65–67.
14. Sankarasubbaiyan S., Cooper C., Heilig C.W. Identification of a novel form of renal glucosuria with overexcretion of arginine, carnosine, and taurine. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37: 1039–1043.
15. Magen D., Sprecher E., Zelikovic I., Skorecki K. A novel missence mutation in SLC5A2 encoding SGLT2 underlies autosomal-recessive renal glucosuria and aminoaciduria. *Kidney Int.* 2005; 67: 34–41.
16. Bingham C., Ellard S., Nicholls A.J. i wsp. The generalized aminoaciduria seen in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha mutations is a feature of all patients with diabetes and is associated with glucosuria. *Diabetes* 2001; 50: 2047–2052.
17. Santer R., Calado J. Familial Renal Glucosuria and SGLT2: From a Mendelian Trait to a Therapeutic Target. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 133–141.
18. De Paoli P., Battistin S., Jus A. i wsp. Immunological characterization of renal glycosuria patients. *Clin. Exp. Immunol.* 1984; 56: 289–294.
19. Calado J., Loeffler J., Sakalloglu O. i wsp. Familial renal glucosuria: SLC5A2 mutation analysis and evidence of salt-wasting. *Kidney Int.* 2006; 69: 852–855.
20. Calado J., Sznajder Y., Metzger D. i wsp. Twenty one additional cases of familial renal glucosuria: Absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 3874–3879.
21. Ehrenkranz R.R.L., Lewis N.G., Kahn C.R., Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2005; 21: 31–38.
22. Rossetti L., Smith D., Shulman G.I., Papachristou D., DeFronzo R.A. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J. Clin. Invest.* 1987; 79: 1510–1515.
23. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-Summary_for_the_public/human/002322/WC500136025.pdf
24. Zhang L., Feng Y., List J., Kasichayanula S., Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12: 510–516.
25. Komoroski B., Vachharajani N., Feng Y., Li L., Kornhauser D., Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycaemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 85: 513–519.
26. Brooks A.M., Thacker S.M., Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Ann. Pharmacother.* 2009; 43: 1286–1293.
27. Bailey C.J., Gross J.L., Pieters A., Bastien A., List J.F. Effect of dapagliflozin in patient with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 2223–2233.
28. Ferrannini E., Jimenez Ramos S., Salsali A., Tang W., List J.F. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo controlled, phase III trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 2217–2224.
29. List J.F., Woo V., Morales E., Tang W., Fiedorek F.T. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 650–657.
30. Rosenstock J., Aggarwal N., Polidori D. i wsp. 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: 1232–1238.
31. Zambrowicz B., Freiman J., Brown P.M. i wsp. LX4211, a Dual SGLT1/SGLT2 Inhibitor, Improved Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2012; 92: 158–169.
32. Patel A.K., Fonseca V. Turning glucosuria into a therapy: efficacy and safety with SGLT2 inhibitors. *Curr. Diabetes Rep.* 2010; 10: 101–107.
33. Food and Drug Administration. FDA Briefing Document NDA 202293. Dapagliflozin tablets 5 and 10 mm. W: Products DoMae (ed). Silver Spring: Food and Drug Administration, 2011.
34. List J.F., Whaley J.M. Glucose dynamics and mechanistic implications of SGLT2 inhibitors in animals and humans. *Kidney Int. Suppl.* 2011: S20–S27.
35. Arakawa K., Ishihara T., Oku A. i wsp. Improved diabetic syndrome in C57BL/KsJ-db/db mice by oral administration of the Na(+)-glucose cotransporter inhibitor T-1095. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 132: 578–586.
36. Ghosh R.K., Ghosh S.M., Chawla S., Jasdawala S.A. SGLT2 Inhibitors: A New Emerging Therapeutic Class in the Treatment of type 2 Diabetes Mellitus. *J. Clin. Pharmacol.* 2012; 52: 457–463.
37. Zanardi T.A., Han S.C., Jeong E.J. i wsp. Pharmacodynamics and subchronic toxicity in mice and monkeys of ISIS 388626, a second-generation antisense oligonucleotide that targets human sodium glucose cotransporter 2. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012; 343: 489–496.
38. Grempler R., Thomas L., Eckhardt M. i wsp. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterization and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14: 83–90.