

Ewa Otto-Buczowska

Specjalistyczne Centrum Medyczne Śląskiej
Fundacji Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą, Gliwice

Inhibitory sodozależnego kotransportera 2 glukozy — nowa grupa leków w leczeniu cukrzycy

Sodium glucose cotransporter-2 inhibitors — a novel class agents for the treatment of diabetes

STRESZCZENIE

Nerki odgrywają ważną rolę w utrzymaniu homeostazy glukozy z uwagi na rolę, jaką pełnią w glukoneogenezie, w filtracji kłębuszkowej i reabsorpcji glukozy. Kontransporter glukozy-sodowy 2 (SGLT2) odgrywa ważną rolę w reabsorpcji glukozy w kanalikach. Tak więc zmniejszenie reabsorpcji glukozy przez hamowanie SGLT2 stanowi nowe podejście do leczenia cukrzycy. Mechanizm hamowania SGLT2 jest niezależny od stężenia krążącej insuliny czy insulinowrażliwości. Te leki mogą być kojarzone z innymi lekami przeciw cukrowymi, włączając insulinę egzogenną. Hamowanie SGLT2 prezentuje nowatorską strategię terapeutyczną w leczeniu hiperglikemii i/lub otyłości u pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2, poprzez zwiększenie strat energii i glukozy z moczem. Inhibitory SGLT2, blokując reabsorpcję filtrowanej glukozy, prowadzą do cukromoczu. Ten mechanizm działania jest potencjalną nadzieją dla pacjentów z cukrzycą w zakresie poprawy kontroli glikemii. Ponadto cukromocz wynikający z hamowania SGLT2 jest związany z utratą kalorii, co daje potencjalną korzyść w postaci zmniejszenia masy ciała. Inhibitory SGLT2 reprezentują potencjalne nowe terapeutyczne podejście dla leczenia cukrzycy typu 2, jak i typu 1.

Forum Medycyny Rodzinnej 2014, tom 8, nr 5, 238–241

słowa kluczowe: cukrzyca, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2, reabsorpcja glukozy

ABSTRACT

The kidney plays a major role in glucose homeostasis because of its role in gluconeogenesis, in the glomerular filtration and reabsorption of glucose. The sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) plays an important role in renal glucose reabsorption. Thus, reduction of glucose reabsorption by SGLT2 inhibition represents a novel potential for the treatment of diabetes. Mechanism of SGLT2 inhibition is independent of circulating insulin levels or insulin sensitivity. These agents can be combined with all other antidiabetic classes, including exogenous insulin. Inhibition of SGLT2 represents an innovative therapeutic strategy for

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Ewa Otto-Buczowska
ul. Jasnogórska 16/21, 44–100 Gliwice
e-mail: em.buczowski@pro.onet.pl

the treatment of hyperglycaemia and/or obesity in patients with type 1 or type 2 diabetes by enhancing glucose and energy loss through the urine. SGLT2 inhibitors block the reabsorption of filtered glucose leading to glucosuria. This mechanism of action holds potential promise for patients with diabetes mellitus in terms of improvements in glycaemic control. In addition, the glucosuria associated with SGLT2 inhibition is associated with caloric loss, thus providing a potential benefit of weight loss. SGLT2 inhibitors the class represents a novel therapeutic approach with potential for the treatment of both type 2 and 1 diabetes.

Forum Medycyny Rodzinnej 2014, vol 8, no 5, 238–241

key words: diabetes, glucose homeostasis, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, reabsorption glucose

ROLA NEREK W UTRZYMANIU HOMEOSTAZY GLUKOZY

Homeostaza glukozy jest wypadkową dopływu glukozy do krwi oraz jej zużycia w komórkach. Do krążenia glukoza dostarczana jest z dwóch źródeł [1]. Jednym z nich jest przewód pokarmowy, drugim jest glukoza wytwarzana w procesie glikogenolizy oraz produkowana *de novo* w procesie glukoneogenezy. Tylko dwa narządy posiadają dostateczną enzymatyczną aktywność pozwalającą na syntezę glukozy w procesie glukoneogenezy. W wątrobie głównym substratem dla produkcji glukozy jest alanina oraz mleczan, procesy te przebiegają w cyklu kwasu mlekowego (cykl Corich) oraz w cyklu alaninowo-glukozowym. Głównym substratem dla glukoneogenezy w nerkach jest glutamina, proces syntezy glukozy odbywa się w cyklu glukozowo-glutaminowym. Proces glukoneogenezy jest zależny od aktualnego stężenia glukozy we krwi, dopływu substratów, a także podlega regulacji humoralnej. Nerki odgrywają ogromną rolę w utrzymaniu homeostazy metabolicznej organizmu zarówno w stanach fizjologicznych, jak i patologicznych [1, 2]. O ich roli w utrzymaniu homeostazy glukozy decyduje udział w procesie glikolizy, glukoneogenezy, ale także dwie bardzo ważne funkcje — filtracja glukozy w kłębuszkach nerkowych oraz reabsorpcja w kanalikach. W procesach tych udział biorą transportery z grupy GLUTs

(*glucose transporters*) — swoiste białkowe nośniki glukozy, oraz z grupy SGLTs (*sodium-dependent glucose cotransporters*) — sodozależne transportery glukozy [3].

FILTRACJA I REABSORPCJA GLUKOZY

Większość filtrowanej w kłębuszkach nerkowych glukozy jest reabsorbowana w kanalikach. [4]. Zarówno filtracja w kłębuszkach nerkowych i reabsorpcja glukozy w kanalikach nerkowych mediowane są przez SGLTs [5–9].

Reabsorpcja jest efektem działania dwóch SGLTs. Kotransporter SGLT2 odpowiada za reabsorpcję 90% filtrowanej glukozy, kotransporter SGLT1 jest odpowiedzialny za reabsorpcję 10% przefiltrowanej glukozy. Funkcja trzeciego kotransportera (SGLT3) nie została jeszcze w pełni wyjaśniona. W warunkach fizjologicznych glukoza jest w całości wchłaniana w cewkach proksymalnych.

Hiperglikemia jest najczęstszą, choć nie jedyną, przyczyną glukozurii. Defekty genetyczne kotransporterów SGLT mogą być odpowiedzialne za glukozurię w różnych stanach chorobowych. Zagadnienia mutacji genów wymagają jednak dalszych badań.

W cukrzycy procesy regulujące udział nerek w regulacji homeostazy glukozy mogą zostać zaburzone [10], stąd też próby zastosowania leków mających na celu wyrównanie tych zaburzeń.

ZASTOSOWANIE INHIBITORÓW SGLT2 W LECZENIU CUKRZYCY

Próby zastosowania inhibitorów SGLT2 wykazały możliwość zastosowania ich dla metabolicznego wyrównania cukrzycy [4, 6, 8, 9, 11–15].

Mechanizm działania inhibitorów SGLT2 pozwala na bezpieczną redukcję reabsorpcji glukozy i na tej drodze hiperглиkemii, bez zagrożenia wystąpieniem hipoglykemii [5, 12, 16–19].

Zaletą inhibitorów SGLT2 jest również korzystny wpływ utraty glukozy z moczem na bilans energetyczny u otyłych chorych z cukrzycą typu 2. Tym samym leki te mogą ułatwić zmniejszenie nadmiernej masy ciała. Poprzez nasilenie efektu diuretycznego w następstwie diurezy osmotycznej inhibitorzy SGLT2 mogą wywierać korzystne działanie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak lewokomorowa niewydolność serca i nadciśnienie tętnicze.

Leki te, blokując reabsorpcję glukozy w cewce proksymalnej, powodują glukozurię zależną od dawki leku, efekt leczniczy zależy również od stężenia glukozy w surowicy [6, 12, 21, 22]. U pacjentów z cechami nefropatii zastosowanie inhibitorów SGLT2 uzależniane jest od poziomu filtracji, przy czym jako wartości graniczne przesączania kłębuszkowego (GRF, *glomerular filtration rate*) przyjmuje się od powyżej 60 ml/min/1,73 m² do ≥ 45 ml/min/1,73 m², zależnie od rodzaju preparatu inhibitora.

Dotychczasowe badania nad terapeutycznym zastosowaniem inhibitorów SGLT2 prowadzono głównie u chorych z cukrzycą typu 2, a także w leczeniu zespołu metabolicznego [9]. Coraz więcej doniesień dotyczy jednak możliwości zastosowania takiej terapii również w cukrzycy typu 1 [8, 20].

Ponieważ leki te nie stymulują sekrecji insuliny, nie stwarzają zagrożenia wystąpienia hipoglykemii w przeciwieństwie do pochodnych sulfonilomocznika. Działaniem niepożądanym zwiększonego cukromoczu może

być zwiększenie ryzyka występowania zakażeń dróg moczowych i narządów płciowych, zwłaszcza u kobiet.

Inhibitory SGLT2 są kolejną, po lekach inkretynowych, nową klasą leków przeciwcukrzycowych [21, 23]. Leki tej grupy mogą być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi [24, 25]. Inhibitorów SGLT2 używa się w połączeniu z metforminą, lekami inkretynowymi, a także z pochodnymi sulfonilomocznika. Stosowane mogą być również jako leki wspomagające insulinoterapię [26, 27].

Pamiętać należy, że przewlekła hiperglykemia odgrywa decydującą rolę w przewlekłych powikłaniach cukrzycy, z uwagi na zjawisko pamięci metabolicznej, stąd konieczna jest maksymalnie szybka i staranna jej normalizacja [28–30].

Dotychczas stosowane w leczeniu cukrzycy leki wykorzystywane są dla zmniejszenia oporności na działanie insuliny, zwiększenia sekrecji insuliny, spowolnienia trawienia węglowodanów, hamowania produkcji glukagonu. Jednym z najważniejszych stosowanych w terapii cukrzycy leków jest insulina egzogenna. Ostatnie lata przyniosły wiele nowości, w tym insuliny analogowe, a także leki inkretynowe.

Mechanizmy działania poszczególnych inhibitorów SGLT2 są różne. Ich udział w regulacji hiperglykemii odbywa się na drodze hamowania zwrotnego wchłaniania glukozy z kanalików. Ten mechanizm sprawia więc, że biorą one również udział w redukcji masy ciała, a także w regulacji ciśnienia tętniczego.

W chwili obecnej znanych jest już kilka preparatów leczniczych inhibitorów SGLT2 [8, 16, 27, 31–34]. Od roku 2012 na terenie Unii Europejskiej zarejestrowany jest lek dapagliflozyna. W najnowszych zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego leki te wymieniono jako zalecane w terapii cukrzycy typu 2, tak więc wydaje się, że ich szersze zastosowanie jest sprawą nieodległej przyszłości [35].

PIŚMIENNICTWO

- Otto-Buczowska E., Tucholski K. Kidneys function in glucose homeostasis regulation and its therapeutic implications. *Fam. Med. Primary Care Rev.* 2013; 15: 34–37.
- Kokot F., Hyla-Kleko L. Nowe potencjalne tarcze ataku farmakologicznego cukrzycy typu 2. *Nefrol. Dial. Pol.* 2011; 15: 239–242.
- Wright E.M., Loo D.D., Hirayama B.A. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev.* 2011; 91: 733–794.
- Bakris G.L., Fonseca V.A., Sharma K., Wright E.M. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int.* 2009; 75: 1272–1277.
- DeFronzo R.A., Davidson J.A., Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14: 5–14.
- Ficek R., Chudek J., Więcek A. Blokowanie zwrotnego wchłaniania glukozy w cewkach nerkowych jako nowa potencjalna metoda leczenia cukrzycy. W: Otto-Buczowska E. (red.). *Cukrzyca w populacji wielu rozwojowego — co nowego?* Cornetis, Wrocław 2009: 244–250.
- Hardman T.C., Dubrey S.W. Development and potential role of type-2 sodium-glucose transporter inhibitors for management of type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2011; 2: 133–145.
- Idris I., Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11: 79–88.
- Jabbour S.A., Goldstein B.J. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors, blocking renal tubular reabsorption of glucose to improve glycaemic control in patients with diabetes. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62: 1279–1284.
- Gerich J.E. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet. Med.* 2010; 27: 136–142.
- Basile J. A new approach to glucose control in type 2 diabetes: the role of kidney sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. *Postgrad. Med.* 2011; 123: 38–45.
- Boldys A., Okopień B. Inhibitors of type 2 sodium glucose co-transporters — a new strategy for diabetes treatment. *Pharmacol. Rep.* 2009; 61: 778–784.
- Chan H.W., Ashan B., Jayasekera P i wsp. A new class of drug for the management of type 2 diabetes: sodium glucose co-transporter inhibitors: "glucuretics". *Diabetes Metab. Syndr.* 2012; 6: 224–228.
- Otto-Buczowska E. Co nowego w diagnostyce i leczeniu cukrzycy typu 1? Część I. *Przew. Lek.* 2011; 14: 45–54.
- Bailey C.J. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol. Sci.* 2011; 32: 63–71.
- Chao E.C. A paradigm shift in diabetes therapy — dapagliflozin and other SGLT2 inhibitors. *Discov. Med.* 2011; 11: 255–263.
- Patel A.K., Fonseca V. Turning glucosuria into a therapy: efficacy and safety with SGLT2 inhibitors. *Curr. Diab. Rep.* 2010; 10: 101–107.
- Scheen A.J. Drug-drug interactions with sodium-glucose co-transporters type 2 (SGLT2) inhibitors, new oral glucose-lowering agents for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin. Pharmacokinet.* 2014; 53: 295–304.
- Yokono M., Takasu T., Hayashizaki Y. i wsp. SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin reduces body fat mass by increasing fatty acid oxidation in high-fat diet-induced obese rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2014; 727: 66–74.
- Tahara A., Kurosaki E., Yokono M. i wsp. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycaemia, oxidative stress, inflammation and liver injury in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 2014; 66: 975–987.
- Pfister M., Whaley J.M., Zhang L., List J.F. Inhibition of SGLT2: a novel strategy for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 89: 621–625.
- Przybysławski B., Karbowski P., Rzeszotarski J., Walaśek L. Inhibitory kotransportera glukozowo-sodowego 2 (SGLT2): nowa grupa doustnych leków przeciwcukrzycowych. *Diabet. Klin.* 2013; 2: 191–197.
- Fonseca V.A. New developments in diabetes management: medications of the 21st Century. *Clin. Ther.* 2014; 36: 477–484.
- Cuyper J., Mathieu C., Benhalima K. SGLT2-inhibitors: a novel class for the treatment of type 2 diabetes introduction of SGLT2-inhibitors in clinical practice. *Acta Clin. Belg.* 2013; 68: 287–293.
- Hussey E.K., Kapur A., O'Connor-Semmes R. i wsp. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of remogliflozin etabonate, a novel SGLT2 inhibitor, and metformin when co-administered in subjects with type 2 diabetes mellitus. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2013; 14: 25.
- Forst T., Guthrie R., Goldenberg R. i wsp. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16: 467–477.
- Nisly S.A., Kolanczyk D.M., Walton A.M. Canagliflozin, a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in the treatment of diabetes. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2013; 70: 311–319.
- Gubitosi-Klug R.A. DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: summary and future directions. *Diabet. Care* 2014; 37: 44–49.
- Otto-Buczowska E., Machnica L. Metabolic memory — the implications for diabetic complications. *Endokrynol. Pol.* 2010; 61: 700–703.
- Reddy M.A., Natarajan R. Role of epigenetic mechanisms in the vascular complications of diabetes. *Subcell. Biochem.* 2013; 61: 435–454.
- Elkinson S., Scott L.J. Canagliflozin: first global approval. *Drugs* 2013; 73: 979–988.
- Polidori D., Mari A., Ferrannini E. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves model-based indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2014; 57: 891–901.
- Rosenwasser R.F., Sultan S., Sutton D., Choksi R., Epstein B.J. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2013; 6: 453–467.
- Scheen A.J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin. Pharmacokinet.* 2014; 53: 213–225.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko PTD. *Diabet. Klin.* 2014; 3 (supl. A).