

# Od jabłoni do inhibitorów kotransporterów sodu i glukozy: przegląd inhibitorów kotransporterów SGLT2

John R. White, Jr., PA, PharmD

## W skrócie

Artykuł przedstawia historię odkrycia floryzyny, rolę nerek w regulacji metabolizmu glukozy i możliwości jego farmakologicznej modulacji. Przedstawiono w nim również wyniki badań klinicznych dotyczących dostępnego już inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT2) – dapagliflozyny.

Od wieków nerka pierwotnie była uważana za narząd wydalniczy i regulator równowagi wodno-elektrolitowej. Błędnie przypisywano jej również rolę w powstawaniu cukrzycy i w następnych latach ignorowano jej udział w homeostazie glukozy. Obecnie nerki traktuje się jako ważny narząd uczestniczący w regulacji metabolizmu glukozy. Lepiej rozumiemy fizjologię transportu glukozy dzięki wykryciu swoistych nośników: kotransporterów sodowo-glukozowych (sodium glucose co-transporters, SGLT). Istotną rolę w badaniach nad cukrzycą i fizjologią nerek, równoległe z tymi odkryciami, odegrała naturalnie występująca substancja – floryzyna, wyizolowana na początku XIX wieku. Rezultatem tych odkryć było uświadomienie sobie faktu, że związki działające podobnie do floryzyny na nerkowe transportery glukozy otwierają nowe sposoby kontroli hiperglikemii. Stanowiło to podstawę do stworzenia kilku skutecznych form terapii kontrolujących hiperglikemię.

Poniższy artykuł przedstawia historię floryzyny, znaczenie nerek w regulacji metabolizmu glukozy i możliwości jego farmakologicznej modulacji. Przedstawiono w nim również wyniki badań klinicznych najważniejszego do chwili obecnej inhibitora kotransportera SGLT2 – dapagliflozyny.

## Od floryzyny do inhibitorów SGLT2

J.R.R. Tolkien napisał kiedyś: „niewielu jest w stanie przewidzieć, dokąd zawiedzie ich droga, zanim dotrą na sam jej koniec”. Te

słowa pasują do historii inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2).

W 1835 roku francuscy chemicy wyizolowali z kory jabłoni substancję, którą nazwano floryzyną.<sup>1</sup> Ten gorzki w smaku związek przypominał inne wyciągi z drzewa chinowego i wierzby i czasowo określono go jako glikozyd z kory jabłoni.

Początkowo sądzono, że floryzyna będzie lekiem użytecznym w leczeniu gorączki, chorób zakaźnych, malarii, a w ciągu następnych 50 lat wykryto, że floryzyna w dużych dawkach wywołuje glukozurię. Ostatecznie w badaniach na psach stwierdzono, że długotrwałe podawanie floryzyny wywołuje wiele objawów obserwowanych u ludzi chorych na cukrzycę (glukozurię, poliurię i utratę masy ciała). Z tego względu na początku XX wieku zaproponowano jako model doświadczalny cukrzycę wywołaną floryzyną.

Floryzynę w następnych dekadach używano również w badaniach nad fizjologią nerek. Do początku lat 70. XX wieku badania z zastosowaniem floryzyny pozwoliły odkryć lokalizację (rąbek szczoteczkowy kanalików proksymalnych) aktywnego systemu transportowego odpowiedzialnego za reabsorpcję glukozy w nerkach, a floryzyna wiązała się z tymi transporterami silniej niż glukoza.<sup>3</sup>

Ponowne zainteresowanie floryzyną datuje się od późnych lat 80. i wczesnych 90. XX wieku, równoległe z odkryciem i charakterystyką kotransporterów SGLT oraz zdaniem sobie sprawy z nowych potencjalnych możliwości redukcji hiperglikemii.<sup>4,5</sup> W badaniach na szczurach, którym usunięto 90% trzustki, wyka-

zano, że glukozuria wywołana podaniem floryzyny normalizowała stężenia glukozy na czczo i po posiłku, a także obniżała insulinooporność. Dodatkowo podanie floryzyny w tym eksperymentalnym modelu odwracało zaburzenia wydzielania insuliny w pierwszej i drugiej fazie.<sup>5</sup>

Floryzyny nie brano jednak pod uwagę jako leku do stosowania u chorych na cukrzycę, na co złożyło się kilka powodów. Substancja słabo wchłania się z przewodu pokarmowego i poza kotransporterem SGLT2 w nerce blokuje kotransporter SGLT1 (występujący głównie w przewodzie pokarmowym). Wymienione bariery przełamują nowo zsyntetyzowane analogi floryzyny. Obecnie jako leki może być wykorzystanych kilka analogów floryzyny, w tym dapagliflozyna i kanagliflozyna.<sup>5,6</sup> Dodatkowo jedna z firm rozwija technologię terapii antysensowej w celu redukcji ekspresji SGLT2 i obecnie badana cząsteczka, określana jako ISIS-SGLT2<sub>Rxx</sub>, jest testowana w pierwszej fazie badań klinicznych.<sup>7</sup>

## Nerki i homeostaza glukozy

Jak wspomniano wcześniej, nerki nie uważano za istotny narząd uczestniczący w metabolizmie glukozy. Obecnie wyróżniamy dwa podstawowe mechanizmy, za pośrednictwem których nerka uczestniczy w homeostazie glukozy: 1) glukoneogeneza i 2) filtracja kłębuszkowa i reabsorpcja glukozy w kanaliku krętym proksymalnym. Dzięki obecnemu lepszemu rozumieniu nerkowych mechanizmów homeostazy glukozy i możliwości ich modyfikacji nerki pewnego dnia mogą odegrać kluczową rolę w leczeniu hiperglikemii.

## Filtracja i reabsorpcja glukozy

U zdrowego człowieka w ciągu doby nerki filtrują 180 g glukozy.<sup>8</sup> W zwykłych warunkach prawie cała przefiltrowana glukoza

jest reabsorbowana i <1% wydalane jest z moczem.<sup>9</sup> Reabsorpcja glukozy z kanałków nefronu jest procesem wieloetapowym, w którym uczestniczy kilka mechanizmów transportowych. Glukoza przefiltrowana w kłębuszku nerkowym musi być przeniesiona poza układ kanałków nefronu najpierw przez komórki cewki, a następnie przez ich podstawno-boczną ścianę do położonej w pobliżu przestrzeni śródmiąższowej zawierającej sieć naczyń włosowatych. W optymalnych warunkach, gdy obciążenie kanałków nerkowych ładunkiem glukozy nie przekracza 120 mg/min, nie stwierdza się jej w moczu. Glukozę w moczu można stwierdzić wówczas, gdy ładunek glukozy przekroczy około 220 mg/min (określane jako próg glukozy).

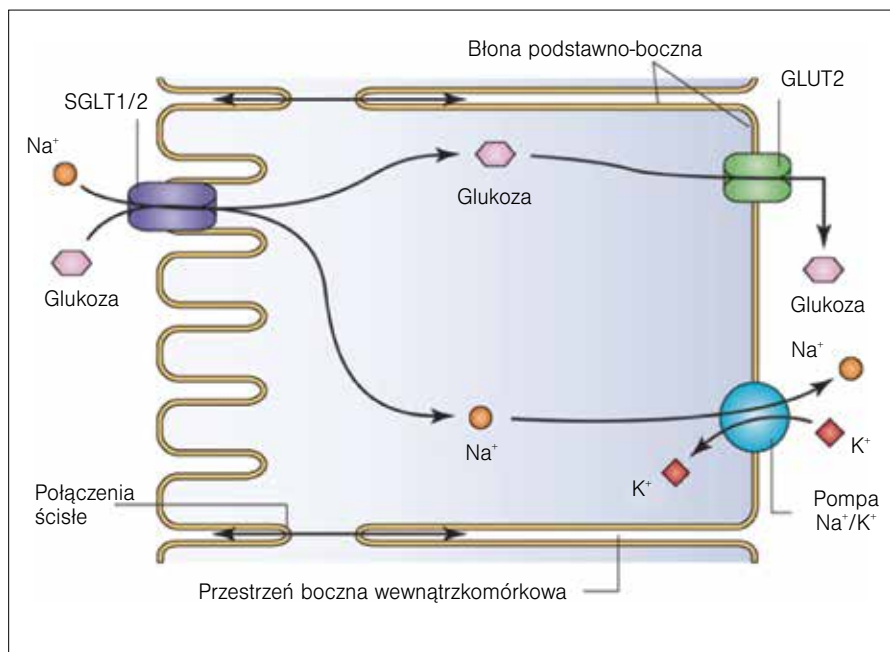
Stężenie glukozy, dostarczające kanałkom ładunek, który przekracza ich zdolności reabsorpcji, nie wyraża się jedną i ustaloną liczbą, ale raczej zakresem stężeń. Jedno z badań oceniających tę zależność określiło stężenie glukozy niezbędne do przekroczenia kanałkowego progu reabsorpcji glukozy w zakresie 130-300 mg/dl.<sup>10</sup> Dodatkowo w badaniu wykazano wzrost progu nerkowego glukozy z wiekiem.

W związku z powyższym narzuca się intrygujące pytanie. Czy blokowanie transportu zwrotnego glukozy w nerkach przez inhibitory kotransporterów SGLT2 nie jest skuteczniejsze u osób młodszych niż w podeszłym wieku?

Należy zauważyć, że próg glukozy, przy którym tracona jest niewielka ilość glukozy, osiągany jest zanim zostanie wysyciona maksymalna zdolność transportu dla glukozy ( $T_m$ ) w kanałkach. Dzieje się tak, gdyż część nefronów wydziela glukozę zanim w innych system jej transportu zwrotnego zostanie w całości wysycony.<sup>8</sup> Wartość  $T_m$  oznacza stężenia, przy których system transportu zwrotnego jest w całości wysycony (analogicznie do wartości  $V_{max}$  w metabolizmie). Maksymalna zdolność zwrotnego transportu glukozy określona jest taką wartością, przy której dla wszystkich nefronów przekroczono zdolność jej maksymalnego transportu zwrotnego.

Z klinicznego punktu widzenia cukrzyca stanowi najczęstszą przyczynę glukozurii. Z tego powodu chorzy zwykle nie tracą glukozy z moczem dopóty, dopóki stężenie glukozy w surowicy nie przekroczy 180 mg/dl, czego nie obserwuje się zwykle w innych, poza cukrzycą, sytuacjach klinicznych.

Pierwszy etap reabsorpcji glukozy z filtratu kłębuszkowego zależy od jej transportu z wnętrza kanałka do komórki dzięki działaniu kotransporterów SGLT (rycina).



**Rycina.** Reabsorpcja glukozy z ultrafiltratu kłębuszkowego do krwi za pośrednictwem komórek proksymalnego kanałka nerkowego. Przedrukowano za zgodą z pozycji 6 piśmiennictwa.

Do kotransporterów SGLT zalicza się wiele białek błonowych, które uczestniczą w transporcie glukozy, aminokwasów, witamin, jonów oraz osmotolitów przez rąbek szczoteczkowy komórek kanałka proksymalnego oraz nabłonek jelitowy.<sup>6</sup> Kotransporter SGLT1 ma niewielką pojemność i wysokie powinowactwo. Zlokalizowany jest głównie w jelitach oraz segmencie S3 kanałka proksymalnego. Chociaż SGLT1 jest głównym transporterem glukozy w jelitach, jego udział w transporcie glukozy w nerkach jest mniejszy i szacowany na około 10% reabsorpcji glukozy w nefronach.

Blokada kotransportera SGLT1, hamując wchłanianie glukozy, może, teoretycznie, przyczynić się do utraty masy ciała i redukcji stężeń glukozy po posiłku. Z powodu tych potencjalnych działań badana jest przynajmniej jedna substancja chemiczna.

Kotransporter SGLT2 z kolei charakteryzuje się dużą pojemnością i niskim powinowactwem, występując głównie w nerkach. Trzeci transporter z tej rodziny białek – SGLT3 – występuje w mięśniach i układzie nerwowym. Uważa się, że nie pełni on roli transportera, ale sensora glukozy.<sup>11</sup> Wykryto również inne białka należące do tej rodziny oznaczone SGLT4, -5, -6, ale ich fizjologiczna rola u ludzi nie została określona.

Najczęstszym i funkcjonalnie ważnym kotransporterem SGLT wykrywanym w nerkach jest SGLT2. Odpowiada on

za 90% transportu zwrotnego glukozy i z tego powodu budzi zainteresowanie diabetologów. Dużą gęstość tego transportera stwierdzono w obrębie rąbka szczoteczkowego segmentu S1 (początkowy segment) proksymalnego kanałka krętego.<sup>6,12</sup> SGLT2 wiąże z ultrafiltratu kłębuszków jednocześnie cząsteczki sodu i glukozy. Substancje te zostają przeniesione do wnętrza komórki. Ten proces, określany jako wtórny transport aktywny, powodowany jest przez elektrochemiczny gradient dla sodu istniejący między wnętrzem kanałka a wnętrzem komórki.<sup>6</sup>

Średnia maksymalna zdolność reabsorpcyjna dla glukozy ( $T_m$ ) w kanałkach nerkowych jest wartością zmienną, typowo wynosząc 375 mg/min.<sup>13</sup> U osób bez zaburzeń metabolizmu glukozy ilość przefiltrowanej glukozy nie przekracza 375 mg/min. W tych warunkach glukoza w ultrafiltracie kłębuszkowym jest w całości wchłaniana i wraca do krążenia systemowego. W odróżnieniu od powyższej sytuacji u chorych na cukrzycę zwykle filtracja glukozy wynosi >375 mg/min. Zdolność reabsorpcyjna nefronu jest wówczas przekroczone, a nadmiar glukozy wydalanym z moczem.

W ostatnich latach farmakologiczne hamowanie aktywności SGLT2 w kanałkach nerkowych wzbudziło duże zainteresowanie. Podjęto już próby farmakologicznego, a nawet biologicznego modulowania drogi wchłaniania zwrotnego glukozy

przez zmniejszenie reabsorpcji w kanałkach nerkowych. Jak wspomniano już wcześniej, dwie aktualnie dostępne metody zmniejszające wchłanianie glukozy w nerkach to farmakologiczna blokada aktywności transporterów SGLT2 oraz posługiwanie się molekułami antysensowymi hamującymi w rezultacie ekspresji SGLT2. Choć obydwie metody mogą się okazać przydatne, to badania nad farmakologiczną blokadą SGLT2 są bardziej zaawansowane (wkraczają w III fazę prób).

Kolejny etap wchłaniania zwrotnego glukozy stanowi jej transport przez część podstawno-boczną komórek kanalików i następnie pobliską sieć naczyń włosowatych. Ten ułatwiony proces dyfuzji zależy od innej grupy białek transportujących glukozę, określaną jako glukotransportery (GLUT).<sup>14</sup> Transport glukozy od podstawno-bocznej części komórki kanalika do kapilar wykorzystuje glukotransportery GLUT1 w dalszej części kanalika proksymalnego i GLUT2 w bliższej części tego kanalika.

### Glukoneogeneza

Wzrost stężenia glukozy w krążeniu systemowym może się odbywać przez wzrost natężenia glukoneogenezy lub glikogenolizy. Uważa się, że w okresach poza przyjmowaniem posiłków 55% glukozy uwolnionej do krążenia systemowego zależy od glukoneogenezy.<sup>14</sup> Tylko w nerkach i wątrobie zlokalizowane są odpowiednie enzymy i glukoza-6-fosfataza w ilościach zapewniających przebieg glukoneogenezy. Wyraźny jest w tym zakresie udział nerek, które odpowiadają za 20% całej uwalnianej do krążenia endogennie wytwarzanej glukozy i za 40% glukozy uwalnianej w ramach glukoneogenezy.<sup>14</sup>

Rolę glukoneogenezy dla progresji hiperglikemii dobrze udokumentowano zarówno w cukrzycy typu 1, jak i typu 2.<sup>14</sup> Istotny wzrost glukoneogenezy w nerkach wykazano na zwierzęcych modelach cukrzycy oraz w badaniach u ludzi. W jednym z badań u chorych na cukrzycę typu 2 ilość wydzielanej do krążenia glukozy przez nerki była proporcjonalna do ilości glukozy wydzielanej przez wątrobę.<sup>15</sup>

Prawdopodobne jest zatem, że zaburzenia w syntezie i uwalnianiu glukozy przez nerki spełniają u chorych na cukrzycę ważną rolę w progresji hiperglikemii. Jasne jest też, że u otyłych chorych na cukrzycę nerki, pełniąc ważną rolę w homeostazie glukozy, oferują wiele możliwości interwencji farmakologicznych wpływających na bilans metabolizmu glukozy.

### Inhibitory SGLT2 i cukrzyca

Chociaż testowana jest możliwość hamowania ekspresji SGLT2 za pomocą molekuł antysensowych, stosowanie farmakologicznych inhibitorów SGLT2 jest bardziej zaawansowane. Zsyntetyzowano już kilka inhibitorów transportera SGLT2, choć część z nich odrzucono w toku dalszych prac. Przerwano badania nad sergliflozyną i remogliflozyną (KGT-1611) prowadzone przez GlaxoSmithKline (GSK) i Kissei Pharmaceuticals. Przyczynę rezygnacji określono jako „skutek analizy aktualnego stanu leku, w tym stanu zaawansowania prac nad inhibitorami SGLT2 przez konkurencję”.<sup>16</sup> Interesujące jest jednak, że Kissei/GSK kontynuują prace nad inhibitorami SGLT1 (KGA-3235) i ich zastosowaniem w leczeniu cukrzycy.<sup>17</sup>

Inny inhibitor SGLT2, kanagliflozyna, opracowywany przez firmę Johnson & Johnson, testowany w Stanach Zjednoczonych, jest już w III fazie badań klinicznych. Według protokołu tego badania lek dołączano do metforminy i testowano w odniesieniu do terapii glimepirydem.<sup>18</sup>

Najbardziej znanym w chwili obecnej inhibitorem SGLT2 jest dapagliflozyna, lek opracowany w Stanach Zjednoczonych dzięki współpracy dwóch firm AstraZeneca i Bristol-Myers Squibb. Obecnie w Stanach Zjednoczonych prowadzonych jest lub zakończonych 20 prób klinicznych z tym lekiem.<sup>18</sup>

W próbach klinicznych badane są ponadto co najmniej 3 nowe inhibitory SGLT2. Dwa związki (BI 10773 i BI 44847) opracowała niemiecka firma Boehringer Ingelheim, a jeden (YM-543) japońska firma Atstellas.<sup>19</sup>

### Dapagliflozyna

#### Dawkowanie/farmakokinetyka

Działanie hipoglikemizujące dapagliflozyny w dawce dobowej 2,5, 5, 10, 20 i 50 mg potwierdzono w badaniach klinicznych drugiej fazy.<sup>20</sup> Większość badań klinicznych III fazy ocenia z kolei działanie dapagliflozyny podawanej doustnie raz na dobę w tabletkach po 2,5, 5 i 10 mg.<sup>18</sup> Jedno z badań oceniało potencjalne działanie wydłużające odstęp QT dapagliflozyny podawanej w dużej dawce 150 mg w połączeniu z pojedynczą dawką moksyfoksacyliny.<sup>18</sup> Wydaje się mało prawdopodobne, aby tak duża dawka była kiedykolwiek stosowana klinicznie. W jednym z badań japońskich oceniano podawanie tak małych dawek, jak 1 mg/24 h.

Dapagliflozyna u chorych na cukrzycę typu 2 wchłania się szybko po podaniu doustnym z medianą  $T_{max}$  występującą

po 1 h (zakres 0,5-4 h).<sup>21</sup> W jednym małym badaniu przeprowadzonym wśród zdrowych ochotników  $T_{max}$  występowało później, jeśli lek podawano w trakcie posiłku (mediana 4 h), ale oceniając pole powierzchni pod krzywą (AUC) nie stwierdzono istotnych różnic między podaniem leku podczas posiłku i na czczo (odpowiednio  $AUC=12,455$  i  $13,337$  ng  $\times$  h/ml). Okres półtrwania dapagliflozyny określono na 16 h.<sup>21</sup> Wzrost wartości  $C_{max}$  i AUC jest proporcjonalny do dawki w zakresie 5-100 mg (podobnie jak efekt glukozuryczny).

Klirens nerkowy dapagliflozyny jest niewielki (około 3-6 ml/min) z  $<2,5\%$  niezmetabolizowanego leku wydzielanego z moczem w ciągu 24 h. Badania *in vitro* wskazują, że dapagliflozyna może być metabolizowana do nieaktywnego związku przez enzym glukuronylotransferazę (UGT1A9).<sup>20</sup> Badania przeprowadzone u 30 zdrowych ochotników i 38 chorych na cukrzycę typu 2 wskazują na brak istotnych różnic farmakokinetycznych między tymi grupami.

### Badania kliniczne

Aktualne piśmiennictwo przedstawia dokładny przegląd badań klinicznych I i II fazy z zastosowaniem dapagliflozyny. Dodatkowo, jak wspomniano wcześniej, prowadzone są już badania fazy III. Kilka opublikowanych wyników badań pozwala ocenić skuteczność działania dapagliflozyny, jak również tolerancję tego leku.

Jedno z badań oceniało działanie dapagliflozyny u osób zdrowych.<sup>22</sup> Badanie oceniało bezpieczeństwo, tolerancję, farmakokinetykę i farmakodynamikę dapagliflozyny stosowanej w pojedynczej, wzrastającej dawce dobowej w zakresie 2,5-100 mg. Badacze wskazują, że wielkość glukozurii związana jest z wielkością dawki. Przy dawkach 2,5-100 mg ilość wydalanej z moczem glukozy wynosiła 18-62 g. Średnia ilość glukozy wydzielana w trakcie terapii pozostawała stabilna w ciągu 14 dni jej stosowania. W trakcie badania nie stwierdzono również zmian w indeksach glikemicznych ani istotnych powikłań związanych ze stosowaniem leku. Autorzy w ostatecznym podsumowaniu podkreślają, że farmakokinetyka i farmakodynamika dapagliflozyny umożliwiają stosowanie jej raz na dobę.

W innym badaniu, prowadzonym przez tych samych autorów, działanie dapagliflozyny oceniano u 47 chorych na cukrzycę typu 2.<sup>21</sup> Badacze randomizowali chorych do grupy placebo lub dapagliflozyny podawanej w dawkach 5, 25 lub 100 mg. Działanie leku oceniono w trakcie 2-tygo-

dniowej terapii. Osoby w poszczególnych grupach terapeutycznych dobrane były na podstawie podobnych cech wyjściowych, jak również podobnej charakterystyki demograficznej. Badani byli zróżnicowani rasowo, a 18 osób leczono lub kontynuowało terapię metforminą w trakcie całego badania.

W porównaniu z placebo u osób leczonych dapagliflozyną obserwowano w 14 dniu statystycznie istotną, zależną od dawki redukcję stężeń glukozy na czczo, wynoszącą w przypadku 5 mg – 11,7%, 25 mg – 13,3%, 100 mg – 21,8%. W przypadku wszystkich badanych dawek u osób aktywnie leczonych obserwowano w 2 i 13 dniu terapii, w teście doustnego obciążenia glukozą, statystycznie istotną redukcję stężeń glukozy. Dobowa utrata glukozy z moczem dla dawek 5, 25, i 100 mg wyniosła odpowiednio 37, 70 i 70 g.

W tym badaniu nie odnotowano istotnych działań niepożądanych, jak również nie przerwano terapii z powodu takich działań. Działania niepożądane najczęściej dotyczyły przewodu pokarmowego i częściej występowały u chorych leczonych

rownocześnie metforminą. Odnotowano również dwa przypadki samoustejniającej hipoglikemii u chorych jednocześnie leczonych metforminą i dapagliflozyną.

Większe badanie przeprowadzono wśród 389 chorych na cukrzycę typu 2 dotychczas nieleczonych farmakologicznie.<sup>24</sup> W próbie klinicznej prowadzonej w 98 ośrodkach badawczych chorych randomizowano do grup placebo, dapagliflozyny w dawkach 2,5, 5, 10, 20 i 50 mg/24 h lub metforminy o powolnym uwalnianiu (z docelową dawką do 1500 mg w drugim tygodniu). Badanie było prospektywne randomizowane, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo, trwało 12 tygodni, z 2-tygodniowym wprowadzającym okresem stosowania diety i wysiłku. Głównym punktem końcowym była ocena zmiany wartości HbA<sub>1c</sub> po 12 tygodniach w porównaniu z grupą placebo. Drugorzędowymi punktami końcowymi badania były zmiana stężenia glukozy na czczo i odsetek osób, które osiągnęły wartość HbA<sub>1c</sub> <7%.

Dwunastotygodniowe badanie ukończyło 348 chorych. Po 12 tygodniach u wszystkich z grupy dapagliflozyny

stwierdzono istotne zmniejszenie wartości HbA<sub>1c</sub>. Skorygowana różnica w wartościach HbA<sub>1c</sub> dla grupy placebo wyniosła -0,18%, -0,73% dla metforminy i -0,55 do -0,9% dla dapagliflozyny. Skorygowane średnie różnice stężeń glukozy na czczo wyniosły w przypadku placebo -6 mg/dl, metforminy -18 mg/dl i dapagliflozyny od -16 do -31 mg/dl. Po 12 tygodniach terapii wartość HbA<sub>1c</sub> <7% osiągnęło 32% chorych otrzymujących placebo, 54% metforminę i 40-59% dapagliflozynę. We wszystkich grupach odnotowano również redukcję masy ciała. Wyniosła ona po 12 tygodniach 1,2% w grupie placebo, 1,7% w grupie metforminy i 2,5-3,4% w grupie dapagliflozyny.

Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych. Hipoglikemię stwierdzono u 4% leczonych placebo, 9% otrzymujących metforminę i 6-10% dapagliflozynę, bez istotnej zależności od dawki. Nie wystąpiły udokumentowane za pomocą pomiarów glukometrem stężenia glukozy ≤50 mg/dl. Zakażenia układu moczowego obserwowano u 6% otrzymujących placebo, 9% leczonych metforminą i 5-12% dapagliflozyną. Zakażenia narządów

plciowych stwierdzono odpowiednio u 0, 2 i 2-7% leczonych.

Wpływ dapagliflozyny oceniano ostatnio u 546 chorych niedostatecznie kontrolowanych metforminą w 24-tygodniowym randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo wieloośrodkowym badaniu.<sup>25</sup> W badaniu uczestniczyli chorzy na cukrzycę typu 2 w wieku 18-77 lat, u których mimo stosowania metforminy w dawce  $\geq 1500$  mg/24 h wartości HbA<sub>1c</sub> wynosiły 7-10%. Po około 2-tygodniowym wprowadzeniu do badania chorych randomizowano do grupy placebo lub dapagliflozyny stosowanej w dawkach 2,5, 5 i 10 mg. U wszystkich kontynuowano leczenie metforminą. Pierwotnym punktem końcowym była redukcja wartości HbA<sub>1c</sub> po 24 tygodniach. Dodatkowe punkty końcowe to zmiana stężeń glukozy na czczo i redukcja masy ciała po 24 tygodniach.

Skorygowane zmniejszenie wartości HbA<sub>1c</sub> po 24 tygodniach wyniosło -0,3% w przypadku placebo, -0,67, -0,7 i -0,84 odpowiednio dla dawek dapagliflozyny 2,5, 5 i 10 mg. Skorygowane średnie redukcje stężeń glukozy na czczo po 24 tygodniach wyniosły -6 mg/dl dla placebo oraz odpowiednio -17,8, -21,5 i -23,5 mg/dl dla poszczególnych dawek dapagliflozyny. Średnia redukcja masy ciała wyniosła -1,02% dla placebo i odpowiednio -2,66, -3,66 i -3,43 dla kolejnych dawek dapagliflozyny. Oszacowano, że około 25% chorych leczonych dapagliflozyną zredukowało po 24 tygodniach wyjściową masę ciała o co najmniej 5%.

Zakażenia dróg moczowych stwierdzono u 8% leczonych placebo i u 4,4-8,1% przyjmujących dapagliflozynę. Zakażenia narządów płciowych stwierdzono u 5,1% leczonych placebo, 2% leczonych metforminą i 8-13,1% dapagliflozyną. Częstość hipoglikemii była podobna we wszystkich grupach i żaden chory nie przerwał badania z tego powodu.

W interesującym z punktu widzenia praktyki badaniu oceniano wyniki dołączenia dapagliflozyny u chorych ze źle metabolicznie wyrównaną cukrzycą do aktualnego leczenia doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi lub dużymi dawkami insuliny.<sup>26</sup> Siedemdziesięciu jeden chorych randomizowano do grup placebo lub stosowania dapagliflozyny w dawkach 10 lub 20 mg. Chorzy kontynuowali terapię lekami doustnymi w dotychczasowych dawkach, natomiast dawki insuliny zredukowano o połowę w stosunku do wyjściowych. Po 12 tygodniach wartość HbA<sub>1c</sub> zmniejszyła się w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z placebo o 0,7 i 0,78% dla dapagliflozyny podawanej odpowiednio w dawce 10 i 20 mg.

Średnia redukcja masy ciała wyniosła odpowiednio -1,9, -4,5 i -4,3 kg w grupach placebo, 10 i 20 mg dapagliflozyny. W tym badaniu odnotowano również niewielką liczbę działań niepożądanych. W grupie leczonej dapagliflozyną w dawce 20 mg w porównaniu z placebo stwierdzono częstsze występowanie zakażeń narządów płciowych.

## Podsumowanie

Nerki odgrywają kluczową rolę w homeostazie glukozy. Opis funkcji kotransporterów SGLT w całym organizmie stanowił jeden z ważniejszych elementów zrozumienia kinetyki przemian glukozy. Lepsze poznanie przemian glukozy w nerkach i ostatnio dokonane postępy w tym zakresie umożliwiły farmakologiczną modulację tego systemu. Główne korzyści z odkryć mogą odnieść chorzy na cukrzycę, ale również inne sytuacje kliniczne, takie jak otyłość, mogą stać się celem dla leków wpływających na aktywność transporterów SGLT1 i SGLT2.

Obecnie cała grupa badań ocenia działanie hamujące dapagliflozyny na transporter SGLT2. Choć uzyskane wyniki stwarzają nadzieję na praktyczne zastosowanie tych leków, nadal istnieje wiele wątpliwości dotyczących potencjalnych działań niepożądanych, takich jak zakażenia układu moczowo-płciowego. Z chwilą udostępnienia wyników III fazy badań klinicznych wiele z tych pytań zyska odpowiedź.

Dodatkowo poza dapagliflozyną opracowano wiele innych inhibitorów SGLT2, jak również terapię antysensową i inhibitory SGLT1. Wydaje się więc, że farmakologiczna i biologiczna modulacja tych transporterów umożliwi ostatecznie wprowadzenie użytecznych metod terapii.

Clinical Diabetes, Vol. 28, No. 1, 2010, p 5. Apple Trees to Sodium Glucose Co-Transporter Inhibitors: A Review of SGLT2 Inhibition.

## Piśmiennictwo

- 1 Ehrenkranz RRL, Lewis NG, Kahn CR, Roth J: Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 21:31-38, 2005
- 2 Stiles PG, Lusk G: On the action of phlorizin. *Am J Physiol* 1903;10: 61-79
- 3 Vick H, Diedrich DF, Baumann K: Reevaluation of renal tubular glucose transport inhibition by phlorizin analogs. *Am J Physiol* 224:552-557, 1973
- 4 Lee WS, Wells RG, Hediger MA: The high affinity NA/glucose cotransporter: re-evaluation and distribution of expression. *J Biol Chem* 269: 12032-12039, 1994
- 5 Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA: Inhibition of renal glucose absorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 14:782-790, 2008
- 6 Bakris GL, Fonseca V, Sharma K, Wright E: Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 75: 1272-1277, 2009

- 7 Isis Pharmaceuticals: Pipeline [article online]. Available from <http://www.isispharm.com/Pipeline/index.htm>. Accessed 13 October 2009
- 8 Guyton AC, Hall JE: Urine formation and the kidneys. In *Textbook of Medical Physiology*. 9th ed. Philadelphia, Pa., W. B. Saunders, 1996, p. 332-335
- 9 Wright EM: Renal N<sup>+</sup>-glucose transporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F10-F18, 2001
- 10 Butterfield WJH, Keen H, Whichelow MJ: Renal glucose threshold variations with age. *BMJ* 4: 505-507, 1967
- 11 Wright EM, Hirayama BA, Loo DF: Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 261: 32-43, 2007
- 12 Moe OW, Berry CA, Rector FC: Renal transport of glucose, amino acids, sodium, chloride, and water. In *Brenner and Rector's The Kidney*. 6th ed. Philadelphia, Pa., W. B. Saunders, 2000, p. 378-380
- 13 Valtin H: Tubular reabsorption. In *Renal Function*. Boston, Mass., Little, Brown and Company, 1983, p. 65-68
- 14 Gerich JE, Woerle HJ, Meyer C, Stumvoll M: Renal gluconeogenesis. *Diabetes Care* 24: 382-391, 2001
- 15 Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, Dostou J, Mitrakou A, Gerich J: Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 102:619-624, 1998
- 16 Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.: Discontinuation of the development of „remogliflozin” by GlaxoSmithKline [article online]. Available from [http://www.kissei.co.jp/e\\_contents/press\\_e/2009/e20090703.html](http://www.kissei.co.jp/e_contents/press_e/2009/e20090703.html). Accessed 21 October 2009
- 17 Pharmaceutical Business Review: GlaxoSmithKline discontinues development of remogliflozin [article online]. Available from [http://inwardinvestment.pharmaceutical-business-review.com/news/glaxosmithkline\\_discontinues\\_development\\_of\\_remogliflozin\\_090703/](http://inwardinvestment.pharmaceutical-business-review.com/news/glaxosmithkline_discontinues_development_of_remogliflozin_090703/). Accessed 21 October 2009
- 18 National Institutes of Health: ClinicalTrials.gov [article online]. Available from <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed 22 October 2009
- 19 Marsenic O: Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am J Kidney Dis* 53: 875-883, 2009
- 20 Brooks AM, Thacker SM: Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacotherapy*. Published electronically on 7 July 2009; DOI 10.134/aph.1M212
- 21 Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M: Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 85:513-519, 2009
- 22 Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, Kornhauser D, Geraldine M, Pfister M: Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 85:520-526, 2009
- 23 Feng Y, Zhang L, Komoroski B, Pfister M: Population pharmacokinetic analysis of dapagliflozin in healthy subjects with type 2 diabetes mellitus. [Abstract]. *Clin Pharmacol Ther* 84 (Suppl. 1): S93, 2008
- 24 List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT: Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32: 650-657, 2009
- 25 Bailey CJ, Gross JL, Bastone L, List JF: Dapagliflozin as an add-on to metformin lowers hyperglycemia in type 2 diabetes patients inadequately controlled with metformin alone [Abstract]. *Diabetologia* 52 (Suppl. 1): S76, 2009
- 26 Wilding JPH, Norwood P, Tjoen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT: A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers. *Diabetes Care* 32:1656-1662, 2009

*John R. White, Jr., PA, PharmD, jest profesorem w Department of Pharmacotherapy w College of Pharmacy, Washington State University w Spokane.*