

Nerki jako cel terapeutyczny w cukrzycy typu 2

Betsy Dokken, NP, PhD, CDE

STRESZCZENIE

Cukrzyca typu 2 jest złożoną i postępującą chorobą, na którą cierpi 8,3% populacji Stanów Zjednoczonych. Mimo dostępności różnych możliwości leczenia cukrzycy typu 2 odsetek chorych osiągających cele kontroli glikemii jest zbyt mały. Dlatego potrzebne są nowe metody farmakoterapii, aby poprawić kontrolę glikemii u tych chorych. Prawidłowo w nerkach 99% przefiltrowanej glukozy jest reabsorbowane i trafia z powrotem do krążenia. Reabsorpcja glukozy w nerkach odbywa się przy udziale kotransporterów sodowo-glukozowych (SGLT), głównie SGLT2. Zahamowanie SGLT2 daje dodatkowe możliwości poprawy kontroli glikemii u chorych na cukrzycę typu 2. Zsyntetyzowano wiele inhibitorów SGLT2 i znajdują się one na różnych etapach opracowania klinicznego w leczeniu cukrzycy typu 2. Wyniki badań klinicznych pokazują, że te środki zmniejszają stężenie glukozy w surowicy oraz masę ciała u chorych wcześniej nieleczonych oraz u leczonych metforminą lub insuliną i lekami zwiększającymi insulinowrażliwość. Ogólnie inhibitory SGLT2 wydają się zasadniczo dobrze tolerowane, jednak w niektórych badaniach stwierdzono, że w grupach przyjmujących je częściej niż w grupach placebo występowały objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażeń układu moczowo-płciowego. Dodatkowe badania kliniczne określają, czy ta grupa leków o unikalnym, niezależnym od insuliny, mechanizmie działania stanie się metodą leczenia ograniczającego hiperglikemię u chorych na cukrzycę typu 2.

Na całym świecie ponad 220 milionów ludzi choruje na cukrzycę.¹ W Stanach Zjednoczonych cukrzyca występuje u 8,3% populacji.² Cukrzyca typu 2 stanowi 90-95% wszystkich rozpoznanych przypadków cukrzycy u dorosłych.² Przewiduje się, że częstość występowania cukrzycy typu 2 będzie w przyszłości wzrastać równoległe do otyłości,³ głównego czynnika ryzyka jej wystąpienia.⁴

Hiperglikemia jest charakterystyczną cechą cukrzycy i podstawowym wyznacznikiem powikłań mikronaczyniowych (np. retinopatii, neuropatii i nefropatii).⁵ Cukrzyca typu 2 jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu krążenia⁶ oraz przewlekłej choroby nerek.⁷ Jest również podstawową przyczyną schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej przewlekłej dializoterapii lub przeszczepienia nerki,⁸ oraz nowo rozpoznanych przypadków ślepoty wśród dorosłych w wieku 20-74 lat w Stanach Zjednoczonych.³

Randomizowane kontrolowane badania kliniczne od lat 90. XX wieku, w tym Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)⁹ oraz UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)^{10,11} wykazały, że ścisła kontrola glikemii (osiągnię-

cie wartości hemoglobiny glikowanej [HbA_{1c}] ok. 7%) w porównaniu do standardowej terapii (HbA_{1c} ok. 8-9%) może zmniejszyć ryzyko powikłań mikronaczyniowych u chorych na cukrzycę typu 1 oraz u osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2. Czy ścisła kontrola glikemii zmniejsza częstość występowania powikłań ze strony układu krążenia, jest jednak mniej pewne.¹² Długoterminowa obserwacja chorych z badań DCCT¹³ oraz UKPDS¹⁴ wykazała znaczące zmniejszenie liczby powikłań ze strony układu krążenia u osób początkowo randomizowanych do grupy intensywnej leczenia w porównaniu z leczonymi standardowo.

Ostatnie badania, takie jak Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) oraz Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) nie wykazały jednak korzyści,¹⁵⁻¹⁷ a być może wskazały na pewne szkody wynikające z intensywnej kontroli.¹⁶ Badania zaprojektowano w celu sprawdzenia wpływu intensywnej kontroli glikemii (osiągnięcie wartości HbA_{1c} 6,4-6,9%) w porównaniu z leczeniem standardowym (HbA_{1c} 7,3-8,4%) na powikłania ze strony układu krążenia (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i udar niepowodujące zgonu) u chorych obarczonych względnie dużym ryzykiem z rozpoznaną cukrzycą typu 2. Niedawne wytyczne dotyczące leczenia podkreślają

Betsy Dokken, NP, PhD, CDE, jest profesorem nadzwyczajnym w Department of Medicine, Section of Endocrinology i Diabetes Research Program w University of Arizona College of Medicine w Tucson.

znaczenie zindywidualizowania celów leczenia u chorych na cukrzycę.^{4,18}

Bardzo korzystne dla poprawy kontroli glikemii oraz czynników ryzyka chorób układu krążenia u chorych na cukrzycę typu 2 są zmiany stylu życia, które obejmują zdrową dietę, zmniejszenie masy ciała oraz zwiększenie aktywności fizycznej.¹⁹ Zmniejszenie masy ciała oraz aktywność fizyczna i ich korzystny wpływ trudno utrzymać przez dłuższy czas i większość chorych będzie wymagała farmakoterapii do osiągnięcia i utrzymania celów kontroli glikemii.²⁰

Mimo dostępności licznych metod leczenia cukrzycy typu 2 (np. insuliny, pochodnych sulfonilomocznika, meglitynidów, biguanidów, inhibitorów α -glukozydazy, tiazolidynionów, inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4, agonistów glukagonopodobnego peptydu 1, analogów amyliny, agonistów dopaminy oraz sekwestrantów kwasów żółciowych)²¹⁻²⁴ o różnych mechanizmach działania odsetek chorych osiągających cele kontroli glikemii jest nieakceptowalnie mały. Niedawna analiza National Health and Nutrition Examination Survey obejmująca lata 1999-2006 wykazała, że jedynie 57% chorych z rozpoznaną cukrzycą osiąga wartości $HbA_{1c} < 7\%$.

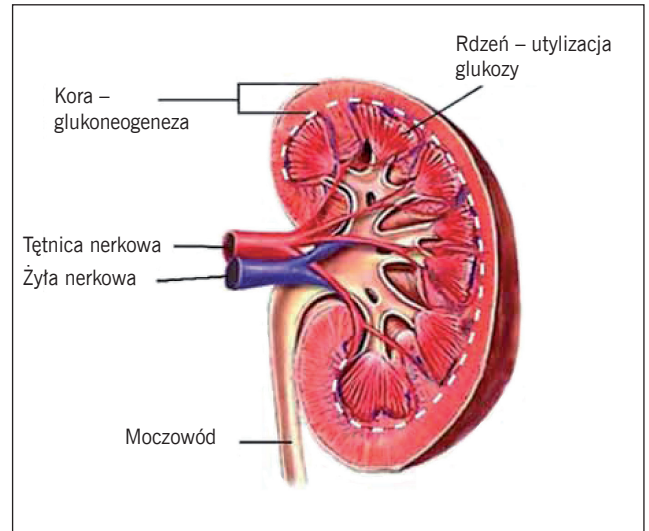
Do niepowodzenia w osiągnięciu celów kontroli glikemii przyczyniają się: nierozpoczęcie leczenia i brak jego intensyfikacji, nieprzestrzeganie zaleceń przez chorych, ryzyko hipoglikemii przy stosowaniu niektórych często podawanych leków przeciwcukrzycowych, postępujące osłabienie czynności komórek β .^{26,27} Z tego powodu nowe metody leczenia o nowatorskim mechanizmie działania, niezależnym od wydzielania lub działania insuliny, związane z niewielkim ryzykiem powodowania hipoglikemii, mogą zwiększyć możliwość osiągnięcia przez chorych kontroli glikemii.

Niekorzystny wpływ cukrzycy na nerki jest dobrze udokumentowany. Mniej doceniana jest rola, jaką nerki odgrywają w homeostazie glukozy, oraz znaczenie potencjalnych możliwości wpływania na nerki jako celu terapii cukrzycy typu 2. Niniejszy artykuł omawia rolę nerek w regulacji stężenia glukozy i potencjalne hamowanie reabsorpcji glukozy w nerkach jako nową możliwość terapii w cukrzycy typu 2.

ROLA NEREK W HOMEOSTAZIE GLUKOZY

W przypadku większości ludzi głównym źródłem glukozy jest dieta. Po posiłku lub obciążeniu glukozą jej stężenie w surowicy osiąga szczyt po około 90 minutach, a następnie zmniejsza się w ciągu około 4,5 godziny po poposiłku.²⁸ W tym czasie spożyte węglowodany stanowią około 75% krążącej glukozy. Po posiłku około 45% wchłoniętej glukozy jest wychwytywane przez wątrobę, a 30% przez mięśnie szkieletowe i przekształcane w glikogen.²⁹ W nocy, gdy organizm nie czerpie glukozy z jedzenia, jest ona uwalniana do krążenia, przy czym większość (80%) pochodzi z wątroby w wyniku glikogenolizy i glukoneogenezy. Rozpad glikogenu w mięśniach prowadzi do powstania mleczanów, prekursorów glukoneogenezy.²⁹

Obecnie jednak wiadomo, że również nerki przyczyniają się do utrzymywania stężenia glukozy we krwi przez wychwytywanie jej dla potrzeb energetycznych, syntetyzowanie (w procesie glukoneogenezy) i reabsorpcję z filtratu kłębuszkowego i przekazywanie z powrotem do krążenia. U ludzi jedynie nerki i wątroba posiadają enzymy konieczne do glukoneogenezy, aby wytwarzać i uwalniać glukozę.³⁰ Prawidłowo nerki odpowiadają za około 40% całkowitej gluko-



RYCINA 1. Miejsca glukoneogenezy i utylizacji glukozy w nerkach.

Kora nerek jest głównym miejscem glukoneogenezy, natomiast rdzeń jest głównym miejscem jej utylizacji. Przerwana linia pokazuje granicę między korą a rdzeniem.

neogenezy oraz około 20% całkowitej glukozy uwalnianej do krążenia u człowieka.³¹ Nerki wychwytyują i metabolizują około 10% całej glukozy wykorzystywanej przez organizm.²⁸ Z powodu rozmieszczenia transporterów glukozy i enzymów^{32,33} kora nerek jest głównym miejscem syntezy i uwalniania glukozy, natomiast rdzeń jest głównym miejscem utylizacji glukozy w nerkach³³ (ryc. 1).

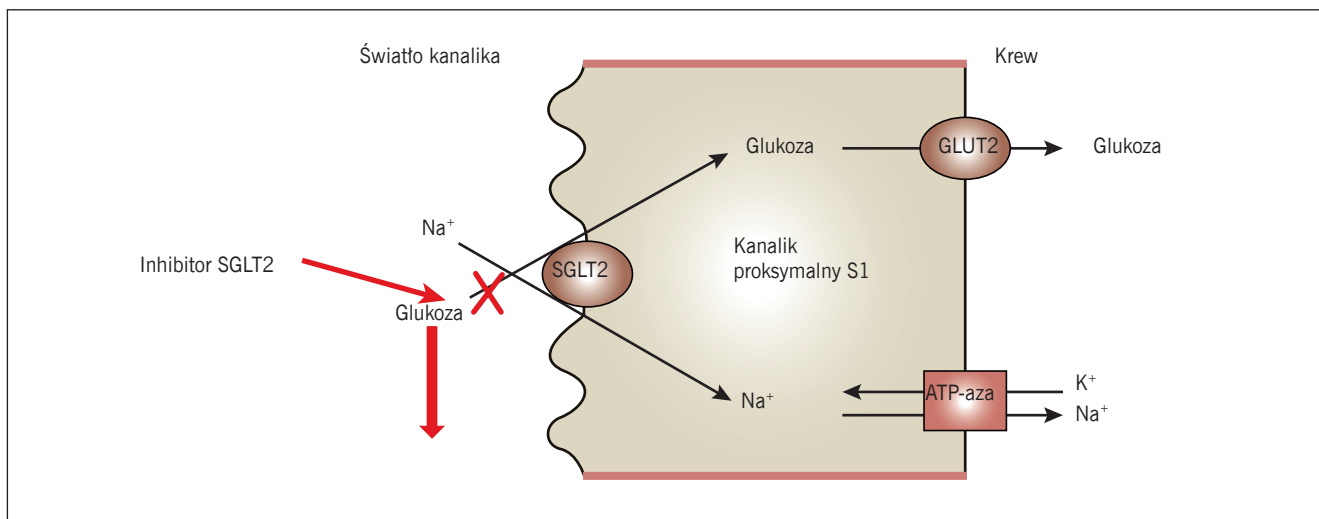
TRANSPORT GLUKOZY W NERKACH

Glukoza jest swobodnie filtrowana w kłębuszkach nerkowych. W normalnych warunkach każdego dnia nerki przefiltrowują około 180 g glukozy.^{34,35} Ponad 99% przefiltrowanej glukozy jest wchłaniane z powrotem w kanaliku proksymalnym,^{34,35} przy czym w moczu zdrowych osób wydalane jest $< 0,5$ g/24 h.³⁵

Reabsorpcja i transport zrotny glukozy z filtratu kłębuszkowego do krążenia przez nerki zależy od czynności swoistych transporterów. Wychwyt zrotny glukozy z filtratu kłębuszkowego odbywa się przy udziale kotransporterów sodowo-glukozowych (SGLT). Transportery te zależą od skierowanego do wewnątrz gradientu elektrochemicznego sodu wywołanego i utrzymywanego przez trójfosfatazę adenylinową sodowo-potasową (ATP-azę) zlokalizowaną na błonie podstawno-bocznej jako siły napędowej wchodzenia glukozy do komórki³⁶ (ryc. 2). SGLT2 jest SGLT o dużej wydajności i małym powinowactwie zlokalizowanym na szczytowej (luminalnej) błonie komórkowej we wczesnym odcinku proksymalnego kanalika krętego.^{36,37} U zwierząt SGLT2 odpowiada nawet za 90% resorpcji glukozy.^{38,39}

Inny członek tej rodziny, SGLT1, jest cząstką o małej wydajności i dużym powinowactwie, która ulega ekspresji głównie w jelitach, ale jest również obecna w nerkach^{36,37,40} i odpowiada za większość pozostałej reabsorpcji glukozy.^{35,38}

Po wychwyceniu przez SGLT2 do komórki proksymalnej części kanalika krętego glukoza wchodzi przez błonę pod-



RYCINA 2. Wchłanianie zwrotne glukozy w proksymalnej części kanalika krętego.

Czarne strzałki pokazują prawidłowy transport glukozy. Czerwone strzałki pokazują farmakologiczny efekt hamowania SGLT2. Zaadoptowane za zgodą z Macmillan Publishers Ltd. Piśmiennictwo pozycja 62.

stawno-boczną do przestrzeni śródmiąższowej przez aktywne transportery glukozy (GLUT), głównie GLUT2 i w mniejszym stopniu GLUT1^{36,41} (ryc. 2). Następnie glukoza ponownie dostaje się do krążenia przez kapilary okołokanalikowe. U zdrowych osób nerki mogą maksymalnie wchłonać zwrotnie około 350-375 mg glukozy/minutę.^{35,42} U osób z hiperглиkemią maksymalne możliwości transportu mogą zostać przekroczone, a duże ilości glukozy być wydalane w moczu.⁴³

ROLA NEREK W HIPERGLIKEMII

Uwalnianie glukozy do krążenia jest główną przyczyną hiperглиkემii w cukrzycy typu 2.⁴⁴ Do niedawna efekt ten przypisywano prawie wyłącznie wątrobie. Nerki są jednak odpowiedzialne za około 20% całkowitego uwalniania glukozy u zdrowych osób w fazie poabsorpcyjnej (na czczo).³⁰ Na czczo u chorych na cukrzycę typu 2 uwalnianie glukozy przez nerki zwiększało się o 300% w porównaniu z osobami bez cukrzycy w grupie kontrolnej.⁴⁴

Mechanizm tego efektu jest słabo poznany. Poza zwiększoną glukoneogenezą nerki w cukrzycy mogą odgrywać rolę w hiperглиkემii przez zwiększony wychwyty zwrotny glukozy. Dane z badań przeprowadzonych na ludzkich komórkach kanalików nerkowych⁴⁵ oraz na zwierzętach chorych na cukrzycę⁴⁵⁻⁴⁷ sugerują, że ekspresja SGLT2 oraz GLUT2 jest w cukrzycy zwiększona, potencjalnie umożliwiając przechodzenie większej ilości glukozy przez proksymalny kanalik kręty i jej powrót do krążenia.^{43,48} Z tego powodu nerki mogą przyczyniać się do hiperглиkემii w cukrzycy typu 2 przez zwiększanie glukoneogenezy,^{30,44} a być może też przez zwiększenie reabsorpcji glukozy.⁴⁵

PRZESŁANKI DO HAMOWANIA SGLT2

Poza kontrolowaniem czynników ryzyka chorób układu krążenia, takich jak nadciśnienie czy hiperlipidemia, głównym celem leczenia cukrzycy jest kontrola glikemii.⁴ Ponieważ reabsorpcja glukozy przyczynia się do hiperглиkემii, hamo-

wanie SGLT2 daje dodatkową możliwość kontroli glikemii u chorych na cukrzycę typu 2. Zahamowanie wchłaniania zwrotnego powinno nasilać wydalanie glukozy i zmniejszać hiperглиkemię w cukrzycy typu 2 niezależnie od wydzielania lub działania insuliny.

Co więcej, hamowanie SGLT wydaje się u człowieka stosunkowo łagodne. Dane potwierdzające bezpieczeństwo hamowania SGLT2, jako ewentualnej metody terapeutycznej, można znaleźć w badaniach osób z rodzinną glukozurią nerkową. Te osoby mają kilka określonych mutacji inaktywujących w genie kodującym SGLT2⁴⁹ i wydzielają duże ilości glukozy ($\geq 10 \text{ g}/1,73 \text{ m}^2/24 \text{ h}$) bez istotnych konsekwencji klinicznych,^{49,50} z wyjątkiem poliurii i, być może, subklinicznego niedoboru płynów w przestrzeni zewnątrzkomórkowej.^{51,52}

W rodzinnej glukozurii nerkowej mogą jednak odgrywać rolę inne mylące lub modyfikujące działania fizjologiczne i bezpośrednia manipulacja farmakologiczna SGLT2 może nie mieć tego samego profilu bezpieczeństwa. Trwają długoterminowe badania nad bezpieczeństwem hamowania SGLT2.

INHIBITORY SGLT2

Inhibitory SGLT2 wykazują kilka potencjalnych korzyści w porównaniu z innymi metodami terapeutycznymi kontroli glikemii. Leki te bezpośrednio i swoiście działają na nerki. Ponieważ ich wpływ jest niezależny od wydzielania lub działania insuliny, mogą być skuteczne w dalszych stadiach zaawansowania choroby, kiedy inne terapie (np. leki pobudzające wydzielanie insuliny lub zwiększające insulinowrażliwość) straciły swoją skuteczność z powodu postępującej utraty czynności komórek β , co jest charakterystyczne dla cukrzycy typu 2. Dodatkowo, ponieważ działanie inhibitorów SGLT2 jest niezależne od insuliny, zmniejsza się ryzyko epizodów znacznej hipoglikemii w porównaniu z niektórymi innymi lekami.²⁹ Co więcej, przez zwiększenie wydalania glukozy inhibitory SGLT2 mogą ułatwiać redukcję masy

TABELA 1. Inhibitory SGLT2 w trakcie opracowania

| Substancja | Faza | Wyniki kliniczne | Firma | Piśmiennictwo |
|---------------------------|---------------|---|---|----------------|
| Dapagliflozyna | Niepowodzenie | Zmniejsza wartość HbA _{1c} , FPG, masę ciała i ciśnienie tętnicze w monoterapii lub w połączeniu z metforminą, insuliną lub glimepirydem. Czas trwania leczenia do 52 tygodni. | Bristol-Myers Squibb/ AstraZeneca | 67-69,71,74,80 |
| Kanagliflozyna | III | Zmniejsza wartość HbA _{1c} , FPG oraz masę ciała w monoterapii lub w połączeniu z insuliną lub metforminą. Czas trwania leczenia do 12 tygodni. | Johnson & Johnson/ Mitsubishi Tanabe | 76,81,82 |
| Empagliflozyna (BI 10773) | III | Zmniejsza wartość HbA _{1c} , FPG oraz masę ciała w monoterapii. Czas trwania leczenia do 12 tygodni. | Boehringer Ingelheim/ Eli Lilly | 77 |
| Ipragliflozyna (ASP 1941) | III | Zmniejsza wartość HbA _{1c} , FPG oraz masę ciała w monoterapii. Czas trwania leczenia do 12 tygodni. | Astellas | 78 |
| LX4211* | II | Zmniejsza wartość HbA _{1c} i FPG w monoterapii. Czas trwania leczenia 4 tygodnie. | Lexicon Pharmaceuticalis | 79 |

FPG – stężenie glukozy na czczo.
*Inhibitor SGLT2/SGLT1.

ciała,^{29,53} wpływając w ten sposób korzystnie na jeden z czynników związanych z patofizjologią cukrzycy typu 2. Wreszcie, ponieważ inhibitory SGLT2 wpływają wybiórczo na nerki, istnieje możliwość łączenia terapii z lekami działającymi na różne nieprawidłowości związane z cukrzycą typu 2, aby zoptymalizować leczenie.⁵⁴

Floryzyna, naturalny składnik jabłek i innych owoców drzew owocowych, była pierwszą wykrytą substancją hamującą SGLT w nerkach.⁵⁵ Ten nieselektywny inhibitor był ważnym narzędziem badań fizjologicznych i farmakologicznych.⁵⁵ Badania na modelach cukrzycy u szczurów wykazały, że floryzyna ułatwia wydalanie glukozy, normalizuje stężenie glukozy w surowicy i odwraca insulinooporność.^{56,57}

Z powodu swojej nieswoistości floryzyna hamuje zarówno SGLT1, jak i SGLT2. SGLT1 ulega silnej ekspresji w jelitach. W konsekwencji floryzyna powoduje biegunkę, gdyż hamuje wchłanianie glukozy w jelicie cienkim.⁴⁰ Ponadto floryzyna wchłania się słabo⁵⁸ i jest metabolizowana do floretyny, inhibitora GLUT1.⁵⁹ GLUT1 jest istotny dla fizjologicznego transportu glukozy w różnych tkankach, w tym w mózgu.⁶⁰ W związku z tym floryzyna jest słabym kandydatem do zastosowania w leczeniu cukrzycy typu 2 u ludzi.

Aby przezwyciężyć wady floryzyny, zsyntetyzowano kilka selektywnych inhibitorów SGLT2.⁶¹ Dostępne są dane przedkliniczne dla remogliflozyny i sergliflozyny, początkowych substancji, nad którymi prace przerwano, oraz dapagliflozyny. Inhibitory te powodują zależny od dawki wzrost wydalania glukozy u licznych gatunków. Zmniejszają również stężenie glukozy w surowicy bez zwiększania wydzielania insuliny w modelu cukrzycy u szczurów.⁶²⁻⁶⁴

Trwają badania kliniczne mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa eksperymentalnych inhibitorów SGLT2

(tab. 1). Dapagliflozyna (Bristol-Myers Squibb, Nowy Jork i AstraZeneca, Wilmington, Del.) znajduje się w najbardziej zaawansowanym stadium prac klinicznych i jest jedynym inhibitorem SGLT2 z opublikowanymi w pełni danymi z badań klinicznych III fazy.

Dapagliflozyna powodowała zależny od dawki wzrost wydalania glukozy u zdrowych ochotników⁶⁵ oraz u chorych na cukrzycę typu 2.^{66,67} W badaniach III fazy (tab. 2) u chorych na cukrzycę typu 2 dapagliflozyna, stosowana w monoterapii u osób uprzednio nieleczonych⁶⁸ oraz jako dodatkowe leczenie wraz z metforminą,^{69,70} glimepirydem,⁷¹ pioglitazonem⁷² lub insuliną,^{73,74} zmniejszała stężenie glukozy w surowicy oraz wartość HbA_{1c}. Dodatkowo podawanie dapagliflozyny wiązało się z utratą masy ciała i niewielkim obniżeniem ciśnienia tętniczego.^{68,69,71,73,74}

Dapagliflozyna była zasadniczo dobrze tolerowana (tab. 3). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy, biegunka, ból pleców oraz zapalenie błony śluzowej nosa i gardła. Pojawiały się one z podobną częstością w grupie otrzymującej placebo i dapagliflozynę.⁶⁸⁻⁷¹ Częstość występowania epizodów hipoglikemii była mała w badaniach dotyczących monoterapii⁶⁸ i w połączeniu z metforminą⁶⁹ oraz 10 razy mniejsza, kiedy porównano dapagliflozynę z glipizydem.⁷⁰ Epizody hipoglikemii częściej występowały u chorych otrzymujących dapagliflozynę w badaniach klinicznych nad połączoną terapią z glimepirydem lub insuliną.^{71,73} Nie odnotowano jednak przerwania leczenia z powodu hipoglikemii.^{71,73} Objawy i inne dolegliwości sugerujące zakażenie układu moczowego^{68,69,73,74} oraz dróg rodnych^{68,69,71,73,74} częściej występowały w grupie otrzymującej dapagliflozynę niż placebo (tab. 3). Wszystkie zdarzenia miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia i poddawały się standardowemu leczeniu.

TABELA 2. Wpływ dapagliflozyny na parametry glikemii i masę ciała u chorych na cukrzycę typu 2: opublikowane badania III fazy

| | n | Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych [†] | | | | | | |
|--------------------------------|-----|--|-------------------|-------------|-------------------|-----------------|-------------------|---------------|
| | | A _{1c} (%) | | FPG (mg/dl) | | Masa ciała (kg) | | |
| | | Placebo | Dapa [‡] | Placebo | Dapa [‡] | Placebo | Dapa [‡] | Piśmiennictwo |
| Monoterapia | 274 | -0,23 | -0,58 do -0,89 | -4,1 | -15,2 do -28,8 | -2,2 | -2,8 do -3,3 | 68 |
| Leczenie łączne z metforminą | 546 | -0,30 | -0,67 do -0,84 | -6,0 | -17,8 do -23,5 | -0,9 | -2,2 do -3,0 | 69 |
| Leczenie łączne z glimepirydem | 597 | -0,13 | -0,58 do -0,82 | -2,0 | -16,8 do -28,5 | -0,7 | -1,2 do -2,3 | 71 |
| | | Glip | Dapa | Glip | Dapa | Glip | Dapa | |
| W porównaniu do glipizydu | 814 | -0,52 | -0,52 | -18,7 | -22,3 | +1,4 | -3,2 | 70 |

Dapa – dapagliflozyna, FPG – stężenie glukozy w surowicy na czczo, Glip – glipizyd.

[†]Uwzględniono wartości wyjściowe.

[‡]Dane dla dapagliflozyny przedstawiają zakresy z wyjątkiem badania dla glipizydu.

TABELA 3. Podsumowanie działań niepożądanych dapagliflozyny: opublikowane badania III fazy

| | Działania niepożądane (%) | | | | | | | |
|--|---------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|---------------------------|------|
| | Monoterapia | | Leczenie łączne z metforminą | | Leczenie łączne z glimepirydem | | W porównaniu do glipizydu | |
| | Placebo | Dapa [†] | Placebo | Dapa [†] | Placebo | Dapa [†] | Glip | Dapa |
| Jedno lub więcej działań niepożądanych | 60 | 58-69 | 64 | 65-73 | 47 | 48-52 | 78 | 78 |
| Jedno lub więcej poważnych działań niepożądanych | 4 | 0-2 | 4 | 3 | 5 | 6-7 | 11 | 9 |
| Hipoglikemia | 3 | 0-3 | 3 | 2-4 | 5 | 7-8 | 40 | 3 |
| Zdarzenia sugerujące zakażenie dróg rodnych | 1 | 8-13 | 5 | 8-3 | 1 | 4-7 | 3 | 12 |
| Zdarzenia sugerujące zakażenia układu moczowego | 4 | 5-13 | 8 | 4-8 | 6 | 4-7 | 6 | 11 |
| Piśmiennictwo | 69 | | 70 | | 72 | | 71 | |

Dapa – dapagliflozyna, glip – glipizyd.

[†]Dane dla dapagliflozyny przedstawiają zakresy.

W badaniu nad dapagliflozyną obejmującym ponad 6000 pacjentów występowanie nowotworów było zrównoważone między grupami z niewielkim przyrostem ilościowym dla raka piersi i pęcherza moczowego wśród chorych przyjmujących dapagliflozynę.⁷⁵ Stanowiło to zaskoczenie, ponieważ nie było żadnych przedklinicznych sygnałów, że dapagliflozyna jest genotoksyczna lub kancerogenna, a nie ma ona innego działania farmakologicznego poza docelowym. Niewielka liczba zdarzeń ogranicza możliwość oceny przyczynowości i konieczne jest dalsze monitorowanie.

We wstępnych doniesieniach kanagliflozyna (Johnson & Johnson, New Brunswick, N.J.), inny inhibitor SGLT2, zwiększała nerkowe wydalanie glukozy i zmniejszała wartość HbA_{1c} (skorygowana względem placebo zmiana w stosunku do wartości wyjściowych -0,73%), stężenie glukozy na czczo (-30,6 mg/dl) oraz masę ciała (-2,3 kg) u chorych na cukrzycę typu 2 po 12 tygodniach leczenia.⁷⁶ Podobnie jak w przy-

padku dapagliflozyny, stwierdzano wzrost częstości zakażeń układu moczowego i płciowego w grupie leczonej kanagliflozyną.⁷⁶

Empagliflozyna (BI 10773, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Niemcy oraz Eli Lilly, Indianapolis, Ind.), inhibitor SGLT2, zwiększała nerkowe wydalanie glukozy i zmniejszała stężenia glukozy na czczo (skorygowane względem placebo, -31,1 mg/dl) oraz wartość HbA_{1c} (-0,72%) po 12 tygodniach leczenia u chorych na cukrzycę typu 2.⁷⁷ Opisywano również zmniejszenie masy ciała (-2,0 kg).⁷⁷ W przypadku empagliflozyny opisywano niewielki wzrost ryzyka zakażeń dróg rodnych.⁷⁷

Inne inhibitory, znajdujące się we wczesnym okresie badań klinicznych, to inhibitor SGLT2 ipragliflozyna (ASP1941, Astellas, Tokio, Japonia) oraz inhibitor SGLT2/SGLT1 LX4211 (Lexicon Pharmaceuticals, The Woodlands, Tex.) Leczenie ipragliflozyną przez 12 tygodni zmniejszało wartość

HbA_{1c} o 0,8% w porównaniu ze wzrostem o 0,5% w grupie placebo.⁷⁸ Czterotygodniowe leczenie LX4211 zmniejszyło wartość HbA_{1c} o 1,25% w porównaniu ze zmniejszeniem o 0,53% przy stosowaniu placebo.⁷⁹

Podsumowanie

Hiperglikemia jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań mikronaczyniowych w cukrzycy typu 2. Stopień kontroli glikemii w cukrzycy typu 2 jest słaby i potrzebnych jest więcej możliwości leczenia. W normalnych warunkach nerki odgrywają ważną rolę w homeostazie glukozy przez reabsorbując praktycznie całą przefiltrowaną glukozę oraz jej syntezę. U chorych na cukrzycę typu 2 resorpcja glukozy w nerkach i glukoneogeneza są zwiększone i przyczyniają się do hiperglikemii związanej z chorobą.

SGLT2 jest odpowiedzialny za nawet do 90% resorpcji glukozy. Dlatego zahamowanie SGLT2 jest obiecującym celem na drodze do zwiększenia wydalania glukozy, a potencjalnie też zmniejszenia hiperglikemii. W trakcie opracowania jest wiele selektywnych inhibitorów SGLT2. Wyniki badań na zwierzętach wykazują, że substancje te zwiększają wydalanie glukozy bez wywoływania wydzielania insuliny lub hipoglikemii.

Wstępne wyniki badań klinicznych u chorych na cukrzycę typu 2 wykazują, że inhibitory SGLT2 zmniejszają stężenie glukozy i masę ciała u osób uprzednio nieleczonych oraz u otrzymujących metforminę lub insulinę i leki zwiększające insulinowrażliwość. Inhibitory SGLT2 są zasadniczo dobrze tolerowane, jednak w niektórych badaniach klinicznych z pewnymi inhibitorami SGLT2 obserwowano zwiększenie częstości zakażeń układu moczowego i dróg rodnych. Aby określić znaczenie tych obserwacji, konieczne są dane z długoterminowych badań nad ich bezpieczeństwem. Dalsze badania kliniczne dostarczą informacji, które pomogą urzędowi regulacyjnemu ocenić, czy ta klasa leków o unikalnym, niezależnym od insuliny, mechanizmie działania stanie się dostępną metodą leczenia zmniejszającego hiperglikemii w cukrzycy typu 2.

Copyright 2012 American Diabetes Association. From *Diabetes Spectrum*® Vol. 26, No. 1, 2012, p. 29. The Kidney as a Treatment Target for Type 2 Diabetes. Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Piśmiennictwo

- World Health Organization: Diabetes: fact sheet no. 312 [article online]. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>. Accessed 2 June 2011
- Centers for Disease Control and Prevention: National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, Ga., U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011
- Centers for Disease Control: National diabetes fact sheet, 2007 [article online]. Available from http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf. Accessed 12 January 2011
- American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2012. *Diabetes Care* 35 (Suppl. 1):S11–S63, 2012
- Singleton JR, Smith AG, Russell JW, Feldman EL: Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 52:2867–2873, 2003
- Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB Sr, Pencina MJ, Vasan RS, Meigs JB, Levy D, Savage PJ: Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation* 115:1544–1550, 2007
- Goresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 298:2038–2047, 2007
- Foley RN, Collins AJ: End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol* 18:2644–2648, 2007
- DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977–986, 1993
- U.K. Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854–865, 1998
- U.K. Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837–853, 1998
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS: Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 119:351–357, 2009
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B, DCCT/EDIC Study Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353:2643–2653, 2005
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577–1589, 2008
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360:129–139, 2009
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545–2559, 2008
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560–2572, 2008
- Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA, Dagogo-Jack S, Davidson JA, Einhorn D, Ganda O, Garber AJ, Hirsch IB, Horton ES, Ismail-Beigi F, Jellinger PS, Jones KL, Jovanovic L, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Orzack EA, Vinik AI, Wyne KL, AACE Task Force for Developing Diabetes Comprehensive Care Plan: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* 17 (Suppl. 2):1–53, 2011
- Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, Hill JO, Brancati FL, Peters A, Wagenknecht L, the Look ARG: Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 34:1481–1486, 2011
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32:193–203, 2009
- Blonde L: Current antihyperglycemic treatment strategies for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cleve Clin J Med* 76 (Suppl. 5):S4–S11, 2009
- Chan JL, Abrahamson MJ: Pharmacological management of type 2 diabetes mellitus: rationale for rational use of insulin. *Mayo Clin Proc* 78:459–467, 2003
- Fonseca VA, Handelsman Y, Staels B: Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes Metab* 12:384–392, 2010
- Via MA, Chandra H, Araki T, Potenza MV, Skamagas M: Bromocriptine approved as the first medication to target dopamine activity to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 3:43–48, 2010
- Cheung BM, Ong KL, Cherny SS, Sham PC, Tso AW, Lam KS: Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006. *Am J Med* 122:443–453, 2009
- Fonseca VA: Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32 (Suppl. 2):S151–S156, 2009
- Schmittiel JA, Uratsu CS, Karter AJ, Heisler M, Subramanian U, Mangione CM, Selby JV: Why don't diabetes patients achieve recommended risk factor targets? Poor adherence versus lack of treatment intensification. *J Gen Intern Med* 23:588–594, 2008

28. Meyer C, Dostou JM, Welle SL, Gerich JE: Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282:E419–E427, 2002
29. Gerich JE: Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 27:136–142, 2010
30. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M: Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care* 24:382–391, 2001
31. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, Fink JC: Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1121–1127, 2009
32. Thorens B, Lodish HF, Brown D: Differential localization of two glucose transporter isoforms in rat kidney. *Am J Physiol* 259:C286–C294, 1990
33. Ross BD, Espinal J, Silva P: Glucose metabolism in renal tubular function. *Kidney Int* 29:54–67, 1986
34. Wright EM: Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F10–F18, 2001
35. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM: Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 75:1272–1277, 2009
36. Hediger MA, Kanai Y, You G, Nussberger S: Mammalian ion-coupled solute transporters. *J Physiol* 482 (Suppl.):7S–17S, 1995
37. Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA: The human kidney low affinity Na+/glucose cotransporter SGLT2: delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest* 93:397–404, 1994
38. Hediger MA, Rhoads DB: Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. *Physiol Rev* 74:993–1026, 1994
39. Bishop JH, Green R, Thomas S: Free-flow reabsorption of glucose, sodium, osmoles and water in rat proximal convoluted tubule. *J Physiol* 288:331–351, 1979
40. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF: Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 261:32–43, 2007
41. Chin E, Zhou J, Bondy C: Anatomical and developmental patterns of facilitative glucose transporter gene expression in the rat kidney. *J Clin Invest* 91:1810–1815, 1993
42. Ferrannini E: Sodium-glucose transporter-2 inhibition as an antidiabetic therapy. *Nephrol Dial Transplant* 25:2041–2043, 2010
43. Ferrannini E: Learning from glycosuria. *Diabetes* 60:695–696, 2011
44. 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
45. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J: Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 54:3427–3434, 2005
46. Freitas HS, Anhe GF, Melo KF, Okamoto MM, Oliveira-Souza M, Bordin S, Machado UF: Na(+)-glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1alpha expression and activity. *Endocrinology* 149:717–724, 2008
47. Kamran M, Peterson RG, Dominguez JH: Overexpression of GLUT2 gene in renal proximal tubules of diabetic Zucker rats. *J Am Soc Nephrol* 8:943–948, 1997
48. Farber SJ, Berger EY, Earle DP: Effect of diabetes and insulin of the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose. *J Clin Invest* 30:125–129, 1951
49. Santer R, Calado J: Familial renal glucosuria and SGLT2: from a Mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:133–141, 2010
50. Scholl-Burgi S, Santer R, Ehrlich JH: Longterm outcome of renal glucosuria type 0: the original patient and his natural history. *Nephrol Dial Transplant* 19:2394–2396, 2004
51. Calado J, Loeffler J, Sakalioglu O, Gok F, Lhotka K, Barata J, Rueff J: Familial renal glucosuria: SLC5A2 mutation analysis and evidence of salt-wasting. *Kidney Int* 69:852–855, 2006
52. Calado J, Sznajder Y, Metzger D, Rita A, Hogan MC, Kattamis A, Scharf M, Tasic V, Greil J, Brinkert F, Kemper MJ, Santer R: 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* 23:3874–3879, 2008
53. Washburn WN: Evolution of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors as anti-diabetic agents. *Expert Opin Ther Pat* 19:1485–1499, 2009
54. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Handelsman Y, Horton ES, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Schwartz SS: Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 15:540–559, 2009
55. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J: Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 21:31–38, 2005
56. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA: Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 79:1510–1515, 1987
57. Kahn BB, Shulman GI, DeFronzo RA, Cushman SW, Rossetti L: Normalization of blood glucose in diabetic rats with phlorizin treatment reverses insulin-resistant glucose transport in adipose cells without restoring glucose transporter gene expression. *J Clin Invest* 87:561–570, 1991
58. White JR: Apple trees to sodium glucose co-transporter inhibitors: a review of SGLT2 inhibition. *Clinical Diabetes* 28:5–10, 2010
59. Marsenic O: Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am J Kidney Dis* 53:875–883, 2009
60. Pardridge WM, Boado RJ, Farrell CR: Brain-type glucose transporter (GLUT-1) is selectively localized to the blood-brain barrier: studies with quantitative Western blotting and in situ hybridization. *J Biol Chem* 265:18035–18040, 1990
61. Chao EC, Henry RR: SGLT2 inhibition: a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 9:551–559, 2010
62. Fujimori Y, Katsuno K, Nakashima I, Ishikawa-Takemura Y, Fujikura H, Isaji M: Remogliflozin etabonate, in a novel category of selective low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors, exhibits antidiabetic efficacy in rodent models. *J Pharmacol Exp Ther* 327:268–276, 2008
63. Han S, Hagan DL, Taylor JR, Xin L, Meng W, Biller SA, Wetterau JR, Washburn WN, Whaley JM: Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes* 57:1723–1729, 2008
64. Katsuno K, Fujimori Y, Takemura Y, Hiratochi M, Itoh F, Komatsu Y, Fujikura H, Isaji M: Sergliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level. *J Pharmacol Exp Ther* 320:323–330, 2007
65. Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, Kornhauser D, Gerales M, Li L, Pfister M: Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 85:520–526, 2009
66. 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
67. 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
68. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF: 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* 33:2217–2224, 2010
69. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF: Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 375:2223–2233, 2010
70. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, Parikh SJ: 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* 34:2015–2022, 2011
71. Strojek K, Yoon KH, Hruha V, Elze M, Langkilde A, Parikh S: Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomised, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 13:928–938, 2011
72. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List J: Dapagliflozin added-on to pioglitazone reduces HbA1c and mitigates weight gain with low incidence of hypoglycemia in type 2 diabetes [abstract]. *Diabetes* 60 (Suppl. 1):0986-P, 2011
73. Wilding JPH, Woo V, Pahor A, Sugg J, Langkilde A, Parikh S: Effect of dapagliflozin, a novel insulin-independent treatment, over 48 weeks in patients with type 2 diabetes poorly controlled with insulin [abstract]. *Diabetologia* 53 (Suppl. 1):S348, 2010
74. Wilding JPH, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Parikh S: Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes poorly controlled on insulin therapy: efficacy of a novel insulin-independent treatment [abstract]. *Diabetes* 59 (Suppl. 1):78-OR, 2010
75. U.S. Food and Drug Administration Endocrinologic & Metabolic Advisory Committee: Background document: dapagliflozin BMS-512148 NDA 202293. Available online from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM262996.pdf>. Accessed 5 August 2011
76. Rosenstock J, Polodori D, Zhao Y, Sha S, Arbit D, Usiskin K, Capuano G, Canovatchel W: Canagliflozin, an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, improves glycaemic control, lowers body weight, and improves beta cell function in subjects with type 2 diabetes on background metformin [abstract]. *Diabetologia* 53 (Suppl. 1):S351, 2010
77. Ferrannini E, Seman LJ, Seewaldt-Becker E, Hantel S, Pinnetti S, Woerle HJ: The potent and highly selective sodium-glucose co-transporter (SGLT-2) inhibitor

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 32