

Αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης: Μια νέα θεραπευτική προσέγγιση για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου
Ι. Παπαγεωργίου
Δ.Φ. Σφαντού
Σ.Ι. Παππάς

Περίληψη

Είναι γνωστό ότι οι νεφροί κατέχουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Στους υγιείς ενήλικες από το νεφρικό σπείραμα διηθούνται περίπου 180 g γλυκόζης την ημέρα από τα οποία ποσοστό της τάξης του 99% επαναρροφάται από τα νεφρικά σωληνάρια. Όταν κορεσθεί η ικανότητα του νεφρού να επαναρροφά τη γλυκόζη, η πλεονάζουσα ποσότητα γλυκόζης απεκκρίνεται στα ούρα, οπότε προκαλείται γλυκοζουρία. Η παρατήρηση αυτή αποτέλεσε τη βάση για να αναπτυχθεί μία νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων που στοχεύει στην αύξηση της απέκκρισης της γλυκόζης από τους νεφρούς μέσω αναστολής των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης (sodium-coupled glucose transporters, SGLTs). Από τους SGLTs, ο συμμεταφορέας SGLT2 είναι αυτός που εντοπίζεται κυρίως στους νεφρούς και είναι υπεύθυνος για το μεγαλύτερο μέρος της επαναρόφησης γλυκόζης. Η πρώτη παρατήρηση για τη συμμετοχή του SGLT2 στην επαναρόφηση της γλυκόζης από τους νεφρούς προήρθε από άτομα τα οποία φέρουν μεταλλάξεις στα γονίδια του SGLT2. Τα άτομα αυτά παρουσιάζουν εμμένουσα γλυκοζουρία, με τα αποβαλλόμενα επίπεδα γλυκόζης σε σοβαρές περιπτώσεις να υπερβαίνουν τα 160 g/ημέρα. Μελέτες σε διαβητικούς ασθενείς έδειξαν ότι οι αναστολείς του SGLT2 ελαττώνουν τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα μέσω αύξησης της απέκκρισης γλυκόζης. Συνεπώς, σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανασκόπηση των υπαρχόντων βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με τη φυσιολογική δράση του SGLT2 και του πιθανού θεραπευτικού οφέλους από την αναστολή του στον σακχαρώδη διαβήτη.

Εισαγωγή

Είναι γνωστό ότι ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) αυξάνεται παγκοσμίως και εκτιμάται ότι το 2030 περίπου 440 εκατομμύρια άτομα θα πάσχουν από ΣΔΤ2 με σημαντικές επιπτώσεις τόσο στην ποιότητα ζωής των ασθενών όσο και στα οικονομικά της υγείας που προέρχονται κυρίως από τις επιπλοκές της νόσου¹. Για την πρόληψη των διαβητικών επιπλοκών, μικρο- και μακροαγγειοπάθεια, ιδιαίτερη σημασία έχει η επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και μεταγευματικά². Σήμερα, στη θεραπευτική φαρμακία για την αντιμετώπιση του ΣΔΤ2 είναι διαθέσιμοι διάφοροι αντιδιαβητικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης

**Γ' Παθολογικό Τμήμα &
Διαβητολογικό Κέντρο**
Γ.Ν. Νίκαιας
«Άγιος Παντελεήμων»
Πειραιά

και των από του στόματος φαρμάκων (ευαισθητοποιητές των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης, εκκριταγωγά της ινσουλίνης, αναστολείς της α -γλυκοσιδάσης και τα παράγωγα των ινκρετινών). Ωστόσο, παρά τη χρήση των παραπάνω φαρμάκων σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ΣΔΤ2 δεν επιτυγχάνει τους στόχους για την HbA1c^{3,4}. Έτσι, παραμένει η ανάγκη και ταυτόχρονα η πρόκληση για νεότερες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων.

Μία καινούρια θεραπευτική στρατηγική για τη μείωση της υπεργλυκαιμίας στα άτομα με ΣΔΤ2 είναι αυτή που στοχεύει στη νεφρική απέκκριση γλυκόζης μέσω αναστολής των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης (sodium-coupled glucose transporters, SGLTs). Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανασκόπηση των υπαρχόντων βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με τη φυσιολογική δράση του SGLT2 και του πιθανού θεραπευτικού οφέλους από την αναστολή τους στον σακχαρώδη διαβήτη.

Για την παρούσα ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε συστηματική έρευνα στις βάσεις δεδομένων PubMed και EMBASE χρησιμοποιώντας τους όρους «αναστολείς SGLT2», «σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2», «επαναρρόφηση γλυκόζης», "dapagliflozin", "phlorizin" και «τύπου 2 συμμεταφορέας νατρίου-γλυκόζης» μεμονωμένα ή σε συνδυασμό.

Ο ρόλος του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης στη νεφρική απέκκριση γλυκόζης

Είναι γνωστό ότι οι νεφροί κατέχουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Οι νεφροί συμμετέχουν στην ενδογενή παραγωγή γλυκόζης μέσω του μηχανισμού της νεογλυκογένεσης και διηθούν και επαναρροφούν τη γλυκόζη ελέγχοντας έτσι την απέκκρισή της⁵. Στους υγιείς ενήλικες από το νεφρικό σπείραμα διηθούνται περίπου 180 g γλυκόζης την ημέρα από τα οποία ποσοστό της τάξης του 99% επαναρροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια. Όταν κορεσθεί η ικανότητα του νεφρού να επαναρροφά τη γλυκόζη, η πλεονάζουσα ποσότητα γλυκόζης απεκκρίνεται στα ούρα, οπότε προκαλείται γλυκοζουρία⁵.

Η επαναρρόφηση της γλυκόζης από τον νεφρό γίνεται ταυτόχρονα με την επαναρρόφηση του νατρίου. Η αντλία $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{ATP}$ μεταφέρει νάτριο διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης στον ενδοκυττάριο χώρο, διατηρώντας φυσιολογικά ενδοκυττάρια επίπεδα νατρίου. Η ηλεκτροχημική κλίση συγκέντρωσης του νατρίου παρέχει την ενέργεια που

είναι απαραίτητη για τη μεταφορά γλυκόζης και οδηγεί σε ταυτόχρονη επαναρρόφηση της^{5,6}. Όταν ο ρυθμός εισόδου της γλυκόζης στους νεφρώνες υπερβεί τα 260-350 mg/min/1,73m², όπως συμβαίνει στα διαβητικά άτομα, η πλεονάζουσα γλυκόζη δεν επαναρροφάται πλέον και αποβάλλεται με τα ούρα⁹. Στα υγιή άτομα αυτό ισοδυναμεί με συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα περίπου 200 mg/dl¹⁰.

Οι SGLTs είναι πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη μεταφορά γλυκόζης, αμινοξέων, βιταμινών, ηλεκτρολυτών και ιόντων⁶. Μεταξύ των διαφορετικών SGLTs, ο SGLT2 είναι αυτός που εντοπίζεται κυρίως στους νεφρούς και είναι υπεύθυνος για το μεγαλύτερο μέρος της επαναρρόφησης γλυκόζης^{6,7}. Έχει βρεθεί ότι ο SGLT2 έχει χαμηλή συγγένεια αλλά μεγάλη δυνατότητα μεταφοράς γλυκόζης. Αντίθετα, ο SGLT1 έχει υψηλή συγγένεια αλλά μικρή δυνατότητα μεταφοράς γλυκόζης⁸. Η πρώτη παρατήρηση για τη συμμετοχή του SGLT2 στη νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης προήρθε από τα άτομα τα οποία φέρουν μεταλλάξεις στα γονίδια του SGLT2 (SLC5A2)¹¹. Η σπάνια αυτή νόσος κληρονομείται με τον επικρατή τρόπο και παρουσιάζει ατελή διεισδυτικότητα. Τα άτομα που φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο του SGLT2 εμφανίζουν διαφόρου βαθμού γλυκοζουρία που κυμαίνεται από 20 έως 200 g/ημέρα. Ωστόσο, παρά τη γλυκοζουρία, τα άτομα αυτά είναι ασυμπτωματικά, δεν παρουσιάζουν διαταραχή στη νεφρική λειτουργία, αυξημένη συχνότητα διαβήτη ή ουρολοιμώξεων και έχουν φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης¹².

Μελέτες σε ποντίκια με έλλειψη του SGLT2 έδειξαν ανεπαρκή επαναρρόφηση της γλυκόζης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο¹³. Όμοια, μελέτες σε διαβητικά άτομα έδειξαν ότι η αναστολή του SGLT2 ελαττώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα μέσω αύξησης της απέκκρισης γλυκόζης^{14,15}. Επιπλέον έχει φανεί ότι η αναστολή του SGLT2 προκαλεί μείωση της ηπατικής γλυκονεογένεσης¹⁶. Ορισμένοι, αλλά όχι όλοι οι αναστολείς του SGLT2, αυξάνουν την απέκκριση νατρίου στα ούρα, που εν μέρει μπορεί να εξηγήσει τη μείωση της αρτηριακής πίεσης που έχει παρατηρηθεί στις μελέτες με τους αναστολείς του SGLT2^{17,18}.

Ανάπτυξη των αναστολέων των SGLTs

Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, μία ουσία, η φλοριζίνη, που απομονώθηκε από τον φλοιό μηλιάς, βρέθηκε ότι προκαλεί γλυκοζουρία^{19,20}. Η φλοριζίνη αποτελείται από έναν δακτύλιο γλυκόζης ενωμένο μέσω οξυγόνου με δύο φαινολικούς δακτυλίους. Η

φλοριζίνη αναστέλλει τη μεταφορά γλυκόζης στους νεφρούς και στο λεπτό έντερο^{20,21} και η ενδοφλέβια χορήγησή της σε φυσιολογικά άτομα προκαλεί γλυκοζουρία, παρόμοια με την οικογενή νεφρική γλυκοζουρία²⁰. Έχει βρεθεί ότι η φλοριζίνη αναστέλλει τόσο τον SGLT1 όσο και τον SGLT2 στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο με υψηλότερη συγγένεια, όμως, για τον SGLT2^{20,21}.

Σε διαβητικά πειραματόζωα, η φλοριζίνη αυξάνει την απέκκριση γλυκόζης στα ούρα επαναφέροντας σε φυσιολογικά επίπεδα τη γλυκόζη στο πλάσμα χωρίς να προκαλεί υπογλυκαιμία²². Όμως, παρά την αποτελεσματικότητα της φλοριζίνης στην αναστολή του SGLT2, η κλινική χρησιμότητά της είναι περιορισμένη εξαιτίας της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας μετά την από του στόματος χορήγηση και της προκαλούμενης από αυτή αναστολής του SGLT1 στον γαστρεντερικό σωλήνα που έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση διαρροϊκών κενώσεων²².

Δαπαγλιφοζίνη (Dapagliflozin)

Η δαπαγλιφοζίνη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας του SGLT2 και μπορεί να χορηγηθεί εφάπαξ ημερησίως προκαλώντας δοσοεξαρτώμενη γλυκοζουρία²³. Η δαπαγλιφοζίνη απορροφάται ταχύτατα μετά από του στόματος χορήγηση και τα μέγιστα επίπεδα της στο πλάσμα παρατηρούνται μετά από 2 ώρες²³. Η δαπαγλιφοζίνη δεν έχει καμία επίδραση στα επίπεδα των ηλεκτρολυτών των ούρων και του πλάσματος, στην αλβουμίνη πλάσματος καθώς και στην ωσμωτικότητα των ούρων²³.

Σε μελέτη διάρκειας 14 ημερών, 47 άτομα με ΣΔΤ2 έλαβαν 5,25 και 100 mg δαπαγλιφοζίνης ή εικονικό φάρμακο²⁴. Άτομα τα οποία έλαβαν τη δόσολογία των 25 και 100 mg παρουσίασαν περίπου κατά 40% μείωση της νεφρικής επαναρρόφησης γλυκόζης με αποτέλεσμα την απέκκριση μέχρι και 70 g γλυκόζης την ημέρα. Μεταξύ των 24 γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη, δύο που έλαβαν δαπαγλιφοζίνη εμφάνισαν μυκητιασική αιδιοκολπίτιδα από την οποία θεραπεύτηκαν με τη συνήθη αγωγή. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η δυσκοιλιότητα, η ναυτία και η διάρροια²⁴.

Σε άλλη μελέτη, διάρκειας 12 εβδομάδων, άτομα με ΣΔΤ2 έλαβαν δαπαγλιφοζίνη σε 5 διαφορετικές δόσεις (2,5, 5, 10, 20 και 50 mg), μετφορμίνη βραδείας αποδέσμευσης ή εικονικό φάρμακο¹⁷. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η δαπαγλιφοζίνη προκαλεί απώλεια περίπου 200-300 kcal/ημέρα

στα ούρα που έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια 2,5-3,4 kg σωματικού βάρους, σε σύγκριση με απώλεια 1,2 kg στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 1,7 kg στην ομάδα της μετφορμίνης. Η θεραπεία με δαπαγλιφοζίνη δεν συσχετίστηκε με κλινικά σημαντική μεταβολή της ωσμωτικότητας των ούρων ή της νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων στην ομάδα που έλαβε δαπαγλιφοζίνη¹⁷.

Σε άλλη μελέτη 71 άτομα τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο έναντι 10 και 20 mg δαπαγλιφοζίνης επιπλέον της λαμβανόμενης αντιδιαβητικής αγωγής (στα άτομα που βρίσκονταν σε θεραπεία με ινσουλίνη αυτή μειώθηκε στο 50% της ημερήσιας δόσης πριν την έναρξη της μελέτης). Την 12^η εβδομάδα της μελέτης οι ομάδες που έλαβαν τα 10 και 20 mg δαπαγλιφοζίνης παρουσίασαν σημαντική μείωση της HbA1c, της γλυκόζης νηστείας και του σωματικού βάρους σε σύγκριση με τον πληθυσμό αναφοράς. Στη μελέτη αυτή και στην ομάδα που έλαβε δαπαγλιφοζίνη παρατηρήθηκαν λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων²⁵.

Σε μελέτη φάσης II αναφέρθηκε μια περίπτωση αφυδάτωσης και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας στην ομάδα που έλαβε δαπαγλιφοζίνη²⁵. Ωστόσο, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά με τη διακοπή του φαρμάκου και την επαρκή ενυδάτωση²⁵. Ακόμα, σε άλλη μελέτη έχει αναφερθεί αύξηση της συγκέντρωσης της παραθορμόνης, χωρίς όμως μεταβολή στον ορό των επιπέδων της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D και της 25-υδροξυβιταμίνης D, στην ομάδα που έλαβε δαπαγλιφοζίνη σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο¹⁷.

Μελέτες στις οποίες η δαπαγλιφοζίνη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία έναντι εικονικού φαρμάκου έδειξαν στατιστικώς σημαντική μείωση στα επίπεδα της HbA1c (της τάξης του 0,7-0,8%), μείωση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας καθώς και του σωματικού βάρους^{26,27}. Ανάλογη μείωση στα επίπεδα της HbA1c και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας παρατηρήθηκε σε μελέτες στις οποίες η δαπαγλιφοζίνη προστέθηκε σε μετφορμίνη, σουλφονουλορία, πιογλιταζόνη και ινσουλίνη²⁸⁻³³. Σε όλες αυτές τις μελέτες οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων του ουροποιογεννητικού συστήματος, στην ομάδα της δαπαγλιφοζίνης χαρακτηρίστηκαν ως ήπιες/μέτριες και δεν οδήγησαν στη διακοπή του φαρμάκου²⁶⁻³³.

Καναγλιφοζίνη (Canagliflozin)

Η καναγλιφοζίνη είναι ένας ακόμη εκλεκτικός αναστολέας του SGLT2. Σε άτομα με ΣΔΤ2 η καναγλιφοζίνη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη γλυκοζουρία με μέγιστο αποτέλεσμα όταν χορηγείται στη δοσολογία των 400 mg/ημέρα³⁴. Μελέτες έδειξαν ότι η καναγλιφοζίνη προκαλεί μείωση στα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα χορηγούμενη είτε ως μονοθεραπεία είτε ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη και στην ινσουλίνη³⁴.

Σε μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, η μονοθεραπεία με καναγλιφοζίνη (300 mg/ημέρα) μείωσε την HbA1c κατά 0,99%³⁵. Σε άλλη μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, στην οποία συμμετείχαν 451 άτομα με ΣΔΤ2 υπό αγωγή με μετφορμίνη και καναγλιφοζίνη (50, 100, 200 και 300 mg/ημέρα), παρατηρήθηκε μείωση της HbA1c (περίπου 0,7% έως 0,9%) σε συνδυασμό με απώλεια σωματικού βάρους που κυμάνθηκε από 1,3 έως 2,3 kg³⁶. Σε 29 διαβητικά άτομα που ελάμβαναν θεραπεία με ινσουλίνη, η προσθήκη καναγλιφοζίνης (100 και 300 mg/ημέρα), μετά από θεραπεία διάρκειας 28 ημερών, προκάλεσε μείωση στην HbA1c από 0,54% έως 0,73%³⁷. Σε άλλη μελέτη διάρκειας 16 ημερών φάνηκε ότι η καναγλιφοζίνη βελτιώνει τη λειτουργία των β-κυττάρων σε άτομα με ΣΔΤ2³⁸.

Εμπαγλιφοζίνη (Empagliflozin)

Η εμπαγλιφοζίνη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη γλυκοζουρία σε άτομα με ΣΔΤ2³⁹. Σε μελέτη διάρκειας 4 εβδομάδων η εμπαγλιφοζίνη (100 mg/ημέρα) προκάλεσε γλυκοζουρία της τάξης των 74 g/ημέρα⁴⁰. Σε άλλη μελέτη, διάρκειας 12 εβδομάδων, σε 495 διαβητικά άτομα με φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο σε θεραπεία με μετφορμίνη η χορήγηση εμπαγλιφοζίνης (25 mg/ημέρα) έναντι εικονικού φαρμάκου προκάλεσε μείωση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας και της HbA1c⁴¹.

Ιπραγλιφοζίνη (Ipragliflozin)

Σε μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν 361 Ιάπωνες με ΣΔΤ2 η χορήγηση ιπραγλιφοζίνης (σε δόσεις από 12,5-100 mg/ημέρα) προκάλεσε μείωση της HbA1c κατά 0,9% καθώς και του σωματικού βάρους⁴². Σε άλλη μελέτη, σε 62 άτομα με ΣΔΤ2, η μονοθεραπεία με ιπραγλιφοζίνη (50 mg/ημέρα) προκάλεσε μείωση της HbA1c κατά 1,2%⁴³.

Ρεμογλιφοζίνη (Remogliflozin etabonate)

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της απέκκρισης γλυκόζης στα ούρα και της χορήγησης ρεμογλιφοζίνης⁴⁴. Μία μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 13 άτομα με ΣΔΤ2, έδειξε ότι η συγχορήγηση ρεμογλιφοζίνης με μετφορμίνη είναι ασφαλής χωρίς να προκαλεί υπογλυκαιμίες⁴⁵. Σε άλλη μελέτη η ρεμογλιφοζίνη χορηγήθηκε σε 10 υγιή και 6 άτομα με ΣΔΤ2 προκαλώντας δοσοεξαρτώμενη αύξηση της απέκκρισης γλυκόζης στα ούρα χωρίς να επιδρά στα επίπεδα των ηλεκτρολυτών πλάσματος και χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες⁴⁶.

Ασφάλεια

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν αναφερθεί με τη χρήση των αναστολέων SGLT2 περιλαμβάνουν τη δυσκοιλιότητα, τη διάρροια και τη ναυτία, τις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και τις αιδιοκολπίτιδες⁴⁷. Σε κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε δαπαγλιφοζίνη παρατηρήθηκε μικρή αύξηση της συχνότητας των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, χωρίς ωστόσο να οδηγήσει σε διακοπή του φαρμάκου¹⁷.

Είναι γνωστό ότι οι γυναίκες με ΣΔΤ2 παρουσιάζουν αυξημένη προδιάθεση λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος σε σύγκριση με τις μη διαβητικές γυναίκες. Επιπλέον, η καντινιασική αιδιοκολπίτιδα είναι πιο συχνή στις γυναίκες με ΣΔΤ2⁴⁷. Ωστόσο, σε μία προοπτική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 600 γυναίκες με ΣΔΤ2 βρέθηκε ότι η προκαλούμενη από τους αναστολείς SGLT2 γλυκοζουρία δεν αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης ασυμπτωματικής βακτηριουρίας ή λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος⁴⁸.

Μία πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με τους αναστολείς SGLT2, λόγω του τρόπου δράσης τους, θα μπορούσε να είναι η αύξηση του όγκου των ούρων καθώς και η απώλεια ηλεκτρολυτών. Ωστόσο, σε μελέτη στην οποία χορηγήθηκε η δαπαγλιφοζίνη παρατηρήθηκε μία μικρή αύξηση του όγκου των ούρων κατά τις πρώτες 2 με 3 ημέρες της θεραπείας η οποία, όμως, παρήλθε με τη συνέχιση της θεραπείας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στη μελέτη αυτή δεν παρατηρήθηκε αυξημένη απώλεια νατρίου, καλίου και άλλων ηλεκτρολυτών με τα ούρα¹⁷. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση του αιματοκρίτη^{17,47}. Όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία, οι υπάρχουσες μελέτες δεί-

χουν ότι οι αναστολείς SGLT2 δεν παρουσιάζουν δυσμενή δράση στη νεφρική λειτουργία σε άτομα με ΣΔΤ2 που έχουν φυσιολογικά επίπεδα ρυθμού σπειραματικής διήθησης⁴⁹.

Σε μελέτες φάσης III με τη δαπαγλιφοζίνη παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση καρκίνου της ουροδόχου κύστης και του μαστού⁴⁹. Παρόλα αυτά, μελέτες σε πειραματόζωα δεν επιβεβαίωσαν την παρατήρηση αυτή. Ωστόσο είναι σημαντικό να επισημάνουμε ότι η αιτιολογία της αυξημένης επίπτωσης των όγκων αυτών που παρατηρήθηκαν σε μελέτες με τη δαπαγλιφοζίνη παραμένει αδιευκρίνιστη⁴⁹.

Άλλες δράσεις

Οι υπάρχουσες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι αναστολείς των SGLT2 δεν προκαλούν υπογλυκαιμία⁵. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι οι αναστολείς των SGLT2 δρουν ανεξάρτητα από τη γλυκοζο-εξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος σε συνδυασμό με την παρουσία του νεφρικού ουδού γλυκαιμίας κάτω από τον οποίο δεν προκαλούν περαιτέρω απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα⁵.

Στις μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν οι αναστολείς SGLT2 παρατηρήθηκε ευνοϊκή δράση στο σωματικό βάρος. Είναι γνωστό ότι η απώλεια 60 έως 80 g γλυκόζης την ημέρα με τα ούρα ισοδυναμεί με απώλεια 240-320 cal/ημέρα και συνεπώς με σημαντική απώλεια σωματικού βάρους^{17,39}. Άλλο εύρημα στις μελέτες με τη δαπαγλιφοζίνη ήταν η μέτρια μείωση της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης του αίματος¹⁷ η οποία αποδόθηκε στην απώλεια υγρών και νατρίου και συμβαίνει κατά τη διάρκεια των πρώτων κυρίως ημερών της θεραπείας με δαπαγλιφοζίνη^{17,47}.

Εξαιτίας του μηχανισμού δράσης των αναστολέων SGLT2, η μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα εξαρτάται κυρίως από τη νεφρική λειτουργία. Βρέθηκε ότι σε άτομα με ρυθμό σπειραματικής διήθησης μεταξύ 60-90 ml/min, η προκαλούμενη από τη δαπαγλιφοζίνη γλυκοζουρία μειώθηκε κατά 40% και συνοδεύτηκε από μικρή μείωση της HbA1c⁴⁹. Σε άτομα με επίπεδα ρυθμού σπειραματικής διήθησης μεταξύ 30-59 ml/min, η γλυκοζουρία που προκλήθηκε από την ιπραγλιφοζίνη και τη δαπαγλιφοζίνη μειώθηκε και μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας και της HbA1c ήταν κλινικά μη σημαντική⁵⁰.

Συμπεράσματα

Πρόσφατα δεδομένα σε πειραματικά μοντέλα και ανθρώπους δείχνουν ότι οι αναστολείς του SGLT2 αποτελούν μία σχετικώς αποτελεσματική θεραπεία για τη μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα σε άτομα με ΣΔΤ2. Επειδή οι αναστολείς των SGLT2 έχουν μηχανισμό δράσης ανεξάρτητο από την έκκριση ινσουλίνης ή την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη, η αποτελεσματικότητά τους δεν επηρεάζεται από την προοδευτική απώλεια των β-κυττάρων που παρατηρείται στα διαβητικά άτομα. Με βάση αυτά τα δεδομένα η αναστολή του SGLT2 είναι μία δυνητική θεραπεία για τα άτομα με ΣΔΤ2 που ωστόσο πρέπει να αποδειχθεί και στην κλινική πράξη.

Abstract

Papazafirovoulou AK, Papageorgiou I, Sfantou DG, Pappas SI. Sodium-glucose co-transport inhibitors: a new therapeutic option for type 2 diabetes mellitus. Hellenic Diabetol Chron 2013; 1: 25-31.

It is well known that kidneys have an important role in the control of blood glucose levels. In healthy humans, about 180 g/day of glucose is filtered through the renal glomerulus, more than 99% of which is reabsorbed along the tubular system. When the capacity of glucose reabsorption has been exceeded, the surplus glucose is excreted in the urine and a state known as glucosuria develops. A novel strategy to reduce hyperglycemia is to target renal glucose excretion by inhibiting sodium-coupled glucose transporters (SGLTs). Of the different SGLTs, SGLT2 transporter is found mainly in the kidney and is responsible for the majority of glucose reabsorption. Much of the evidence for the contribution of SGLT2 to renal glucose reabsorption is provided by the phenotype of humans carrying gene mutations in the genes for SGLT2. Subjects with SGLT2 gene mutations have persistent renal glucosuria, with glucose excretion of up to 160 g/day in severe cases. Studies in diabetic patients showed that SGLT2 inhibition lowers plasma glucose levels via excessive glucose excretion.

The aim of the present review is to summarize the existing literature data on the physiology of SGLT2 action and discuss their potential clinical role in diabetes mellitus.

Βιβλιογραφία

1. *International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas. Available at: <http://www.diabetesatlas.org> (Accessed on: 2012).*

2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29 (Suppl 1): S43-S48.
3. Fan T, Koro CE, Fedder DO, et al. Ethnic disparities and trends in glycemic control among adults with type 2 diabetes in the U.S. from 1988 to 2002. *Diabetes Care* 2006; 29: 1924-5.
4. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, et al. Glycemic control from 1988 to 2000 among US adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care* 2004; 27: 17-20.
5. Isaji M. Sodium-glucose cotransporter inhibitors for diabetes. *Curr Opin Investig Drugs* 2007; 8: 285-92.
6. Wright EM, Turk E. The sodium/glucose cotransport family SLC5. *Pflugers Arch* 2004; 447: 510-18.
7. Kanai Y, Lee WS, You G, et al. The human kidney low affinity Na/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest* 1994; 93: 397-404.
8. Valtin H. Tubular reabsorption. In renal function. Boston: Little, Brown and Company; 1983.
9. Zelikovic I. Aminoaciduria and glycosuria. In: Avner ED, Harmon WE and Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2004; 701-28.
10. Moe OW, Wright SH, Palacín M. Renal handling of organic solutes. In: Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's The Kidney*. 8th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier: 2008; 214-7.
11. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a Mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 133-41.
12. Santer R, Kinner M, Lassen CL, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2873-82.
13. Vallon V, Platt KA, Cunard R, et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 104-12.
14. Han S, Hagan DL, Taylor JR, et al. Dapagliflozin, a selective SGLT-2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes* 2008; 57: 1723-9.
15. Jabbour SA, Goldstein BJ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: blocking renal tubular reabsorption of glucose to improve glycaemic control in patients with diabetes. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1279-84.
16. Kahn BB, Shulman GI, DeFronzo RA, et al. 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* 1991; 87: 561-70.
17. List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32: 650-7.
18. Katsuno K, Fujimori Y, Takemura Y, et al. Sertigliflozin, 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* 2007; 320: 323-30.
19. Chassis H, Jolliffe N, Smith H. The action of phlorizin on the excretion of glucose, xylose, sucrose, creatinine, and urea by man. *J Clin Invest* 1933; 12: 1083-9.
20. Vick HD, Deidrich DF. Reevaluation of renal tubular glucose transport inhibition by phlorizin analogs. *Am J Physiol* 1973; 224: 552-7.
21. Silverman M. Glucose transport in the kidney. *Biochim Biophys Acta* 1976; 457: 303-51.
22. Ehrenkranz RRL, Lewis NG, Kahn CR, et al. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 31-8.
23. Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 520-6.
24. Komoroski B, Brenner E, Li L. Dapagliflozin (BMS-512148), a selective SGLT2 inhibitor, inhibits glucose resorption and reduces fasting glucose in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2007; 50 (Suppl 1): S315.
25. Wilding JP, Norwood P, T'joen C, et al. A pilot study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes on high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009; 32: 1656-62.
26. Poucher SM, DeSchoolmeester J, Ehenborn J, et al. Dapagliflozin selectivity for glucose transporters GLUT1, 2, and 4. Presented at the American Diabetes Association 71st Scientific Sessions; June 24-28, 2011. San Diego, CA: Poster P-1041.
27. Bailey CJ, Iqbal N, T'joen C, et al. Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 951-59.
28. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 2223-33.
29. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2015-22.
30. Strojek K, Yoon KH, Hruby V, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 928-38.
31. Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012; 35: 1473-8.
32. Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. Dapagliflozin 006 Study Group. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 405-15.

33. Wilding JP, Norwood P, T'joen C, et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009; 32: 1656-62.
34. Sha S, Devineni D, Ghosh A, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 669-72.
35. Inagaki N, Kondo K, Iwasaki T, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) improves glycemic control and reduces body weight in Japanese type 2 diabetes Mellitus (T2DM). *Diabetes* 2011; 60 (suppl): A999.
36. Rosensotck J, Arbit D, Usiskin K, et al. Canagliflozin an inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2), improves glycemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes (T2D) on metformin. *Diabetes* 2010; 59 (suppl 1): A21.
37. Devineni D, Morrow L, Hompesch M, et al. Canagliflozin improves glycemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 539-45.
38. Polidori D, Zhao Y, Sha S, et al. Canagliflozin treatment improves beta cell function in subject with type 2 diabetes. *Diabetes* 2010; 59 (suppl 1): A176.
39. Koiwai K, Seman L, Yamamura N, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of BI 10773, a sodium-glucose co-transporter inhibitor (SGLT2), in Japanese healthy volunteers. *Diabetes* 2010; 59 (suppl 1): 2175PO.
40. Heise T, Seewaldt-Becker E, Macha S, et al. BI 10773, a sodium-glucose cotransporter inhibitor (SGLT-2), is safe and efficacious following 4-week treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2010; 59 (suppl): 629P.
41. Rosenstock J, Jelaska A, Seman L, et al. Efficacy and safety of BI 10773, a new sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor, in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes* 2011; 60 (suppl): 989P.
42. Kashiwagi A, Utsuno A, Kazuta K, et al. ASP1941, a novel, selective SGLT2 inhibitor, was effective and safe in Japanese healthy volunteers and patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2010; 59 (suppl 1): A21.
43. Takinami A, Takinami Y, Kazuta K, et al. Ipragliflozin improved glycemic control with additional benefit of reduction of body weight and blood pressure in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus BRIGHTEN Study. *Diabetologia* 2011; 54 (suppl): A149.
44. Fujimori Y, Katsuno K, Nakashima I, et al. 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* 2008; 327: 268-76.
45. Hussey EK, O'Connor-Semmes RL, Tao W, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of remogliflozin etabonate (SGLT2 inhibitor) and metformin when co-administered in type 2 diabetes mellitus patients. 69th Scientific Session of the American Diabetes Association, New Orleans, USA (2009).
46. Kapur AR, Hussey E, Dobbins RL, et al. First human dose escalation study with remogliflozin etabonate (RE) in healthy subjects and in subjects with type 2 diabetes mellitus. 69th Scientific Session of the American Diabetes Association, New Orleans, USA (2009).
47. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 513-9.
48. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, et al. Diabetes Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group. Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1737-41.
49. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM262996.pdf> This site contains the entire package for the FDA submission of dapagliflozin with a summary of the clinical efficacy and adverse events observed in phase 1, 2, and 3 of studies.
50. Kadokura T, Ishikawa H, Nakajo I, et al. The effect of renal impairment on the pharmacokinetics and urinary glucose excretion of the SGLT2 inhibitor ipragliflozin in Japanese type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetologia* 2011; 54 (suppl): A847.

Λέξεις-κλειδιά:

Αναστολείς SGLT2
 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
 Επαναρρόφηση γλυκόζης
 Φλοριζίνη
 Δαπαγλιφοζίνη
 Συμμεταφορέας τύπου 2 νατρίου-γλυκόζης

Key-words:

SGLT2 inhibitors
 Type 2 diabetes mellitus
 Glucose reabsorption
 Phlorizin
 Dapagliflozin
 Type-2 sodium-glucose co transporter