

# Rys historyczny badań nad doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi z klasy gliflozyn

## An outline of the history of research on oral antidiabetes drugs from the class of gliflozines

Agnieszka Stelmaszyk<sup>1</sup>

Poznań

**Streszczenie:** Artykuł przedstawia historię odkrycia nowych leków przeciw cukrzycy typu 2, tzw. gliflozyn. Badania nad nimi prowadzone były w ciągu ostatniego półwiecza. Wykorzystano w nich związek wyizolowany z korzeni jabłoni w 1835 r. i odkryte w 1961 r. tzw. kotransportery. Wykazano, jakie gliflozyny odkryto w latach 1999-2012. Przedstawiono zalety i wady tych drogich i nie refundowanych w Polsce leków.

**Abstract:** This article presents how new medicines against diabetes type 2, so called gliflozines, were discovered. Research on gliflozines were carried out during last fifty years. A chemical compound isolated in 1835 from the root of apple tree and discovered in 1961 so called membrane co-transporters were used in these experiments. The article shows which gliflozines were discovered in 1999-2012. Strong points and faults of these non-refundable in Poland medicines are described.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca, doustne leki przeciwcukrzycowe

**Keywords:** diabetes, oral antidiabetes medicines

### Wstęp

Cukrzyca typu 2, dawniej (czyli od roku 1980 do 1999) zwana „insulinoniezależną” [World Health Organisation – WHO, 1999], to powszechna choroba metaboliczna, związana z relatywnym niedoborem insuliny<sup>2</sup>. W jej przebiegu obserwuje się zmiany dotyczące wielu narządów (lub układów narządów), będące składowymi tzw. zespołu metabolicznego. Do komponentów zespołu metabolicznego należą: insulinooporność obwodowa (której może towarzyszyć kompensacyjne zwiększenie stężenia insuliny); schorzenia układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, miażdżycy); zaburzenia składu lipidowego osocza krwi (hipertriglicerydemia, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL – *High Density Lipoprotein*); otyłość (rozumiana

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego.

<sup>2</sup> K. W. Ward, D. C. Bolgiano, B. McKnight et al., *Diminished B Cell Secretory Capacity in Patients with Noninsulin-dependent Diabetes Mellitus*, “The Journal of Clinical Investigation” 1984, Vol. 74, s. 1318-1328.

jako zaburzenie składu ciała, nawet przy zachowaniu prawidłowego wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI)<sup>3</sup>.

Pożądaný lek, przeznaczony do terapii cukrzycy typu 2, powinien zatem nie tylko normalizować glikemię, czyli obniżyć stężenie glukozy we krwi. Idealna substancja lecznicza powinna także przywracać prawidłową odpowiedź tkankową na insulinę, wpływać na stężenie lipidów oraz zapobiegać miażdżycy, a także powodować zmniejszenie masy nadmiernej ciała pacjenta. O takie panaceum jednak trudno, stąd trwają badania nad nowymi grupami leków. Do leków nowo wprowadzonych do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych i Unii Europejskiej należą gliflozyny – klasa doustnych leków przeciwcukrzycowych o unikalnym mechanizmie działania.

### Odkrycie receptorów SGLT2

Aby wyjaśnić działanie gliflozyn, należy się cofnąć do odkrycia mechanizmów transportu glukozy w organizmie. Amerykanin Robert Kellogg Crane jako pierwszy<sup>4</sup> zaproponował istnienie kotransporterów, tzn. białek błonowych, które transportują więcej niż jedną substancję odżywczą. Wyniki swojej pracy badawczej Crane opisał w rozdziale „Ograniczenie prawdopodobnych mechanizmów jelitowego transportu cukrów”. Rozdział ten opublikowano w książce pt. „Transport błonowy i metabolizm” wydanej przez Czechosłowacką Akademię Nauk w 1961 roku<sup>5</sup>.

Środowisko naukowe podchwyciło hipotezę Crane’a, co wkrótce zaowocowało dalszymi badaniami. Odkryto aktywne kotransportery nie tylko w jelicie, ale także w nabłonku nerek. W roku 1974 zbadano dokładnie fizjologię nerkowego kotransportera sodowo-glukozowego, wykazując, że: nie ma on wysokiego powinowactwa do glukozy; w pewnym zakresie stężeń (poniżej 2 milimoli w decymetrze sześciennym) prędkość wychwytu glukozy jest liniowa; wysycenie receptora obserwuje się przy stężeniu glukozy około 5 milimoli w decymetrze sześciennym; szybkość wychwytu zależy od gradientu stężeń jonów sodowych w komórkach oraz w środowisku zewnętrznym; zidentyfikowano inhibitory wychwyty glukozy przez kotransporter (monosacharydy inne niż d-glukoza, np. d-galaktoza, a także substancja glikozydowa zwana floryzyna)<sup>6</sup>.

Zahamowanie nerkowego kotransportera glukozowo-sodowego skutkuje obniżeniem nerkowego progu dla glukozy, to znaczy: pojawienie się tego węglowodanu

---

<sup>3</sup> F. B. Madeira, A. A. Silva, H. F. Veloso et al., *Normal weight obesity is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in young adults from a middle-income country*, PLoS ONE 2013, 8 (3): e60673. Epub 2013 Mar 28; C. C. Medeiros, A. T. Ramos, M. A. Cardoso et al., *Insulin resistance and its association with metabolic syndrome components*, „Arq. Bras. Cardiol.” 2011, 97 (5), s. 380-389. Epub 2011 Sep 30.

<sup>4</sup> E.M. Wright, E. Turk, *The sodium/glucose cotransport family SLC5*, „Pflugers Arch.” 2004, 447 (5), s. 510-518.

<sup>5</sup> R.K. Crane, D. Miller, I. Bihler, *The restrictions on possible mechanisms of intestinal active transport of sugars*, [w:] A. Kleinzeller, A. Kotyk (red.), *Membrane transport and metabolism*, Czechoslovak Academy of Sciences, Prague 1961, s. 439-449.

<sup>6</sup> P.S. Aronson, B. Sacktor, *Transport of D-glucose by brush border membranes isolated from the renal cortex*, „Biochim. Biophys. Acta” 1974, 356(2), s. 231-243.

w moczu przy niskich wartościach stężenia glukozy we krwi. Wydalanie glukozy z moczem powoduje zmniejszenie ilości przyswajanych z pokarmu kalorii, co skutkuje spadkiem nadmiernej masy ciała chorych<sup>7</sup>. Natomiast wydalanie jonów sodowych może mieć pozytywny wpływ na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, a zwłaszcza zwalczanie nadciśnienia – przyczyny nawet 70% nagłych zgonów wśród osób chorych na cukrzycę typu 2<sup>8</sup>.

Powyższe efekty inhibicji nerkowego kotransportera glukozy-sodowego sprawiają, że stał się on potencjalnym celem molekularnym, punktem uchwytu dla nowej grupy leków przeciwhiperlikemicznych. Do rozwoju badań nad tą grupą leków przyczyniła się znacznie także obserwacja niewielkiej grupy osób chorych na rodzinną glikozurię. Osoby te dziennie wydalają z moczem nawet do 100 gramów glukozy, nie wykazując jednocześnie podwyższonych wartości stężeń glukozy we krwi, ani objawów nefropatii. Wspomniane 100 gramów glukozy, to ponad połowa masy tego związku, jaka codziennie jest filtrowana przez nerki (180 gramów)<sup>9</sup>. Zjawisko wydalania glukozy z moczem u osób z genetycznie uwarunkowaną glikozurią wytłumaczono właśnie częściowym zahamowaniem nerkowych kotransporterów sodowo-glukozowych, odpowiedzialnych za 90 do 97% zwrotnej absorpcji glukozy z moczu<sup>10</sup>.

Co do zasady, nowe leki powinny być selektywne wobec SGLT2, to znaczy hamować zwrotne wchłanianie glukozy i sodu wyłącznie w nerkach, a nie powodować inhibicji SGLT1, który jest odpowiedzialny za wchłanianie glukozy w jelicie. Zahamowanie kotransportera sodowo-glukozowego SGLT1, występującego w jelicie, powoduje wystąpienie objawów zespołu złego wchłaniania glukozy-galaktozy (*glucose galactose malabsorption* – GGM) – głównie przewlekłą biegunkę, która skutkuje odwodnieniem i niedożywieniem<sup>11</sup>.

### Identyfikacja naturalnych inhibitorów receptorów SGLT. Synteza nowych substancji

Naturalne związki, będące inhibitorami kotransporterów sodowo-glukozowych, zostały poznane na długo, zanim naukowcom udało się wyjaśnić ich molekularny mechanizm działania. Pierwszym z nich była floryzyna, glikozyd fenolowy, który

---

<sup>7</sup> S. Parikh, J. Wilding, S. Jabbour, E. Hardy, *Dapagliflozin in type 2 diabetes: effectiveness across the spectrum of disease and over time*, "Int. J. Clin. Pract." doi: 10.1111/ijcp.12531; E. M. Vivian, *Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a growing class of antidiabetic agents*, "Drugs in Context" 2014, 3, 212264. doi: 10.7573/dic.212264.

<sup>8</sup> G. Maliha, R. R. Townsend, *SGLT2 inhibitors: their potential reduction in blood pressure*, "J. Am. Soc. Hypertens." 2015, 9 (1), s. 48-53. doi: 10.1016/j.jash.2014.11.001. Epub 2014 Nov 12; S. Parikh, J. Wilding, S. Jabbour, E. Hardy, dz. cyt.

<sup>9</sup> C. S. Hummel, C. Lu, D. D. F. Loo et al., *Glucose transport by human renal Na<sup>+</sup>/Dglucose cotransporters SGLT1 and SGLT2*, "Am. J. Physiol. Cell Physiol." 2011, 300 (1), s. C14-C21. Published online 2010 Oct 27. doi: 10.1152/ajpcell.00388.2010.

<sup>10</sup> Tamże; B. Przybysławski, P. Karbowski, J. Rzeszotarski, L. Walasek L., *Inhibitory kotransportera glukozowo-sodowego 2 (SGLT2): nowa grupa doustnych leków przeciwcukrzycowych*, „Diabet. Klin.” 2013, 2 (5), s. 191-197.

<sup>11</sup> B. Przybysławski, P. Karbowski, J. Rzeszotarski, L. Walasek, dz. cyt.

wyizolowano z kory korzeni jabłoni w 1835 roku. Jest to inhibitor nieselektywny, to znaczy hamuje obydwa typy kotransporterów. Floryzyna stała się związkiem modelowym, który był stosowany jako złoty standard w późniejszych badaniach nad transportem glukozy i sodu w organizmie, szczególnie w latach 70., 80. i 90. XX wieku<sup>12</sup>.

W badaniach prowadzonych z użyciem floryzyny wykazano, że powoduje ona utratę masy ciała, glikozurię bez towarzyszącej hiperglikemii, poprawia wrażliwość na insulinę w tkankach obwodowych, a także nie wpływa na zwiększenie wydzielania insuliny – zatem nie stwarza ryzyka hipoglikemii. Mimo obiecujących wstępnych wyników, floryzyna nie mogła zostać powszechnie zastosowana w terapii cukrzycy typu 2, ze względu na: brak selektywności; słabą przyswajalność po doustnym podaniu substancji; nietrwałość substancji (w przewodzie pokarmowym podlega ona hydrolizie do nieczynnego aglikonu – floretyny). Zsyntetyzowano natomiast szereg pochodnych floryzyny, o lepszych właściwościach farmakokinetycznych. Na początku badań większość z nich opatentowano w Japonii, później swoje związki pozyskały i zgłosiły do patentów zachodnioeuropejskie i amerykańskie firmy farmaceutyczne.

Najważniejsze z nowo pozyskanych substancji to:

– w roku 1999:

• **T-1095**

Tanabe Seiyaku Co., Ltd., Saitama, Japonia  
Kyoto University, Sakyo-Ku, Kyoto, Japonia<sup>13</sup>;

– w roku 2007:

• **BMS-512148 – dapagliflozyna (*dapagliflozin*)**

Bristol Myers Squibb, Nowy Jork, Stany Zjednoczone  
Astra Zeneca, Londyn, Wielka Brytania  
Astra Zeneca, Wilmington, Stany Zjednoczone<sup>14</sup>;

• **869682 – sergliflozyna (*sergliflozin*)**

GSK, Londyn, Wielka Brytania<sup>15</sup>;

---

<sup>12</sup> Tamże.

<sup>13</sup> A. Oku, K. Ueta, K. Arakawa et al., *T-1095, an inhibitor of renal Na<sup>+</sup>-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes*, "Diabetes" 1999, 48 (9), s. 1794-1800; K. Tsujihara, M. Hongu, K. Saito et al., *Na<sup>+</sup>-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors as antidiabetic agents. 4. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives substituted on the B ring*, "J. Med. Chem." 1999, 42, s. 5311-5324.

<sup>14</sup> *Drug News Perspectives Article, Molecule of the Month. Dapagliflozin*. "Drug News Perspect" 2007, 20(10), s. 645; news.bms.com. Bristol-Myers Squibb and Astra Zeneca Announce Worldwide Collaboration to Develop and Commercialize Diabetes Compounds. <http://news.bms.com/press-release/bristol-myers-squibb-and-astrazeneca-announce-world-wide-collaboration-develop-and-co-0> Dostęp on-line: 03.11.2015, godzina 10.45.

<sup>15</sup> K. Katsuno, Y. Fujimori, Y. Takemura et al., *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." 2007, 320, s. 323-330.

- w roku 2008:
  - **189075 – etabonat remogliflozyny (*remogliflozin etabonate*)**  
GSK, Londyn, Wielka Brytania<sup>16</sup>;
  - **AVE2268**  
Sanofi-Aventis, Paryż, Francja<sup>17</sup>;
- w roku 2010:
  - **JNJ-28431754 – kanagliflozyna (*canagliflozin*)**  
Johnson & Johnson, New Jersey, Stany Zjednoczone  
Janssen Pharmaceuticals, Inc., Titusville, Stany Zjednoczone<sup>18</sup>;
  - **TS-071 – luseogliflozyna (*luseogliflozin*)**  
Taisho, Tokio, Japonia<sup>19</sup>;
- w roku 2011:
  - **BI 10773 – empagliflozyna (*empagliflozin*)**  
Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Niemcy  
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Ridgefield, Stany Zjednoczone<sup>20</sup>;
  - **ASP1941 – ipragliflozyna (*ipragliflozin*)**  
Astellas Pharma Global Development, Inc., Deerfield, Stany Zjednoczone  
Astellas Pharma Global Development, Leiderdorp, Holandia<sup>21</sup>;
- w roku 2012:
  - **CSG452 – tofogliflozyna (*tofogliflozin*)**  
Roche, Bazylea, Szwajcaria<sup>22</sup>;

---

<sup>16</sup> Y. Fujimori, K. Katsuno, I. Nakashima, *Remogliflozin etabonate, in a novel category of selective low-affinity/high capacity SGLT2 inhibitors, exhibits antidiabetic efficacy in rodent models*, "J. Pharmacol. Exp. Ther." 2008, 327, s. 268-276.

<sup>17</sup> M. Bickel, H. Brummerhop, W. Frick et al., *Effects of AVE2268, a substituted glycopyranoside, on urinary glucose excretion and blood glucose in mice and rats*, "Arzneimittelforschung" 2008, 58 (11), s. 574-580. doi: 10.1055/s-0031-1296559.

<sup>18</sup> S. Nomura, S. Sakamaki, M. Hongu et al., *Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring, as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus*, "J. Med. Chem." 2010, 53 (17), s. 6355-6360. doi: 10.1021/jm100332n.

<sup>19</sup> H. Kakinuma, Y. Oi, Y. Hashimoto-Tsuchiya et al., *(1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-ethoxybenzyl)-2-methoxy-4-methylphenyl]-1-thio-D-glucitol (TS-071) is a potent, selective sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for type 2 diabetes treatment*, "J. Med. Chem." 2010, 53 (8), s. 3247-3261. doi: 10.1021/jm901893x.

<sup>20</sup> R. Grempler, L. Thomas, M. Eckhardt et al., *Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors*, "Diabetes Obes. Metab." 2012, 14 (1), s. 83-90. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01517.x. Epub 2011 Nov 13.

<sup>21</sup> S. L. Schwartz, B. Akinlade, S. Klasen et al., *Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic profiles of ipragliflozin (ASP1941), a novel and selective inhibitor of sodium-dependent glucose co-transporter 2, in patients with type 2 diabetes mellitus*, "Diabetes Technol. Ther." 2011, 13 (12), s. 1219-1227. doi: 10.1089/dia.2011.0012. Epub 2011 Aug 19.

<sup>22</sup> Y. Ohtake, T. Sato, T. Kobayashi et al., *Discovery of tofogliflozin, a novel C-arylglucoside with an O-spiro-ketal ring system, as a highly selective sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes*, "J. Med. Chem." 2012, 55 (17), s. 7828-7840. doi: 10.1021/jm300884k. Epub 2012 Aug 28.

W powyższym zestawieniu podano rok opublikowania najstarszej publikacji w bazie Pubmed, dotyczącej działania pozyskanej substancji – bądź pod nazwą kodową używaną na wczesnych etapach badań, bądź nadaną lekowi przez firmę niezarejestrowaną nazwą międzynarodową (*international nonproprietary name*, INN). Wyżej wymienione substancje są prolekami, to znaczy podlegają modyfikacji do aktywnego farmakologicznie metabolitu podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.

### Z laboratorium do apteki. Badania doświadczalne i kliniczne

Aby nowo odkryte substancje zostały dopuszczone do leczenia ludzi, muszą przejść przez wiele restrykcyjnych badań. Przewidywanie skuteczności oraz ewentualnych skutków ubocznych leku rozpoczyna się już na etapie projektowania struktury związku, czyli *in silico*<sup>23</sup>.

Następnie przeprowadza się badania przedkliniczne: na kulturach komórkowych, czyli *in vitro*, lub w modelach zwierzęcych – *in vivo*. Gdy skuteczność, a przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania potencjalnego leku u zwierząt jest dostatecznie dobrze udokumentowane, zostaje on dopuszczony do kolejnych faz badań klinicznych. Każda z czterech faz musi zakończyć się wynikiem pozytywnym, aby można było przejść do kolejnej.

W fazie pierwszej ocenie podlega bezpieczeństwo badanej substancji dla ludzi. W fazie tej uczestniczą zdrowi ochotnicy, u których bada się profil farmakokinetyczny leku zgodnie z modelem LADME (*liberation, absorption, distribution, metabolism, elimination* – uwalnianie substancji z postaci leku, wchłanianie, rozmieszczenie w kompartmentach organizmu, metabolizm i wydalanie). Wstępnie rozpoznaje się także możliwe interakcje z innymi lekami lub pokarmem.

W fazie drugiej, ocenia się już nie tylko bezpieczeństwo, ale i skuteczność (w porównaniu do *placebo*). Uczestnikami są osoby chore. Bada się zależność efektów działania od dawki, a także wpływu wieku i płci na parametry LADME.

W fazie trzeciej badaniu podlegają te same parametry, co w fazie drugiej, ale w większej grupie chorych i w wielu ośrodkach badawczych. Faza trzecia ma też na celu określić ryzyko związane z przewlekłym przyjmowaniem substancji leczniczej, a zatem trwa zazwyczaj kilka lat [www.badaniaklinicznepolsce.pl].

### Dopuszczenie leków do użytku w farmakoterapii

Pierwszym selektywnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego SGLT2 do leczenia cukrzycy typu 2 była **dapagliflozyna** pod nazwą handlową **Forxiga**. Związek dopuszczono do użytku w farmakoterapii w krajach Unii Europejskiej w 2012 roku, a w Stanach Zjednoczonych w 2014 roku<sup>24</sup>. Kolejnym z nich, zaakceptowanym

<sup>23</sup> B. Wiśniowska, S. Polak, *Modelowanie komputerowe w badaniach nad lekiem – przewidywanie potencjalnych działań toksycznych*, „Farm. Pol.” 2009, nr 3, s. 214-223.

<sup>24</sup> S. B. Poulsen, R. A. Fenton, T. Rieg, *Sodium-glucose cotransport*, “Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.” 2015, 24(5), s. 463-469. doi: 10.1097/MNH.0000000000000152; E. M. Vivian, *Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a growing class of antidiabetic agents*, “Drugs in Context” 2014; 3: 212264. doi: 10.7573/dic.212264.

do terapii w Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych w roku 2013 stała się **kana-gliflozyna** pod nazwą handlową **Invocana**<sup>25</sup>. Innym związkiem z tej grupy jest **empa-gliflozyna**, pod nazwą handlową **Jardiance**. Została ona zaakceptowana do farmakoterapii cukrzycy typu 2 w Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych w roku 2014<sup>26</sup>. Również w 2014 roku, w Japonii, do użytku w lecznictwie dopuszczono **luzeogliflozynę**, pod nazwą handlową **Lusefi**.

Po dopuszczeniu leku do obrotu rozpoczyna się czwarta, najdłuższa faza badań klinicznych. Leczenie nadzoruje nie ośrodek badawczy, a lekarz prowadzący pacjenta. Podczas tej fazy, fachowi pracownicy ochrony zdrowia mają obowiązek zgłaszać niepożądane działania leku, jakie wystąpiły podczas terapii, a jakie nie zostały dotąd zamieszczone w karcie charakterystyki danego produktu leczniczego. Możliwe jest także stosowanie leku *off-label*, czyli poza zarejestrowanymi wskazaniami (dla leków z klasy gliflozyn, najczęstsze zastosowanie pozarejestrycyjne to terapia chorych na cukrzycę typu 1). Jeśli lek okaże się skuteczny i bezpieczny w terapii *off-label*, można poszerzyć wskazania do jego stosowania<sup>27</sup>.

### Przyszłość gliflozyn w terapii cukrzycy

Gliflozyny mogą być stosowane w polifarmakoterapii, gdy pomimo zastosowania diety oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych nie udaje się osiągnąć celów terapeutycznych (kryteria szczegółowe według Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego – PTD, patrz w tabeli 1).

Jednakże o tym, czy leki z klasy inhibitorów nerkowego kotransportera sodowo-glukozowego będą używane powszechnie, jako element rutynowego leczenia chorych na cukrzycę typu 2, zdecyduje czas. Główne zastrzeżenia, jakie obecnie można wysunąć wobec gliflozyn, to: stosunkowo wysoki koszt terapii, rzędu kilkuset złotych miesięcznie (Forxiga w dawce 10 miligramów, 1 opakowanie po 30 tabletek = 274,64 zł; w Polsce lek nie jest refundowany [www.pharmindex.pl]); częste i uciążliwe (choć nie stwarzające zagrożenia dla życia) działania niepożądane: infekcje układu moczowo-płciowego oraz nasilona diureza, u części pacjentów wymuszająca wstawanie do toalety w nocy<sup>28</sup>; zwiększenie ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej w okresie głodzenia lub zwiększonego wysiłku fizycznego<sup>29</sup>.

Podsumowując, gliflozyny to leki nowe, ich działanie nie zostało do końca poznane, ale ze względu na normalizację glikemii, zmniejszenie masy ciała (i wtórnie normalizację profilu lipidowego), oraz zwalczanie nadciśnienia tętniczego wydają się być obiecującym uzupełnieniem dla stosowanych dotąd schematów terapeutycznych.

<sup>25</sup> E. M. Vivian, dz. cyt.

<sup>26</sup> Tamże.

<sup>27</sup> <http://www.badaniaklinicznepolsce.pl/>

<sup>28</sup> S. Parikh, J. Wilding, S. Jabbour, E. Hardy, *Dapaqliflozin in type 2 diabetes: effectiveness across the spectrum of disease and over time*, "Int. J. Clin. Pract." doi: 10.1111/ijcp.12531.

<sup>29</sup> G. Cessak, *Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami transportera SGLT2*. Komunikat Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 09.07.2015.

**Tabela 1.** Szczegółowe kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej, lipidowej i ciśnienia tętniczego dla chorych na cukrzycę typu 2 [Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, 2014]

Parametr	Kogo dotyczy	Wartości
Stężenie hemoglobiny glikowanej	Kobiety planujące ciążę i będące w ciąży	HbA1c ≤ 6,0%
	Osoby chorujące od niedawna Dzieci i Młodzież	HbA1c ≤ 6,5%
	Chorzy w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą, po przebytych zawałach serca i/lub udarach mózgu	HbA1c ≤ 8,0%
Stężenie cholesterolu całkowitego		< 175 mg/dl
Stężenie cholesterolu frakcji HDL	Mężczyźni	> 40 mg/dl
	Kobiety	> 50 mg/dl
Stężenie cholesterolu frakcji LDL	Chorzy na cukrzycę	< 100 mg/dl
	Chorzy na cukrzycę i choroby układu sercowo-naczyniowego	< 70 mg/dl
Stężenie cholesterolu „nie HDL”		< 130 mg/dl
Stężenie triglicerydów		< 150 mg/dl

**Piśmiennictwo:**

1. Aronson P. S., Sacktor B., *Transport of D-glucose by brush border membranes isolated from the renal cortex*, "Biochim. Biophys. Acta" 1974, 356(2), s. 231-243.
2. Bickel M., Brummerhop H., Frick W. et al., *Effects of AVE2268, a substituted glycopyranoside, on urinary glucose excretion and blood glucose in mice and rats*, "Arzneimittelforschung" 2008, 58 (11), s. 574-580. doi: 10.1055/s-0031-1296559.
3. Cessak G., *Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami transportera SGLT2*. Komunikat Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 09.07.2015.
4. Crane R. K., Miller D., Bihler I., *The restrictions on possible mechanisms of intestinal active transport of sugars*, [w:] Kleinzeller A., Kotyk A. (red.) *Membrane transport and metabolism*. Czechoslovak Academy of Sciences, Prague 1961, s. 439-449.
5. *Drug News Perspectives Article, Molecule of the Month. Dapagliflozin*, "Drug News Perspect." 2007, 20(10), s. 645.
6. Fujimori Y., Katsuno K., Nakashima I. et al., *Remogliflozin etabonate, in a novel category of selective low-affinity/high capacity SGLT2 inhibitors, exhibits antidiabetic efficacy in rodent models*, "J. Pharmacol. Exp. Ther." 2008, 327, s. 268-276.
7. Grempler R., Thomas L., Eckhardt M. et al., *Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors*, "Diabetes Obes. Metab." 2012, 14 (1), s. 83-90. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01517.x. Epub 2011 Nov 13.



8. Hummel C.S., Lu C., Loo D.D.F. et al., *Glucose transport by human renal Na<sup>+</sup>/Dglucose cotransporters SGLT1 and SGLT2*, "Am. J. Physiol. Cell Physiol." 2011, 300 (1), s. C14-C21. Published online 2010 Oct 27. doi: 10.1152/ajpcell.1.00388.2010.
9. Kakinuma H., Oi T., Hashimoto-Tsuchiya Y. et al., *(1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-ethoxybenzyl)-2-methoxy-4-methylphenyl]-1-thio-D-glucitol (TS-071) is a potent, selective sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for type 2 diabetes treatment*, "J. Med. Chem." 2010, 53 (8), s. 3247-3261. doi: 10.1021/jm901893x.
10. Katsuno K., Fujimori Y., Takemura Y. et al., *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." 2007, 320, s. 323-330.
11. Madeira F. B., Silva A. A., Veloso H. F. et al., *Normal weight obesity is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in young adults from a middle-income country*, "PLoS ONE", 8 (3), e60673. Epub 2013 Mar 28.
12. Maliha G., Townsend R. R., *SGLT2 inhibitors: their potential reduction in blood pressure*, "J. Am. Soc. Hypertens." 2015, 9 (1), s. 48-53. doi: 10.1016/j.jash.2014.11.001. Epub 2014 Nov 12.
13. Medeiros C.C., Ramos A. T., Cardoso M. A. et al., *Insulin resistance and its association with metabolic syndrome components*, "Arq. Bras. Cardiol." 2011, 97 (5), s. 380-389. Epub 2011 Sep 30.
14. Nomura S., Sakamaki S., Hongu M. et al., *Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring, as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus*, "J. Med. Chem." 2010, 53 (17), s. 6355-6360. doi: 10.1021/jm100332n.
15. Ohtake Y., Sato T., Kobayashi T. et al., *Discovery of tofogliflozin, a novel C-arylglucoside with an O-spiro-ketal ring system, as a highly selective sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes*, "J. Med. Chem." 2012, 55 (17), s. 7828-7840. doi: 10.1021/jm300884k. Epub 2012 Aug 28.
16. Oku A., Ueta K., Arakawa K. et al., *T-1095, an inhibitor of renal Na<sup>+</sup>-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes*, "Diabetes" 1999, 48 (9), s. 1794-1800.
17. Parikh S., Wilding J., Jabbour S., Hardy E., *Dapagliflozin in type 2 diabetes: effectiveness across the spectrum of disease and over time*, "Int. J. Clin. Pract." doi: 10.1111/ijcp.12531.
18. *Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego*, „Diabetol. Klin.” 2014, t. 3, Suplement A.
19. Poulsen S. B., Fenton R. A., Rieg T., *Sodium-glucose cotransport*, "Curr. Opin. Nephrol. Hypertens." 2015, 24(5), s. 463-469. doi: 10.1097/MNH.0000000000000152.
20. Przybysławski B., Karbowski P., Rzeszotarski J., Walasek L., *Inhibitory kotransportera glukozy--sodowego 2 (SGLT2): nowa grupa doustnych leków przeciwcukrzycowych*, „Diabet. Klin.” 2013, 2, 5, s. 191-197.
21. Schwartz S. L., Akinlade B., Klasen S. et al., *Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic profiles of ipragliflozin (ASP1941), a novel and selective inhibitor of sodium-dependent glucose co-transporter 2, in patients with type 2 diabetes mellitus*, "Diabetes Technol. Ther." 2011, 13 (12), s. 1219-1227. doi: 10.1089/dia.2011.0012. Epub 2011 Aug 19.
22. Tsujihara K., Hongu M., Saito K. et al., *Na<sup>+</sup>-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors as antidiabetic agents. 4. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives substituted on the B ring*, "J. Med. Chem." 1999, 42, s. 5311-5324.
23. Vivian E. M., *Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a growing class of antidiabetic agents*, "Drugs in Context" 2014, 3, 212264. doi: 10.7573/dic.212264.
24. Ward K. W., Bolgiano D. C., McKnight B. et al., *Diminished B Cell Secretory Capacity in Patients with Noninsulin-dependent Diabetes Mellitus*, "The Journal of Clinical Investigation" 1984, 74, s. 1318-1328.
25. Wiśniowska B., Polak S., *Modelowanie komputerowe w badaniach nad lekiem – przewidywanie potencjalnych działań toksycznych*, „Farm. Pol.” 2009, nr 3, s. 214-223.

26. World Health Organization, *Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva, Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*. Report of a WHO Consultation; 1999.
27. Wright E. M., Turk E., *The sodium/glucose cotransport family SLC5*, "Pflugers Arch." 2004, 447 (5), s. 510-518.

#### Cytowane strony internetowe

28. news.bms.com  
Bristol-Myers Squibb and Astra Zeneca Announce Worldwide Collaboration to Develop and Commercialize Diabetes Compounds. <http://news.bms.com/press-release/bristol-myers-squibb-and-astrazeneca-announce-world-wide-collaboration-develop-and-co-0> Dostęp on-line: 03.11.2015, godzina 10.45.
29. www.badaniaklinicznepolsce.pl  
Jak się prowadzi badania kliniczne. <http://www.badaniaklinicznepolsce.pl/o-badaniach-klinicznych/podstawowe-informacje/jak-sie-prowadzi-badania-kliniczne/> Dostęp on-line: 03.11.2015, godzina 21.20
30. www.pharmindex.pl  
Forxiga / Dapagliflozin.  
<http://www.pharmindex.pl/searchResultsSingle.php?oper=dc.la&pkid=25237> Dostęp on-line: 03.11.2015, godzina 11.45