Nové perspektívy boja proti diabetu 2. typu – inhibítory sodíkovo-glukózového transportéra 2

D. Skripová

Súhrn
Inhibítory sodíkovo-glukózového transportéra 2 (SGLT2) sú novou skupinou antidiabetík, ktorých mechanizmus účinku ovplyvňuje jeden z patomechanizmov vzniku diabetu 2. typu, a to zvýšenú spätnú reabsorbciu glukózy v obličkách. Blokáda SGLT2 transportérov v proximálnych tubuloch obličiek zvyšuje vylučovanie glukózy močom, čím dochádza k zníženiu glykémie nalačno a po jedle, bez zvýšenia rizika hypoglykémie. Dáta z viacerých klinických štúdií dokazujú, že okrem zlepšenia glykemickej kontroly, SGLT2 inhibítory znižujú telesnú hmotnosť, a to aj z dlhodobého hľadiska. Okrem toho majú potenciál pozitívne pôsobiť na glukotoxicitu, inzulínovú rezistenciu, krvný tlak a lipidový profil. Dostupné dáta zo štúdií svedčia aj o ich dobrej tolerancii. Určitá opatrnosť v ich preskribcii vo svetle doteraz známych nežiaducich účinkov a rizík je však potrebná, najmä čo sa týka rizika infekcií močovopohlavných ciest. To, aké presné miesto tieto farmaká zaujmú v stratégii boja proti diabetu 2. typu ukážu až nasledujúce roky.

Kľúčové slová
diabetes mellitus 2. typu – SGLT2 inhibítory – dapagliflozin

Summary
A new perspective in the fight against diabetes mellitus type 2: sodium-glucose transporter 2 inhibitors. Sodium-glucose transporter 2 (SGLT2) inhibitors are a new family of antidiabetic medicines, using a mechanism of action which influences one of the pathomechanisms for diabetes mellitus type 2 development, namely increased glucose reabsorption in the kidneys. Blockage of the SGLT2 transporters in the renal proximal tubules increases glycosuria, resulting in a reduction in both fasting and postprandial glycaemia, without increased risk of hypoglycemia. Data from several clinical studies showed that in addition to improved glycaemic control, SGLT2 inhibitors also reduce the body weight, in the long term perspective too. Furthermore, they have the potential to reverse glucose toxicity, and to improve insulin resistance, blood pressure and lipid profile. Available data from the studies also suggest their good tolerability profile. However, clinicians should prescribe these medicines with caution in light of known adverse effects and risks, particularly concerning the risk of urogenital infections. Over the next few years we will see the precise role these agents will play in the strategy of the fight against diabetes mellitus type 2.

Keywords
diabetes mellitus type 2 – SGLT2 inhibitors – dapagliflozin

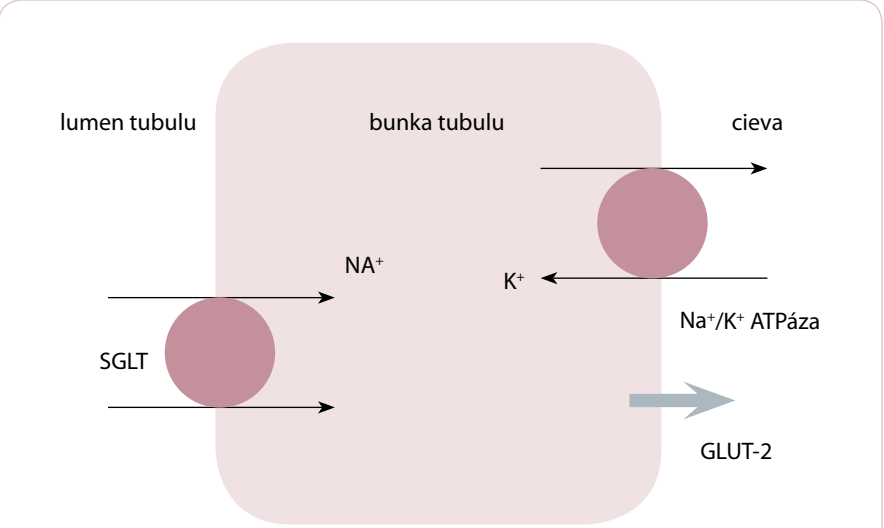
ÚVOD

Diabetes mellitus je jedným z najčastejších, najzávažnejších a ekonomicky najnáročnejších chronických ochorení súčasnosti. Z celej populácie na zemeguli trpí touto chorobou približne 382 mil. ľudí, ďalších 50 % jedincov z tohto počtu o tejto chorobe nevie. Predpokladá sa, že do roku 2035 počet diabetikov vzrastie na takmer 600 mil. [1]. V dôsledku akútnych a chronických komplikácií, diabetes významne zhoršuje morbiditu, mortalitu a zhoršuje kvalitu života pacientov. V súčasnosti je cukrovka hlavnou príčinou slepoty, zlyhania obličiek, ako aj amputácií na dolných končatinách z iných ako poúrazových príčin [2].

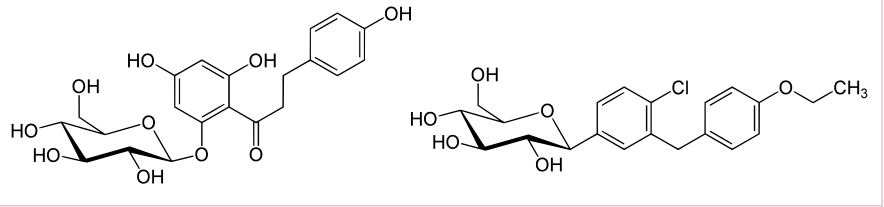
Všeobecným zmyslom liečby cukrovky je včasnou, správnou a dôslednou liečbou zabrániť vzniku dlhodobých komplikácií diabetu, prípadne, keď už vznikli, spomaliť ich vývoj. Viacero štúdií dokázalo, že každé zníženie glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) o 1 % zníži riziko mikrovaskulárnych komplikácií diabetu o približne 35 % [2]. Aj napriek širokému spektru v súčasnosti dostupných antidiabetík, značná časť chorých s diabetom stále nedosahuje cieľové hodnoty glykovaného hemoglobínu a podiel diabetikov s HbA_{1c} pod 7 % (podľa DCCT) je necelých 40 % [3,4]. Hľadanie nových liečebných možností je preto v oblasti diabetológie rozvinuté natoľko, že samotný odbor je jedným z najprogresívnejších v internej medicíne. V posledných rokoch sa vo vývoji a v súčasnosti už aj v klinickej praxi objavuje nová skupina farmák, označovaných ako SGLT2 inhibítory.

ÚLOHA OBLIČIEK V METABOLIZME GLUKÓZY

Obličky zaisťujú glykolýzu, z 20 % glukoneogenézu a za deň prefiltrujú a spätne



Obr. 1. Mechanizmus kotransportu glukózy so sodíkovými iónmi prostredníctvom SGLT2 v bunkách proximálneho tubulu [upravené podľa 5].



Obr. 2. Chemická štruktúra florizinu (vľavo) a dapagliflozinu (vpravo).

reabsorbujú asi 180 g glukózy [5]. Deje sa tak mechanizmom sekundárne aktívneho transportu (kotransportu) glukózy so sodíkovými iónmi. Deväťdesiatpäť percent glukózy sa reasorbuje v segmente 1 proximálneho tubulu obličiek prostredníctvom SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter), s vysokou kapacitou a nízkou afinitou. Zvyšných 10 % obstaráva SGLT1 v segmente 3, ktorý má voči glukóze nízku kapacitu a vysokú afinitu. Rozdiel medzi SGLT1 a SGLT2 nie je len v kapacite a afinite ku glukóze, ale aj v špecificite k substrátu a lokalizácii transportérov. SGLT2 transportér sa nachádza výhradne iba v tubule obličiek, jeho blokáda je preto klinicky bezpečná. SGLT1 sa vyskytuje vo viacerých tkanivách, napr. v myokarde, mozgu, v tenkom čreve, kde vykonáva viaceré funkcie (v tenkom čreve má význam pri vstrebávaní glukózy a galaktózy). Blokáda SGLT1 nie je preto žiaduca (obr. 1) [6].

Z tubulárnych buniek prechádza molekula glukózy pasívne po koncentračnom gradiente. Pri tomto transporte využíva transportnú molekulu GLUT; v segmente S1 je GLUT2, v segmente S3 je GLUT1 transportér. Oba transportéry majú zhodnú funkciu, a to transportovať glukózu z tubulárnych buniek do intersticia, odkiaľ následne vstupuje do krvných kapilár [5]. Existuje určitá koncentrácia glukózy v krvi (resp. v primárnom moči), ktorá spomínané transportné systémy plne saturuje, následkom čoho vzniká glykozúria. Táto koncentrácia sa nazýva obličkový prah pre glukózu (transportné maximum) a pohybuje sa okolo 10–15 mmol/l [7]. V klinike sa stretávame so zníženou reabsorbčnou kapacitou pre glukózu u familiárnej renálnej glykozúrie. Naopak, u diabetikov 2. typu dochádza paradoxne k zvýšeniu transportného maxima pre glukózu, aj napriek tomu, že je glukózy v tele nadbytok. Príčinou je zmnoženie počtu SGLT2/SGLT1 v epiteloch tubulov [8]. Nesporne tým hrajú obličky aj určitú úlohu pri etiopatogenéze vzniku a rozvoja diabetu 2. typu.

SGLT2 INHIBÍTORY (GLIFLOZINY)

Mechanizmus účinku

Gliflozíny sú vysoko selektívne inhibítory spoločného transportéru pre sodík a glukózu (SGLT2). Zlepšujú plazmatické koncentrácie glukózy ako nalačno, tak po jedle tým, že znižujú reabsorbciu glukózy v obličkách, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom. Množstvo glukózy odstránené týmto mechanizmom závisí od koncentrácie glukózy a glomerulárnej filtrácie (GF). Gliflozíny nemajú vplyv na normálnu endogénnu tvorbu glukózy ako reakciu na hypoglykémiu, účinkujú nezávisle na sekrécii a účinku inzulínu.

Z histórie až po súčasnosť

Gliflozíny boli pomenované podľa florizinu (gli-flo), ktorý bol v roku 1835 izolovaný z kôry jabloňového a čerešňového stromu [9]. Florizin je neselektívny inhibítor SGLT; okrem blokády SGLT2, inhibuje aj SGLT1 v tenkom čreve. Pre jeho neselektívny účinok na SGLT je farmakoterapeutické využitie florizinu u ľudí limitované (spôsobuje malabsorbciu glukózy a galaktózy). Chemická štruktúra florizinu pozostáva z glukózovej časti, ktorá je zodpovedná za väzbu na SGLT2 transportér a postranného fenolového reťazca, ktorý sprostredkuje inhibíciu SGLT2 (obr. 2 – vľavo). Glukózová časť je s fenolovou časťou spojená prostredníctvom kyslíkovej väzby (O-glucozide linkage) [10].

V 90. rokoch minulého storočia sa na základe modelovania molekuly florizinu objavilo niekoľko analógov tzv. "O-glucozide linkage gliflozíny", ktoré však boli *in vivo* veľmi nestabilné. Príčinou ich nestability bola hydrolýza "O-väzby" enzýmom B-glukozidáza [11]. Nahradením kyslíka za uhlík vznikajú stabilnejšie tzv. „C-glukoside linkage gliflozíny" a to dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin

Tab. 1. Prehľad SGLT2 inhibítorov [upravené podľa 12].

Látka	Sponzor	Posledná fáza klinického vývoja
Dapagliflozin	Bristol-Mayers, AstraZeneca	schválený v EÚ a USA, podaný na schválenie v Japonsku
Canagliflozin	Mitsubishi Tanabe, Janssen	schválený v EÚ a USA, podaný na schválenie v Japonsku
Empagliflozin	Boehringer Ingelheim, Eli Lilly	schválený v EÚ, podaný na schválenie v USA a Japonsku
Ipragliflozin	Astellas, Kotobuki	schválený v Japonsku
Luseogliflozin	Taisho	podaný na schválenie v Japonsku
Tofogliflozin	Chugai, Kowa, Sanofi	podaný na schválenie v Japonsku
Ertugliflozin	Merck, Pfizer	fáza III
LX 4211*	Lexicon	fáza II

FDA – Food and Drug Administration, EÚ – Európska únia, USA – Spojené štáty americké, * – duálny inhibítor SGLT1/SGLT2.

a iné. Prehľad SGLT2 inhibítorov znázorňuje tab. 1.

DAPAGLIFLOZIN

Dapagliflozin (chemický vzorec na obr. 2 – vpravo), je vysokoselektívny SGLT2 inhibítor. Je schválený k podávaniu v dávke 10 mg raz denne u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu v monoterapii a/alebo kombinovanej liečbe (vrátane inzulínu) [13].

FARMAKOKINETICKÉ VLASTNOSTI A POUŽITIE U ZVLÁŠTNYCH POPULÁCIÍ

Základné farmakokinetické vlastnosti dapagliflozinu zhrňuje tab 2.

Dapagliflozin sa neodporúča podávať u pacientov so stredne závažným a závažným renálnym postihnutím pre znížený glykozurický efekt, liečbu je potrebné prerušiť ak dôjde k poklesu GF < 60 ml/min/1,73m^2. U pacientov so závažným hepatálnym postihnutím (Child-Pugh trieda C) sa odporúča iniciovať liečbu v redukovanej dávke, pri dobrej tolerancii je možná liečba v plnej dávke. Z hľadiska ďalších špecifických podskupín pacientov neboli farmakokinetické vlastnosti dapagliflozinu zásadne ovplyvnené vekom, pohlavím, telesnou hmotnosťou ani rasou. Je však možné očakávať zvýšenie expozície dapagliflozinu v dôsledku zníženia renálnych funkcií v závislosti na veku. Zahajovanie liečby u pacientov nad 75 rokov sa neodporúča, rovnako ako u detí, u ktorých nebola farmakokinetika študovaná [13].

KLINICKÉ SKÚSENOSTI

V registračných štúdiách fázy III bol hodnotený účinok dapagliflozinu v monoterapii a v kombinovanej liečbe s metforminom, derivátom sulfonylurey, pioglitazonom, či inzulínom. Ďalej bol dapagliflozin porovnaný s účinkom glipizidu ako pridaná liečba k metforminu a špeciálne štúdie hodnotili jeho účinok pri miernom poškodení obličiek.

Ferrannini et al v 24 týždňov trvajúcej štúdii so 485 diabetikmi 2. typu, nedostatočne kompenzovanými diétou a režimovými opatreniami, zisťovali účinnosť a bezpečnosť dapagliflozinu v monoterapii v troch rôznych dávkach (2,5 mg, 5 mg a 10 mg denne). V porovnaní s placebom všetky dávky dapagliflozinu po 24 týždňoch viedli k štatisticky významnému zníženiu HbA_{1c} (–0,58 %, –0,77 %, –0,89 % vs placebo –0,23 %). Urogenitálne infekcie sa vyskytovali častejšie v skupine liečenej dapagliflozinom, výskyt hypoglykémií bol porovnateľný v oboch skupinách [14]. V podskupine pacientov, ktorí mali bazálnu hodnotu HbA_{1c} ≥ 9 % (podľa DCCT) bolo po 24 týždňoch zníženie glykovaného hemoglobínu v skupine liečenej dapagliflozinom ešte výraznejšie (2,5 mg: –1,23 %, 5 mg: –1,98 %, 10 mg: –1,9 %) vs placebo (+ 0,16 %) [14].

Bailey et al zisťovali účinnosť a bezpečnosť troch dávok dapagliflozinu (2,5 mg, 5 mg a 10 mg) pridaných k metforminu (≥ 1 500 mg/deň) u 546 pacientov s diabetes mellitus 2. typu nedostatočne kompenzovaných monoterapiou metforminom po dobu 24 týždňov a neskôr aj 102 týždňov [15,16]. Po 24 týždňoch liečby všetkými troma dávkami dapagliflozinu došlo k štatisticky signifikantnému zníženiu HbA_{1c} oproti bazálnej hodnote nasledovne (–0,67 %, –0,7 %, –0,84 %) [15]. Po 102 týždňoch liečby boli zmeny v porovnaní s úvodnou hodnotou HbA_{1c} +0,02 % pre placebo, –0,48 % pre dapagliflozin 2,5 mg, –0,58 % pre dapagliflozin 5 mg a –0,78 % pre dapagliflozin 10 mg. Všetky tri dávky dapagliflozinu po 102 týždňoch znížili hladinu glykémie nalačno o 1,07–1,47 mmol/l a telesnú hmotnosť o 1,1–1,74 kg, na rozdiel od placeba. Mykotické infekcie genitálu sa vyskytli častejšie pri liečbe dapagliflozinom v porovnaní s placebom (11,7–14,6 % pre dapagliflozin vs 5,1 % pre placebo), aj infekcie močových ciest boli v dapagliflozinovej skupine častejšie (8,0 % až 13,3 % pre dapagliflozin a 8,0 % pre placebo) [16].

Cieľom dvoch polročných štúdií autorov Henry et al bolo porovnať účinnosť a bezpečnosť iniciálnej kombinácie dapagliflozinu s metforminom XR s monoterapiou dapagliflozinom, a monoterapiou metforminom XR (titrovaného do dávky 2 000 mg) u diabetes melli-

Tab. 2. Základné farmakokinetické parametre dapagliflozinu [upravené podľa 43–45].

Absorpcia	Dobre sa absorbuje pri perorálnom podaní, účinok nezávisí na jedle.
Biologická dostupnosť (%)	78
Maximálna plazmatická koncentrácia po jednorázovej dávke 10 mg – C_{max} (ng/ml)	158
Čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie – T_{max} (h)	2
Distribučný objem (L)	118
Väzba na plazmatické proteíny (%)	91
Metabolizmus	Prebieha v pečeni a obličkách pomocou enzýmov UGT1A9 za vzniku inaktívnych metabolitov.
Indukcia hepatálnych enzýmov	nie
Eliminačný polčas – T1/2 (h)	12,9
Primárny eliminačný orgán	obličky

tus 2. typu nedostatočne kompenzovaných diétou a cvičením. Prvá štúdia hodnotila dapagliflozin v dávke 5 mg, druhá v dávke 10 mg. Kombinácia dapagliflozin 5 mg a metformin XR bola takmer dvojnásobne účinnejšia v znížení HbA_{1c} v porovnaní s monoterapiou dapagliflozinom resp. metforminom XR (–2,05 %, –1,19 %, resp. –1,35% vs východisková hodnota). V dávke 10 mg dapagliflozinu to bolo (–1,98 %, –1,45 % a –1,44 % vs východisková hodnota). Kombinovaná liečba metforminu XR s dapagliflozinom bola v obidvoch štúdiách účinnejšia aj v redukcii telesnej hmotnosti v porovnaní s monoterapiou metforminom XR. Dapagliflozin v dávke 10 mg bol rovnako účinný v znížení HbA_{1c} ako metformin XR 2 000 mg. Urogenitálne infekcie sa vyskytovali trikrát až štyrikrát častejšie pri liečbe dapagliflozinom (v monoterapii aj v kombinácii s metforminom XR) v porovnaní s monoterapiou metforminom XR [17].

Rosenstock et al u 420 diabetikov 2. typu nedostatočne kompenzovaných monoterapiou pioglitazonom v dávke ≥ 30 mg zisťovali účinnosť dapagliflozinu 5 mg a 10 mg pridaných do kombinácie k pôvodnej liečbe. Po 24 týždňoch liečby došlo pri dávke dapagliflozin 5 mg k poklesu HbA_{1c} o 0,4 % a o 0,55 % pri dávke dapagliflozin 10 mg. Pokles hmotnosti bol po 48 týždňoch polovičný v skupine liečenej pioglitazonom v porovnaní s kombináciou dapagliflozin a pioglitazon (–0,7 až –1,4 kg vs –3 kg). Výskyt hypoglykémií bol v oboch ramenách nízky, častejšie ako pri monoterapii pioglitazonom sa v dapagliflozinovej skupine vyskytli genitálne infekcie (8,6–9,2 % vs 2,9 %), výskyt močových infekcií bol pre dapagliflozin 5,0–8,5 % vs 7,9 % pre placebo. Pacienti liečení kombináciou dapagliflozin a pioglitazon mali nižší výskyt edémov v porovnaní s monoterapiou pioglitazonom (2,1–4,3 % vs 6,5 %) [18].

Autori Strojek et al v 24-týždňovej štúdii zisťovali účinok pridania dapagliflozinu v troch dávkach 2,5 mg, 5 mg a 10 mg denne ku glimepiridu v dávke 4 mg/deň u 597 pacientov s diabetes mellitus 2. typu nedostatočne kompenzovaných monoterapiou glimepiridom. Pri všetkých troch dávkach dapagliflozinu došlo k signifikantnému zníženiu HbA_{1c} oproti bazálnej hodnote (–0,58 %, –0,63 %, –0,82 %) vs placebo (–0,13 %). Liečba dapagliflozinom bola účinnejšia ako placebo aj na zníženie glykémie nalačno a telesnej hmotnosti. V placebovej vs dapagliflozinovej skupine bol nižší výskyt hypoglykémií (4,8 % vs 7,1–7,9 %), genitálnych (0,7 % vs 3,9–6,6 %) a močových infekcií (6,2 % vs 3,9–6,9 %). U žiadneho pacienta sa nevyskytla pyelonefritída [19]. Predĺženie tejto štúdie na 48 týždňov ukázalo, že liečba dapagliflozinom v kombinácii s glimepiridom je dlhodobo účinná v znižovaní HbA_{1c}, telesnej hmotnosti a zároveň aj dobre tolerovaná. Zmena v hladinách HbA_{1c} po 48 týždňoch liečby všetkými troma dávkami dapagliflozinu bola –0,41 %, –0,56 %, –0,73 % vs –0,04 % pri placebe. V placebovej vs dapagliflozinovej skupine bol výskyt závažných nežiaducich účinkov 8,9 % vs 8,6–11 %, výskyt hypoglykémií 6,8 % vs 9,7–11,3 % a výskyt genitálnych infekcií 1,4 % vs 5,2–8,6 % [20].

Wilding et al v 48-týždňovej štúdii hodnotili účinnosť a bezpečnosť pridania dapagliflozinu (2,5 mg, 5 mg, 10 mg) k inzulínu v dávke 30 IU ± 2 PAD u 800 diabetikov 2. typu. Po 48 týždňoch došlo k štatisticky signifikantnému poklesu HbA_{1c} v porovnaní s placebom pri všetkých troch dávkach dapagliflozinu nasledovne: –0,40 %, –0,49 %, –0,57 %. Denná dávka inzulínu v dapagliflozinovom ramene poklesla o 0,63 až 1,95 IU, v placebovom ramene stúpla o 5,65 IU. Dapagliflozin znížil v tejto štúdii hmotnosť o 0,92–1,91 kg. V porovnaní s placebom mali pacienti liečení dapagliflozinom vyšší výskyt hypoglykémií (56,6 % vs 51,8 %) a vyšší výskyt genitálnych a močových infekcií (9,0 % vs 2,5 %, resp. 9,7 % vs 5,1 %) [24]. Predĺženie spomínanej štúdie ukázalo, že účinok dapagliflozinu na zníženie HbA_{1c} a hmotnosti pretrvával aj po dvoch rokoch liečby [21,22].

V štúdii Nauck et al bol porovnaný účinok dapagliflozinu v dávke 10 mg s glipizidom (≥ 20 mg) u 814 pacientov s diabetes mellitus 2. typu nedostatočne liečených monoterapiou metforminom. Po 52 týždňoch došlo k rovnakému zníženiu hladín HbA_{1c} v oboch ramenách (–0,52% oproti východiskovej hodnote) [23], navyše zníženie HbA_{1c} pretrvávalo v oboch skupinách až po dobu 104 týždňov a bolo pri liečbe dapagliflozinom o niečo výraznejšie (–0,32 % vs –0,14 %) [24]. V ramene pacientov liečených glipizidom telesná hmotnosť stúpla a v 104 týždni dosiahla +1,36 kg. Dapagliflozin naopak hmotnosť znižo-

val a v 104 týždni dosiahol –3,7 kg [24]. Výskyt hypoglykémií bol po 104 týždňoch 10-násobne nižší v skupine liečenej dapagliflozinom než v skupine liečenej glipizidom (4,2 % vs 45,8 %), naopak výskyt genitourinálnych infekcií bol v skupine s dapagliflozinom vyšší [24]. Ako jediný z gliflozinov, má dapagliflozin dáta aj z dlhoročných pozorovaní. Štvorročná kombinovaná liečba dapagliflozin + metformin vs glipizid + metformin bola v redukcii HbA_{1c} účinnejšia (dapagliflozin: –0,1 % vs glipizid: +0,2 %), pričom zmena medzi skupinami bola 0,3 %. Dlhodobý bol aj redukčný účinok dapagliflozinu v porovnaní s glipizidom (3,95 kg vs +1,12 kg), rozdiel medzi ramenami bol ku koncu štvorročného sledovania až 5,07 kg (95% CI: –6,21 až –3,93 kg). Dapagliflozin, nie však glipizid, mal antihypertenzívny efekt (rozdiel medzi ramenami –3,7 mm Hg, 95% CI: –5,9 až –1,4) [25].

CANAGLIFLOZIN

Canagliflozin je dostupný ku klinickému použitiu v USA od roku 2013 [26], v Európe bol Európskou liekovou agentúrou (EMA) schválený o niečo neskôr. Podáva sa v dávkach 100 a 300 mg denne, úvodná dávka 100 mg sa odporúča u pacientov s GF < 60 ml/min/1,73m^2 alebo užívajúcich kľučkové diuretiká, či starších ako 75 rokov. Pre malú účinnosť nie je odporučené jeho podávanie v prípade závažnej renálnej dysfunkcie (GF < 30 ml/min/1,73m^2) a u dialyzovaných pacientov [27].

V rámci klinického programu registračných štúdií fázy III označovaných ako CANTATA (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis) bola testovaná jeho účinnosť a bezpečnosť ako v monoterapii, tak v kombinácii s metforminom, metforminom a sulfonylureou, metforminom a pioglitazonom a inzulínom.

Stenlöf et al v 26-týždňovej štúdii u 584 diabetikov 2. typu nedostatočne liečených režimovými a diétnymi opatreniami hodnotili účinnosť a bezpečnosť canagliflozinu podávaného v monoterapii v dávke 100 mg a 300 mg denne. Obe dávky signifikantne znížili hladinu HbA_{1c} (–0,77 % canagliflozin 100 mg, –1,03 % canagliflozin 300 mg vs +0,14 % placebo) [28]. V dvoch porovnávacích štúdiách bolo zistené, že canagliflozin v dávkach 100 mg a 300 mg podávaný raz denne bol ekvivalentný v účinku na glykemické parametre ako glimepirid a sitagliptin, užívané v maximálnych dávkach [29,30]. Canagliflozin v dávkach 100 mg a 300 mg denne bol však účinnejší v znížení hmotnosti ako glimepirid (–3,7 kg, –4,0 kg vs +0,7 kg) [30]. Podľa výsledkov mnohých klinických štúdií, bola liečba canagliflozinom vo všeobecnosti dobre tolerovaná, najčastejším nežiaducim účinkom boli infekcie genitálneho traktu [30,31]. V súčasnosti prebieha tiež štúdia CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessement Study), ktorej cieľom je zhodnotenie kardiovaskulárnej bezpečnosti canagliflozinu [32].

EMPAGLIFLOZIN

Aj ďalší z radu SGLT 2 inhibítorov prichádzajúcich v blízkej budúcnosti do klinickej praxe, empagliflozin, dokázal v štúdiách významne znížiť hladinu glykovaného hemoglobínu, telesnej hmotnosti a krvného tlaku ako v monoterapii, tak v kombinovanej liečbe s inzulínom, či metforminom [33–35].

Ak sa pridal empagliflozin (10 mg, 25 mg denne) k bazálnemu inzulínu, po 78 týždňoch významne znížil HbA_{1c} (10 mg: –0,48 %, 25 mg: –0,64 %, placebo: –0,02 %) a telesnú hmotnosť (10 mg: –2,2 kg, 25 mg: –2,0 kg, placebo: +0,7 kg) [34].

Ferrannini et al v 78-týždňovej štúdii hodnotili dlhodobú účinnosť a bezpečnosť liečby empagliflozinom v dvoch dávkach (10 mg a 25 mg denne) v monoterapii, alebo po pridaní k metforminu vs monoterapia metforminom vs sitagliptin ± metformin. Po 90 týždňoch došlo monoterapiou empagliflozinom k redukcii HbA_{1c} o 0,34 % a 0,63 %, ak sa empagliflozin pridal k metforminu bol účinnejší v znížení HbA_{1c} ako sitagliptin (–0,56 % vs –0,40 %). Empagliflozin v monoterapii po 90 týždňoch znížil telesnú hmotnosť o 2,2–4 kg, metformin o 1,3 kg, sitagliptin o 0,4 kg [35]. Infekcie genitálu boli u pacientov liečených emgliflozinom v počte 3–5,5 %, metforminom 1,8 % a v sitagliptinovej skupine sa vôbec nevyskytli. Infekcie močových ciest sa vyskytli rovnako často počas liečby empagliflozinom (3,8–12,7 %) ako sitagliptinom (12,5 %), iba v 3,6 % sa vyskytli počas liečby metforminom. Táto štúdia zároveň potvrdila dlhodobú účinnosť empagliflozinu na zníženie HbA_{1c} a telesnej hmotnosti.

NEGLYKEMICKÉ ÚČINKY GLIFLOZINOV

Redukčný, hypotenzívny a hypolipidemický účinok

Okrem zlepšenia glykemickej kontroly majú SGLT2 inhibítory aj pomerne veľké množstvo neglykemických účinkov.

Všetky doteraz známe gliflozíny v klinických štúdiách významne znižovali hmotnosť, pričom najlepšia redukcia sa dosiahla, ak sa použili v monoterapii alebo v kombinácii s metforminom. Ak sa použili v kombinácii s derivátmi sulfonylurey alebo inzulínom bol pokles hmotnosti menej výrazný. Denná strata približne 70 g glukózy v moči pozorovaná počas liečby gliflozinmi predstavuje asi 280 kcal denne, a ak sa táto strata nedopĺňa vedie k zníženiu telesnej hmotnosti o približne 1 kg za mesiac [13]. Subštúdie s gliflozinmi zamerané na analýzu zloženia tela prostredníctvom zobrazovacích vyšetrení (CT, MRI, DXA) potvrdili, že redukcia hmotnosti je spôsobená prevažne zmenšením viscerálneho a subkutánneho adipózneho tkaniva [30,36].

Diuretický účinok gliflozinov, ktorý vzniká zvýšením exkrécie nátria navodenej glykozúriou je mierny a predstavuje 150 ml až 400 ml denne. Dapagliflozin v dávke 10 mg v monoterapii i v kombinácii s ďalšími antidiabetikami znížil systolický tlak v priemere o 4,4 mm Hg a diastolický tlak o 2,1 mm Hg [13]. Podobný účinok na zníženie krvného tlaku preukázali aj klinické štúdie s canagliflozinom a empagliflozinom.

Nepriamym účinkom gliflozinov je aj zlepšenie parametrov lipidového metabolizmu. Tento účinok sa vysvetľuje redukciou množstva subkutánneho a vis-

Tab. 3. Prehľad účinkov SGLT2 inhibítorov.

- Blokáda reabsorpcie glukózy v proximálnom tubule obličiek.
- Glykozurický účinok.
- Zníženie preprandiálnej a postprandiálnej glykémie.
- Zníženie hmotnosti.
- Antihypertenzívny účinok.
- Zlepšenie lipidového metabolizmu.
- Zlepšenie inzulínovej senzitivity vo svaloch a v pečeni (zvieracie štúdie).
- Zlepšenie sekrécie inzulínu B-bunkou pankeasu (zvieracie štúdie).

cerálneho tuku. Paradoxne, canagliflozin v štúdiách fázy III zvyšoval hladiny LDL cholesterolu, v závislosti od dávky, príčina nie je doposiaľ známa. Zvýšenie LDL-CH nebolo pozorované u iných gliflozinov, preto sa nepredpokladá, že by súviselo s farmakodynamikou SGLT2 inhibície. Súhrnný prehľad účinkov SGLT2 inhibítorov zhrňuje tab. 3.

BEZPEČNOSŤ A TOLERANCIA SGLT2 INHIBÍTOROV

Riziko močovopohlavných infekcií

Glykozúria zvyšuje náchylnosť k infekciám močovopohlavného systému. Početnosť infekcií močových, no najmä pohlavných ciest, bola vyššia u všetkých gliflozinov, ak sa porovnala s placebom. Ich početnosť nebola konzistentná a dosahovala v priemere 10 % z celkového počtu všetkých nežiaducich udalostí. Priemerná incidencia uroinfekcií je podľa SPC pre dapagliflozin celkovo 4,3 % proti 3,7 % pri placebe po 24 týždňoch liečby, častejšie sa infekcie vyskytovali u žien (7,7 % proti 6,6 % po placebe) a u pacientov s pozitívnou anamnézou rekurentných infekcií [13]. Močové infekcie sa vyskytovali podľa SPC častejšie aj u pacientov liečených canagliflozinom 100 mg a 300 mg vs placebo (5,9 %, 4,3 % vs 4,0 %) [27]. Takmer všetky popísané prípady uroinfekcií mali mierny a nekomplikovaný priebeh, obvykle došlo k spontánnej remisii, prípadne postačovala bežná antimikrobiálna terapia [13,27]. Metaanalýza klinických štúdií s gliflozinmi potvrdila častejší výskyt močových infekcií u pacientov liečených SGLT2 inhibítormi než placebom (OR = = 1,34, 95% CI 1,03–1,74) [37].

Incidencia infekcií genitálu bola u dapagliflozinu v rozmedzí od 0,3 % do 13 % vs 0 % až 5 % v placebovej skupine [17,18,22] a bola častejšia u žien (9,7 % pre dapagliflozin vs 3,4 % pre placebo) a u subjektov s predošlou anamnézou infekcie a vyšším rizikom rekurencie infekcie. Vulvovaginálna kandidóza u žien liečených canagliflozinom 100 mg a 300 mg sa vyskytovala častejšie ako v placebovom ramene (cana 100 mg: 10,4 %, cana 300 mg: 11,4 %, placebo: 3,2 %). Väčšina infekcií sa vyskytla počas prvých štyroch mesiacov od zahájenia liečby canagliflozinom; asi 2,3 % žien malo rekurenciu infekcie. Kandidová balanitída a balanopostitída sa vyskytovala vo frekvencii 4,2 % a 3,7 % u mužov liečených canagliflozinom 100 mg a 300 mg v porovnaní s 0,6 % mužov liečených placebom. Recidívu infekcie malo 0,9 % mužov, približne 0,5 % z celkového počtu mužov prerušilo kvôli mykotickej infekcii genitálu liečbu [27]. Z praktického hľadiska by sa malo počas liečby pyelonefritídy, urosepsy alebo infekcií genitálu zvážiť dočasné prerušenie liečby gliflozinmi.

Hypoglykémia

Medzi nesporné výhody použitia gliflozinov patrí nízke riziko hypoglykémie. Keďže účinok gliflozinov je závislý od množstva filtrovanej glukózy v primárnom ultrafiltráte, preto ak dôjde k zníženiu hladiny glykémie v plazme, reabsorbcia glykémie v tubuloch sa zníži, čím by nemalo dochádzať k hypoglykémii.

Frekvencia hypoglykemických príhod bola v klinických štúdiách s SGLT2 inhibítormi porovnateľná s placebom. Častejšie k hypoglykémii dochádzalo iba v prípade kombinácie s liekmi, ktoré sami riziko hypoglykémie zvyšujú (inzulín, deriváty sulfonylurey) [19,38]. Išlo väčšinou o mierne alebo stredne závažné hypoglykémie, ani raz sa v skupine liečenej dapagliflozinom, canagliflozinom a empagliflozinom nevyskytla ťažká hypoglykémia.

Karcinogenita

Špeciálna pozornosť pred registráciou dapagliflozinu bola venovaná jeho potenciálnej karcinogenite. V skupine pacientov liečených dapagliflozinom bol zachytený numericky väčší počet prípadov karcinómu močového mechúra a prsníka v porovnaní s kontrolou. To bol aj dôvod prečo FDA prvotné schválenie dapagliflozinu v roku 2011 zamietla. Hoci celkový počet karcinómov močového mechúra a prsníka nebol vysoký, prevyšoval ročnú incidenciu. Zvýšenie/zníženie rizika nebolo štatisticky významné v žiadnom z orgánových systémov, rovnako ako krátka latencia medzi prvou expozíciou lieku a diagnostikou nádoru, je považovaná príčinná súvislosť za nepravdepodobnú. Ako preventívne opatrenie sa ale neodporúča dávať dapagliflozin pacientom súbežne liečených pioglitazonom, a to z dôvodu súvislosti medzi liečbou pioglitazonom a karcinómom močového mechúra [13]. Ďalší výskum potenciálnej karcinogenity dapagliflozinu prebieha v rámci postregistračných štúdií.

Hypotenzia, objemová deplécia

Hypovolémia, hypotenzia a dehydratácia sa vyskytovali počas liečby gliflozinmi zriedka a boli hlásené u 0,8 % pacientov liečených dapagliflozinom v dávke 10 mg denne v porovnaní s placebom, kde sa vyskytli u 0,4 % pacientov. Závažné nežiaduce účinky sa objavili u menej ako 0,2 % subjektov a boli rov-

nako zastúpené u pacientov liečených dapagliflozinom 10 mg v porovnaní s placebom. U pacientov nad 65 rokov bol zaznamenaný vyšší podiel subjektov, ktorým bol podávaný dapagliflozin, a u ktorých sa objavili nežiaduce účinky závislé na objemovej deplécii [13]. Preto bude dôležitou zásadou pri liečbe SGLT2 inhibítormi edukácia pacientov o prípadných príznakoch dehydratácie a o nutnosti dodržiavať pitný režim.

Vplyv na laboratórne parametre

Nevýznamné a väčšinou prechodné zmeny ionogramu, hepatálnych a renálnych funkcií boli pozorované počas liečby gliflozinmi [13,27]. Meranie kostnej denzity u pacientov s normálnou alebo miernou poruchou funkcie obličiek nepreukázalo úbytok kostnej hmoty počas liečby dapagliflozinom po dobu jedného roka [13].

KLINICKÝ POTENCIÁL SGLT2 INHIBÍTOROV

Dáta zo všetkých doteraz dostupných klinických štúdií jasne dokumentujú, že SGLT2 inhibítory majú významný antihyperglykemický a redukčný účinok, a to aj z dlhodobého hľadiska. Podľa viacerých prác vykazujú z dlhodobého hľadiska dokonca lepší benefit na metabolické zdravie ako deriváty sulfonylurey [22,24,25,30]. Okrem účinkov na zlepšenie glykemickej kompenzácie a redukciu telesnej hmotnosti ovplyvňujú gliflozíny pozitívne aj ďalšie kardiovaskulárne rizikové faktory (krvný tlak, lipidový profil). Navyše sa zdá, že by mohli nepriamo, a to znížením glukotoxicity, pôsobiť protektívne na B-bunky pankreasu, čo sa prvotne potvrdilo na zvieracích modeloch [39–41], neskôr aj u ľudí [28,29].

Určitou výhodou gliflozinov je aj ich mechanizmus účinku, úplne odlišný od všetkých ostatných antidiabetík, čím je možné ich s výhodou kombinovať. Tiež účinok nezávislý od endogénnej tvorby a účinku inzulínu ich predisponuje k tomu, že by sa mali dať použiť aj v pokročilejších štádiách diabetu, a teoreticky aj u diabetikov 1. typu.

Keďže doposiaľ neprebehli klinické štúdie o dlhodobej bezpečnosti gliflozinov, vo svetle doteraz známych nežiaducich účinkov a rizík zistených predovšetkým z klinických štúdií, je aj tu, ako u každej novej skupiny liekov, potrebná určitá opatrnosť. Práve pre vyššie riziko močovopohlavných infekcií sa liečba gliflozinmi zdá menej vhodná napr. u pacientov s neurogénnym močovým mechúrom, benígnou hyperpláziou prostaty, imunodeficienciou, anamnézou rekurentných a chronických genitourinálnych infekcií. Dôsledná anamnéza zameraná na rizikové faktory genitourinálnych infekcií, ako aj laboratórne vyšetrenie moču pred a počas liečby, sú preto základom ich bezpečného použitia.

Opatrnosť a dôslednosť v užívaní gliflozinov by mala byť namieste aj u starších pacientov súčasne liečených diuretikami, tiež u pacientov s rôznym stupňom renálneho postihnutia, ako aj u pacientov s už vyvinutými komplikáciami diabetu napr. autonómnou neuropatiou, kde by mohlo byť použitie gliflozinov problematické z dôvodu väčšieho rizika vzniku posturálnej hypotenzie. Zvýšené riziko hypoglykémie je potrebné zohľadniť počas kombinovanej terapie u pacientov vyššieho veku s prítomným kardiovaskulárnym ochorením súčasne liečených inzulínom a/alebo derivátmi sulfonylurey.

ZÁVER

SGLT2 inhibítory sú novou skupinou antidiabetík, z ktorých je dapagliflozin ako prvý dostupný pre klinické použitie už aj na Slovensku. Inhibícia SGLT2 prostredníctvom gliflozinov znižuje hyperglykémiu v dôsledku zvýšenia odpadu glukózy do moču. Účinok gliflozinov je nezávislý od tvorby a účinku inzulínu, a zároveň ovplyvňuje jeden z patomechanizmov vzniku diabetu 2. typu [42]. Výhodnými vlastnosťami SGLT2 inhibítorov sú dobrá znášanlivosť, malý počet nežiaducich účinkov, nízke riziko hypoglykémie a komplexnosť účinku (redukčný, antihypertenzívny, hypolipidemický efekt). Incidencia nežiaducich účinkov súvisiaca s miernym zvýšením diurézy je dobre kompenzovateľná zvýšeným príjmom tekutín a je relatívne nízka. Ako nie jediná nezodpovedaná tu zostáva otázka rizika infekcií močovopohlavných ciest, podobne ako aj otázka kardiovaskulárnej bezpečnosti gliflozinov a tiež možnosti ich použitia u diabetikov 1 typu, event. u pacientov s prediabetom a metabolickým syndrómom v prevencii diabetu. Aktuálne však SGLT2 inhibítory nepochybne nájdu svoje uplatnenie v praxi a pri správnej indikácii a použití jednoznačne prispejú k zlepšeniu antidiabetickej liečby.

Literatúra

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. International Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2013.
2. Liebl A, Mata M, Eschwege E et al. Evaluation of risk factors for development of complications in type II diabetes in Europe. Diabetologia 2002; 45(7): S23–S28.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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 1998; 352(9131): 837–853.
4. The American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2007. Diabetes Care 2007; 30 (Suppl 1): S4–S41.
5. Kvapil M. Diabetologie 2013. In: Stanislav Juhaňák-Triton, 2013. Fyzilogie a patofyziologie hospodáření ledvin s glukózou, 46–47.
6. Hummel CS, Lu C, Liu J et al. Structural selectivity of human SGLT inhibitors. Am J Physiol Cell Physiol 2012; 302(2): C373–C382.
7. Mitrakou A. Kidney: its impact on glucose homeostasis and hormonal regulation. Diabetes Res Clin Pract 2011; 93 (Suppl 1): S66–S72.
8. Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetes subjects. Scand J Clin Lab Invest 1971; 28: 101–109.
9. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR et al. Phlorizin, a review. Diabetes/Metabolism Research Reviews 2005, 21(1): 31–38.
10. Hardman TC, Dubrey SW. Development and potential role of type 2 sodium glucose transporter inhibitors for management of type 2 diabetes. Diabetes Ther 2011; 2(3): 133–145.
11. Washburn WN. Development of the renal glucose reabsorption inhibitors: a new mechanism for the pharmacotherapy of diabetes mellitus type 2. J Med Chem 2009; 52: 1785–1794.
12. Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic app-

roach to treatment of type 2 diabetes: clinical data and mechanism of action. J Diabetes Investig 2014; 5(3): 265–275.
13. Súhrn charakteristických vlastností lieku dapagliflozin, 2012.
14. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A et al. 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 2010; 33(10): 2217–2224.
15. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, double blind, placebo controlled trial. Lancet 2010; 375(9733): 2223–2233.
16. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. BMC Med 2013; 11: 43.
17. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomized controlled trial. Int J Clin Pract 2012; 66(5): 446–456.
18. Rosenstock J, Vico M, Wei L et al. Effects of dapagliflozin an SGLT2 inhibitor, on HbA1c, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. Diabetes Care 2012; 35(7): 1473–1478.
19. Strojek K, Yoon KH, Hruba V et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with glimepiride: a randomized, 24 week, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab 2011; 13(10): 928–938.
20. Strojek K, Yoon KH, Hruba V et al. Dapagliflozin added to glimepirid in patients with type 2 diabetes mellitus sustains glycemic control and weight loss over 48 weeks: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. Diabetes Ther 2014; 5(1): 267–283.
21. Wilding JP, Woo V, Soler NG et al. 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(6): 405–415.
22. Wilding JL, Woo V, Rohwedder K et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high dose of insulin: efficacy and safety over 2 years. Diabetes Obes Metab 2013.
23. 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 glycemic control with metformin: a randomized, 52 week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diabetes Care 2011; 34(9): 2015–2022.
24. Nauck MA, Del Prato S, Duran-Garcia S et al. Durability of glycemic efficacy over 2 years with dapagliflozin vs glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. Diabetes Obes Metab 2014.
25. Prato SD. Durability of dapagliflozin vs glipizide as add-on therapies in T2DM inadequately controlled on metformin: 4 year data. Diabetes 2013; 62 (Suppl 1A): LB17.
26. Dietrich E, Powell J, Taylor JR. Canagliflozin: a novel treatment option for type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther 2013; 7: 1399–1408.
27. United States Food and Drug Administration. FDA briefing document: NDA 202293 dapagliflozin tablets, 5 and 10 mg sponsor: Bristol-Myers Squibb [online]. Available fom URL: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/EndocrinologicalandMetabolicDrugAdvisoryCommittee/UCM262994.pdf.
28. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. Diabeted Obes Metab 2013; 15(4): 372–382.
29. Lavalle-Gonzalez FJ, Januszewicz, Davidson J et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomized trial. Diabetologia 2013; 56(12): 2582–2592.
30. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH et al. Canagliflozin demonstrates durable glycemic improvements over 104 weeks versus glimepiride in subjects with type 2 diabetes mellitus on metformin. Diabetes 2013; 62 (Suppl 1A): LB18.
31. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week result from a randomized, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013; 382(9896): 941–950.
32. Canagliflozin clinical development program. ClinicalTrials.gov. Available from URL: http:/www.clnicaltrials.gov.
33. Ferrannini E, Seman LJ, Seewaldt-Becker E et al. The potent and highly selective sodium-glucose co-transporter (SGLT-2) inhibitor BI10773 is safe and efficacious as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2010; 53: S351.
34. Rosenstock J, Jelaska A, Wang F et al. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycemic control with weight loss in insulin treated type 2 diabetes. Diabetes 2013; 62 (Suppl 1A): A285.
35. Ferrannini E, Berk A, Hantel S et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2013; 36(12): 4015–4021.
36. Bolinder J, Ljuggren O, Kulberg J et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(3): 1020–1031.
37. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2013; 159(4): 262–274.
38. 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(9): 1656–1662.
39. Han S, Hagan DL, Taylor JR et al. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. Diabetes 2008; 57(6): 1723–1729.
40. Oku A, Ueta K, Arakawa K et al. T-1095, an inhibitor of renal Na+–glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. Diabetes 1999; 48(9): 1794–1800.
41. Luippold G, Klein T, Mark M et al. Empagliflozin, a novel potent and selective SGLT2 inhibitor, improves glycemic control alone and in combination with insulin in streptozotocin-induced diabetic rats, a model of type 1 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2012; 14(7): 601–607.
42. DeFronzo RA. Banting lecture: from the triumvirate to ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2009; 58(4): 773–795.
43. Kasichayanula S, Liu X, Zhang W et al. Effect of the high-fat meal on the pharmacokinetics of dapagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor in healthy subjects. Diabetes Obes Metab 2011; 13(8): 770–773.
44. Kasichayanula S, Chang M, Hasegawa M et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, novel selective inhibitors of sodium-glucose co-transporter type 2, in Japanese subjects without and with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2011; 13(4): 357–365.
45. Kasichayanula S, Chang M, Liu X et al. Lack of pharmacokinetic interactions between dapagliflozin and simvastatin, valsartan, warfarin and digoxin. Adv Ther 2012; 29(2): 163–177.

PFOR0026SK092014

MUDr. Daša Skripová, PhD.
DIAMEL s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu poruchy látkovej premeny a výživy
dasa.skripova@gmail.com