

GRZEGORZ K. JAKUBIAK

Leki hipoglikemizujące z grupy gliflozyn i ich zastosowanie w farmakoterapii cukrzycy

Antidiabetic drugs from group of gliflozins and their role in pharmacotherapy of diabetes

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

KEYWORDS

SGLT2 inhibitors, canagliflozin, dapagliflozin, diabetes, antidiabetic drugs

SUMMARY

Diabetes is a frequent disease and is characterized by chronic hyperglycemia. Diabetes is a cause of severe complications (neuropathy, angiopathy). Canagliflozin and dapagliflozin are representatives of selective and competitive SGLT2 inhibitors – the latest class of oral antidiabetic drugs. Sodium glucose linked transporter type 2 as target for gliflozins is located in a proximal renal tubule. These medicaments reduce reabsorption of glucose from primary urine, increase glucose concentration in urine and decrease glucose concentration in plasma. SGLT2 is responsible for 90% of renal glucose reabsorption. SGLT2 inhibitors improve glycemic control in people with type 2 diabetes. Gliflozins have a positive influence on loss of weight and reduction of blood pressure. Because of enhancement of glycosuria SGLT2 inhibitors increase risk of genital and urine infection in people with diabetes and risk of dehydration. SGLT2 inhibitors in monotherapy don't increase risk of hypoglycemia. Dapagliflozin was the first agent in the group in the world. Dapagliflozin and canagliflozin are agents from the group, which are available in routine clinical practice in Poland. Other substances are in clinical trials.

WSTĘP

Cukrzyca jest chorobą, której rozpowszechnienie na świecie ocenia się na 9,2% wśród kobiet powyżej 25. roku życia i 9,8% wśród mężczyzn w tym samym wieku (1). Szacuje się, że do roku 2030 liczba chorych na cukrzycę na całym świecie przekroczy 552 miliony. Pacjenci cierpiący na cukrzycę typu 2 stanowią 95% wszystkich osób z rozpoznaną cukrzycą (2). Cukrzyca cechuje się przewlekłą hiperglikemią, która prowadzi do powikłań neuropatycznych, mikroangiopatycznych (obejmujących nefropatię i retinopatię cukrzycową) oraz makroangiopatycznych, polegających na przyspieszeniu rozwoju zmian miażdżycowych tętnic ze wszystkimi tego konsekwencjami klinicznymi (choroba niedokrwienna serca, zawał serca, przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych, zwężenie tętnic szyjnych i kręgowych, przemijające napady niedokrwienne TIA, udary niedokrwienne mózgu i in.). Powikłania cukrzycy są przyczyną obniżenia długości i jakości życia. Skutkują również rosnącymi kosztami dla systemów opieki zdrowotnej państw i zmniejszeniem zdolności do pracy. W 2011 roku wydatki systemów opieki zdrowotnej związane z cukrzycą wyniosły globalnie 465 miliardów

dolarów, co stanowiło 11% całkowitych wydatków na opiekę zdrowotną (2). Stąd poszukiwanie coraz skuteczniejszych metod kontrolowania glikemii u pacjentów z cukrzycą ma duże znaczenie.

Gliflozyny to nowa grupa leków przeciwcukrzycowych, których mechanizm działania polega na selektywnej, odwracalnej, kompetycyjnej inhibicji transportera SGLT2 (3). Białko SGLT2 jest kotransporterem sodowo-glukozowym, znajdującym się w początkowym odcinku cewki nerkowej bliższej (segment S1) na powierzchni luminalnej komórek nabłonkowych, który odpowiada za zwrotną reabsorpcję glukozy z moczu pierwotnego do krwi (4-6). U osoby zdrowej glukoza w moczu ostatecznym jest nieobecna, ponieważ cała glukoza przesączona w kłębuszkach nerkowych zostaje zwrotnie zreabsorbowana – głównym efektem tego zjawiska jest właśnie białko SGLT2 (4). Za reabsorpcję glukozy w 10% odpowiada również SGLT1, znajdujący się w końcowym odcinku (segment S3) cewki nerkowej bliższej (6). Co do ekspresji receptorów SGLT1 i SGLT2 w błonie luminalnej komórek nabłonkowych cewki proksymalnej w segmencie S2 są rozbieżności w cytowanych pracach: niektórzy autorzy

nie wspominają o segmencie S2 (7), niektórzy określają lokalizację SGLT1 jako segmenty S2/S3 (8), a niektórzy określają lokalizację transportera SGLT2 jako segmenty S1/S2 (5, 6). Białko SGLT1 występuje w większej ilości na powierzchni komórek nabłonkowych jelita cienkiego, w sercu oraz w tchawicy (1, 3, 7). Glukoza staje się obecna w moczu ostatecznym, gdy stężenie glukozy we krwi jest wyższe od wartości zwanej progiem nerkowym dla glukozy, której wartość wynosi 180-200 mg/dl u osób zdrowych, natomiast u pacjentów z cukrzycą typu 2 może być nawet wyższa na skutek zwiększonej ekspresji białka SGLT2, co dodatkowo predysponuje do wyższych wartości glikemii (3, 6).

Ciekawostką wartą wspomnienia jest, iż mutacja genu *SLC5A2*, który koduje białko SGLT2, skutkująca dysfunkcją tego transportera odpowiada za stan zwany rodzinną glikozurią nerkową. Objawia się on jedynie glikozurią, której nie towarzyszy hiperglikemia, poza nielicznymi przypadkami zwiększonej podatności na zakażenia układu moczowo-płciowego, poliurii czy też zwiększonej aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (9).

PRZEDSTAWICIELE GRUPY GLIFLOZYN

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) dopuściła do użytku klinicznego kanagliflozynę w marcu 2013 roku, dapagliflozynę w styczniu 2014 roku, zaś empagliflozynę w sierpniu 2014 roku. Natomiast w Europie dapagliflozyna stała się dostępna już w 2012 roku, co uczyniło ją pierwszym na świecie inhibitorem SGLT2 stosowanym w rutynowej praktyce klinicznej (1). Trwają również badania nad kolejnymi lekami z tej grupy, takimi jak: ipragliflozyna, luseogliflozyna, tofogliflozyna, ertugliflozyna (10). W Polsce są dostępne kanagliflozyna oraz dapagliflozyna, przy czym dapagliflozyna zarówno w postaci preparatu prostego, jak i preparatu złożonego z metforminą.

RYS HISTORYCZNY

Pierwszą substancją o podobnych właściwościach, na którą zwrócono uwagę, była floryzyna – substancja otrzymana z jabłoni w 1835 roku. Testowano ją na zwierzętach jako lek przeciwmalaryczny, przeciwgorączkowy i przeciwko infekcjom. Zaobserwowano, że przewlekłe podawanie floryzyny powodowało polidypsję, poliurię oraz glikozurię, której towarzyszyła normoglikemia. Zainteresowanie floryzyną zmniejszyło się na skutek jej niekorzystnych właściwości farmakokinetycznych oraz działań niepożądanych, wynikających z zablokowania transportera SGLT1 – upośledzenie wchłaniania węglowodanów w jelitach, biegunka, odwodnienie (7). W 1987 roku Rossetti i wsp. opublikowali dane, z których wynikało, że hiperglikemia rozwijająca się po częściowej pankreatektomii u zwierzęcia laboratoryjnego może być zmniejszona przez podskórne wstrzykiwanie floryzyny. To odkrycie zwróciło uwagę na możliwość poszukiwania nowej drogi farmakoterapii cukrzycy (11). W 1999 roku grupa badaczy z Japonii (Oku i wsp.) opisała substancję nazwaną T-1095, która po zmetabolizowaniu do T-1095A wykazywała działanie hipoglikemizujące poprzez hamowanie nerkowej

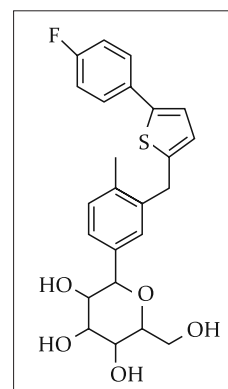
reabsorpcji glukozy. T-1095 był syntetyczną pochodną floryzyny (12). W 2000 roku opublikowano wyniki badań wpływu T-1095 na wartości glikemii u szczurów z cukrzycą wyindukowaną za pomocą antybiotyku o właściwościach cytostatycznych – streptozotocyny. Z wyników tych badań wynikało, że T-1095 zwiększa wrażliwość komórek mięśni szkieletowych na działanie insuliny i poprawia kontrolę glikemii (13). W 2010 roku inna grupa badaczy japońskich opisała odkrycie substancji bardziej stabilnej metabolicznie oraz wiążącej się silniej i bardziej selektywnie z transporterem SGLT2 niż T-1095 – kanagliflozynę. Modyfikacja chemiczna prowadząca do otrzymania kanagliflozyny polegała m.in. na dodaniu pierścienia tiofenowego (14). Na rycinie 1 przedstawiono strukturę chemiczną kanagliflozyny.

DAWKOWANIE

Zarówno kanagliflozynę, jak i dapagliflozynę przyjmuje się doustnie w pojedynczej dawce dobowej. Kanagliflozynę początkowo stosuje się w dawce 100 mg, a w razie konieczności lepszego kontrolowania glikemii można ją zwiększyć u pacjentów z eGFR > 60 ml/min/1,73 m² do 300 mg. Kanagliflozyna jest przeciwwskazana, gdy eGFR < 45 ml/min/1,73 m² (5, 7). Rekomendowana w USA dawka początkowa dapagliflozyny to 5 mg, którą można zwiększyć do 10 mg, zaś w Europie zaleca się dawkę 10 mg jako początkową i docelową. Nie zaleca się stosowania dapagliflozyny u pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (15).

FARMAKODYNAMIKA

Gliflozyny są inhibitorami kotransportera SGLT2. Warto zauważyć, że SGLT2 jest współtransporterem sodowo-glukozowym, więc ze zmniejszeniem reabsorpcji glukozy wiąże się także zmniejszenie reabsorpcji jonu sodowego. Powodują zatem spadek glikemii i wzrost glikozurii. Z badań przeprowadzonych przez Devineni i wsp. wynika, że stosowanie kanagliflozyny w dawce 50, 100 i 300 mg powoduje obniżenie progu nerkowego dla glukozy odpowiednio o 51, 64 i 64% (4). W metaanalizie obejmującej 58 badań, w których stosowano 8 różnych inhibitorów SGLT2, wykazano, że gliflozyny stosowane w monoterapii redukują średnie stężenie hemoglobiny glikowanej o 0,79% w porównaniu do



Ryc. 1. Struktura chemiczna kanagliflozyny

placebo, zaś w terapii skojarzonej o 0,61% w porównaniu do placebo (5). Wykazano również, że stosowanie gliflozyn wiąże się ze zmniejszeniem masy ciała średnio o 2 kg (5). W innej metaanalizie, obejmującej 27 randomizowanych badań klinicznych, wykazano, że inhibitory SGLT2 redukują ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe średnio o odpowiednio 4 i 1,6 mmHg (5). Informacja ta jest cenna, gdyż zarówno cukrzyca, jak i nadciśnienie tętnicze są czynnikami zwiększającymi całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe pacjenta, a redukcja ciśnienia tętniczego u pacjenta z cukrzycą wpływa korzystnie na rokowanie, przy czym cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia często ze sobą współistnieją (16, 17).

Warto zatem wspomnieć również o wpływie inhibitorów SGLT2 na gospodarkę lipidową pacjenta. Przeprowadzono badania, na podstawie których zaobserwowano, że stosowanie kanagliflozyny wiąże się z obniżeniem stężenia triacylogliceroli we krwi o 5,2 i 7,6% w porównaniu do placebo, odpowiednio dla dawki 100 i 300 mg. Analogicznie zaobserwowano wzrost stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości HDL-C odpowiednio o 5,4 i 6,3% w porównaniu do placebo. Jednakże zaobserwowano jednocześnie wzrost stężenia lipoprotein o niskiej gęstości LDL-C (4,5 oraz 8% w porównaniu do placebo, odpowiednio dla dawek 100 i 300 mg) oraz wzrost stężenia cholesterolu całkowitego (2,5 i 4,3% w porównaniu do placebo, odpowiednio dla dawek 100 i 300 mg) (3). Dlatego trudno jednoznacznie ocenić całościowy efekt gliflozyn na gospodarkę lipidową w kontekście całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta, wobec jednoczesnego zaobserwowania zmian korzystnych (spadek triglicydemii oraz wzrost stężenia HDL-C) i negatywnych (wzrost stężenia LDL-C i cholesterolu całkowitego).

W badaniu, w którym brało udział 50 zdrowych mężczyzn, wykazano, że dapagliflozyna nawet w dawce przekraczającej dawkę terapeutyczną (150 mg) nie powoduje istotnego klinicznego wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG (18, 19).

W trakcie terapii dapagliflozyną obserwowano niewielki wzrost stężenia we krwi magnezu, fosforanów i kwasu moczowego, jednakże wartości te pozostawały w granicach fizjologicznych (20). Stosowanie dapagliflozyny wiąże się również z niewielkim wzrostem hematokrytu (różnica 1,5-3%) (18).

Częstotliwość występowania hipoglikemii u pacjentów stosujących dapagliflozynę w monoterapii jest podobna jak w grupie otrzymującej placebo (20). W przypadku kanagliflozyny stwierdzono zwiększone ryzyko hipoglikemii jedynie w przypadku leczenia skojarzonego z insuliną bądź lekiem z grupy pochodnych sulfonilomocznika (21). Można zatem podejrzewać, że stosowanie inhibitorów SGLT2 nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii.

FARMAKOKINETYKA

Farmakokinetyka kanagliflozyny i dapagliflozyny wykazuje zarówno podobieństwa, jak i różnice. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi 65% dla kanagliflozyny (7), zaś 78% dla dapagliflozyny (18). Pokarm nie wpływa w istotny

sposób na farmakokinetykę dapagliflozyny (18). Kanagliflozyna wiąże się z białkami osocza w 99%, głównie z albuminami (21), zaś dapagliflozyna w 91% (22). Czas upływający od przyjęcia leku do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu jest podobny dla obu leków i mieści się w zakresie 1-2 godz. dla dapagliflozyny (20) oraz 1,5-2 godz. dla kanagliflozyny (4). Zarówno dapagliflozyna, jak i kanagliflozyna są metabolizowane do nieaktywnych metabolitów na drodze sprzężenia z resztą kwasu glukuronowego z utworzeniem wiązania O-glikozydowego. Kanagliflozyna posiada dwa metabolity powstałe na skutek glukuronidacji i jeden będący wynikiem hydroksylacji (4, 18, 23). Dapagliflozyna i jej metabolit wydalane są głównie z moczem (18), natomiast kanagliflozyna i jej metabolity z moczem i kałem w porównywalnym stopniu (21).

NEGATYWNE ASPEKTY STOSOWANIA GLIFLOZYN

Rzetelna i kompletna analiza tematu wymaga również krytycznej refleksji nad ewentualnymi negatywnymi stronami farmakoterapii za pomocą gliflozyn.

Cukrzyca predysponuje do infekcji dróg moczowych, przy czym w patofizjologii tego zjawiska wyróżnia się trzy elementy: glikozuria, adherencja bakterii do powierzchni nabłonka dróg moczowych i defekty immunologiczne. Można oczekiwać, że inhibitory SGLT2 poprzez zwiększenie stężenia glukozy w moczu będą dodatkowo zwiększać częstość infekcji dróg moczowych u pacjentów z cukrzycą. W danych opublikowanych w 2014 roku, w których uwzględniono wyniki 12 badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą, odnotowano częstotliwość infekcji dróg moczowych na poziomie 5,7 i 4,3% (pacjenci przyjmujący odpowiednio 5 i 10 mg dapagliflozyny dziennie), natomiast w grupie otrzymującej placebo 3,7% (24, 25). W innych badaniach zaobserwowano również wzrost częstości infekcji narządów płciowych (zapalenie pochwy i sromu oraz zapalenie żołądki) u pacjentów leczonych dapagliflozyną: 4,1% (przy dawce 2,5 mg), 5,7% (przy dawce 5 mg) oraz 4,8% (przy dawce 10 mg), podczas gdy w grupie otrzymującej placebo jedynie 0,9% (26).

Jak już wspomniano, inhibicja SGLT oprócz działania glikozurycznego wiąże się również z działaniem natriuretycznym, a zatem i diuretycznym. W związku z tym stosowanie gliflozyn powinno być ostrożne u pacjentów z hipotensją lub jej zagrożeniem oraz w stanach chorobowych wiążących się z odwodnieniem lub w sytuacji jego zwiększonego prawdopodobieństwa (np. stosowanie diuretyków pętlowych) (18).

W medycznej bazie danych PubMed, korzystając z opcji wyszukiwania zaawansowanego z użyciem frazy „canagliflozin pancreatitis”, można odnaleźć trzy opisy przypadku ostrego zapalenia trzustki, które wystąpiło w krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia kanagliflozyną. Wszystkie trzy przypadki opisano w Stanach Zjednoczonych. Pierwszy w 2014 roku, dwa kolejne w roku 2015 (27, 28). Chowdhary i wsp. w czerwcu 2015 roku opisali przypadek 33-letniej pacjentki cierpiącej na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę typu 2 i niedoczynność tarczycy, która 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii kanagliflozyną doznała ostrego zapalenia trzustki,

a stan kliniczny i wyniki badań laboratoryjnych dawały przewidywaną śmiertelność na poziomie 97,2% w skali APACHE II. Autorzy opisu przypadku klinicznego zaznaczają, że wywiad chorobowy nie ujawnił innych czynników ryzyka ostrego zapalenia trzustki (28).

W czerwcu 2015 roku w USA opisano przypadek ciężkiej hiperkalcemii kojarzonej z rozpoczęciem leczenia kanagliflozyną (stężenie wapnia całkowitego 17,4 mg/dl). Dotyczyło to 60-letniego mężczyzny leczonego z powodu cukrzycy typu 2 za pomocą farmakoterapii skojarzonej, obejmującej insulinę, metforminę, glimepiryd i kanagliflozynę (29).

Warto zauważyć, że w analizie trwającej 50 tygodni, która obejmowała 150 osób (mężczyźni i kobiety w wieku pomenopauzalnym) leczonych do tej pory metforminą z powodu cukrzycy typu 2, nie wykazano zmian stężenia markerów resorpcji i tworzenia kości ani zmian w gęstości mineralnej kości po dołączeniu dapagliflozyny (18). Nie obserwowano również zmian stężenia wapnia w moczu i krwi oraz stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ i parathormonu we krwi. Stwierdzono natomiast wzrost częstości występowania złamań kości, jednakże badanie obejmowało stosunkowo niewielką grupę osób (złamanie wystąpiło u 13 pacjentów z grupy 84 stosujących dapagliflozynę i u żadnego pacjenta z grupy placebo liczącej 85 osób) (5). W badaniach oceniających wpływ kanagliflozyny na metabolizm kostny obserwowano natomiast wzrost stężenia jednego z markerów resorpcji kostnej (C-końcowy telopeptyd kolagenu typu pierwszego) (5). Stosowanie inhibitorów SGLT2 u pacjentów z osteoporozą wymaga zatem ostrożności.

W trakcie badań klinicznych zmierzających do wprowadzenia dapagliflozyny na rynek zaobserwowano zwiększoną częstość występowania nowo zdiagnozowanego raka pęcherza moczowego w grupie pacjentów stosujących dapagliflozynę (0,17%) w stosunku do grupy otrzymującej placebo (0,03%). Są to dane pochodzące z 22 badań klinicznych (15). W trakcie badań przedklinicznych nie zaobserwowano niczego, co mogłoby sugerować zwiększone ryzyko kancerogenezy. Nie zaobserwowano również takiego zjawiska w przypadku kanagliflozyny. Być może nie jest to zatem wynik zablokowania receptorów SGLT2, tylko właściwości konkretnej substancji (1). Takie przesłanki sugerują niewątpliwie konieczność dalszych wnikliwych obserwacji.

INTERAKCJE Z INNYMI LEKAMI

Warto wspomnieć o kilku istotnych klinicznie interakcjach inhibitorów SGLT2 z innymi lekami, które są opisywane w piśmiennictwie. Leki, które aktywują enzymy z grupy glukuronylotransferaz (np. fenytoina, fenobarbital, ritonawir, ryfampicyna) wzmagają metabolizm kanagliflozyny, zatem podczas jednoczesnego stosowania może być wymagana modyfikacja dawkowania, aby osiągnąć prawidłowe wartości glikemii. Zaobserwowano również, że jednoczesne stosowanie kanagliflozyny z digoksyną powoduje zwiększenie AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu) digoksyny, co sugeruje rozważenie zastosowania

monitorowania stężenia digoksyny w osoczu podczas jednoczesnego leczenia z kanagliflozyną (7).

Istnieją badania *in vitro* pokazujące, że dapagliflozyna nie jest inhibitorem P-glikoproteiny, nie jest induktorem enzymów CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 ani inhibitorem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4 (22). Jednoczesne stosowanie dapagliflozyny z pioglitazonem, metforminą, glimepirydem, sitagliptyną, warfaryną, digoksyną nie wywołuje istotnej zmiany w farmakokinetyce tych leków (18). Dapagliflozyna zwiększa AUC simwastatyny i walsartanu, natomiast najprawdopodobniej nie jest to istotne z punktu widzenia praktyki klinicznej (30).

INHIBITORY SGLT2 W ŚWIELE ZALECEŃ POLSKIEGO TOWARZYSTWA DIABETOLOGICZNEGO OPUBLIKOWANYCH W 2015 ROKU

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2015 (31) jako lek pierwszego wyboru w terapii cukrzycy typu 2 zalecają metforminę. W razie przeciwwskazań lub nietolerancji metforminy można stosować w monoterapii jeden z następujących leków: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, agonisty PPAR-γ lub inhibitory SGLT2. Żaden z tych leków nie został zdecydowanie wyróżniony. Zaznaczono jednak, że u pacjentów otyłych lub z dużym ryzykiem wiążącym się z występowaniem hipoglikemii warto rozważyć inhibitor SGLT2 lub DPP-4.

W kolejnym etapie terapii preferowane jest leczenie skojarzone metforminą i jednym lub dwoma z leków do-ustnych lub inkretynowych (agonisty receptora GLP-1 oraz inhibitory DPP-4).

Gdy leczenie takie staje się niewystarczające, należy rozpocząć insulinoterapię prostą z ewentualną kontynuacją stosowania metforminy, a w dalszej kolejności insulinoterapię złożoną z ewentualną kontynuacją stosowania metforminy. Autorzy wytycznych podkreślają, że w razie konieczności do insulinoterapii złożonej połączonej z metforminą można dołączyć inhibitor SGLT2 lub agonistę PPAR-γ lub lek inkretynowy, nie wyróżniając żadnej z tych grup leków.

Inhibitory SGLT2 są stosowane wyłącznie w cukrzycy typu 2.

Warto zaznaczyć, że na każdym etapie leczenia farmakologicznego podkreśla się rolę modyfikacji stylu życia polegającej na racjonalnym odżywianiu oraz aktywności fizycznej.

PODSUMOWANIE

Gliflozyny z naukowego punktu widzenia są niewątpliwie interesującą alternatywą w wyborze leku dla pacjenta cierpiącego na cukrzycę. Niestety na razie w Polsce barierą ograniczającą ich zastosowanie jest wysoka cena – koszt miesięcznej terapii przekracza 200 zł. Przykłady innych leków pokazują jednak, że leki początkowo drogie i trudno dostępne po kilku latach stosowania stają się zwykle osiągalne dla szerszej grupy pacjentów. Można podejrzewać, że i w tym przypadku będzie podobnie.

Interesującym znakiem szczególnym gliflozyn jest fakt, że swój efekt terapeutyczny osiągają one poprzez indukcję glikozurii, a więc odchylenia w badaniu laboratoryjnym, które samo w sobie jest najczęściej stanem dalece nieprawidłowym, natomiast tutaj staje się po prostu realizacją mechanizmu działania leku, która nie powinna wzbudzać niepokoju. Dowodzi to holistycznego charakteru medycyny

i tego, że interpretacji wyników badań dodatkowych należy dokonywać wyłącznie w oparciu o całość pacjenta. Natomiast taka sytuacja niewątpliwie będzie wymagała od lekarzy dodatkowej czujności i niejednokrotnie ewentualnego uzupełnienia badania podmiotowego o pytanie na temat przyjmowania przez pacjenta leków z grupy gliflozyn.

KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów
None

ADRES DO KORESPONDENCJI

Grzegorz K. Jakubiak
Wydział Lekarski z Oddziałem
Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze
Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
pl. Traugutta 2, 41-800 Zabrze
tel. +48 793-910-353
grzegorz.k.jakubiak@gmail.com

PIŚMIENNICTWO

- Lin HW, Tseng CH: A review on the relationship between SGLT2 inhibitors and cancer. *Int J Endocrinol* 2014; vol. 2014, Article ID 719578, 6 pages, 2014. DOI: 10.1155/2014/719578.
- International Diabetes Federation. Global diabetes plan 2011-2021; http://www.idf.org/sites/default/files/Global_Diabetes_Plan_Final.pdf (dostęp 20.02.2016).
- Triplitt C, Cornell S: Canagliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2015; 8: 73-81.
- Devineni D, Curtin CR, Polidori D et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 2013; 53(6): 601-610.
- Nasser M: Place of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2014; 5(6): 854-859.
- Cersosimo E, Solis-Herrera C, Triplitt C: Inhibition of renal glucose reabsorption as a novel treatment for diabetes patients. *J Bras Nefrol* 2014; 36(1): 80-92.
- Bhatia J, Gamad N, Bharti S, Arya DS: Canagliflozin-current status in the treatment of type 2 diabetes mellitus with focus on clinical trial data. *World J Diabetes* 2014; 5(3): 399-406.
- Sha S, Devineni D, Ghosh A et al.: Pharmacodynamic effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, from a randomized study in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2014; 9(9): e110069. DOI: 10.1371/journal.pone.0110069.
- Ottosson-Laakso E, Tuomi T, Forsén B et al.: Influence of familial renal glycosuria due to mutations in the SLC5A2 gene on changes in glucose tolerance over time. *PLoS One* 2016; 11(1): e0146114. DOI: 10.1371/journal.pone.0146114.
- Jung CH, Jang JE, Park JY: A novel therapeutic agent for type 2 diabetes mellitus: SGLT2 inhibitor. *Diabetes Metab J* 2014; 38(4): 261-273.
- Rossetti L, Smith D, Shulman GI et al.: Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987; 79(5): 1510-1515.
- 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 (Abstract). *Diabetes* 1999; 48(9): 1794-1800.
- Oku A, Ueta K, Arakawa K et al.: Correction of hyperglycemia and insulin sensitivity by T-1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, in streptozotocin-induced diabetic rats. *Jpn J Pharmacol* 2000; 84(3): 351-354.
- 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 (Abstract). *J Med Chem* 2010; 53(17): 6355-6360.
- Hinnen D: Glucuretic effects and renal safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015; 6(3): 92-102.
- Eguchi K: Blood pressure management in patients with type 2 diabetes. *Intern Med* 2015; 54(18): 2285-2289.
- Inagaki N, Goda M, Yokota S et al.: Effects of baseline blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol on safety and efficacy of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther* 2015; 32(11): 1085-1103.
- Filippatos TD, Liberopoulos EN, Elisaf MS: Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015; 6(1): 29-41.
- Carlson GF, Tou CK, Parikh S et al.: Evaluation of the effect of dapagliflozin on cardiac repolarization: a thorough QT/QTc study. *Diabetes Ther* 2011; 2(3): 123-132.
- Tahrani AA, Barnett AH: Dapagliflozin: a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor in development for type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2010; 1(2): 45-56.
- Fleming JW, Fleming LW, Davis CS: Fixed-dose combinations in type 2 diabetes – role of the canagliflozin metformin combination. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015; 8: 287-294.
- Obermeier M, Yao M, Khanna A et al.: *In vitro* characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans. *Drug Metab Dispos* 2010;

38(3): 405-414. **23.** Mamidi RN, Cuyckens F, Chen J et al.: Metabolism and excretion of canagliflozin in mice, rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos* 2014; 42(5): 903-916. **24.** Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D et al.: Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103(3): 373-381. **25.** James R, Hijaz A: Lower urinary tract symptoms in women with diabetes mellitus: a current review (Abstract). *Curr Urol Rep* 2014; 15(10): 440. DOI: 10.1007/s11934-014-0440-3. **26.** Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B et al.: Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin (Abstract). *J Diabetes Complications* 2013; 27(5): 479-484. **27.** Srivali N, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Ungprasert P: Acute pancreatitis in the use of canagliflozin: a rare side-effect of the novel therapy for type 2 diabetes mellitus. *J Basic Clin Pharm* 2015; 6(3): 101-102. **28.** Chowdhary M, Kabbani AA, Chhabra A: Canagliflozin-induced pancreatitis: a rare side effect of a new drug. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 991-994. **29.** Kaur A, Winters SJ: Severe hypercalcemia and hypernatremia in a patient treated with canagliflozin. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015; 2015: 150042. DOI: 10.1530/EDM-15-0042. **30.** Kasichayanula S, Chang M, Liu X et al.: Lack of pharmacokinetic interactions between dapagliflozin and simvastatin, valsartan, warfarin, or digoxin (Abstract). *Adv Ther* 2012; 29(2): 163-177. **31.** Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2015. *Clinical Diabetology* 2015; 4 (supl. A): 1-73.

nadesłano: 16.08.2016

zaakceptowano do druku: 31.08.2016