

## ИНХИБИТОРИ НА НАТРИЕВО-ГЛЮКОЗНИЯ КОТРАНСПОРТЕР 2 - НОВ КЛАС АНТИДИАБЕТНИ ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП II

*Десимира Миронова<sup>1</sup>, Евгени Григоров<sup>2</sup>, Валентина Белчева<sup>3</sup>, Теодора Ханджиева-Дърленска<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Катедра „Фармакология и токсикология“, Медицински факултет, МУ-София*

<sup>2</sup>*Катедра „Фармацевтични науки и фармацевтичен мениджмънт“, Факултет по фармация, МУ-Варна*

<sup>3</sup>*Катедра „Икономика на здравеопазването“, Факултет по обществено здраве, МУ-София*

## INHIBITORS OF SODIUM-GLUCOSE LINKED TRANSPORTER 2 - A NEW CLASS ANTIDIABETIC DRUGS USED FOR THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

*Desimira Mironova<sup>1</sup>, Evgeni Grigorov<sup>2</sup>, Valentina Belcheva<sup>3</sup>, Teodora Handjieva-Darlenska<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Department of Pharmacology and toxicology, Medical Faculty, MU-Sofia*

<sup>2</sup>*Department of Pharmaceutical sciences and pharmaceutical management, Faculty of Pharmacy, MU-Varna*

<sup>3</sup>*Department of Health economics, Faculty of Public health, MU-Sofia*

**Резюме.** Захарният диабет тип II е едно от заболяванията, обявено от Световната здравна организация (СЗО) като пандемия, чийто ръст прогресира ежедневно и засяга както напредналите в икономическо отношение, така и развиващите се страни. Този факт води след себе си редица здравни, социални и икономически последици, които трябва да бъдат преодоляни, както посредством мерки за профилактика, така и с изясняване на патофизиологичните механизми на заболяването и откриването на нови терапевтични подходи, за лечение на хипергликемиите и намаляване на усложненията от основното заболяване. С откриването на селективните конкурентни инхибитори на натриево-глюкозния транспортер 2 (Sodium-glucose co-transporter-2- инхибитори, съкратено наричани SGLT2- инхибитори), започва една нова ера във фармакотерапията на захарния диабет тип II. В настоящия обзор се проследяват механизмът на действие и ефектите на медикаментите от посочената група.

**Ключови думи:** Захарен диабет тип II, затлъстяване, лечение

**Summary.** Diabetes mellitus is a chronic disease, declared by the World Health Organization (WHO) as a pandemic, whose growth is progressing daily and affects both economically advanced and developing countries. This fact leads to a number of health, social and economic consequences that need to be surmount, both through measures to prevent and to clarify the pathophysiological mechanisms of the disease and the discovery of new therapeutic approaches for treating hyperglycemia and a decrease in the complications of the underlying disease. With the discovery of selective inhibitors of competitive Sodium-glucose co-transporter-2- inhibitors (abbreviated called SGLT2- inhibitors) begins a new era in the pharmacotherapy of diabetes mellitus type II. In this review are tracked mechanism of action and effects of drugs of that group.

**Keywords:** Diabetes mellitus, obesity, treatment

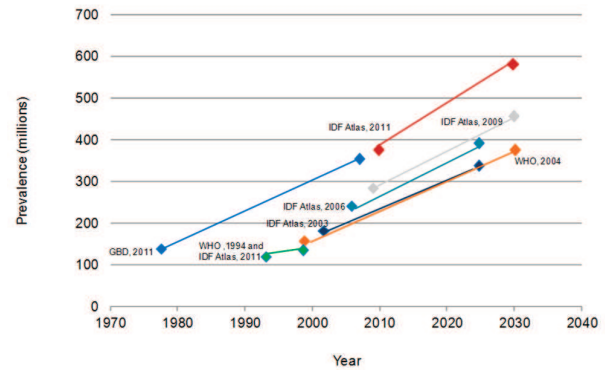
## ВЪВЕДЕНИЕ

„Една малка крачка за човека, един голям скок за човечеството“, отбелязва Нийл Армстронг, гледайки планетата Земя от Луната. И тези думи стават като водещи за света на науката, който се развива непрестанно, с малки крачки, за да постигне големите успехи в достигането на нови измерения, независимо за кой клон от безмерността ѝ се отнасят.

Медицината, като част от този Космос, също не спира да прогресира. В частност изучаването на затлъстяването и прогресирането му в захарен диабет тип II (ЗД тип II) са водещи в платформата на Световната здравна организация (СЗО), която се обявя с определението за световна пандемия, като резултат от развитието на тази патология (1).

Статистиката, която подкрепя това твърдение показва тенденцията за нарастване и все по-голямата социална значимост на затлъстяването, което прогресирайки до ЗД тип II, налага и определянето на нови здравни, социални и икономически стратегии в тази борба (2). Това включва обединяването на научен и финансов ресурс, което да позволи овладяването на заболяването и усложненията, свързани с наднорменото тегло (3). Според СЗО, към 2008 година броят на възрастните (над 20 годишна възраст) с наднормено тегло, надхвърля 1,5 милиарда души, като от тях над 200 милиона мъже и приблизително 300 милиона жени, страдащи от затлъстяване. За България, данните показват, че за същия период, 23,1% от мъжете и 24,3% от жените в страната са със затлъстяване, като в допълнение се посочва, че 40% от мъжкото население и 28,9% от женското са с наднормено тегло (4). Тази статистика определя и прогресията в данните, свързани с прогресията на ЗД тип II, в световен мащаб. Новите данни сочат, че към момента диагностицираните случаи на захарен диабет са над 366 милиона души, като се очаква тази бройка да нарастне към 2030 година на 522 милиона (Фиг. 1) (5). Заболяването излезе извън границите на икономическото развитие на отделните страни, като вече засяга в почти еквивалентни стойности както високоразвитите, така и развиващите се държави.

Причините за тази прогресия се откриват в нарастващото разпространение на западния разточителен стил на живот, развиващата се култура на урбанизация и изразените тенденции на застаряване на населението (6). Всички тези условия определят и



Фиг. 1. Прогнози, свързани със световното разпространение на диабет тип II (5)

Легенда: GBD - Изпитване за бремето на болестта в света; IDF - Международна диабетна федерация; СЗО - Световната здравна организация.

нарастващата тежест на основния рисков фактор за развитието на заболяването - затлъстяването (7).

С детайлното изучаване на патофизиологичните механизми, водещи до развитието на захарен диабет, се достигна и до дефинирането на заболяването като хронично състояние, при което се наблюдава недостатъчно или неправилно функциониране на ниво хормона инсулин и инсулинови рецептори (8). Клинична проява се изразява с хипергликемии, водещи до късни усложнения - нарушения в зрението, бъбречни увреждания, патологични изменения на големите кръвоносни съдове, които се свързват с повишен риск за сърдечно-съдова смъртност и нарастващ процент на инсултите, при болните със ЗД тип II, усложнения от страна на нервната система - диабетна полиневропатия, както и придружаващите състоянието метаболитни нарушения, обусловени от инсулиновата резистентност, с която се свързва заболяването (9).

Инсулиновата резистентност се дефинира като промяна на чувствителността на клетките от различните тъкани - мускулна, мастна, нервна към действието на инсулина, което води до високи концентрации както на глюкоза, така и на инсулин в кръвта. На клетъчно ниво, механизмът на възникване се описва като неадекватно инсулиново сигнализиране от рецептора до крайните субстрати на инсулиновото действие, определящо множество метаболитни и митогенни промени (10). Затлъстяването, като резултат от промяна в двигателната активност и прекомерен прием на храна, с последващо натрупване на мастна тъкан, води до редица ендокринни механизми в генезата на инсулинова резистентност (11). Мастната тъкан модулира ме-

таболизма посредством освободените неестерифицирани мастни киселини и глицерил, както и хормони – лептин и адипонектин и проинфламаторни цитокини. Лептинът представлява едноверижен протеохормон, секретирани от адипоцитите. Действието му се свързва основно с ефекта върху хипоталамуса, което довежда до супресия на хранителния прием, както и стимулиране на енергийния разход. Адипонектинът също е хормон на мастната тъкан, с роля в глюкозната и липидна хомеостаза (12). Ретинол- свързващият протеин-4 (Retinol-binding protein-4, RBP4), индуцира инсулиновата резистентност чрез намаляване на сигнализирането в мускулите с фосфатидилинозитол-3-хидроксикиназа и засилена експресия на ензимите, участващи в глюконеогенезата (фосфоенолпируваткиназа) в черния дроб чрез ретино-зависими механизми. Адипонектинът, от друга страна, участва като инсулинов сенситайзър, като стимулира окислението на мастните киселини по типа на активиране на аденозинмонофосфат протеинкиназа (AMP) и пероксизомен прилифератор активиращ рецептор  $\alpha$ .(13) В патогенезата на инсулиновата резистентност, участват още различни фактори – TNF- $\alpha$ , IL-

6, ацетилизация - стимулиращия протеин (ASP), грелин, висфатин, липокалин - 2. Всичките тези описани фактори влизат в сложни взаимодействия, които заедно с генетичната предразположеност, както и факторите на средата, дефинират патогенезата на инсулиновата резистентност (14).

### Лекарствени продукти за лечение на захарен диабет тип II

Изучаването на тези сложни механизми, има за цел да подобри терапевтичните възможности при редуцирането на усложненията от заболяването, като някои от тези стратегии имат потенциал да се прилагат и при пациенти със затлъстяване, с цел превенция на ЗД тип II. Това определя и непрекъснатото развитие на много голям брой перорални антидиабетни средства.(15) В момента на фармацевтичния пазар съществуват 11 различни фармакологични класа: бигваниди, сулфонийлурейни препарати, меглитиниди, алфа-глюкозидазни инхибитори, допамин-2 рецепторни агонисти, амининови миметици, медикаменти от групата на колесевелам, тиазолидиндиони, DPP-4 инхибитори, GLP-1 агонисти и най-новия, този на SGLT-2 инхибиторите. Незначителен брой от тях не се при-

Таблица 1. Описание на основните лекарства, използвани в ендокринологичните практики в България

Група медикамент	Механизъм на действие	Положителни ефекти	Странични ефекти
Бигваниди (Метформин)	Подобрява инсулиновата чувствителност чрез ефект върху инсулиновото действие(4). В черния дроб той увеличава инсулин-медираната супресия на чернодробната глюкозна продукция, главно потискайки глюконеогенезата.	Подобрява гликемичния контрол Намалява HbA1c средно с 1.0-2.0% Ефект върху телесното тегло или липса на промяна Благоприятно действие върху липидния статус Положителен ефект върху сърдечно-съдовия статус Ефекти по отношение на карценопротекция	Нежелани ефекти от страна на гастроинтестиналния тракт- гадене, повръщане, диария Противопоказан при бъбречна и чернодробна недостатъчност, както и при остър стадий на инфаркт на миокарда При гломерулна филтрация < 30 ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> , приемът на медикамента трябва да се преустанови
Сулфанилурейни препарати (Гликлазид, Глибенкламид)	Упражняват директно действие върху инсулиновото отделяне от панкреасните бета клетки	Ефективно понижаване на кръвната захар	Риск от хипогликемия Умерено увеличаване на телесното тегло Вторична резистентност към медикаментите, свързана свързана с влошаване на бета- клетъчната функция.
Меглитиниди	Усилват секрецията на инсулин от панкреаса	Бързодействащи инсулинови секретagoзи По-добър контрол върху постпрандиалните нива на кръвна захар Ефективност и поносимост, сходна с тази на СУП	Риск от хипогликемии
Тиазолидиндиони-PPAR gamma агонистите (Пиоглитазон, розиглитазон)	Намаляват инсулиновата резистентност и контролират хипергликемията	По-дълготраен ефект върху хипергликемиите, спрямо СУП Директно подобряват инсулиновата чувствителност Намаляват висцералната мастна тъкан Подобряват липидния профил	Задръжка на течност- опасност от отоци Неблагоприятни при пациенти със сърдечна недостатъчност- III, IV функционален клас по NYHA Увеличено телесно тегло Увеличен риск от костни фрактури Риск от карцином на пикочния мехур

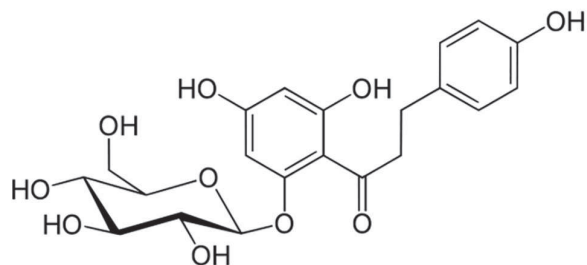
Алфа-глюкозидазни инхибитори (Акарбоза)	Инхибитор на алфа-глюкозидазата в тънките черва. Забавя абсорбцията на въглехидратите и понижава постпрандиалното ниво на глюкозата	Контрол върху постпрандиалните нива на кръвна захар Няма риск от хипогликемия Данни за сърдечно-съдови ползи	Проблеми от гастроинтестиналния тракт - диария, коремни болки Противопоказания при креатининов клирънс по 25 мл/ мин/ 1.73 м <sup>2</sup>
Глюкагоно-подобен пептид-1 (GLP-1) агонисти Лираглутид	Стимулират секрецията на инсулин в отговор на хранителни стимули по глюкозозависим механизъм	Осигуряване на траен гликемичен контрол Редукция на телесно тегло Липсва риск от хипогликемии	Гадене, повръщане Риск от панкреатит Установена връзка за С- клетъчен карцином на щитовидната жлеза при животни. Данните не са потвърдени при проучвания при хора
Дипептидил-пептидаза тип 4 (DPP-4) инхибитори	Естествени инкретини, които се секретират постпрандиално от ентероендокринните клетки и участват в регулацията на кръвната захар	Добър гликемичен контрол нисък риск от хипогликемия неутралитет по отношение на телесното тегло	Коригиране на дозата спрямо креатининовия клирънс
Sodium-glucose co-transporter-2 инхибитори, SGLT2-инхибитори Емпаглифлозин, дапаглифлозин	Подобрява контрола на глюкозата при пациенти със захарен диабет тип II, като намалява бъбречната ѝ реабсорбция	Понижаване на повишената нива на кръвната захар Загуба на калории и от там промени в теглото Ефект върху артериалното налягане	Риск от хипогликемии. Възможни инфекции на уринарния тракт и микотични генитални инфекции като следствие от глюкозурията

лагат в ендокринологичните практики в България (амилинови миметици, медикаменти от групата на колесевелам). До всички останали медикаменти, пациентите имат достъп, като терапията на всеки един се определя от принципа за индивидуален подход при избора на лечение за всеки отделен клиничен случай.

#### Нов фармакологичен клас антидиабетни лекарства

Впечатление на медицинската и фармацевтичната общност прави последният клас от изброените в предишния параграф медикаменти, този на селективните конкурентни инхибитори на натриево-глюкозния транспортер 2 (Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, съкратено SGLT2-инхибитори) (16). В литературата се споменава за вещества от тази група още през XIX век (17). Първият неселективен SGLT1 и SGLT2 инхибитор, който е бил открит е флоризин (phlorazin). Той е природно съединение, което се получава от кората на ябълковото дърво. Поради своя неселективен характер, то причинява тежки стомашно-чревни симптоми. Това е и причината за лошата му орална бионаличност, което довежда до преустановяване на работата върху неговото понататъшно развитие като лекарство е прекратена (18).

Известна и добре изучена е ролята на бъбреците в регулацията на нивата на глюкоза в кръвната плазма - чрез медиране на реабсорбцията на кръвната захар в кръвното русло, след процесите



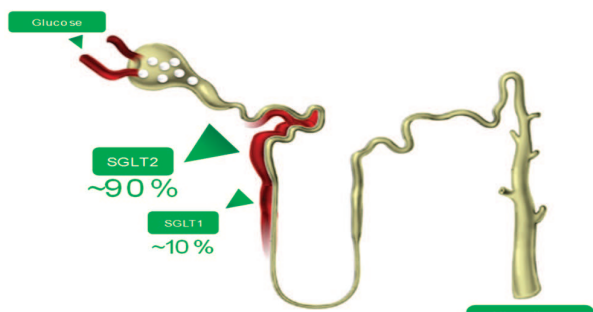
Фиг. 2. Химическа формула на флоризин (phlorazin)

на гломерулна ултрафилтрация (17). Този важен адаптационен механизъм има основна роля в поддържането на глюкозното равновесие. Изчислено е, че при запазена бъбречна функция, количеството на кръвна захар, което се филтрира и реабсорбира, ежедневно през бъбреците е равно на 180 грама за 24 часа (19). Освен с тези процеси, бъбреците са ангажирани и глюконеогенезата като са отговорни за до 10% от ендогенната глюкозна продукция (20).

Когато хипергликемията надхвърли компенсаторните възможности на бъбречната функция, нефроните не могат да реабсорбират повече глюкоза и поради това тя се екскретира в урината като бъбречният праг за глюкозата е изчислен средно 8-10ммол/л (20).

Процесите на реабсорбция на глюкозата са определени от сложни механизми, свързани с редица транспортни системи, като над 90% от реабсорбцията се осъществява в проксималните тубули, главно в S1 и S2 сегментите, а 10% - в S3 сегмен-

та (21). Едни от основните транспортери, които са отговорни за реабсорбцията на глюкозата в бъбреците, са две натрий-зависими молекули – SGLT1 и SGLT2 (Фиг. 3) (22). Съществуват общо 4 такива транспортни системи, но последните две не са напълно изучени и не може да се дефинира конкретната им роля в механизмите на реабсорбция на



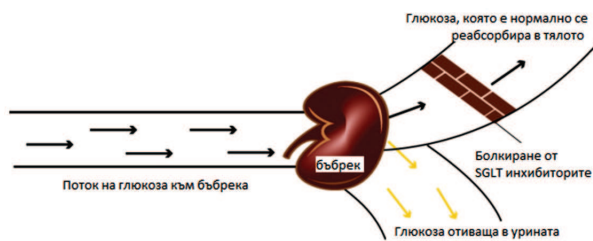
Фиг. 3. Локализация на двата вида натриево-глюкозни транспортери (SGLT1 и SGLT2) в бъбреците и ролята им за реабсорбцията на глюкозата.

глюкозата (23).

SGLT1 участва в транспорта както на глюкозата, така и галактозата. Освен в бъбреците се открива червата, скелетните мускули, черния дроб и белите дробове и мозък (24).

Ролята му е основно в гастроинтестиналния тракт, където участва като основен (Na<sup>+</sup>) зависим глюкозен транспортер – необходим е за абсорбцията на постъпващата от храната глюкоза. Ниски нива на експресия са установени също така в S3 сегмента на проксималните бъбречни каналчета, където вероятно участва в реабсорбцията на глюкозата.

SGLT2 е описан като транспортер на глюкозата в проксималните бъбречни тубули, с нисък афинитет и висок капацитет, който е с висока експресия основно в S1 и S2 сегментите на проксимални каналчета. Основната му роля е свързана с участието му като транспортна система в процеса на реабсорбция на кръвната захар (Фиг. 4) (25).

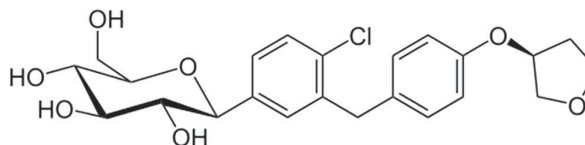


Фиг. 4. Роля на SGLT в реабсорбцията на кръвната захар

Доброто изучаване на описаните механизми, участващи в глюкозната хомеостаза, дава възможност за практическото им приложение като обуславя създаването на нова група медикаменти - SGLT2-инхибитори (26). Първият е бил изолиран от кората на ябълково дърво през 1835 г. от френски химик, а субстанцията е наречена флоризин (phlorizin) (18). Още през 1886г. немският лекар и учен Йозеф фон Меринг (Joseph von Mering) демонстрира, че инжектирането на приготвеният екстракт предизвиква излъчването на захар в урината (глюкозурия) (27). Повлияването на концентрацията на глюкозата в кръвта и било по неизвестни за тогавашната физиология механизми (28). Но наред с това, употребата му се свързва с тежки гастроинтестинални нарушения. Обяснението за това нежелано лекарствено действие се свързва с липсата на селективност по отношение на SGLT1 и SGLT2 инхибиция (18).

Новото поколение медикаменти от тази фармакологична група (dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin и др.) са изцяло селективни по отношение на SGLT2 транспортната система.

Емпаглифлозин е обратим, мощен и селективен конкурентен инхибитор на SGLT2 – глюкозен транспортер с висока експресия в бъбреците. Не инхибира други глюкозни транспортери и е 5000



Фиг. 5. Химическа формула на емпаглифлозин (Empagliflozin)

пъти по-селективен за SGLT2 в сравнение с SGLT1. Достига максимални плазмени концентрации 1.33-3 часа след перорално приложение и има изчислен плазмен полуживот 10.3–18.8 часа. Изчислено е, че привидният обем на разпределение е 73,8 л., направено на базата на популационния фармакокинетичен анализ (29).

Емпаглифлозин подобрява контрола на глюкозата при пациенти със захарен диабет тип II, като намалява бъбречната ѝ реабсорбция (30). Подобрява плазмените нива на кръвната захар както на гладно, така и след прием на храна. Механизмът на действие на медикамента е независим спрямо функцията на бета-клетките и инсулиновото действие, което намалява риска от хипогликемии, при па-

циенти, приемащи лекарството. Проведените клинични проучвания, които описват дълготрайния ефект и профила на безопасност на медикамента, показват значително намаляване на стойностите на гликирания хемоглобин (HbA1C), при пациенти на монотерапия, както и редуция в дневните дози на инсулин, при пациенти на комбинирано лечение с Емпаглифлозин (31).

Данните, получени при изследване на плейотропните ефекти на SGLT2 инхибиторите, също показват положителни ефекти по отношение на телесното тегло, като се съобщава за редуция от 1 до 5 кг. Загубата на телесно тегло в една трета е за сметка на мастна тъкан, което опровергава първоначалните твърдения, че редуцията се дължи на загуба на течности (29).

Таблица 2. фармакокинетични параметри на различните SGLT-2 инхибитори (33)

Международно непатентно име на лекарството	Бионаличност	Протеинно свързване	t <sub>max</sub> (часове)	t <sub>1/2</sub> (часове)	C <sub>max</sub>	Селективност на SGLT2 спрямо SGLT1
Dapagliflozin	78%	91%	1–1.5	12.9	79.6ng/mL (доза 5mg); 165.0ng/mL (доза 10mg)	1:1200
Canagliflozin	65% (доза 300mg)	99%	1–2	10.6 (100mg dose); 13.1 (300mg dose)	1096ng/mL (доза 100mg); 3480ng/mL (доза 300mg)	1:414
Empagliflozin	90–97% (мишки); 89% (кучета); 31% (плъхове)	86.20%	1.5	13.2 (10mg dose); 13.3h (25mg dose)	259nmol/L (доза 10mg); 687nmol/L (доза 25mg)	1:2500
Ipragliflozin (50mg)	90%	96.30%	1	15–16 (50mg dose)	975ng/mL	1:360
Tofogliflozin (20mg)	97.50%	82.3–82.6%	1.10±0.431	5.40±0.622	509±108ng/mL	1:3000
Luseogliflozin	35.3% (мъжки плъхове); 58.2% (женски плъхове); 92.7% (мъжки кучета)	96.0–96.3%	0.625±0.354	9.24±0.928	119±27.0ng/mL	1:1770
Remogliflozin Etabonate	Почти пълна	–	0.5	0.39	39.0ng/mL	1:365

Времето за полуразпад, бионаличността, свързващия протеин, и другите фармакокинетични параметри на различните лекарства от този клас са представени в таблица 2. Тези лекарства се екскретират в урината като неактивни метаболити (32).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, можем да обобщим, че изясняването на механизмите на глюкозното равновесие, както и включването на лекарства от групата на SGLT2 инхибиторите, са две важни крачки към разширяването на възможностите за определяне на

индивидуален терапевтичен подход при пациенти със захарен диабет, така и повлияване на останалите оси на метаболитния синдром и редуциране на усложненията от описаните патологии. В дългосрочен план това може да има по-глобален ефект, както здравен, така и социално-икономически.

Новите възможности в терапията на захарния диабет тип II чрез повлияване на определена метаболитни ос, би следвало да е приоритет за клиницистите. Прилагането на лекарствата от групата на SGLT2 инхибиторите, се разглежда като нова стратегия, чрез която може да се повлияе основното патофизиологично нарушение, свързано с хипергликемията, но и да се редуцират придружаващите усложнения от страна на нарушение в инсулиновата чувствителност.

### ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. 2016;978:88. Available from: [http://www.who.int/about/licensing/nhttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf](http://www.who.int/about/licensing/nhttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf)
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. PLoS Med [Internet]. 2006 Nov 28;3(11):e442. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
3. Haslam D. Weight management in obesity - past and present. Int J Clin Pract. 2016 Mar;70(3):206–17.
4. Valov V, Doneva M, Borisova AM, Tankova T, Czech M, Manova M, et al. Regional differences in diabetic patients' pharmacotherapy in Bulgaria. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(10):1499–506.

5. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Dec;94(3):311–21.
6. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct;120(16):1640–5.
7. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1654–63.
8. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2004 Jan;27 Suppl 1:S5–10.
9. Kadowaki T, Hara K, Yamauchi T, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R. Molecular mechanism of insulin resistance and obesity. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003 Nov;228(10):1111–7.
10. Chang G-Y, Park ASD, Susztak K. Tracing the footsteps of glomerular insulin signaling in diabetic kidney disease. *Kidney Int [Internet].* 2011 Apr;79(8):802–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3677185/>
11. Ferris HA, Kahn CR. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *J Clin Invest.* 2012 Nov;122(11):3854–7.
12. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet (London, England).* 2003 Jan;361(9353):226–8.
13. Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kubota N, Kaneko K, et al. Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via a macrophage-derived IL-6-dependent pathway. *Cell Metab.* 2011 Apr;13(4):401–12.
14. Janowska J, Chudek J, Olszanecka-Glinianowicz M, Semik-Grabarczyk E, Zahorska-Markiewicz B. Interdependencies among Selected Pro-Inflammatory Markers of Endothelial Dysfunction, C-Peptide, Anti-Inflammatory Interleukin-10 and Glucose Metabolism Disturbance in Obese Women. *Int J Med Sci.* 2016;13(7):490–9.
15. Type 2 diabetes drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov [Internet].* 2009 May;8(5):431. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd2888>
16. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition — a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov [Internet].* 2010 Jul;9(7):551–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3180>
17. Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001 Jan;280(1):F10–8.
18. Ehrenkranz JRL, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(1):31–8.
19. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med.* 2007 Jan;261(1):32–43.
20. Bailey CJ. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol Sci [Internet].* 2011 Feb;32(2):63–71. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165614710002129>
21. Abdul-Ghani M, DeFronzo R. Inhibition of Renal Glucose Reabsorption: A Novel Strategy for Achieving Glucose Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Pract [Internet].* 2008 Sep 1;14(6):782–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.4158/EP.14.6.782>
22. Poudel R. Renal glucose handling in diabetes and sodium glucose cotransporter 2 inhibition. *Indian J Endocrinol Metab [Internet].* 2013 Jul 1;17(4):588–93. Available from: <http://www.ijem.in/article.asp?issn=2230-8210>
23. Lee YJ, Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na(+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int Suppl.* 2007 Aug;(106):S27–35.
24. Röder P V, Geillinger KE, Zietek TS, Thorens B, Koepsell H, Daniel H. The Role of SGLT1 and GLUT2 in Intestinal Glucose Transport and Sensing. *PLoS One [Internet].* 2014 Feb 26;9(2):e89977. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0089977>
25. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Jan;14(1):5–14.
26. Nomura S. Renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors for new anti-diabetic agent. *Curr Top Med Chem.* 2010;10(4):411–8.
27. Von Mering J. Über künstlichen Diabetes. *Cent für die medizinische Wiss.* 1886;22:31.
28. Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androutsos G, Poulakou-Rebelakou E. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World J Diabetes [Internet].* 2016 Jan 10;7(1):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707300/>
29. Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2014 Mar;53(3):213–25.
30. Gangadharan Komala M, Mather A. Empagliflozin for the treatment of Type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014 May;7(3):271–9.
31. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, Papatheodorou K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Oct;16(10):984–93.
32. Plosker GL. Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2012 Dec;72(17):2289–312.
33. Madaan T, Akhtar M, Najmi AK. Sodium glucose CoTransporter 2 (SGLT2) inhibitors: Current status and future perspective. *Eur J Pharm Sci [Internet].* 2016 Oct 10;93:244–52. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098716303141>

✉ **Адрес за кореспонденция:**  
доц. д-р Теодора Ханджиева-Дърленска, дм  
Медицински Университет - София  
Медицински факултет  
Катедра „Фармакология и токсикология“  
ул. Здраве № 2  
1431 София  
teodora@abv.bg