

## SGLT2 αναστολείς Τι μας επιφυλάσσει το άμεσο μέλλον

A. Λιόντος, E. Κλούρας, M. Φλωρεντίν,  
E. Λυμπερόπουλος, M. Ελισάφ

Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Η θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 συνδέεται με την αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης και της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών σε αυτή. Μετά την ανακάλυψη του ρόλου του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2) στην ομοιοστασία της γλυκόζης, η αναστολή του αποτελεί έναν νέο υπογλυκαιμικό μηχανισμό και έχει γίνει ελκυστικός θεραπευτικός στόχος. Πλήθος SGLT2 αναστολέων έχει αναπτυχθεί και βρίσκεται σε διάφορα στάδια κλινικών μελετών. Έως τώρα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους φαίνεται ότι είναι καλή, ενώ η ολοκλήρωση μεγάλων κλινικών μελετών φάσης III αναμένεται τα επόμενα χρόνια.

**Λέξεις ευρετηρίου:** SGLT2 αναστολείς, σακχαρώδης διαβήτης, ertugliflozin, canagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, remogliflozin.

### 1. Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) είναι χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων κυρίως λόγω αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς.<sup>1</sup> Συνέπεια αυτού είναι η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα που μακροχρόνια οδηγούν τόσο σε μακροα-

## SGLT2 inhibitors What to expect in the future

A. Liontos, E. Klouras, M. Florentin,  
E. Liberopoulos, M. Elisaf

Department of Internal Medicine, Medical School,  
University of Ioannina, Ioannina, Greece

**ABSTRACT:** The treatment of type 2 diabetes mellitus aims either at increasing insulin levels or at increasing insulin sensitivity in the peripheral tissues. After discovering the role of sodium-glucose transporter 2 (SGLT2) in glucose homeostasis, its inhibition consists a new hypoglycemic mechanism and has become an attractive target for treatment. Plethora of SGLT2 inhibitors has been developed and can be found in various phases of clinical trials. Until now, SGLT2 inhibitors seem both safe and effective, while the completion of larger phase III clinical trials is expected in the next few years.

**Key words:** SGLT2 inhibitors, diabetes mellitus, ertugliflozin, canagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, remogliflozin.

γιακές, όσο και σε μικροαγγειακές επιπλοκές.<sup>2</sup> Η ρύθμιση των γλυκαιμικών επιπέδων και κυρίως της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA<sub>1c</sub>) (με στόχο <7% για τους περισσότερους ασθενείς) σχετίζεται με μικρότερη επίπτωση των αγγειακών επιπλοκών. Μάλιστα, όσο πιο αυστηρός είναι ο γλυκαιμικός έλεγχος, τόσο μειώνεται ο κίνδυνος εμφάνισης μικροαγγειακών επιπλοκών.<sup>2</sup>

Ελισάφ Μωυσής, MD, FACA, FRSH  
Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, 451 10 Ιωάννινα  
Τηλ: 26510-075 09, Fax: 26510-075 16  
e-mail: egepi@cc.uoi.gr

Elisaf Moses, MD, FACA, FRSH  
Department of Internal Medicine, Medical School,  
University of Ioannina, GR-451 10 Ioannina, Greece  
Tel: (+30) 26510-075 09, Fax: (+30) 26510-075 16  
e-mail: egepi@cc.uoi.gr

Το πρώτο βήμα στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ2 είναι αναμφίβολα η υιοθέτηση υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και συγκεκριμένα, η απώλεια βάρους, η τακτική άσκηση και η ισορροπημένη διατροφή. Ωστόσο, η έναρξη αντιδιαβητικής αγωγής κρίνεται απαραίτητη για την επίτευξη του γλυκαιμικού ελέγχου.<sup>3</sup> Δύο τρόποι υπάρχουν για να μειωθεί η γλυκόζη, η αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης και η αύξηση της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στη δράση της. Αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης μπορεί να επιτευχθεί είτε με εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης είτε με χορήγηση φαρμάκων που αυξάνουν την ενδογενή έκκρισή της από το πάγκρεας. Παραδείγματα τέτοιων φαρμάκων είναι οι σουλφονουλιδίες και τα νεότερα ανάλογα του γλυκαγονοειδούς πεπτιδίου 1 (Glucagon-like Peptide-1 Analogues, GLP-analogues) και οι αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, DPP-4 inhibitors) που στοχεύουν στο μονοπάτι της ινκρετίνης.<sup>4</sup> Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν κυρίως η μετφορμίνη και η πιογλιταζόνη που με διαφορετικούς μηχανισμούς μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>5,6</sup> Κάθε επιλογή συνοδεύεται από πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, ενώ ο συνδυασμός τους είναι σχεδόν πάντα αναπόφευκτος, ιδιαίτερα καθώς εξελίσσεται η νόσος.

Μια νέα κατηγορία φαρμάκων, αυτή των αναστολέων του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (Sodium-glucose transporter 2, SGLT2), έχει αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια.<sup>1</sup> Η δράση αυτών των φαρμάκων είναι διαφορετική, καθώς είναι ανεξάρτητη από την έκκριση ινσουλίνης και δεν επηρεάζει την ευαισθησία των περιφερικών ιστών σε αυτή.<sup>7</sup> Πράγματι, η κύρια δράση αυτών των φαρμάκων είναι η επαγωγή γλυκοζουρίας μέσω αναστολής της επαναρρόφησης γλυκόζης από τα νεφρικά σωληνάκια.<sup>7</sup> Ο πρώτος εκπρόσωπος της κατηγορίας, η dapagliflozin, έχει ήδη κυκλοφορήσει και στην ελληνική αγορά, ενώ πλήθος και άλλων SGLT2 αναστολέων βρίσκονται σε διάφορες φάσεις κλινικών μελετών και η κυκλοφορία τους αναμένεται τα επόμενα χρόνια.

## 2. SGLT2 και μηχανισμός δράσης

Κατά τη σπειραματική διήθηση του πλάσματος στους νεφρούς, όλη η ποσότητα της γλυκόζης που περιέχεται στο αίμα διηθείται. Στη συνέχεια, το μεγαλύτερο μέρος αυτής επαναρροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια με αποτέλεσμα μόνο το 1% να απεκκρίνεται στα ούρα.<sup>8</sup> Η επαναρρόφηση της γλυκόζης στα νεφρικά σωληνάκια γίνεται ενεργά μέσω των συμμετα-

φορέων νατρίου-γλυκόζης (SGLT), μέλη μιας μεγάλης οικογένειας συμμεταφορέων.<sup>9</sup> Οι κυριότερες ισομορφές των SGLT είναι οι SGLT1 και οι SGLT2. Η πρώτη ισομορφή εντοπίζεται κυρίως στο επιθήλιο του λεπτού εντέρου (όπου απορροφά τη γλυκόζη και τη γαλακτόζη της τροφής) και στο S3 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου.<sup>10</sup> Οι SGLT2 εντοπίζονται αποκλειστικά στα επιθηλιακά κύτταρα των τμημάτων S1 και S2 του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και είναι υπεύθυνοι για την επαναρρόφηση πλέον του 90% της γλυκόζης που έχει διηθηθεί, με το υπόλοιπο ποσοστό (περίπου 9%) να επαναρροφάται από τους SGLT1.<sup>10</sup>

Μια φυσική ουσία, η phlorizin, έχει την ιδιότητα να αναστέλλει τόσο τους SGLT1 όσο και τους SGLT2.<sup>11,12</sup> Απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1835 από τον φλοιό της μηλιάς,<sup>11,12</sup> ενώ η χρήση της έχει ως συνέπεια την εμφάνιση σοβαρής διάρροιας και αφυδάτωσης<sup>13</sup> κυρίως λόγω της αναστολής της απορρόφησης γλυκόζης και γαλακτόζης από το έντερο που προκαλεί η αναστολή των SGLT1.<sup>12</sup> Φαίνεται λοιπόν ότι θεραπευτική αξία θα είχε μόνο η εκλεκτική αναστολή των SGLT2. Πράγματι, η χρήση μικρών μοριακών αναστολέων με εκλεκτική δράση στους SGLT2 συνοδεύεται από αύξηση της γλυκοζουρίας και μείωση της υπεργλυκαιμίας στον ΣΔ2.<sup>14-17</sup> Επιπρόσθετα, σε αντίθεση με τον μηχανισμό δράσης πολλών αντιδιαβητικών φαρμάκων, η αναστολή των SGLT2 έχει το πλεονέκτημα της υπογλυκαιμικής δράσης ανεξάρτητα από την έκκριση ινσουλίνης.<sup>18</sup> Ακόμη, η παρατηρούμενη νεφρική απέκκριση γλυκόζης ισοδυναμεί με απώλεια θερμίδων, κάτι που μεταφράζεται σε απώλεια βάρους για τον ασθενή με ΣΔ2, ενώ προκαλείται έως έναν βαθμό και ωσμωτική διούρηση με αποτέλεσμα την ήπια μείωση της αρτηριακής πίεσης.<sup>19</sup> Στη συνέχεια, θα εξεταστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια διαφόρων SGLT2 αναστολέων που βρίσκονται στο στάδιο των κλινικών δοκιμών.

## 3. Ertugliflozin

Η ertugliflozin είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των SGLT2 που βρίσκεται στη φάση III των κλινικών δοκιμών. Όταν χορηγήθηκαν 25 mg ertugliflozin σε υγιείς ενήλικες, διαπιστώθηκε ταχεία απορρόφηση του φαρμάκου από το γαστρεντερικό σύστημα (μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος σε περίπου 1 ώρα). Επίσης, ο χρόνος ημιζωής υπολογίστηκε σε περίπου 17 ώρες, ενώ ο μεταβολισμός του φαρμάκου γίνεται κυρίως μέσω σύνδεσης με γλυκουρονίδια.<sup>20</sup> 328 ασθενείς με ΣΔ2 υπό αγωγή με μετφορμίνη τυχαιοποιήθηκαν να λά-

βουν ertugliflozin (1, 5, 10, 25 mg ημερησίως), σιταγλιπτίνη (100 mg ημερησίως) ή εικονικό φάρμακο. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, η HbA<sub>1c</sub> μειώθηκε κατά 0,45–0,72% στην ομάδα της ertugliflozin και κατά 0,76% στην ομάδα της σιταγλιπτίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.<sup>21</sup> Επιπρόσθετα, η γλυκόζη νηστείας του πλάσματος μειώθηκε κατά 21–34,2 mg/dL στην ομάδα της ertugliflozin, ενώ παρατηρήθηκαν και μείωση του σωματικού βάρους κατά 1,15–2,15% και της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) κατά 3,4–4 mmHg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Παράλληλα, η ertugliflozin έγινε καλά ανεκτή και η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια και στις τρεις ομάδες.<sup>21</sup>

Η αντιυπερτασική δράση της ertugliflozin επιβεβαιώθηκε και με την 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης σε 194 ασθενείς με ΣΔ2. Η χορήγηση ertugliflozin (1, 5, 25 mg ημερησίως) μείωσε τη μέση ΣΑΠ του 24ώρου κατά 3–4 mmHg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ενώ η μείωση που παρατηρήθηκε με τη χορήγηση υδροχλωροθειαζιδης (12,5 mg ημερησίως) ήταν 3,2 mmHg.<sup>22</sup> Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ertugliflozin σε διαφόρους πληθυσμούς εξετάζονται σε πλήθος κλινικών μελετών που βρίσκονται σε εξέλιξη. Για παράδειγμα, ελέγχονται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (NCT02115347), σε υγιείς υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς (NCT01018823), σε διαβητικούς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου τρία (NCT01986855), σε συγχορήγηση με σιταγλιπτίνη (NCT02099110) ή σε σύγκριση με γλιμεπιριδη (NCT01999218), ενώ ενδιαφέρον έχει και ο έλεγχος των καρδιαγγειακών εκβάσεων σε διαβητικούς ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ύστερα από θεραπεία με ertugliflozin (NCT01986881).

#### 4. Canagliflozin

Η canagliflozin, ένας από του στόματος χορηγούμενος αναστολέας SGLT2, απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό και έχει χρόνο ημιζωής 15–16 ώρες, καθιστώντας δυνατή τη χορήγηση ενός δισκίου ημερησίως.<sup>23</sup> Σε μια μελέτη φάσης Ιβ, 29 ασθενείς με ανεπαρκώς ρυθμιζόμενο ΣΔ2 υπό ινσουλίνη και ένα από του στόματος αντιδιαβητικό φάρμακο τυχαιοποιήθηκαν σε canagliflozin 100 mg ημερησίως, canagliflozin 300 mg δύο φορές ημερησίως και εικονικό φάρμακο. Μετά από 28 ημέρες θεραπείας, η HbA<sub>1c</sub> μειώθηκε κατά 0,73%, 0,92% και 0,19%, αντίστοιχα.<sup>24</sup> Οι αντίστοιχες μεταβολές του σωματικού βάρους ήταν –0,73 χι-

λιόγραμμα (kg), –1,19 kg και +0,03 kg.<sup>24</sup> Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε ελάττωση στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 10,7 mmHg και 4,5 mmHg σε σύγκριση με μείωση κατά 2,1 mmHg και 0,9 mmHg, αντίστοιχα, στην ομάδα ελέγχου.<sup>24</sup>

Σε μια πρόσφατη πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης ΙΙ, 451 άτομα με ΣΔ2 που δεν ρυθμιζόνταν επαρκώς με μονοθεραπεία με μετφορμίνη, τυχαιοποιήθηκαν σε canagliflozin 50, 100, 200 ή 300 mg, μία φορά ημερησίως, 300 mg δύο φορές ημερησίως, σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως και εικονικό φάρμακο.<sup>25</sup> Στις 12 εβδομάδες θεραπείας παρατηρήθηκε ελάττωση της HbA<sub>1c</sub> κατά 0,79%, 0,76%, 0,70%, 0,92% και 0,95% στις αντίστοιχες ομάδες της canagliflozin, έναντι 0,74% στην ομάδα της σιταγλιπτίνης και 0,22% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.<sup>25</sup> Η γλυκόζη νηστείας μειώθηκε κατά 16–27 mg/dL και το σωματικό βάρος κατά 2,3–3,4% στις ομάδες που έλαβαν canagliflozin.<sup>25</sup>

Σε μια ανάλυση 4 κλινικών μελετών στις οποίες συμμετείχαν συνολικά πάνω από 500 ασθενείς, η χορήγηση της canagliflozin συσχετίστηκε με μείωση των επιπέδων HbA<sub>1c</sub> κατά 0,45–0,92%, της γλυκόζης νηστείας κατά 16,2–42,4% καθώς και με απώλεια βάρους που κυμαινόταν 0,7–3,5 kg.<sup>26</sup> Παρόμοια, σε μια άλλη ανάλυση η χορήγηση canagliflozin μείωσε την HbA<sub>1c</sub> κατά 0,5–1,1%, οδήγησε σε απώλεια βάρους, συσχετίστηκε με χαμηλή συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας και φάνηκε ότι έχει συμπληρωματική δράση στη θεραπεία με τα άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα. Ακόμη, η χορήγηση του φαρμάκου ήταν αποτελεσματική σε οποιοδήποτε στάδιο του ΣΔ2 και ασφαλής σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.<sup>27</sup>

Σε μια κλινική μελέτη φάσης ΙΙΙ, η χορήγηση canagliflozin 100 mg και 300 mg μία φορά την ημέρα και για 26 εβδομάδες μείωσε σημαντικά την HbA<sub>1c</sub> (0,77% και 1,03%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο) σε ασθενείς με ΣΔ2 οι οποίοι δεν ρυθμιζόνταν επαρκώς με δίαιτα και άσκηση.<sup>28</sup> Παρόμοια αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκε και όταν η canagliflozin (100 mg και 300 mg ημερησίως) προστέθηκε στον συνδυασμό μετφορμίνης και μιας σουλφονουλουρίας, με την HbA<sub>1c</sub> να μειώνεται κατά 0,85–1,06% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.<sup>29,30</sup>

Μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα φάνηκε να έχει η προσθήκη canagliflozin (300 mg ημερησίως) σε σχέση με την προσθήκη σιταγλιπτίνης (100 mg ημερησίως) στον συνδυασμό μετφορμίνης και σουλφονουλουρίας, καθώς η HbA<sub>1c</sub> μειώθηκε κατά 1,03% και 0,66%, αντί-

στοιχα.<sup>31,32</sup> Επιπρόσθετα, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν  $HbA_{1c} < 7\%$  ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα της canagliflozin σε σύγκριση με την ομάδα της σιταγλιπτίνης (47,6% έναντι 35,3%).<sup>31,32</sup> Η χορήγηση canagliflozin 100 mg και 300 mg ημερησίως σε ασθενείς υπό θεραπεία με μετφορμίνη και πιογλιταζόνη οδήγησε σε σημαντική μείωση της  $HbA_{1c}$  κατά 0,89% και 1,03%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ενώ υψηλότερο ήταν και το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν τον στόχο για την  $HbA_{1c}$  (<7%) μετά από 26 εβδομάδες θεραπείας (46,9% και 64,3%, αντίστοιχα, έναντι 32,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.<sup>33</sup> Παρόμοια αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκε και σε υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου διαβητικούς ασθενείς υπό αγωγή με ινσουλίνη ( $\geq 30$  IU ημερησίως) +/- άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, με την  $HbA_{1c}$  να μειώνεται κατά 0,63% και 0,72% μετά την προσθήκη canagliflozin (100 mg ή 300 mg ημερησίως, αντίστοιχα).<sup>34</sup>

#### 4.1. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε μια κλινική μελέτη, το 8% των ασθενών ανέφεραν παροδικά ορθοστατικά συμπτώματα και σε 2 από αυτούς παρουσιάστηκε παροδική ορθοστατική υπόταση, ενώ 9 ασθενείς στην ομάδα της canagliflozin και 3 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανέφεραν ήπια έως μέτρια υπογλυκαιμικά επεισόδια.<sup>24</sup> Αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων (3–8%) και του ουροποιητικού συστήματος (3–9%) παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν διάφορες δόσεις canagliflozin σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ή σιταγλιπτίνη.<sup>25</sup> Μια άλλη ανεπιθύμητη δράση της canagliflozin ήταν η αύξηση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) χοληστερόλης αλλά και της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL) χοληστερόλης.<sup>35</sup> Εξαιτίας των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών, η σωστή επιλογή των ασθενών που θα λάβουν θεραπεία με canagliflozin και η στενή παρακολούθησή τους θεωρείται απαραίτητη.<sup>27</sup>

Συμπερασματικά, η χορήγηση της canagliflozin ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς με  $\Sigma\Delta 2$ <sup>36</sup> ως μονοθεραπεία, όταν η διαίτα και η άσκηση δεν επαρκούν για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου ή σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη μετφορμίνη ή σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης.<sup>36</sup> Η χορήγηση της canagliflozin αντενδείκνυται ή πρέπει να διακόπτεται σε άτομα με  $eGFR < 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>36–38</sup>

## 5. Empagliflozin

Σε μια μελέτη με 547 ασθενείς από την Ιαπωνία, η χορήγηση 10 mg και 25 mg empagliflozin ημερησίως μείωσε την  $HbA_{1c}$  κατά 0,67% και 0,86%, τη γλυκόζη νηστείας του πλάσματος κατά 24,7 mg/dL και 31,3 mg/dL και το σωματικό βάρος κατά 3,1 kg και 3,1 kg, αντίστοιχα, μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας. Μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκε και στα δύο δοσολογικά σχήματα, ενώ επιβεβαιωμένα επεισόδια υπογλυκαιμίας που χρειάστηκαν τη συνδρομή άλλου ατόμου παρατηρήθηκαν σε έναν ασθενή από κάθε ομάδα.<sup>39</sup> Όταν η empagliflozin χορηγήθηκε σε 463 ασθενείς με  $\Sigma\Delta 2$  υπό αγωγή με μετφορμίνη και για διάρκεια 72 εβδομάδων, η μείωση της  $HbA_{1c}$  ήταν 0,6% και 0,7% (για τη δοσολογία των 10 mg και 25 mg ημερησίως, αντίστοιχα).<sup>40</sup> Παράλληλα, η μείωση του σωματικού βάρους και της αρτηριακής πίεσης διατηρήθηκαν για όλο το διάστημα της μελέτης, ενώ επιβεβαιωμένα επεισόδια υπογλυκαιμίας εμφανίστηκαν στο 4% των ασθενών που έλαβαν empagliflozin (3,4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου).<sup>40</sup> Η χορήγηση της empagliflozin συσχετίστηκε με χαμηλή συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, με κυριότερες την πολυουρία και τις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και των γεννητικών οργάνων.<sup>41</sup>

Σε μια μετα-ανάλυση 10 κλινικών μελετών με συνολικό αριθμό 6203 ασθενών, η χορήγηση empagliflozin μείωσε την  $HbA_{1c}$  κατά 0,62% (10 mg ημερησίως) και κατά 0,66% (25 mg ημερησίως, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο).<sup>42</sup> Μάλιστα, η αποτελεσματικότητα της χορήγησης empagliflozin 25 mg ημερησίως ήταν παρόμοια με αυτή της μετφορμίνης και της σιταγλιπτίνης. Η μέση μείωση του σωματικού βάρους μετά τη χορήγηση empagliflozin ήταν 1,84 kg και παρατηρήθηκε ευνοϊκή επίδραση στην αρτηριακή πίεση. Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοιος με το εικονικό φάρμακο, ενώ τριπλάσιος ήταν ο κίνδυνος εμφάνισης λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων.<sup>42</sup>

Μια μελέτη επίπτωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη χορήγηση empagliflozin έχει ολοκληρωθεί και τα αποτελέσματα αναμένεται να ανακοινωθούν σύντομα. Σε αυτή τυχαιοποιήθηκαν 7034 υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο ( $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ ) υπό αγωγή με διάφορα αντιδιαβητικά φάρμακα ή χωρίς αγωγή και αναμένεται να αξιολογήσει την καρδιαγγειακή ασφάλεια της empagliflozin και πιθανώς την καρδιοπροστατευτική της δράση (εάν υπάρχει).<sup>43</sup>

## 6. Ipragliflozin

Η ipragliflozin είναι ένας ακόμη SGLT2 αναστολέας με ταχεία απορρόφηση από το γαστρεντερικό και χρόνο ημίσειας ζωής 12 ώρες.<sup>44</sup> Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη διάρκειας τεσσάρων εβδομάδων, η αποτελεσματικότητα της ipragliflozin (50, 100, 200 και 300 mg ημερησίως) αξιολογήθηκε σε 61 ασθενείς με ΣΔ.<sup>45</sup> Στο τέλος της μελέτης, η μέση μείωση της HbA<sub>1c</sub> που επιτεύχθηκε με τις διάφορες δόσεις της ipragliflozin ήταν 0,61–0,84%, έναντι 0,10% με το εικονικό φάρμακο.<sup>45</sup> Η γλυκόζη νηστείας μειώθηκε κατά 48,6–70,2 mg/dL στις ομάδες της ipragliflozin (έναντι 10,45 mg/dL στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου) και το σωματικό βάρος κατά 3–3,8 kg (έναντι αύξησης κατά 1,6 kg στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου).<sup>45</sup> Από τους 48 ασθενείς που έλαβαν ipragliflozin, οι 2 εμφάνισαν λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος και έλαβαν αντιβιοτική αγωγή.<sup>45</sup> Αποτελεσματική αποδείχθηκε και η χορήγηση ipragliflozin σε διαβητικούς ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια χωρίς αγωγή ή υπό αγωγή με α-γλυκοσιδάση, πιογλιταζόνη ή σουλφονυλουρία, ενώ η αποτελεσματικότητά της δεν ήταν κλινικά σημαντική σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.<sup>46</sup>

## 7. Remogliflozin

Η remogliflozin etabonate είναι το προφάρμακο της remogliflozin και στην πρώτη δοκιμή χορήγησής της σε ανθρώπους, αξιολογήθηκε η ασφάλεια, η φαρμακοκινητική, η φαρμακοδυναμική και η ανοχή διαφόρων δόσεων remogliflozin.<sup>47</sup> Η remogliflozin έγινε καλά ανεκτή, δεν συσχετίστηκε με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και συσχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενη τάση μείωσης της HbA<sub>1c</sub>.<sup>47</sup> Μάλιστα, φαίνεται ότι η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική αυτού του φαρμάκου δεν επηρεάζεται σε ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και επομένως δεν απαιτείται προσαρμογή της χορηγούμενης δόσολογίας.<sup>48</sup>

## 8. Sotagliflozin (LX4211)

Η Sotagliflozin (LX4211) διαφέρει από τους άλλους αναστολείς SGLT στο ότι είναι διπλός αναστολέας των SGLT1 και SGLT2.<sup>49</sup> Η αναστολή του SGLT1 αποφεύγεται σκόπιμα εξαιτίας των συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό σύστημα (π.χ. ναυτία, έμετος, κοιλιακός πόνος, δυσκοιλιότητα και διάρροια) που σχετίζονται με την αναστολή του SGLT1 στο λεπτό έντερο.<sup>49</sup> Ωστόσο, σε κλινικές μελέτες φάσης I και II χορήγη-

σης της sotagliflozin σε υγιή άτομα και ασθενείς με ΣΔ2, η μερική αναστολή του SGLT1 δεν οδήγησε σε περισσότερα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.<sup>49,50</sup> Ένα πιθανό πλεονέκτημα της διπλής αναστολής SGLT1/SGLT2 είναι η περαιτέρω ελάττωση της γλυκόζης πέρα από αυτή που επιτυγχάνεται με την αναστολή επαναρρόφησης γλυκόζης από τους νεφρούς. Η επιπρόσθετη μείωση της απορρόφησης γλυκόζης από το λεπτό έντερο και η επακόλουθη αυξημένη έκκριση του GLP-1 οδηγούν σε ακόμη μεγαλύτερη μείωση της γλυκόζης.<sup>49</sup> Ακόμη και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και eGFR<45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, η χορήγηση της sotagliflozin μείωσε τα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης παρά τη μειωμένη γλυκοζουρία που παρατηρήθηκε.<sup>51</sup>

## 9. Tofogliflozin

Η tofogliflozin είναι ο πιο ισχυρός εκλεκτικός αναστολέας του SGLT2 και απεκκρίνεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού (76%) και λιγότερο μέσω των κοπράνων (20%).<sup>52</sup> Η χορήγηση της tofogliflozin ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με ΣΔ2 μείωσε την HbA<sub>1c</sub> από 0,79% έως 1,01% (για τις διάφορες δόσεις), ενώ παρατηρήθηκε και μείωση του σωματικού βάρους, της γλυκόζης νηστείας και των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης.<sup>53</sup> Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες έως μέτριες και η επίπτωση υπογλυκαιμικών επεισοδίων ήταν χαμηλή.<sup>53</sup> Καλώς ανεκτή και αποτελεσματική φάνηκε η χορήγηση της tofogliflozin για 52 εβδομάδες τόσο ως μονοθεραπεία, όσο και σε συνδυασμό με άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά, με τη μείωση της HbA<sub>1c</sub> να είναι 0,67% στο σκέλος της μονοθεραπείας και 0,71–0,93% (ανάλογα με τη συγχρηγούμενη αγωγή) στο σκέλος του συνδυασμού.<sup>54</sup> Η tofogliflozin έχει ήδη κυκλοφορήσει στην Ιαπωνία (δοσολογία 20 mg κάθε πρωί) για χορήγηση ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα και μελέτη φάσεως 4 για τη συγχρηγήσή της με ινσουλίνη βρίσκεται σε εξέλιξη.<sup>55,56</sup>

Άλλοι αναστολείς SGLT2 όπως η luseogliflozin, ο BI44847, ο ISIS 388626 και ο GSK-1614235 βρίσκονται σε διάφορα στάδια ανάπτυξης.<sup>57</sup>

## 10. Κίνδυνος κετοξέωσης

Σε μια πολύ πρόσφατη ανακοίνωσή του (15/05/2015), ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (FDA), επισημαίνει τον

κίνδυνο εμφάνισης κετοξέωσης σε ασθενείς με ΣΔ2 που λαμβάνουν κάποιοι SGLT2 αναστολέα. Σε διάστημα 15 μηνών (03/2013 έως 06/2014), καταγράφηκαν 20 περιπτώσεις οξέωσης (διαβητική κετοξέωση, κετοξέωση ή κέτωση) σε ασθενείς που λάμβαναν κάποιοι SGLT2 αναστολέα (dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin), ενώ η αναφορά παρόμοιων περιπτώσεων συνεχίζεται μέχρι σήμερα. Σε όλες τις καταγεγραμμένες περιπτώσεις, οι ασθενείς επισκέφθηκαν επειγόντως κάποιο νοσοκομείο ή/και νοσηλεύθηκαν για την αντιμετώπιση της οξέωσης. Ο οργανισμός προειδοποιεί όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν κάποιοι SGLT2 αναστολέα να αναζητήσουν άμεσα ιατρική βοήθεια σε περίπτωση που εμφανίσουν συμπτώματα κετοξέωσης, όπως αναπνευστική δυσχέρεια, ναυτία, εμέτους, κοιλιακό άλγος, σύγχυση, ασυνήθιστη κόπωση ή υπνηλία. Για την αντιμετώπιση τέτοιων περιστατικών, ο FDA συστήνει τη λήψη μέτρων για τη διόρθωση της οξέωσης, τη διακοπή της λήψης των SGLT2 αναστολέων και τη στενή παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης.

Παράγοντες που πιθανώς ευθύνονται για την εμφάνιση της κετοξέωσης είναι κάποια νεοεμφανιζόμενη σοβαρή νόσος, η μειωμένη πρόσληψη τροφής ή υγρών και η χορήγηση μειωμένης δόσης ινσουλίνης. Η καταγραφή ανάλογων περιστατικών συνεχίζεται και το ενδεχόμενο αλλαγής των οδηγιών συνταγογράφησης των φαρμάκων αυτής της κατηγορίας εξετάζεται από τον FDA.<sup>58</sup>

## 11. Συμπεράσματα

Μετά τη διαλεύκανση του ρόλου των SGLT2 στην ομοιοστασία της γλυκόζης, η αναστολή τους έγινε ελκυστικός θεραπευτικός στόχος. Πληθώρα αναστολέων των SGLT2 έχουν αναπτυχθεί, με ορισμένους να έχουν κυκλοφορήσει ήδη σε κάποιες χώρες, ενώ άλλοι βρίσκονται σε διάφορα στάδια κλινικών μελετών. Η αποτελεσματικότητά τους φαίνεται ότι διατηρείται μακροχρόνια, ενώ μπορούν να χορηγηθούν και ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα. Όσον αφορά στην ασφάλειά τους, περισσότερο προβληματίζει η αυξημένη εμφάνιση λοιμώξεων του ουροποιογεννητικού συστήματος. Προσοχή απαιτείται και σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Τέλος, η ασφάλεια των SGLT2 αναστολέων σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο μένει να αποδειχθεί μετά την ολοκλήρωση ειδικών μελετών που βρίσκονται σε εξέλιξη.

## Βιβλιογραφία

1. Cornell S. Continual evolution of type 2 diabetes: an update on pathophysiology and emerging treatment options. *Ther Clin Risk Manag* 2015, 11:621–632
2. 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, 352:837–853
3. American Diabetes Association. (7) Approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care* 2015, 38(Suppl):41–48
4. Amori RE et al. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007, 298:194–206
5. Cariou B et al. Thiazolidinediones and PPARgamma agonists: time for a reassessment. *Trends Endocrinol Metab* 2012, 23:205–215
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998, 352:854–865
7. Whalen K et al. The Role of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Clin Ther* 2015 (Epub ahead of print)
8. Hummel CS et al. Glucose transport by human renal Na<sup>+</sup>/D-glucose co-transporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011, 300:14–21
9. Wright EM et al. The sodium/glucose co-transport family SLC5. *Pflugers Arch* 2004, 447:510–518
10. Wright EM. Renal Na(+)-glucose co-transporters *Am J Physiol Renal Physiol* 2001, 280:10–18
11. Ehrenkranz JR et al. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005, 21:31–38
12. Najafian M et al. Phloridzin reduces blood glucose levels and improves lipids metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Biol Rep* 2012, 39:5299–5306
13. Whaley JM et al. Targeting the kidney and glucose excretion with dapagliflozin: preclinical and clinical evidence for SGLT2 inhibition as a new option for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012, 5:135–148
14. Zhang X et al. Heteroaryl-O-glucosides as novel sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. Part 1. *Bioorg Med Chem Lett* 2005, 15:5202–5206
15. Zhang X et al. Indole-glucosides as novel sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. Part 2. *Bioorg Med Chem Lett* 2006, 16:1696–1701
16. Boldys A et al. Inhibitors of type 2 sodium glucose co-transporters--a new strategy for diabetes treatment. *Pharmacol Rep* 2009, 61:778–784
17. Tsujihara K et al. Na(+)-glucose co-transporter (SGLT) inhibitors as antidiabetic agents. 4. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives substituted on the B ring. *J Med Chem* 1999, 42:5311–5324
18. Patel AK et al. Turning glucosuria into a therapy: Efficacy and safety with SGLT2 inhibitors. *Curr Diab Rep* 2010, 10:101–107
19. Abdul-Ghani MA et al. Inhibition of renal glucose re-absorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2008, 14:782–790

20. Miao Z et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of the antidiabetic agent ertugliflozin (PF-04971729) in healthy male subjects. *Drug Metab Dispos* 2013, 41:445–456
21. Amin NB et al. Dose-ranging efficacy and safety study of ertugliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes on a background of metformin. *Diabetes Obes Metab* 2015, 17:591–598
22. Amin NB et al. Blood pressure lowering effect of the sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitor, ertugliflozin, assessed via ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Obes Metab* 2015 (Epub ahead of print)
23. Devineni D et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily multiple-doses of canagliflozin, a selective inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, in healthy participants. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015, 53:438–446
24. Devineni D et al. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. *Diabetes Obes Metab* 2012, 14:539–545
25. Rosenstock J et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012, 35:1232–1238
26. Nisly SA et al. Canagliflozin, a new sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in the treatment of diabetes. *Am J Health Syst Pharm* 2013, 70:311–319
27. Babu A. Canagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today* 2013, 49:363–376
28. Stenlof K et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. *Curr Med Res Opin* 2014, 30:163–175
29. Wilding J et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract* 2013, 67:1267–1282
30. Wilding J et al. Efficacy and safety of canagliflozin by baseline HbA<sub>1c</sub> and known duration of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat* 2015, 29:438–444
31. Scherthaner G et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycaemic control with metformin plus sulphonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013, 36:2508–2515
32. Forst T et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab* 2014, 16:467–477
33. Neal B et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015, 38:403–411
34. Polidori D et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves model-based indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2014, 57:891–901
35. Bode B et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55–80 years with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015, 17:294–303
36. Cada DJ et al. Canagliflozin. *Hosp Pharm* 2013, 48:855–867
37. Khurana M et al. Canagliflozin use in patients with renal impairment-Utility of quantitative clinical pharmacology analyses in dose optimization. *J Clin Pharmacol* 2015, 55:647–656
38. Elkinson S et al. Canagliflozin: first global approval. *Drugs* 2013, 73:979–988
39. Kadowaki T et al. Efficacy and safety of empagliflozin monotherapy for 52 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Adv Ther* 2015, 32:306–318
40. Merker L et al. Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2015 (Epub ahead of print)
41. Rosenstock J et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2013, 15:1154–1160
42. Liakos A et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014, 16:984–993
43. Zinman B et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol* 2014, 13:102
44. Veltkamp SA et al. Effect of Ipragliflozin (ASP1941), a novel selective sodium-dependent glucose co-transporter 2 inhibitor, on urinary glucose excretion in healthy subjects. *Clin Drug Investig* 2011, 31:839–851
45. Schwartz SL et al. Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic profiles of ipragliflozin (ASP1941), a novel and selective inhibitor of sodium-dependent glucose co-transporter 2, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2011, 13:1219–1227
46. Kashiwagi A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the long-term ASP1941 safety evaluation in patients with type 2 diabetes with renal impairment (LANTERN) study. *Diabetes Obes Metab* 2015, 17:152–160
47. Kapur A et al. First human dose-escalation study with remogliflozin etabonate, a selective inhibitor of the sodium-glucose transporter 2 (SGLT2), in healthy subjects and in subjects with type 2 diabetes mellitus. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013, 14:26
48. O'Connor-Semmes R et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the SGLT2 Inhibitor Remogliflozin Etabonate in Subjects with Mild and Moderate Renal Impairment. *Drug Metab Dispos* 2015, 43:1077–1083
49. Zambrowicz B et al. Effects of LX4211, a dual sodium-dependent glucose co-transporters 1 and 2 inhibitor, on postprandial glucose, insulin, glucagon-like peptide 1, and peptide tyrosine tyrosine in a dose-timing study in healthy subjects. *Clin Ther* 2013, 35:1162–1173
50. Zambrowicz B et al. LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2012, 92:158–69
51. Zambrowicz B et al. LX4211 therapy reduces postprandial glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus and renal

- impairment despite low urinary glucose excretion. *Clin Ther* 2015, 37:71–82
52. Zell M et al. Metabolism and mass balance of SGLT2 inhibitor tofogliflozin following oral administration to humans. *Xenobiotica* 2014, 44:369–378
53. Kaku K et al. Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose co-transporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study. *Cardiovasc Diabetol* 2014, 13:65
54. Tanizawa Y et al. Long-term safety and efficacy of tofogliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2, as monotherapy or in combination with other oral antidiabetic agents in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: multicenter, open-label, randomized controlled trials. *Expert Opin Pharmacother* 2014, 15:749–766
55. Rosenwasser RF et al. Tofogliflozin: a highly selective SGLT2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today* 2014, 50:739–745
56. Poole RM et al. Tofogliflozin: first global approval. *Drugs* 2014, 74:939–944
57. Chao EC et al. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010, 9:551–959
58. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. Available in: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm446845.htm>

Ημερομηνία Υποβολής 02/06/2015  
Ημερομηνία Αποδοχής 18/06/2015