

# Diyabet Tedavisinde SGLT2 İnhibitörleri

Meltem CEYLAN ÜNLÜSOY \*, Sanem AKUÇ, Halil İbrahim İNCELİ

## *SGLT2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes*

### **SUMMARY**

*Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) has an important role in renal glucose reabsorption in kidneys.*

*Inhibition of SGLT2 is a new strategy for the treatment of diabetes mellitus by increasing glucose and energy loss through the urine in an insulin-independent manner. SGLT2 inhibitors have recently become available and represent a novel class of drugs for treatment of type 2 diabetes. In this study, it can be found some information about glucose homeostasis, role of kidneys in glucose homeostasis, renal gluconeogenesis, renal glucose uptake, SGLT system, the chemical structures, efficacy, potential clinical utility, structure-activity relationships and risks/benefits of SGLT2 inhibitors in the management of diabetes mellitus.*

**Key Words:** *Diabetes mellitus, SGLT2, Insulin, Glucose, Hyperglycemia, Gliflozine*

## *Diyabet Tedavisinde SGLT2 İnhibitörleri*

### **ÖZET**

*Sodyum-glukoz ortak taşıyıcı (ko-transporter) 2 (SGLT2) böbreklerde bulunan renal glukoz geri alımında önemli rol oynamaktadır. SGLT2 inhibisyonu, diabetes mellitus tedavisinde, insülden bağımsız bir mekanizma kullanılarak idrardan glukoz ve enerji kaybının gerçekleştiği yeni bir strateji olarak karşımıza çıkmaktadır. SGLT2 inhibitörleri yakın zamanda tedaviye girmiş olup tip 2 diyabet tedavisinde yeni bir sınıfı oluşturmaktadır. Bu çalışmada, glukoz homeostazi, böbreklerin glukoz homeostazındaki rolü, renal glikoneojenez, renal glukoz gerilimi, SGLT'ler, SGLT2 inhibitörlerinin yapısı, etkinliği, potansiyel klinik kullanımları, yapı-etki ilişkileri, yan etkileri ve avantajları hakkında bilgi verilmiştir.*

**Anahtar kelimeler:** *Diyabet, SGLT2, İnsülin, Glukoz, Hiperglisemi, Gliflozin.*

*Received: 02.10.2017*

*Revised: 20.11.2017*

*Accepted: 22.11.2017*

\* Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, 06100 Tandogan, Ankara

\*Corresponding Author:

Meltem CEYLAN ÜNLÜSOY

Phone: +90 312 2033079

Fax: +90 312 2131081

E-mail: munlusoy@pharmacy.ankara.edu.tr

## GİRİŞ

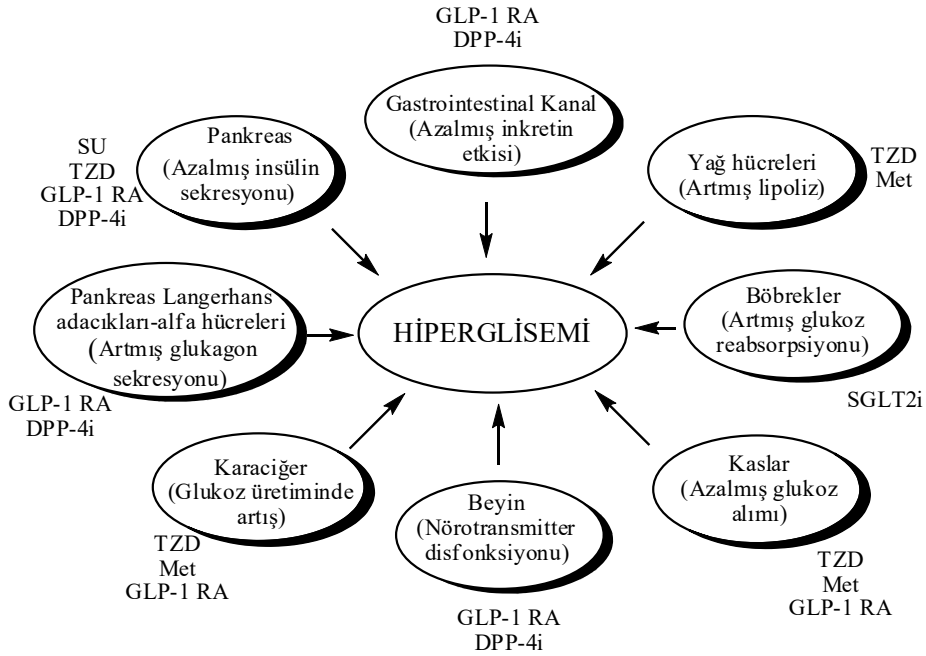
Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre diabetes mellitus (DM), vücudun ürettiği insülini etkin bir şekilde kullanamaması ya da pankreasın yeterli insülin üretememesi ile karakterize kronik bir hastalıktır (Karuranga et al., 2017a). Bu durum kan glukoz konsantrasyonunda artışa yani hiperglisemiye neden olmaktadır (Ceylan Ünlüsoy et al., 2013). Diyabet prevalansı son yıllarda hızla artmış ve günümüzde 425 milyon yetişkinin diyabet hastası olduğu bildirilmiştir. Dünyada her 11 insandan biri diyabetlidir. Tahminler, diyabet prevalansının 2045 yılına kadar 629 milyon kişiye ulaşabileceğini göstermektedir. Dünyada ilaç harcamalarının %12'si diyabet ilaçlarına ayrılmaktadır (Karuranga et al., 2017b).

Bu metabolik sendrom özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ile kan damarları gibi bazı organlarda uzun süreli hasara, fonksiyon bozukluklarına ve kaybına yol açmaktadır (Haerian et al., 2017). Diyabette meydana gelen komplikasyonlar mikrovasküler hastalık (küçük kan damarlarının hasarı nedeniyle oluşan komplikasyonlar) ve makrovasküler hastalık (arterlerlerdeki hasar nedeniyle oluşan komplikasyonlar) olarak iki grupta incelenmiştir. Mikrovasküler komplikasyonlar arasında retinopati, nefropati ve nöropati; makrovasküler komplikasyonlar arasında miyokard infarktüsü ve felç gibi kardiyovasküler hastalıkları bulunmaktadır (Beckman et al., 2002; He et al., 2004; Azam et al., 2015; Togliatto et al., 2015; Banerjee et al., 2017; Prabhu et al., 2017; Uyar Boztaş et

al., 2017).

Tip 1, Tip 2, gestasyonel diyabet ve diğer tipler adı altında çeşitli diyabet sınıfları mevcuttur. Bunlar içinde tip 2 DM (T2DM) toplam vakaların %90'ını oluşturmaktadır (Danaei et al., 2011). Tip 2 diyabette artmış kan glukoz seviyelerine eşlik eden göreceli insülin eksikliği mevcuttur. Hem genetik yatkınlık, hem de çevresel faktörler özellikle obezite ve hareketsiz yaşam tarzı, insülin direnci ile pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımında bozukluklarla sonuçlanmaktadır (Zappas et al., 2017).

T2DM patofizyolojisine eşlik eden 8 esas defekt; insülin sekresyonunda azalma, lipolizde artma, glukoz geriliminde artma, dokulara glukoz alımında azalma, nörotransmitter disfonksiyonu, hepatik glukoz üretiminde artış ve glukagon salınımında artma olarak özetlenmektedir (Şekil 1). Terapi seçeneklerinin bu patofizyolojik yolları hedef alması ve glicemik kontrolün ötesinde özellikle kardiyovasküler riskleri azaltmaya yönelik hasta odaklı yaklaşımı esas alması önerilmektedir (Thrasher, 2017). Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik bileşikler; İnsülin salgılatıcılar (sülfonilüreler, meglitinidler), biguanidler (metformin), insülin duyarlılığını artıranlar (tiyazolidindionlar (TZD) veya glitazonlar),  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörleri, glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) analogları, dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri, amilin antagonistleri, sodyum glukoz ortak taşıyıcı (ko-transporter) 2 inhibitörleri (SGLT2i) olarak sınıflandırılmaktadır (Lemke et al., 2017).



Şekil 1. Tip 2 Diabetes mellitus (T2DM) patofizyolojisi ve kullanılan ilaçlar (Thrasher, 2017).

(SU, sülfonilüre; TZD, tiyazolidindion; GLP-1 RA, glukagon benzeri peptid-1 reseptör analogu; DPP-4i, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü; Met, metformin; SGLT2i, Sodyum glukoz ortak taşıyıcı 2 inhibitörü)

Günümüzde kullanılan ilaçlar genellikle tek bir hedefi esas alarak etki göstermekte, bu bileşiklerle glicemik kontrol oldukça zayıf olup hastaların yaklaşık %53'ü istenilen seviyeye ulaşabilmektedir (Fioretto et al., 2015). Herhangi bir kontrendikasyon yoksa tedaviye bir biguanid ile başlanmaktadır. Metforminin tek kullanımı ile hastalık kontrol altına alınmazsa, başka bir antidiyabetik ilaç ya da insülin eklenerek farklı kombinasyonlar denenmektedir (Katzung ve Trevor, 2015). Sonuç olarak birçok hastanın çoklu ilaç tedavisine gereksinimi bulunmakta ve glicemik hedefi yakalayabilmek için bu alanda yeni ilaç geliştirme çalışmalarına hala ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derleme kapsamında son yıllarda geliştirilen yeni bir antidiyabetik bileşik grubu olan sodyum-glukoz ortak taşıyıcı 2 inhibitörleri (SGLT2i) incelenmiştir.

### **Böbrekler ve Glukoz Homeostazi**

Böbreklerin glukoz homeostazındaki rolü 1930'lu yıllarda tanımlanmıştır. Böbrek, glukoz homeostazında üç farklı mekanizma ile yer almaktadır. Bunlar; glukozun dolaşıma salınması, dolaşımdan glukozun enerjisi ihtiyacı için alımı, glomerüler filtrattan glukoz reabsorpsiyonu olarak karşımıza çıkmaktadır (Hasan et al., 2014).

Açlık esnasında dokulara glukoz alımı; dokuların gereksinimi, ortamdaki glukoz konsantrasyonunun kütle-eylem etkisi ve daha az etkili olmakla birlikte insülinin yanı sıra bazı karşı-düzenleyici hormonların (örn. Tiroid, büyüme hormonu, kateşolaminler ve kortizol) aktivitelerine bağlıdır. Bu durumda beyin, gastrointestinal (GI) kanal ve böbrek gibi bazı dokulara glukoz alınması için her zaman insüline ihtiyaç duyulmamaktadır. Bununla birlikte, yemek sonrası dokulara glukoz alımında insülin ve diğer hormonların etkisi oldukça fazla olmasına rağmen, dolaşım sistemine hepatik ve renal glukoz salınımındaki değişimler hala önemli bir rol oynamaktadır. Bazı organlardaki açlık ve tokluk esnasında glukoz kullanımı incelendiğinde, açlık esnasında insülin bağımsız olarak beyin %40-45, kaslar %12-20, karaciğer %10-15, GI kanal %5-10, böbrekler %5-10 ve deri gibi diğer dokuların %5-10 oranlarında glukoz kullandıkları, bu durumun tokluk esnasında insülin etkisi ile farklılaştığı (beyin ~%10, kaslar %30-35, karaciğer % 25-30, GI kanal %10-15, böbrekler %10-15 ve diğer dokuların %5-10) tespit edilmiştir (Gerich, 2010).

T2DM'li hastalarda, yemek sonrası dokuların glukoz alımı artmakta, dağılımı ve akibeti değişmektedir. Böbrekler tarafından glukoz alımı, diyabetli bireyler-

de diyabetik olmayan bireylere göre iki kat fazladır, kas içindeki glukoz alım miktarı ise önemli ölçüde değişmemektedir (Hasan et al., 2014).

### **Renal Glikoneojenez**

İnsanlarda yalnızca karaciğer ve böbrekler glukoz-6-fosfataz enzimi içerdiği için, dolaşıma glukoz salınımı sadece bu organlardan yapılmaktadır. Dolaşıma salınan glukozun yaklaşık yarısı karaciğerde depolanan glikojenin parçalanması (glikojenoliz) ile diğer yarısı da 'de novo' senteziyle yeni glukoz moleküllerinin üretilmesinden (glikoneojenez) oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda bir gecede dolaşıma salınan glukozun ortalama 1/4'ünün böbreklerden kaynaklandığı gösterilmiştir (Stumvoll et al., 1997).

14-16 saat süren gece boyu açlık boyunca plazma glukoz konsantrasyonu ortalama 5 mM seviyesinde sabit tutulmaktadır. 20-24 saat açlık sonunda bu değer ortalama 4-4,5 mM iken 72 saat açlık sonrasında bile 2,8 mM üzerinde kalabilmektedir (Gerich, 2000). 48 saat süren açlık sonrasında dolaşım sistemine salınan glukoz sadece glukoneojenezden sağlanmaktadır. Sonuç olarak açlık süresi uzadıkça böbreklerin glukoz salınımındaki rolü de artmakta ve glukoz salınımının devamı böbrek glukoneojenez mekanizmasındaki artışa dayanmaktadır (Landau et al., 1996).

### **Renal Glukoz Gerilimi**

Glomerüler filtrattan glukozun reabsorpsiyonu, proksimal kıvrık tüplerde sodyum-glukoz taşıyıcıları (SGLT1 ve SGLT2) vasıtasıyla olmaktadır (Hasan ve ark., 2014). Normal bir bireyde her gün 180 g glukoz böbrekler tarafından süzülmesine rağmen idrar ile yaklaşık 500 mg glukoz atılmaktadır. Sağlıklı bireylerde, glukozun hemen hemen hepsi dolaşıma geri emilmekte ve idrar esas olarak glukozdan arınmış olmaktadır. Glukoz, glomerüllerde S1 ve S2 segmentleri aracılığı ile proksimal tüpe geçip, daha sonra SGLT2 ve SGLT1 ile tübül lümenindeki glomerüler filtrattan tübül hücrelerine taşınmaktadır. Glukoz hücre içine alındığında, glukoz taşıyıcıları 1 ve 2 (GLUT1 ve GLUT2) bazolateral membrandan interstisyel sıvıya geçişine olanak tanımaktadır (Chin et al., 1993).

### **Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcılar (SGLT)**

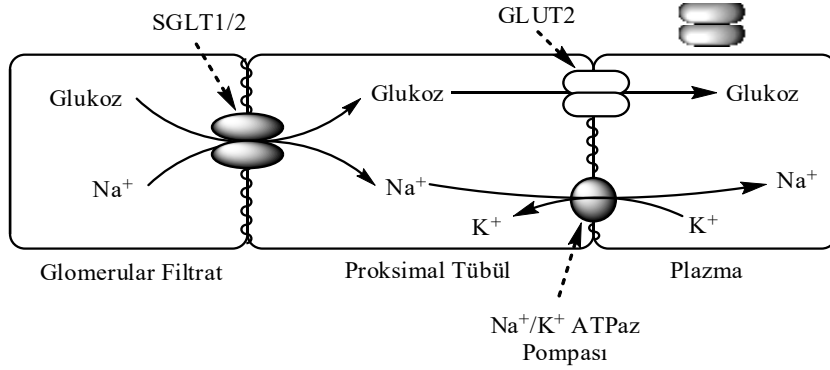
Vücutta dağılımı ve özellikleri açısından farklı SGLT tipleri bulunmaktadır (Tablo 1);

**Tablo 1:** SGLT türlerine ait genler taşıdıkları substratlar ve etkili olduğu dokular (Wright et al., 2007; Koepsell, 2017)

Ortak taşıyıcı	Gen	Substrat	Doku dağılımı
SGLT1	SLC5A1	Glukoz, Galaktoz	İnce bağırsak, trakea, böbrek, kalp, beyin, testis
SGLT2	SLC5A2	Glukoz	Böbrek, beyin, karaciğer, tiroid, kas, kalp
SGLT3	SLC5A4	Glukoz	İnce bağırsak, beyin, böbrek, kalp, iskelet kasları ve prostat
SGLT4	SLC5A9	Glukoz, Mannoza	Böbrek, karaciğer, beyin, akciğer, trakea, uterus, pankreas
SGLT5	SLC5A10	Bilinmiyor	Böbrek
SGLT6	SMIT2/ SLC5A11	Glukoz, myo-inositol	Beyin, böbrek, ince bağırsak
SMIT1	SLC5A3	Glukoz, myo-inositol	Beyin, kalp, böbrek, akciğer

Proksimal renal tübüldeki glukoz reabsorpsiyonunda SGLT2 ve GLUT2 önemli rol oynamaktadır (Şekil 2). Yüksek kapasiteli ama düşük afiniteli taşıyıcı olan SGLT2 proksimal tübülde renal glukoz reabsorpsiyonunun çoğunluğundan sorumlu olup, sodyum glukoz aktif transportunu 1:1 oranında gerçekleştirmektedir. Daha sonra glukoz, GLUT 2 aracılığı ile kan dolaşımı-

na reabsorbe edilmektedir. Geriye kalan glukoz distal proksimal tübülde yüksek afiniteli taşıyıcı olan SGLT1 ile (sodyum glukoz oranı 2:1) reabsorbe edilmekte ve dolaşıma GLUT1 aracılığı ile geri alınmaktadır. Böylece diyabetik olmayan bireylerde idrarda glukoz görülmemektedir.



**Şekil 2.** Glomerular filtrattan proksimal tübül epitel hücresi aracılığı ile glukozun reabsorpsiyon mekanizması (GLUT, Glukoz taşıyıcı; SGLT, sodyum glukoz ortak taşıyıcı (SGLT2 çoğunlukla S1 ve S3 segmentlerinde, SGLT1 ise S3 segmentinde yer almaktadır); ATPaz, Adenozin trifosfat) (Bakris et al., 2009; Wright et al., 2011; Wilding, 2014)

### SGLT2 İnhibitörleri

Fransız kimyacılar 1835 yılında elma ağacı kabuğundan filorizin (Şekil 3) isimli acı tadı olan bileşik izole etmişlerdir (İdris ve Donnelly, 2009). Filorizin, flavonoid sınıftan dihidroşalkon türevi ve filoretin bileşiğinin 2'-glukozidi olan bir bileşiktir (Blaschek, 2017). İlk başta ateş düşürücü ve enfeksiyöz hastalıklarda kullanılmasına karşın, keşfinden yıllar sonra glukozüri yaptığı görülmüştür (Rossetti et al., 1987). Daha sonra filorizin'in bu etkiyi renal glukoz transportunun inhibisyonu ile yaptığı anlaşılmıştır, ancak bileşiğin hem SGLT1 hem de SGLT2'yi aynı anda inhibe etmesi, bağırsaklarda beta-glukozidaz enzimi ile hidrolizi sonucu açığa çıkan filoretin bileşiğinin oral biyoyararlanımının düşük olması ve aynı zamanda filoretinin özellikle beyin gibi çeşitli dokulara glukoz alımından sorumlu glukoz taşıyıcılarını (GLUT) da inhibe etmesi gibi dezavantajları nedeniyle diyabet tedavisinde kullanımı mümkün olmamıştır. Gün-

müde diyabet, glukozüri görülmesi sebebiyle aynı zamanda böbreklerin yapısal hastalığı olarak da nitelendirilmektedir. Filorizin, diyabet tedavisinde yeni geliştirilen SGLT inhibitörü bileşiklerin öncüsü olmuştur (Ohtake et al., 2012; Vallianou et al., 2016; Blaschek, 2017).

SGLT1 inhibitörleri diyetdeki glukozun emilmesinden sorumlu olan bağırsak epitelindeki SGLT1'i inhibe etmektedir. Buradaki SGLT1 inhibisyonu ile glukoz ve galaktozun emilimi engellenmekte ve bu nedenle diyare görülmektedir (Wright, 1998).

### SGLT2 İnhibitörlerinin Yapı-Etki İlişkileri

Glukozidazlara karşı düşük metabolik stabilite göstermesi ve selektivitesi olmaması nedeniyle klinik kullanıma giremeyen filorizin yerine yaklaşık son 20 yılda birçok bileşik geliştirilmiş ve günümüzde 6 tanesi ilaç olarak kullanılmaktadır.

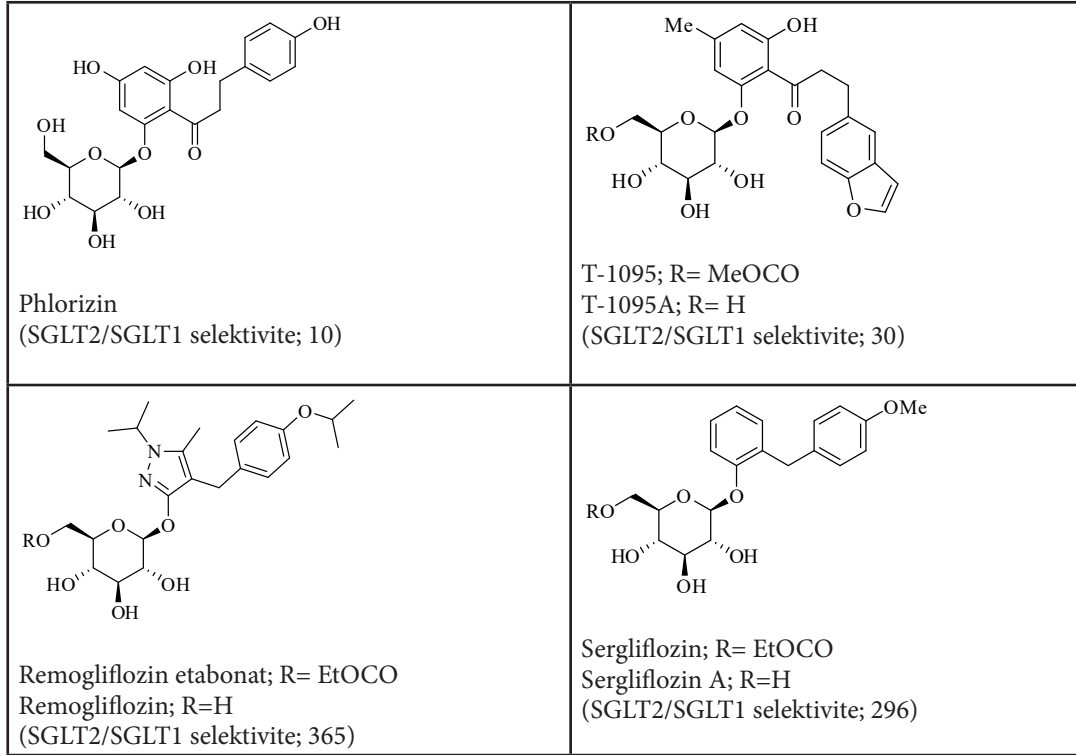
Bu bileşiklerin geliştirilmesi aşamasında, filorizin dihidroşalkon analoglarının uçtaki halkasına para-

konumunda lipofilik gruplar getirilmesi ile SGLT2 inhibitör aktivite ve dolayısı ile selektivitenin arttığı görülmüştür (Washburn, 2009).

Son yıllarda genel olarak O-glikozitler ve C-glikozitler olarak ikiye ayrılan yeni SGLT inhibitörleri geliştirilmiştir. Tanabe Seiyaku Co. tarafından geliştirilen T-1095A bileşiğinin (Şekil 3) *in vivo* çalışmalarda kaydedilen potent etkisinin yanı sıra daha selektif olması ve oral yoldan metil karbonat ön ilacı olarak hazırlanan T-1095 bileşiğinin prodrug olarak kullanımının mümkün olması bu grup üzerinde yeni araştırmalara yol açmıştır (Oku et al., 1999; Tsujihara et al., 1999).

Yeni geliştirilen birçok bileşik arasında Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. grubu tarafından elde edilen remogliflozin (Fujimori et al., 2008) ve sergliflozin

(Katsuno et al., 2007) bileşikleri (Şekil 3) dikkat çekici olmuştur (Meng et al., 2008). SGLT2 selektivite oranları filorizinde 10, T-1095A bileşiğinde 30, remogliflozinde 365 ve sergliflozinde 296 olarak gözlenmiştir (Washburn, 2009). Bu bileşiklerde, filorizin yapısındaki iki aril grubunu bağlayan 3 karbon zinciri yerine tek karbon bulunmaktadır. Sergliflozinin yapısında fenil grubu aynen kullanılırken remogliflozinin yapısına 4-benzil pirazolon yapısı getirilmiştir. Her iki bileşik oral yoldan kullanım amacıyla daha sonra C6 konumundan etil karbonat önilaçları olarak hazırlanmıştır. Ancak, phlorizin gibi oral yoldan stabilitelelerinin düşük olması ve yüksek dozlara ihtiyaç duyulması nedeniyle O-glikozitleri yerine C-glikozitleri içeren moleküller tasarlanmaya başlanmıştır (Meng et al., 2008).



Şekil 3. O-glikozid yapısındaki bazı SGLT inhibitörleri (Washburn, 2009; Kobayashi et al., 2016)

T-1095A yapısındaki O-glikozit bağı yerine metilen grubu getirildiğinde SGLT2 ilgisinin azaldığı görülmüş ve sergliflozindeki o-benzilfenol yapısı korunarak O-glikozit bağı yerine metilen grubu getirildiğinde aktivitenin yine azaldığı gözlenmiştir. Aynı yapıda metilen köprüsü kaldırılıp glukozun direkt bağlanması ile aktivitenin biraz daha fazla azaldığı görülmüştür. O-Glikozit bağı içeren bileşiklerin yapısındaki orto konumdan bağlanma yerine C-glikozit bileşiklerinde glikozid bağının meta konumunda bulunması ile aktivitenin oldukça iyi olduğu görülmüştür. Ayrıca

para konumunda küçük lipofilik yapıların bulunması ile aktivitenin daha da iyileştiği açıklanmıştır. Bu çalışmaların sonucunda dapagliflozin elde edilmiştir (Washburn, 2009).

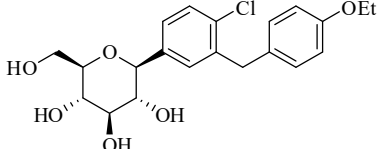
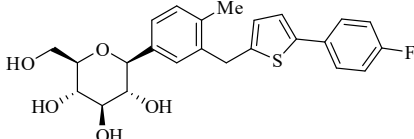
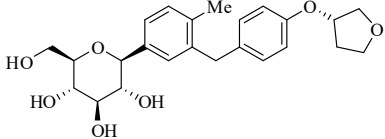
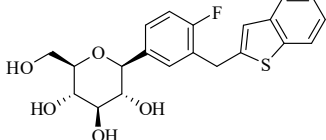
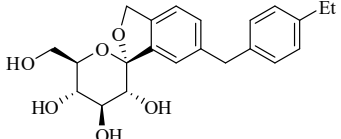
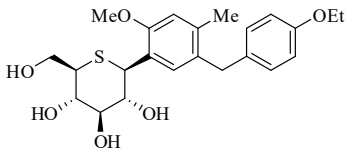
Bristol-Myers Squibb Co. tarafından geliştirilen dapagliflozinin *in vitro* koşullarda daha güçlü SGLT2 inhibisyonu yaptığı, selektivite oranının 1200 kat olduğu ve *in vivo* koşullarda O-glikozitlere oranla daha stabil olduğu gözlenmiştir (Meng et al., 2008).

Günümüzde, SGLT2 inhibitörü ilaç grubu içerisinde aglikon kısmındaki modifikasyonlarla C gliko-

zit yapısında geliştirilen dapagliflozin, kanagliflozin, empagliflozin ve ipragliflozinin yanısıra O-spiroketal C-arilglikozit yapısı içeren tofogliflozin (Ohtake et al., 2012) ve C-5-tiyoglikozit yapısı içeren luseogliflozin (Uchida et al., 2015) de piyasa da kullanılan bileşiklerdir (Tablo 2). Selektif olarak sadece SGLT2'yi inhibe eden bu sınıftaki üç ilaç (dapagliflozin, kanagliflozin ve empagliflozin) ilk olarak ABD'de FDA (Amerikan

Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmıştır. Daha sonra Avrupa ve diğer pazarlara girmiştir. Bu sınıftaki diğer ilaçlar olan ipragliflozin, tofogliflozin ve luseogliflozin ise Japonya'da onaylanmıştır. (Ikeda et al., 2015; Madaan et al., 2016). Bunlar arasında SGLT2 selektivitesi en yüksek olan bileşik tofogliflozindir (Suzuki et al., 2012).

**Tablo 2.** Tedavide kullanılan SGLT2 inhibitörleri

Adı	Formülü	Doz (mg)	İlk Onay	Selektivite oranı (SGLT1/SGLT2)
Dapagliflozin		5-10	8 Ocak 2014 FDA	1:1200
Kanagliflozin		100-300	29 Mart 2013 FDA	1:190
Empagliflozin		10-25	Ağustos 2014 FDA	1:2700
İpragliflozin		50-100	17 Ocak 2014 Japonya	1:250
Tofogliflozin		20	Mart 2014 Japonya	1:2900
Luseogliflozin		2,5-5	Mart 2014 Japonya	1:1800

Farmakokinetik parametreleri incelendiğinde C-glikozit yapısındaki bu bileşiklerin kendi içerisinde uzun etkili (ipragliflozin ve dapagliflozin) ve orta etkili (tofogliflozin, kanagliflozin, empagliflozin, ve luseogliflozin) inhibitörler olarak sınıflandırılabilirliği söylenmektedir. Bunun yanı sıra, hipergliseminin, glukoz toleransının ve insülin rezistansının düzenlenmesi gibi majör antidiyabetik etkiler açısından değerlendirildiğinde uzun etkili bileşiklerin biyolojik

aktivitesinin orta etkili ilaçlara göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (Tahara et al., 2017).

#### **Dapagliflozin**

Dapagliflozin dünyada onaylanan ilk SGLT2 inhibitörüdür. İlk kez Kasım 2012'de Amerika'da onay almıştır. Ancak, FDA'nın Endokrinoloji ve Metabolik İlaç Danışma Komitesi (EMDAC) tarafından bildirilen meme ve mesane kanseri vakalarının yanı sıra klinik araştırmalarda ilacın neden olduğu karaciğer

hasarına ilişkin endişeler nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Bu endişelerin giderilmesinden sonra, 8 Ocak 2014 tarihinde, Tip 2 DM'li yetişkinlerde glisemik kontrol için FDA tarafından 'Farxiga/ Forxiga' markası altında tekrar onaylanmıştır. 29 Ekim 2014'te FDA, metformin hidroklorür ile kombine olarak dapagliflozinin uzun süreli salım tableti (Xigduo XR) kullanımını onaylamıştır. Bileşik ABD'de onaylanan ilk SGLT2 inhibitörü-metformin kombinasyonu olmuştur. Dapagliflozin 5 mg ve 10 mg tabletler halinde bulunmaktadır. Önerilen başlangıç dozu, günde bir kez, aç veya tok alınan 5 mg'dir. Eğer 5 mg doz yetersiz olursa, doz 10 mg'a yükseltilmektedir (Anderson, 2014). Dapagliflozinin yarı ömrü 12.9 saat, biyoyararlanımı %78'dir ve hızla absorbe olmaktadır. Bilinen anlamlı bir ilaç etkileşimi mevcut değildir. Başlıca uridin difosfat-glukuronoziltransferaz (UGT1A9) tarafından metabolize edilmektedir, ancak az oranda sitokrom 450 metabolizması da sözkonusudur. CYP1A9 enzimi ile karaciğer ve böbrekte dapagliflozin 3-O-glukuronide dönüşmektedir. Dapagliflozin tek başına metformin kadar etkili bulunmuştur ve bu etkinliğini 52-102 haftalık periyotlarda da korumuştur (Fioretto et al., 2015). Aynı zamanda glukozun atılımından kaynaklanan kalori kaybı nedeniyle kilo vermeye neden olmaktadır (Giaccari et al., 2017). Dapagliflozinin glimeprid, metformin, pioglitazon ve sitagliptin ile kombine kullanımı değerlendirildiğinde, bu ilaçların metabolizmasını etkilemediği ve bu ilaçlar ile kullanımını esasında metabolizmasının ve farmakokinetik profilinin etkilenmediği bildirilmiştir (Kasichayanula et al., 2013).

Dapagliflozin üzerinde yapılan çalışmalar SGLT2 inhibisyonunun Tip 1 diyabette de etkili olduğunu kanıtlamıştır (Madaan et al., 2016). T2DM'li hastalarda dapagliflozin tedavisi sonrası endojen glukoz üretiminin arttığı, ancak kan glukoz seviyesinin azalması nedeniyle insülin duyarlılığının arttığı ve sülfonilürelelere göre daha düşük hipoglisemi riski gözlenmiştir (Katz ve Leiter, 2015). Normal veya ılımlı renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda akut renal toksisite gözlenmemiştir (Kohan et al., 2016).

### **Kanagliflozin**

Kanagliflozin, 29 Mart 2013 tarihinde ABD'de FDA tarafından onaylanmıştır. Johnson and Johnson'un bir bölümü olan Janssen tarafından 'Invokana' markası altında pazarlanmaktadır. Kanagliflozin'in önerilen başlangıç dozu, günde bir kez 100 mg olup, tolerans gelişen hastalar için günde bir kez 300 mg'a yükseltilebilmektedir (Steen ve Goldenberg, 2017)

Kanagliflozin'in sağlıklı ve diyabetli bireyler arasında benzer farmakokinetiğe sahip olduğu ve doza bağımlı olarak hızla absorbe edildiği bildirilmiştir, ancak yüksek dozlarda (100-300 mg) plazmada birikmeye neden olabilmektedir. Sabit kan konsantrasyonuna

ulaşması 4-5 gün sürmektedir ve gecikmiş bağırsak absorpsiyonuna bağlı kan glukoz seviyesini çok fazla düşürme ihtimalini ortadan kaldırmak için günün ilk öğününden önce alınması önerilmektedir. Oral biyoyararlanımının yaklaşık %65 olduğu ve özellikle albümin ile %99 oranında bağlandığı görülmüştür (Rosiak et al., 2014).

Egzersiz ve diyete istenen seviyede yanıt veremeyen ve daha önce metformin ile tedavisine başlanmış T2DM'li hastalarda yapılan çalışmalarda HbA1c, sistolik kan basıncı ve vücut ağırlığındaki azalma açısından kanagliflozin daha avantajlı bulunmuştur. Ayrıca HDL kolesterol düzeyinde artış gözlenmiştir. Glimepride oranla kanagliflozinin daha düzenli glisemik kontrol sağladığı ve daha iyi tolere edildiği görülmüştür. Tedavi edilen gruplarda genital bölge mantar enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonları ile ozmotik diürezde artış saptanmış ve hipoglisemi riskinin düşük olduğu bildirilmiştir (Leiter et al., 2015; Stenlöf et al., 2013). Kanagliflozinin özellikle bozulmuş karaciğer fonksiyonu olan T2DM hastalarında karaciğer fonksiyonunu düzeltebileceği önerilmiştir (Seko et al., 2017)

### **Empagliflozin**

Boehringer Ingelheim ve Eli Lilly & Company tarafından geliştirilen empagliflozin (Jardiance), Mayıs 2014'te Avrupa İlaç Ajansı tarafından ve daha sonra Ağustos 2014'te ABD FDA tarafından onaylanmıştır (Carlson ve Santamarina, 2016; Madaan et al., 2016).

Önerilen dozu, günde bir kez 10 mg veya 25 mg'dır (Cheng et al., 2017). Empagliflozin yemeklerle veya aç karnına alınabilmektedir. Yağlı besinlerle alınımında herhangi bir absorpsiyon değişikliğine rastlanmamıştır (Madaan et al. 2016). Oral kullanımdan sonra hızla emildiği, maksimum plazma konsantrasyonuna 1,3-3 saatte ulaştığı, ancak sabit konsantrasyona 5 günde erişebildiği ve 10-19 saat arasında yarı ömrü bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca 2,5-100 mg doz aralıklarında uygulanması ile doza bağımlı olarak kan şekerini düşürdüğü ve anlamlı kilo kaybı meydana geldiği tespit edilmiştir (Heise et al., 2013).

Empagliflozinin, metformin ile tedavi uygun olmayan veya bu tedavide yanıt alınamayan hastalarda linagliptin ile birlikte kullanımının etkin ve güvenli olabileceği önerilmiştir. Her iki ilacın da insülin ve sülfonilüre grubu ilaçlar ile birlikte kullanımında hipoglisemi riski görüldüğü bildirilmiştir (Jain, 2017). Genital enfeksiyon riski empagliflozin kullanan grupta daha fazla görülürken; hipoglisemi, akut renal bozukluk, tromboembolik olaylar, diyabetik ketoasidoz ve kemik kırığı plasebo ile aynı oranda bulunmuştur (Cheng et al., 2017).

FDA tarafından onaylanan üç SGLT2 inhibitörleri arasında kardiyovasküler risk araştırma sonucu yayınlanan ilk bileşik empagliflozindir. Dapagliflozin ve kanagliflozin üzerinde araştırmalar hala devam etmekte-

dir. Yürütülen EMPA-REG OUTCOME çalışmasının sonuçlarına göre, kardiyovasküler risklerde azalma gözlemlendiği bildirilmiştir. Buna göre ölümcül olmayan kalp krizi riskini %14 oranında, kardiyovasküler olaylar nedeniyle ölümleri %38 oranında azalttığı görülmüştür. Bu durumun kan basıncı, arteriyel sertlik, vücut ağırlığı, yağ dağılımı, ürik asid veya oksidatif stres üzerine olan olumlu etkileri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Abdul-Ghani et al., 2016; Cheng et al., 2017; Pham et al., 2017).

### **İpragliflozin**

İpragliflozin, 17 Ocak 2014 tarihinde Suglat ticari ismi ile Japonya'da onaylanmış ilk SGLT2 inhibitörüdür. Astellas Pharma ve Kotbuki Pharmaceutical tarafından ortaklaşa geliştirilmiş, T2DM tedavisinde monoterapi veya diğer altı oral antidiyabetik sınıfı ilaçla (metformin, pioglitazon, sulfonilüre türevleri, alfa-glukozidaz inhibitörleri, DPP-4 inhibitörleri ve nateglinid) birlikte kombine tedavi amacıyla kullanılabilen bir ilaçtır. 25 veya 50 mg dozda tabletleri mevcuttur ve günde bir kez kahvaltı öncesi veya sonrası 50 mg kullanılması önerilmektedir. Doz yetersiz bulunduğu en fazla 100 mg kullanılabilir (Poole and Dungo, 2014). İpragliflozin; oral kullanımda 1.3 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmakta ve sağlıklı bireylerde plazma glukoz seviyesini etkilemektedir. Yarı ömrü 12 saat olarak bildirilmiştir (Veltkamp et al., 2011).

Metformin kullanan fakat yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda ipragliflozin ile plaseboya nazaran HbA1c, kilo ve kan basıncında doza bağlı olarak artan oranlarda anlamlı bir azalma saptanmıştır. Üriner ve genital enfeksiyon ile hipoglisemi sıklığı plaseboya benzer bulunmuştur (Wilding et al., 2013). Böbrek yetmezliği ile ilişkili olarak glomerüler filtrasyon hızı ile mutlak glukozüri azalmakla birlikte, ciddi böbrek yetmezliği çeken hastalarda ipragliflozin etkinliği korunmaktadır (Madaan et al., 2016). Bir başka çalışmada, insan karaciğer fonksiyonlarında ve lipid profillerinde iyileşme görüldüğü bildirilmiştir. Yan etki olarak hastaların %2.7'sinde vajinal kandidiyazis ve %2'sinde sistit belirlenmiştir (Iizuka et al., 2016).

### **Tofogliflozin**

Tofogliflozin, ilk onayı 24 Mart 2014'de Japonya'da alan SGLT2 inhibitörüdür. Chugai Pharmaceutical tarafından günde bir kez kahvaltı öncesi veya sonrası alınabilen 20 mg'lık dozlar halinde piyasaya sürülmüştür. Daha sonra Kowa and Sanofi K.K., Chugai Pharmaceutical ile işbirliği içerisinde Japonya'da Apleway ve Deberza, ABD ile Avrupa pazarlarında sadece Deberza ticari adı ile piyasaya sürmüştür. Hem tek başına hem de diğer oral antidiyabetik ilaçlar ile kombine kullanımı mevcuttur (Poole and Prossler, 2014; Madaan et al., 2016; Koepsell, 2017).

Daha önce diyet, egzersiz ve metformin tedavisi ile glisemik kontrol sağlanamayan hastalar üzerinde yapılan çalışmada doza bağımlı olarak HbA1c seviyesinde ve vücut ağırlığında azalma gözlemlenmiştir. Metformin tedavisi alan hastalarda etkinliği değişmemiştir. Herhangi bir ölüm ve ciddi yan etki olgusuna rastlanmamıştır (Ikeda et al., 2015).

### **Luseogliflozin**

Luseogliflozin, 24 Mart 2014'te Japonya'da onaylanmıştır. Taisho Pharmaceutical tarafından geliştirilmiş ve 'Lusefi' ticari ismiyle pazarlanmaya başlanmıştır. Luseogliflozin, 2.5 mg ve 5.0 mg oral tablet olarak üretilmiş olup 2.5 mg önerilen dozu ile onay almıştır. Plazma yarı ömrü 9.2-13.8 saat aralığında olduğu bildirilmiştir (Markham and Elkinson, 2014). Doza bağımlı olarak idrardan glukoz atılımı artmakta ve HbA1c seviyesi iyileşmektedir (Uchida et al., 2015).

Luseogliflozinin hepatik bozukluğu olan hastalarda güvenli olarak kullanılabilmesi ve hatta T2DM sonucu gelişen bu bozukluğun bir miktar azaltılabileceği bildirilmiştir (Kusunoki et al., 2016). Ayrıca T2DM sıçanlarında şiddetli nefropati gelişiminin luseogliflozin ile yavaşladığı görülmüştür (Koepsell, 2017). Bunların yanısıra kardiyovasküler hastalıklar açısından da olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Rahman et al., 2017).

### **SGLT2 İnhibitörlerinin Avantajları**

SGLT2 İnhibitörleriyle glukoz seviyelerindeki azalmanın insülin bağımsız olması önemli bir avantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bileşikler aynı zamanda hipoglisemide insülin salınımını azaltmaktadırlar. Endojen glukoz üretimini azaltmazlar; hatta paradoksik artış olmakta ve glukagon yükselmektedir. SGLT1 devre dışı bırakılmadığından glukoz reabsorpsiyonu tam olarak kesilmemektedir (Chao ve Henry, 2010). SGLT2 inhibitörlerinin intrinsik hipoglisemi yapma riskinin düşük olduğu bildirilmiştir (Hasan ve ark., 2014). Glukotoksisitenin azalması beta hücre fonksiyonlarını düzeltmektedir. Diyabet progresyonu olsa bile etkinlik kaybı görülmemektedir (Brunton, 2015).

EMPA-REG OUTCOME çalışma sonuçlarına göre, empagliflozinin yüksek kardiyovasküler risk taşıyan T2DM hastalarında ölüm oranlarını azalttığı görülmüştür (Dandona ve Chaudhuri, 2017; Wanner, 2017). Bu nedenle hipertansiyonlu T2DM hastalarında kullanımı önerilmektedir. Empagliflozin için açıklanan kardiyovasküler risk faktörü içeren hastalarda güvenli kullanımın bu gruptaki diğer ilaçlar için de geçerli olup olmadığı araştırılmış ve bu çalışmaya göre farklı ırklardan insanlar ile tedavi sonuçlarına göre yapılan değerlendirmede kalp yetmezliği ve ölüm oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür (Kosiborod et al., 2017). Empagliflozin için sonuçlanan bu çalışmalar FDA onaylı diğer ilaçlardan kanagliflozin için CANDLE, UMIN000017669; ve dapagliflozin



için DEFINE-HF, NCT02653482 kodları ile hala devam etmektedir (Pham et al., 2017). SGLT2 inhibitörlerinin tiyazid grubu diüretiklerden daha düşük natriürez yapmasına rağmen, kan basıncındaki azalma mekanizmasının osmotik diüretik etkisi ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca, kilo kaybının yanı sıra glisemik kontrolü iyi sağladığı için nitrik oksit salınımında sekonder etkisi ile oksidatif strese azalma meydana getirmektedir. Bunların yanı sıra arteriyel sertleşmede azalma gözlenmiştir (Majewski ve Bakris, 2015; Heerspink et al., 2016).

Yapılan çalışmalar, hastalarda 1-5 kg arasında kilo kaybı olduğunu göstermiştir. Bu kaybın 2/3 ü yağ dokusu kaybı iken 1/3 ü sıvı kaybı olarak bildirilmiştir. Başlangıçta kilo kaybı diürece bağlı olmakta ancak, glukozüri ile günde 200-300 kalori kaybedilmektedir (Bolinder et al., 2012). Azalan kan şekerinden bağımsız olarak SGLT2 inhibitörleri diyabetik nefropati riskini de düşürmektedir (Koepsell, 2017).

Ayrıca SGLT1 ve SGLT2 inhibitörlerinin kanser tedavisinde umut verici etkileri de bildirilmiştir. Çünkü kanser hücreleri beslenmek için kullanacakları glikozu SGLT1 ve SGLT2 aracılığı ile elde etmektedirler. Bu yüzden de aşırı miktarda SGLT türü ekspres edilmektedir. Bir SGLT2 inhibitörünün pankreatik tümörün gelişimini azalttığı yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır (Koepsell 2017). 61 hafta süren bir kanser araştırma çalışmasında, plasebo veya diğer antidiyabetik ilaçlar ile tedavi olan hastalar ile karşılaştırıldığına SGLT2 inhibitörleri kullanan hastalarda anlamlı bir kanser yapma riski gözlenmemiştir. Ancak, kısa süreli çalışmalar ile hala bu konu belirsizliğini korumaktadır; uzun süreli araştırmalar ile pazarlama sonrası/ klinik gözlemlerin mutlaka takip edilmesi tavsiye edilmektedir (Tang et al., 2017).

### **SGLT2 İnhibitörlerinin Yan Etkileri**

SGLT2 inhibitörleri ile görülen en yaygın advers etki, genitouriner sistem enfeksiyonlarında olduğu kadar kadın genital mantar enfeksiyonlarda da bir artış olmasıdır. Kanagliflozin polidipsi, kabızlık, mide bulantısı ve ayrıca poliüri ile ilişkili iken, dapagliflozin dehidrasyon gibi diğer yan etkilere neden olmaktadır. Kanagliflozin alanlarda üriner sistem enfeksiyonu sıklığının plaseboya benzer olmasına rağmen, özellikle kandidaya bağlı genital enfeksiyonların kanagliflozin alanlarda daha sık olduğu bildirilmiştir. Ayrıca dapagliflozinin klinik kullanımında mesane kanseri sıklığında artma gözlenmiştir. Bu nedenle mesane kanseri öyküsü olan veya bu riski taşıyan hastalara dapagliflozin verilmemesi tavsiye edilmektedir. Empagliflozin ile birlikte, baş ağrıları yaygın bir yan etki olarak görülürken, luseogliflozin ile poliüri (% 2.8) ve hipoglisemiye (% 2.4) ek olarak idrarda yüksek makroglobülin  $\beta$ 2 seviyeleri gözlenmiştir (Madaan et al., 2016).

Empagliflozin en düşük risk içeren bileşik olarak

önerilmesine karşın kanagliflozin veya dapagliflozin ile de akut böbrek yetmezliği gözlenmemiştir. Bu üç bileşik arasında empagliflozinin renal yan etkileri azaltılabileceği ve böbrekleri koruyucu etkisi olabileceği gösterilmiştir (Tang, 2017).

Dapagliflozin ve kanagliflozin tedavisine bağlı hepatotoksisite gelişimi bildirilmişken, orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan bireylerde ipragliflozinin farmakokinetiğinin değişmediği, yine değişik düzeylerde karaciğer yetersizliği olanlarda empagliflozinin doz ayarlaması yapılmadan güvenle kullanılabilirliği bildirilmiştir (Duran and Kutlu, 2014).

Dapagliflozin orta düzeyde renal yetmezliği olan hastalarda kırık riskini artırmaktadır. Fakat kronik böbrek yetmezliği olmayan hastalarda kırık riskinin arttığı görülmemiştir. Empagliflozinde kırık riski görülmemiştir. Kanagliflozinle yapılan çalışmalarda 100 mg kanagliflozin kullanan bireylerde %2.5, 300 mg kanagliflozin kullanan bireylerde %2.3 kırık tespit edilmiştir. Plasebo kullanan bireylerde ise bu oran %1.7 olarak bildirilmiştir (Nuck et al., 2014; Taylor et al., 2015). SGLT2 sisteminin blokasyonu Na/P kanalının dengesini bozmakta ve fosfatın geri alınımının artması sekonder hiperparatiroidizm yapabilmektedir (Taylor et al., 2015). SGLT2 inhibitörlerinin renal tübüler fosfat geri alınımını artırmaları dolayısı ile fosfat seviyesindeki artış, paratiroid bezlerinden paratiroid hormonu ile kemik hücrelerinden fibroblast büyüme faktörü 23 salınımında artışa neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak 1,25- dihidroksivitamin D seviyesi azalmakta ve bağırsaklardan kalsiyum emiliminin azalması ile birlikte kemiklerde mineral seviyesinin azalması söz konusu olabileceği için kemik kırığı risklerinin artabileceği bildirilmektedir (Steen ve Goldenberg, 2017).

FDA 16.05.2017'de yayınladığı bildiri de kanagliflozinin yapılan iki büyük yeni çalışma sonucu, bacak ve ayak ampütasyonuna neden olduğunu doğrulamış ve "Boxed Warning" seviyesinde uyarıda bulunmuştur. İki klinik çalışmadan, CANVAS (Kanagliflozin Kardiyovasküler Değerlendirme Çalışması) ve CANVAS-R'de (Kanagliflozinin Böbrek Üzerine Etkilerinin İncelenmesi), elde edilen sonuçlara göre kanagliflozin ile tedavi edilen bireylerde ayak ve bacak ampütasyonları plaseboya göre iki kat fazla olmuştur. CANVAS araştırmasına göre kanagliflozin kullanan 1000 hastada ampütasyon sıklığı %5.9, plasebo verilen hastalarda %2.8 olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde CANVAS-R çalışmasında da 1000 hastada kanagliflozin kullanan hastaların %7.5'i ampütasyona maruz kalırken plasebo verilen hastaların %4.2'si ampütasyona maruz kalmıştır.

SGLT2 İnhibitörleri ile tedavide bazı ketoasidoz vakaları rapor edilmiştir. Bu ilaçlar glukagon salınımını stimüle etmekte ve dolayısı ile keton cisimlerinin yapımını artırmaktadırlar. Ayrıca, SGLT2 inhibisyonu

renal tubullerden keton reabsorbsiyonunu stimüle etmektedir. Bunların sonucu olarak ketonemi nedeniyle asidozis ile sonuçlanan vakalar görülmesi otoriteler tarafından uyarı yayınlanmasına neden olmuştur (Monami et al., 2017).

### SONUÇ

SGLT2, sağlıklı bireylerde %80-90 oranında renal glukoz reabsorbsiyonundan sorumlu taşıyıcılardır. Plazma glukoz seviyeleri yükseldiğinde, SGLT ile gerilim kapasitesinden fazla glukoz idrar ile atılmaktadır. Ayrıca, T2DM hastalarında SGLT2 ve GLUT2 proteinlerinde ve dolayısı ile renal glukoz geriliminde artış gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre SGLT2 inhibisyonu diyabet tedavisinde yeni bir hedef olarak karşımıza çıkmaktadır.

SGLT2 inhibitörleri ile hipoglisemi görülme riski çok düşüktür. Ancak insülin salgılatan bir ilaç veya insülin ile kombine kullanımı esnasında bu risk artmaktadır. Genital mantar enfeksiyonları, bakteriyel idrar yolu enfeksiyonları, damar içi hacim azalması yaygın yan etkileridir ve bu grup ilaçların etki mekanizması ile ilişkilidir. Genital ve idrar yolları enfeksiyonları tedavi edilebilir; düşük hacim tespit edilip takip edilebilir. Kemik kırıkları ile ilgili veriler henüz yetersizdir ve klinik açıdan önemli kesinlik kazanmamıştır. Nadir piyelonefrit veya ürosepsis vakalarına rastlanmıştır. Ketoasidoz yaygın olmayan bir yan etkidir. Öglisemik ketoasidoz çok nadir görülmektedir. Ancak, yatkınlığı olan, risk grubunda bulunan hastaların ketonüri takibi yapılmalıdır. Tatmin edici kardiyovasküler risk değerlendirmesi çalışmaları sadece empagliflozin için gerçekleştirilmiş, risk faktörlerinde azalma bildirilmiştir. Diğerleri henüz tamamlanmamıştır. Yüksek kardiyovasküler risk taşıyan T2DM hastalarında SGLT2 inhibitörlerinin böbrek üzerine olumlu etkisi, ayrıca empagliflozinin kardiyovasküler sistemdeki avantajları kan glukoz seviyelerinin düşürülmesi amaçlı tedavilerde gözönünde bulundurulmalıdır.

### KAYNAKLAR

Abdul-Ghani, M., Del Prato, S., Chilton, R., DeFronzo, R.A. (2016), SGLT2 Inhibitors and cardiovascular risk: lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study, *Diabetes Care*, 39, 717-725.

Anderson, S.L. (2014), Dapagliflozin efficacy and safety: a perspective review, *Ther Adv Drug Saf*, 5(6), 242-254.

Azam, M., Marwood, L., Ismail, K., Evans, T., Sivaprasad, S., Winkley, K., Amiel, S.A. (2015), Diabetes complications at presentation and one year by glycated haemoglobin at diagnosis in a multiethnic and diverse socioeconomic population: results from the south london diabetes study, *J Diabetes Res.*, 587673/1-587673/8.

Bakris, G.L., Fonseca, V.A., Sharma, K., Wright, E.M. (2009), Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications, *Kidney Int*, 75, 1272-1277.

Blaschek, W. (2017), Natural products as lead compounds for sodium glucose cotransporter (SGLT) inhibitors, *Planta Med*, 83(12-13), 985-993.

Banerjee, J., Nema, V., Dhas, Y., Mishra, N. (2017), Role of MicroRNAs in Type 2 Diabetes and associated vascular complications, *Biochimie*, 139, 9-19.

Beckman, J.A., Creager, M.A., Libby, P. (2002), Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management, *Jama*, 287(19), 2570-2581.

Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sugg J, Parikh S. (2012), 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*, 97(3), 1020-1031.

Brunton, S.A. (2015), The potential role of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*, 69(10), 1071-1087.

Carlson, C.J., Santamarina, L. (2016), Update review of the safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus, *Expert Opin Drug Saf*, 15(10), 1401-1412.

Ceylan Ünlüsoy, M., Kazak, C., Bayro, O., Verspohl, E.J., Ertan, R., Bozdağ Dünder, O. (2013), Synthesis and antidiabetic activity of 2,4-thiazolidindione, imidazolidinedione and 2-thioxo-imidazolidine-4-one derivatives bearing 6-methyl chromonyl pharmacophore, *J Enzyme Inhib Med Chem*, 28(6), 1205-1210.

Chao, E.C., Henry, R.R. (2010), SGLT2 inhibition - a novel strategy for diabetes treatment, *Nat Rev Drug Discov*, 9, 551-559.

Cheng, J.W.M., Badreldin, H.A., Patel, D.K., Bhatt, S.H. (2017), Antidiabetic agents and cardiovascular outcomes in patients with heart diseases, *Curr Med Res Opin*, 33(6), 985-992.

Chin, E., Zhou, J., Bondy, C. (1993), Anatomical and developmental patterns of facilitative glucose transporter gene expression in the rat kidney, *J Clin Invest*, 91(4): 1810-1815.

Danaei, G., Finucane, M.M., Lu, Y., Singh, G.M., Cowan, M.J., Paciorek, C.J., Lin, J.K., Farzadfar, F., Khang, Y-H., Stevens, G.A., Rao, M., Ali, M.K., Riley, L.M., Robinson, C.A., Ezzati, M. (2011), National, regional, and global trends in fasting plasma

- glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants, *Lancet*, 378, 31-40.
- Dandona, P., Chaudhuri, A. (2017), Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: An overview for the primary care physician, *Int J Clin Pract*, 71:e12937.
- Duran, C., Kutlu, O. (2014), Tip 2 diyabet tedavisinde yeni bir alternatif: sodyum- glukoz co-transporter-2 inhibitörleri, *Selçuk Tıp Derg*, 30(Ek Sayı-1), 8-14.
- Fioretto, P., Giaccari, A., Sesti, G. (2015), Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus, *Cardiovasc Diabetol*, 14,142-154.
- Fujimori, Y., Katsuno, K., Nakashima, I., Ishikawa-Takemura, Y., Fujikura, H., Isaji M. (2008), Remogliflozin Etabonate, in a novel category of selective low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors, exhibits antidiabetic efficacy in rodent models, *J Pharmacol Exp Ther*, 327, 268-276.
- Giaccari, A.A., Fioretto, P., Genovese, S., Purrello, F., Giorgino, F., Del Prato, S. (2017), A consensus statement for the clinical use of the renal sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus, *Expert Rev Clin Pharmacol*, 10(7), 763-772.
- Gerich, J.E. (2000), Physiology of glucose homeostasis, *Diabetes Obes Metab*, 2, 345-350.
- Gerich, J.E. (2010), Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications, *Diabet Med*. 27,136-142.
- Haerian, B.S., Haerian, M.S., Roohi, A., Mehrad-Majd, H. (2017), ABCA1 genetic polymorphisms and type 2 diabetes mellitus and its complications, *Meta Gene*, 13, 104-114.
- Hasan, F.M., Alsahli, M., Gerich, J.E. (2014), SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes, *Diabetes Res Clin Pract*, 104, 297-322.
- He, Z., King, G.L. (2004), Microvascular complications of diabetes, *Endocrinol Metab Clin N Am*, 33(1), 215-238.
- Heerspink, H.J.L., Perkins, B.A., Fitchett, D.H., Husain, M., Cherney, D.Z.I. (2016), Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus; cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications, *Circulation*, 134, 752-772.
- Heise, T., Seman, L., Macha, S., Jones, P., Marquart, A., Pinnetti, S., Woerle, H. J., Dugi, K. (2013), Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple rising doses of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus, *Diabetes Ther*, 4, 331-345.
- Idris, I., Donnelly, R. (2009) Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug, *Diabetes Obes Metab*, 11, 79-88.
- Iizukaa, T., Iemitsu, K., Takihata, M., Takai, M., Nakajima, S., Minami, N., Umezawa, S., Kanamori, A., Takeda, H., Kawata, T., Ito, S., Kikuchi, T., Amemiya, H., Kaneshiro, M., Mokubo, A., Takuma, T., Machimura, H., Tanaka, K., Asakura, T., Kubota, A., Aoyagi, S., Hoshino, K., Ishikawa, M., Matsuzawa, Y., Obana, M., Sasai, N., Kaneshige, H., Minagawa, F., Saito, T., Shinoda, K., Miyakawa, M., Tanaka, Y., Terauchi, Y., Matsuba, I. (2016), Efficacy and safety of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes: interim outcome of the ASSIGN-K study, *J Clin Med Res*, 8(2):116-125.
- Ikeda, S., Takano, Y., Cynshi, O., Tanaka, R., Christ, A.D., Boerlin, V., Beyer, U., Beck, A., Ciorciaro, C., Meyer, M., Kadowaki, T. (2015), A novel and selective sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, tofogliflozin, improves glycaemic control and lowers body weight in patients with type 2 diabetes mellitus, *Diabetes Obes Metab*, 17: 984-993.
- Jain, R. K. (2017), Empagliflozin/linagliptin single-pill combination therapy for patients with type 2 diabetes mellitus, *Expert Opin Pharmacother*, 18(6), 545-549.
- Karuranga, S., Rocha Fernandes, J., Huang, Y., Malanda, B. (2017), International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 8th Edition, (a) Chapter 1, What is diabetes? 16; (b) Chapter 3, Global picture, 40-41.
- Kasichayanula, S., Liu, X., Benito, M.P., Yao, M., Pfister, M., LaCreta, F.P., Humphreys, W.G., Boulton, D.W. (2013), The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism and pharmacodynamics in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus, *Br J Clin Pharmacol*, 76: 432-444.
- Katsuno, K., Fujimori, Y., Takemura, Y., Hiratochi, M., Itoh, F., Komatsu, Y., Fujikura, H., Isaji, M. (2007), Sergliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level, *J Pharmacol Exp Ther*, 320, 323-330.
- Katz, P.M., Leiter, L.A. (2015), The role of the kidney and SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes, *Cann J Diabetes*, 39, 167-175.
- Katzung, B.G., Trevor, A.J. (2015), *Basic & Clinical Pharmacology*, 13<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill Education, USA. Chapter 41; Nolte Kennedy, M.S., Masharani, U., "Pancreatic Hormones & Antidiabetic Drug", 1092.

- Kobayashi, M., Isawa, H., Sonehara, J., Kubota, M., Ozawa, T. (2016), O-Glycosylation of 4-(substituted benzyl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one derivatives with 2,3,4,6-tetra-O-acyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide via N1-acetylation of the pyrazole ring, *Chem Pharm Bull*, 64(7); 1009-1018.
- Koepsell, H. (2017), The Na<sup>+</sup>-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 are targets for the treatment of diabetes and cancer, *Pharmacol Ther*, 170, 148-165.
- Kohan, D.E., Fioretto, P., Johnsson, K., Parikh, S., Ptaszynska, A., Ying, L. (2016), The effect of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes, *J Nephrol*, 29, 391-400.
- Kosiborod, M., Cavender, M.A., Fu, A.Z., Wilding, J.P., Khunti, K., Holl, R.W., Norhammar, A., Birke-land, K.I., Jørgensen, M.E., Thuresson, M., Arya, N., Bodegård, J., Hammar, N., Fenici, P. (2017), Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors), *Circulation*, 136(3), 249-259.
- Kusunoki, M., Natsume, Y., Sato, D., Tsutsui, H., Miyata, T., Tsutsumi, K., Suga, T., Oshida, Y. (2016), Luseogliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, alleviates hepatic impairment in Japanese patients with type 2 diabetes, *Drug Res (Stuttg)*, 66(11), 603-606.
- Landau, B.R., Wahren, J., Chandramouli, V., Schumann, W.C., Ekberg, K., Kalhan, S.C. (1996), Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state, *J Clin Invest*, 98(2), 378-385.
- Lemke, T.L., Zito, S.W., Roche, V.F., Williams, D.A. (2017), *Essential of Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 7th ed., Philadelphia (USA): Wolters Kluwer, China. Chapter 17; "Insulin and Drugs Used to Treat Diabetes", 293.
- Leiter, L.A., Yoon, K-H., Arias, P., Langslet, G., Xie, J., Balis, D.A., Millington, D., Vercruyse, F., Canovatchel, W., Meininger, G. (2015), Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: A randomized, double-blind, phase 3 study, *Diabetes Care*, 38, 355-364.
- Madaan, T., Akhtar, M., Najmi, A.K. (2016), Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors: Current status and future perspective, *Eur J Pharm Sci*, 93, 244-252.
- Majewski, C., Bakris, G.L. (2015), Blood pressure reduction: An added benefit of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 38, 429-430.
- Markham, A., Elkinson, S. (2014), Luseogliflozin: first global approval, *Drugs*, 74, 945-950.
- Meng, W., Ellsworth, B. A., Nirschl, A. A., McCann, P.J., Patel, M., Girotra, R.N., Wu, G., Sher, P.M., Morrison, E.P., Biller, S.A.; Zahlar, R., Deshpande, P.P., Pullockaran, A., Hagan, D.L., Morgan, N., Taylor, J.R., Obermeier, M.T., Humphreys, W.G., Khanna, A., Discenza, L., Robertson, J.G., Wang, A., Han, S., Wetterau, J.R., Janovitz, E.B., Flint, O.P., Whaley, J.M., Washburn, W.N. (2008), Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes, *J Med Chem*, 51, 1145-1149.
- Monami, M., Nreu, B., Zannoni, S., Lualdi, C., Man- nucci, E. (2017), Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials, *Diabetes Res Clin Pract*, 130, 53-60.
- Ohtake, Y., Sato, T., Kobayashi, T., Nishimoto, M., Taka, N., Takano, K., Yamamoto, K., Ohmori, M., Yamaguchi, M., Takami, K., Yeu, S-Y., Ahn, K-H., Matsuoaka, H., Morikawa, K., Suzuki, M., Hagita, H., Ozawa, K., Yamaguchi, K., Kato, M., Ikeda, S. (2012), Discovery of Tofogliflozin, a novel C-arylglucoside with an O-spiroketal ring system, as a highly selective sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes, *J Med Chem*, 55, 7828-7840.
- Oku, A., Ueta, K., Arakawa, K., Ishihara, T., Nawano, M., Kuronuma, Y., Matsumoto, M., Saito, A., Tsujihara, K., Anai, M., Asano, T., Kanai, Y., Endou, H. (1999), T-1095, an inhibitor of renal Na<sup>+</sup>-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes, *Diabetes*, 48(9), 1794-1800.
- Pham, D., De Albuquerque Rocha, N., McGuire, D.K., Neeland, I.J. (2017), Impact of empagliflozin in patients with diabetes and heartfailure, *Trends Cardiovasc Med*, 27, 144-151.
- Poole, R.M., Dungo, R.T. (2014), Ipragliflozin: First global approval, *Drugs*, 74, 611-617.
- Poole, R.M., Prossler, J.E. (2014), Tofogliflozin: First global approval, *Drugs*, 74, 939-944.
- Prabhu, S., Vijayakumar, S., Manogar, P., Maniam, G.P., Govindan N. (2017), Homology modeling and molecular docking studies on Type II diabetes complications reduced PPAR $\gamma$  receptor with various ligand molecules, *Biomed Pharmacother*, 92, 528-535.

- Rahman, A., Fujisawa, Y., Nakano, D., Hitomi, H., Nishiyama, A. (2017), Effect of a selective SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, on circadian rhythm of sympathetic nervous function and locomotor activities in metabolic syndrome rats, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 44(4), 522-525.
- Rosiak, M., Grzeszczak, S., Kosior, D.A., Postuła, M. (2014), Emerging treatments in type 2 diabetes: focus on canagliflozin, *Ther Clin Risk Manag*, 10, 683-689.
- Rossetti, L., Smith, D., Shulman, G., Papachristou, D., DeFronzo, R.A. (1987), Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats, *J Clin Invest*, 79, 1510-1515.
- Seko, Y., Sumida, Y., Sasaki, K., Itoh, Y., Iijima, H., Hashimoto, T., Ishii, S., Inagaki, N. (2017), Effects of canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on hepatic function in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: pooled and subgroup analyses of clinical trials, *J Gastroenterol*, Ahead of print, DOI:10.1007/s00535-017-1364-8.
- Steen, O., Goldenberg, R.M. (2017), The role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes, *Can J Diabetes*, 41(5), 517-523.
- Stenlöf, K., Cefalu, W.T., Kim, K-A., Alba, M., Usiskin, K., Tong, C., Canovatchel, W., Meininger, G. (2013), Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise, *Diabetes Obes Metabol*, 15(4), 372-382.
- Stumvoll, M., Meyer, C., Mitrakou, A., Nadkarni, V., Gerich, J.E. (1997), Renal glucose production and utilization: new aspects in humans, *Diabetologia*, 40(7), 749-57.
- Suzuki, M., Honda, K., Fukazawa, M., Ozawa, K., Hagiwara, H., Kawai, T., Takeda, M., Yata, T., Kawai, M., Fukuzawa, T., Kobayashi, T., Sato, T., Kawabe, Y., Ikeda, S. (2012), Tofogliflozin, a potent and highly specific sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor, improves glyemic control in diabetic rats and mice, *J Pharmacol Exp Ther*, 341(3), 692-701.
- Tahara, A., Takasu, T., Yokono, M., Imamura, M., Kurosaki, E. (2017), Characterization and comparison of SGLT2 inhibitors: Part 3. Effects on diabetic complications in type 2 diabetic mice, *Eur J Pharmacol*, 809, 163-171.
- Tang, H., Dai, Q., Shi, W., Zhai, S., Song, Y., Han, J. (2017), SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, *Diabetologia*, 60(10), 1862-1872.
- Taylor, S.I., Blau, J.E., Rother, K.I. (2015), SGLT2-inhibitors trigger downstream mechanisms that may exert adverse effects upon bone, *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3(1), 8-10.
- Thrasher, J. (2017), Pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus: available therapies, *Am J Med*, 130(6S), S4-S17.
- Togliatto, G., Dentelli, P., Brizzi, M.F. (2015), Skewed epigenetics: an alternative therapeutic option for diabetes complications, *J Diabetes Res*, 373708/1-373708/7.
- Tsujihara, K., Hongu, M., Saito, K., Kawanishi, H., Kuriyama, K., Matsumoto, M., Oku, A., Ueta, K., Tsuda, M., Saito, A. (1999), Na<sup>+</sup>-Glucose cotransporter (SGLT) inhibitors as antidiabetic agents. 4. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives substituted on the B ring, *J Med Chem*, 42, 5311-5324.
- Uchida, S., Mitani, A., Gunji, E., Takahashi, T., Yamamoto, K. (2015), In vitro characterization of luseogliflozin, a potent and competitive sodium glucose co-transporter 2 inhibitor: Inhibition kinetics and binding studies, *J Pharmacol Sci*, 128, 54-57.
- Uyar Boztaş, C., Arıoğlu İnan, E., Altan, V.M. (2017), Effects of incretin mimetic drugs on diabetic cardiovascular functions, *FABAD J Pharm Sci*, 42(2), 151-165.
- Vallianou, N.G., Geladari, E., Kazazis, C.E. (2017), SGLT-2 inhibitors: Their pleiotropic properties, *Diab Met Syndr: Clin Res Rev*, 11(4), 311-315.
- Veltkamp, S.A., Kadokura, T., Krauwinkel, W.J.J., Smulders, R.A. (2011), Effect of ipragliflozin (ASP1941), a novel selective sodium-dependent glucose co-transporter 2 inhibitor, on urinary glucose excretion in healthy subjects, *Clin Drug Investig*, 31(12), 839-851.
- Wanner, C. (2017), EMPA-REG OUTCOME: The nephrologist's point of view *Am J Cardiol*, 120, (Suppl.), S59-S67.
- Washburn, W.N. (2009), Development of the renal glucose reabsorption inhibitors: a new mechanism for the pharmacotherapy of diabetes mellitus type 2, *J Med Chem*, 52(7), 1785-1794.
- Wilding, J.P.H., Ferrannini, E., Fonseca, V.A., Wilpshaar, W., Dhanjal, P., Houzer, A. (2013), Efficacy and safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a dose-finding study, *Diabetes Obes Metab*, 15(5), 403-409.
- Wilding, J.P.H. (2014), The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: Clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors, *Metab Clin Exp*, 63, 1228-1237.

- Wright, E.M. (1998), Genetic disorders of membrane transport I. Glucose galactose malabsorption, *Am J Physiol*, 275(5), G879- G882.
- Wright, E.M., Hirayama, B.A., Loo, D.F. (2007), Active sugar transport in health and disease, *J Intern Med*, 261, 32-43.
- Wright, E.M., Loo, D.D.F., Hirayama, B.A. (2011), Biology of human sodium glucose transporters, *Physiol Rev*, 91(2), 733-794.
- Zappas, M.P., Gentes, M., Walton-Moss, B. (2017), Use of incretin therapy in the treatment of type 2 diabetes mellitus, *J Nurse Pract*, 13(6), 418-424.