

SGLT2 kotransportieri un to inhibīcija – klīniskās fizioloģijas mehānismi

Kristīne Ducena,
Dr. med., endokrinoloģe, LU MPII

Īsumā

SGLT2 (nātrija-glikozes kotransportieri-2) selektīva ekspresija notiek nierēs, kur tie ar augstu kapacitāti veicina filtrētās glikozes reabsorbciju. SGLT2 aktivitāte ir palielināta agrinās cukura diabēta stadijās, kuras nereti pavada hiperfiltrācija. Mūsdienās SGLT2 ir daudzfunkcionāls terapeitisks mērķis dažādu specialitāšu ārstiem, jo perorālie hipoglikemizējošie medikamenti SGLT2 inhibitori nodrošina virkni klīnisko efektu *in vivo*.

SGLT2 inhibitoru primārās iedarbības mehānismi – glikozūrijai un nātrijurēzei – seko hemodinamiskas un metabolas izmaiņas, mijiedarbība gan ar hormoniem, piemēram, insulīnu un glikagonu, gan ar gastrointestināliem peptidiem. Klīniskos pētījumos SGLT2 inhibitori samazina kardiovaskulāro mirstību, kas joprojām ir galvenais 2. tipa cukura diabēta pacientu nāves iemesls, tiem pārliecinoši ir pierādīta kardioprotektīva un nefroprotektīva darbība. Šīs publikācijas mērķis ir analizēt līdz šim izpētītos SGLT2 inhibitoru fizioloģiskos mehānismus, kas palīdzēs labāk izprast multiplos klīniskos efektus, kā arī iezīmēt līdz šim neatklātos jeb nākotnes pētījumu mērķus.

levads

Nātrija glikozes kotransportieri (angļiski: sodium-glucose co-transporters – SGLTs) pieder SLC5 (angļiski: solute carrier group membrane transport proteins) aktīvo glikozes transportieru saimei, kurā patlaban ir identificēti 12 proteīni un tiem atbilstošie gēni, un visi, izņemot SGLT3, transportē nātriju. SGLT izplatība audos (nierēs, smadzenēs, aknās, vairogdziedzerī, muskuļos, sirdī) ir ļoti variabla, tāpēc tiem piemīt virkne bioloģiski svarīgu efektu *in vivo*, un to izpēte joprojām ir izaicinājums daudzām ziņātnieku grupām [1].

No SGLT saimes SGLT1 un SGLT2 ir piešķirti vislielāko uzmanību medicīnā. Pirmkārt, tāpēc, ka jau sen zināms, ka spontānas mutācijas to gēnos *S/c5a1* (SGLT1) un *S/c5a2* (SGLT2) izraisa glikozes/galaktozes malabsorbciju un pārmantoto renālo glikozūriju. Otrkārt, perorāli lietojamie antidiabētiskie medikamenti SGLT2 inhibitori (modēlēti no to izcelsmes molekulās – florizīna) jau ilgāku laiku tiek veiksmīgi lietoti klīniskajā praksē [2, 3]. Šajā publikācijā analizēti ar SGLT receptoriem saistītie fizioloģiskie un patoloģiskie procesi, kas būtiski ietekmē organisma metabolos procesus, nieres un kardiovaskulāro sistēmu.

SGLT lokalizācija un ekspresija

Eksperimentālie pētījumi demonstrē, ka SGLT2 receptoru galvenokārt lokalizējas nieru proksimālo kanāliju apikālajā membrānā (S1 un S2 segmentos), savukārt SGLT1 receptoru ekspresija konstatēta gan tievo zarnu bārkstiņu membrānā, gan nieru proksimālo kanāliju taisnajā (S3) segmentā [4].

Zināms, ka glikozes transportu šūnās nodrošina divas galvenās transportieru grupas: GLUT (glikozes transportu veicinašie transportieri, angļiski: facilitative glucose transporters), kuri atbild par glikozes uzmēšanu aknās, savukārt gan SGLT, gan GLUT2 ir nepieciešami glikozes reabsorbcijai nierēs. SGLT transportē glikozī no nefrona pretēji tās koncentrācijas gradientam (no ~ 140 mM ekstracelulārajā šķidrumā uz 10 mM intracelulāri), nodrošinot tās saistīšanos ar nātriju, savukārt GLUT proteīni veicina glikozes difūziju šūnās [3, 4].

Faktori, kas modulē funkcionālo SGLT ekspresiju cilvēkiem, joprojām nav pilnīgi izpēti. Piemēram, eksperimentālās šūnu līnijas ar *S/c5a2* (SGLT2) un *S/c5a1* (SGLT1) promoteriem, tie veido saikni ar hepatocītu nukleāro faktoru (HNF-1), kurš, kā zināms, piedalās glikozes metabolismā

un veicina diabēta attīstību, savukārt SGLT2 ekspresiju pastiprina gan proteīknīnāzes C (PKC), gan proteīkināzes A (PKA) aktivācija – enzīmi, kuri regulē gan transkripcijas procesus, šūnu augšanu un atmiņu, gan piedalās lipogenēzes un glikoneogēnēzes inhibīcijā [1, 3].

Pētījumos konstatēts, ka fizioloģiskos apstākļos, insulīna sekrēcijas maksimums pēc ēšanas pastiprina nātrija un ūdens retenīci, kā arī glikozes reabsorbciju nierēs, tādējādi palielinot glikozes rezerves. Zināms, ka insulīna receptoru ekspresija notiek visa tubulārā nefrona garumā, bet nav zināms, vai insulīna saistīšanās ar SGLT receptoru un signālu pārnese proksimālajā un distālajā nefronā izraisa līdzīgus klīniskos efektus [5].

Jau sen izpētīts, ka nieru glikozes reabsorbcijas kapacitāte un nieru glikozes slieksnis cukura diabēta gadījumā ir palielināts, jo hroniska hiperglikēmija palielina filtrētās glikozes daudzumu nierēs un glikozes reabsorbcijas kapacitāti (T_{mG}). Pastāv hipotēze, ka palielinātā nieru maksimālā glikozes reabsorbcijas kapacitāte (T_{mG}) varētu būt izskaidrojama ar palielināto glikozes transportieru SGLT un GLUT ekspresiju nieru kanāliņos. Kādi ir izpētes rezultāti?

Eksperimenti ar dzīvnieku modeļiem šo hipotēzi vairākumā gadījumu apstiprina: 2. tipa cukura diabēta gadījumus, glikozes hiperreabsorbcija nieru proksimālajos kanāliņos palielina SGLT2 ekspresiju par vidēji 40–60%, taču atrodami arī citi iespējamie izskaidrojumi [3, 6]. Protī, vai šo fenomenu vienkārši var skaidrot ar nieres izmēra palielināšanos, galvenokārt kā proksimālo kanāliju hipertrofijas sekas? Varbūt tā ir atbilstes reakcija uz hronisku hiperglikēmiju? Vai identiski dati vērojami arī cilvēkiem?

Gan imūnfluorescences, gan mRNA pētījumu rezultāti cilvēkiem ir ļoti heterogēni. Piemēram, Wang un līdzautori pierādījuši palielinātu SGLT2 mRNAs un proteīnu ekspresiju diabētiskās nefropātijas pacientu biopsiju paraugos [7]. Turpretim Norton L

un līdzautori konstatē ievērojami palielinātu SGLT1, bet samazinātu SGLT2 un GLUT ekspresiju [8]. Arī *Solini* un līdzautori salīdzinājuši gan SGLT1 un SGLT2, kā arī GLUT1 un GLUT2 ekspresiju cilvēkiem ar normoglikēmiju un 2. tipa cukura diabēta pacientiem, kuriem veikta unilaterāla nefrektomija, un secinājuši, ka gan SGLT2/GLUT2, gan SGLT1/GLUT1 ekspresija diabēta gadījumos ir zemāka, salīdzinot ar kontroles grupu ar normoglikēmiju [9]. Iespējams, ka šī atšķirība ir daļēji izskaidrojama ar lietoto pētījumu metožu dažādību (piemēram, parafina bloki, formalīnā fiksēti paraugi, svaigi audi), tomēr ir skaids, ka joprojām maz ir zināms par faktoriem, kuri modulē niero transportieru ekspresiju 2. tipa cukura diabēta pacientiem, tostarp dzimumu, vecumu, hiperglikēmijas pakāpi, diabēta ilgumu, niero funkciju utt. [3].

Interesanta un joprojām neskaidra ir insulīna ietekme uz SGLT2 ekspresiju. Kā iepriekš minēts, insulīna receptori atrodami niero kanāliju visā garumā, un pierādīts, ka insulīns palielina glikozes kotransportieru ekspresiju. Ja pētījumi ar cilvēku niero audu paraugiem demonstrē pazeminātu SGLT un GLUT ekspresiju 2. tipa cukura diabēta gadījumos, vai mēs varam domāt, ka insulīna rezistence ir ne tikai aknās un muskuļos, bet arī nierēs?

Klīniskie pētījumi skaidri ļauj izdarīt šādus secinājumus:

- SGLT2 inhibitoru inducētajai glikozes reabsorbēcijai nierēs raksturīga samērā ātra iedarbība (glikozūrija tiek izraisīta apmēram 1–2 h laikā);
- SGLT2 inhibitoru darbības maksimums ir 24–48 h laikā (atkarībā no devas);
- ilgstošas SGLT2 inhibitoru terapijas rezultātā, samazinoties hiperglikēmijas pakāpei, glikozūrija pakāpeniski samazinās;
- glikozūriju neietekmē citi orālie antidiabētiskie medikamenti [3, 10].

SGLT inhibīcijas ietekme uz glikozes reabsorbēciju

Florizīns jeb molekula, kas bijusi SGLT2 inhibitoru izstrādes pamatā, ir pazīstams gandrīz divus gadsimtus. Tas ir augu valsts produkts, kas atrodams ābolu un citu augļu mizās un spēj bloķēt glikozes reabsorbēciju nierēs cilvēkam [11]. Tā klīniskā izmantošana bija limitēta, jo tā aktīvais metabolīts floretīns inhibē GLUT transportu, veicina urīnvielas un glicerola difūziju un inhibē

Energijas patēriņa novērtējums niero proksimālajos kanāliņos, kas nepieciešams glikozes un nātrijs metabolismam
(Adaptēts no Ferrannini, 2017 [3])

	Normāla glikozes tolerance	2. tipa CD	Pēc SGLT2 inhibitoru terapijas
24 h plazmas glikoze (mmol/L)	6,1	10,0	8,8
24 h GFĀ (mol/dienā)	130	120	101
Filtrētā glikoze (mol/dienā)	1,14	1,73	1,28
Glikozes ekskrēcija (mol/dienā)	0	0,03	0,55
Frakcionētā glikozes absorbcija (%)	100	98	57
Filtrētais Na (mol/dienā)	26,2	24,2	20,4
Proksimālā Na reabsorbēcija (%)	1,14	1,70	0,73
Frakcionētā proksimālā Na reabsorbēcija (%)	4,4	7,1	3,6
Kopējais O ₂ patēriņš nierēs (mol/dienā)	1,09	1,09	1,09
Kopējais niero ATP patēriņš (mol/dienā)	3,16	3,16	3,16
Proksimālais ATP patēriņš (mol/dienā)	0,38	0,58	0,24
Proksimālais /kopējais niero ATP patēriņš (%)	12	18	8
Proksimālais ATP ietaupījums (mol/dienā)	–	–	0,34

ATP – adenoziintrifosfāts

GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums

hlorīdu, bikarbonātu un litija transportu caur šūnu membrānām zidītāju eritrocītos [1]. Florizīna nopietno blakņu dēļ tika radīti selektīvi perorāli lietojami SGLT2 inhibitori, un mēs joprojām turpinām iepazīt to kliniskās iedarbības daudzveidību. Piemēram, nesen atklāts arī olfaktora receptors olfr1393, kura ekspresija notiek niero proksimālajos kanāliņos un kurš darbojas kā fizioloģisks SGLT1 ekspresijas regulators [12].

Jau agrīnie pētījumi, izmantojot hipertonus glikozes šķiduma infūziju, pierādīja, ka pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu un hiperfiltrāciju (419 mg/min versus 352 mg/min kontroles grupai) glikozes maksimālā reabsorbēcijas kapacitāte (T_{mg}) ir palielināta [13]. Šī atrade apliecinā, ka nierēm *per se* piemīt spēja reabsorbēt lielu filtrētās glikozes apjomu, pirms tā tiek izvadīta ar urīnu; tātad tās ir ļoti efektīvs energijas rezervju veidošanas mehānisms.

Turpretim 2. tipa cukura diabēta pacientiem rezultāti ir atšķirīgi – tos ietekmē gan glikozes transportieru aktivitāte, gan slimības ilgums, smagums, kā arī niero funkcija. Pacientiem ar izteiku hiperglikēmiju un paaugstinātu glomerulu filtrācijas ātrumu (GFĀ) niero reabsorbēcijas kapacitāte pieaug līdz pat 450 g/dienā, kas būtiski palielinās enerģijas patēriņu nierēs, – papildus izmantotā adenoziintrifosfāta (ATP) daudzums var palielināties gandrīz par 1 mol/dienā. Tātad

pastāv cieša korelācija starp maksimālo glikozes reabsorbēcijas kapacitāti un GFĀ, un varam secināt, ka augstāka SGLT2 receptoru aktivitāte un arī glikozes reabsorbēcijas kapacitāte vairāk raksturīga agrīnās diabēta stadijās, kuras klasiski pavada hiperfiltrācija [3, 14, 15].

Veselam cilvēkam fizioloģiski ik dienu caur SGLT2 receptoriem proksimālajos kanāliņos vidēji reabsorbējas 1,14 mol nātrijs, bet diabēta pacientam līdz pat 1,70 mol/dienā (normālās niero funkcijas gadījumos).

Akūti bloķējot SGLT2, pieaug nātrijs (vidēji 1 mol/dienā (kā arī hlorā)) piegāde *macula densa* šūnām, atbrīvojas vazokonstriktīvās molekulas (adenozīns, prostaglandīns H2, tromboksāns A2), un GFĀ samazinās. Teorētiski, inhibējot SGLT2 receptoru pacientam ar hronisku hiperglikēmiju, tiek *ietauptī* vidēji 40% no ATP (0,34 mol/dienā), kas nozīmīgi uzlabo enerģijas un skābekļa piegādi niero medulārajai daļai [3, 10, 16].

Kopējais enerģijas patēriņa novērtējums normālās glikozes tolerances, 2. tipa cukura diabēta gadījumos un pēc SGLT2 inhibitoru terapijas atspoguļots 1. tabulā.

SGLT2 inhibitoru ietekme uz glomerulāro hiperfiltrāciju

Diabēts ir galvenais hroniskas niero slimības (HNS) iemesls, savukārt hroniska hi-

perglikēmija un HNS ir galvenie kardiovaskulāras un visu iemeslu nāves veicinošie faktori. Diabētiskā nefropātija skar vismaz 30% no diabēta pacientiem un veicina terminālas nieru mazspējas attīstību. Optimāla glikēmijas un arteriālā asinsspiediena kontrole samazina diabētiskās nefropātijas attīstības risku, bet jau esošas diabētiskās nefropātijas gadījumos vienīgā iespēja ir aizkavēt tās progresēšanu [17, 18].

2. tipa cukura diabēta gadījumos pastāvīgā glikozes un nātrijs hiperreabsorbīcija niero proksimālajos kanāliņos veicina glomerulāras hiperfiltrācijas attīstību, progresē diabētiska nefropātija, un seko nieru funkcijas paslītināšanās. Galvenie patoģēnēzes ceļi, kas veicina glomerulāro hiperfiltāciju, ir hemodinamiskie traucējumi, kuri veidojas neirohormonālas aktivācijas rezultātā, un tubulārie faktori [18].

Hemodinamiskā jeb neirohormonālā hipotēze balstās uz pārmaiņām aferento un eferento arterioli tonusā, respektīvi, palielinoties nātrijs un glikozes reabsorbīcijai niero proksimālajos kanāliņos, samazinās nātrijs piegāde un transports uz *macula densa* šūnām, samazinās ATP šķelšanās un krīt adenozīna produkcija. Adenozīns ir spēcīgs vazokonstriktors, un tā koncentrācijas samazināšanās izraisa aferento arterioli vazodilatāciju, hiperfiltrācijas attīstību un RAAS aktivāciju. Tāpēc, inhibējot SGLT2, atjaunojas nātrijs piegāde *macula densa* šūnām, atbrīvojas adenozīns, notiek aferento arterioli vazokonstrikcija, samazinās niero asinsplūsma un GFĀ [17, 19]. (Skat 1. attēlu.)

Tubulārās hipotēzes mehānisms ir izskaidrojams ar hroniski palielinātu filtrētās glikozes daudzumu, kura veicina pastāvīgu lipīdu, iekaisuma markieru un glikozes reabsorbīciju ar sekojošu tubulointersticiālās fibrozes attīstību.

Zināms, ka SGLT2 inhibitori samazina intraglomerulāro spiedienu un hiperfiltrāciju un šo faktu apstiprina virkne pētījumu. Piemēram, četrdesmit 1. tipa cukura diabēta pacientiem bez hroniskām komplikācijām, ar normālu arteriālo asinsspiedienu un GFĀ $> 60 \text{ ml/min}$, no kuriem 27 cilvēkiem pētījuma sākumā konstatēja hiperfiltrāciju (GFĀ $> 135 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$), bet 13 pacientiem GFĀ bija normāls, ordinēja 8 nedēļas ilgu empagliflozīna terapiju (pievienojot insulīnam) un secināja, ka pacientiem ar izejas hiperfiltrāciju GFĀ būtiski samazinājās ($no 172 \pm 23 \text{ līdz } 139 \pm 25 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$), turpretim pacientiem ar normālu sākotnējo GFĀ pārmaiņas netika konstatētas. Vienlaikus novēroja arī asins plūsmas samazināšanos un niero asinsvadu pretestības pieaugumu ar sekojošu aferento arterioli vazokonstrikciju un intraglomerulārā spiediena samazināšanos [20].

Svarīgi atcerēties, ka 1. tipa cukura diabēta gadījumos pārmaiņas nierēs pamatā skar kamoliņus – sabiezē bazālā membrāna, vēro mezangija ekspansiju un podocītu bojājumu. Ja ir tālu progresējoša diabētiska nefropātija, veidojas arī kanāliņu un intersticiālo audu pārmaiņas ar tubulāru atrofiju, intersticiālu fibrozi un iekaisumu [21].

Un pretēji – 2. tipa cukura diabēta pa-

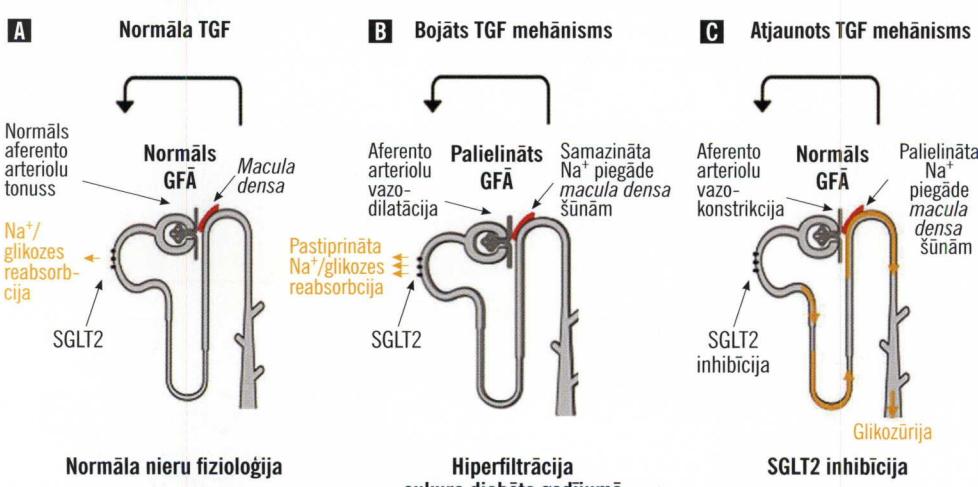
cientiem aptuveni 40% gadījumu veidojas izteikts tubulointersticiāls bojājums ar salīdzinoši nelielām izmaiņām niero kamoliņos. Tipiskās novērotās izmaiņas, kuras jāmin, ir bazālās membrānas sabiezēšana, īpaši proksimālajos kanāliņos, tubulāra atrofija, intersticiāla fibroze un hronisks iekaisums [22].

Hiperglikēmijas apstākļos proksimālajos kanāliņos veidojas labvēliga vide iekaisuma molekulai un fibrozi veicina citokīnu sekreciju. Galvenais kandidātmediators, kam ir nozīmīga loma fibrozes un epiteliāli mezenhimālās transformācijas veicināšanā, ir β transformējošais augšanas faktors. Eksperimentālajos *in vivo* pētījumos ar izolētām cilvēku proksimālo kanāliņu šūnām secināts, ka empagliflozīns samazina glikozes inducēto *toll* veida (*Toll-like*) 2. un 4. tipa receptoru, kā arī nukleār faktora κB ($NF-\kappa B$) ekspresiju, kuri ir plaši pētīti iekaisuma un fibrotiskās atbildes reakcijas izraisītāji diabētiskas nefropātijas dzīvnieku modeļos [17, 21].

Kliniskie pētījumi ar SGLT2 inhibitoriem apliecina, ka SGLT2 inhibitoru ietekme uz GFĀ ir līdzīga gan pacientiem ar normālu niero funkciju, gan diabētiskās nefropātijas gadījumos. Sākot terapiju, pirmajās nedēļas parasti vēro GFĀ samazināšanos, tad seko progresīva GFĀ normalizācija, kura ir ātrāka un vairāk izteikta pacientiem ar neizmainītu niero funkciju. Vienlaikus samazinās arī albuminūrija un albumīna/kreatinīna attiecība. Piemēram, pētījums ar dapagliflozīnu pacientiem ar 3. stadijas hronisku niero mazspēju parādīja, ka urīna albumīna/kreatinīna attiecība samazinājās jau pēc nedēļu ilgas terapijas, bet pēc 104 nedēļām varēja konstatēt papildu samazināšanos par -57,2% (gan ar 5 mg, gan ar 10 mg dapagliflozīna devu) [23].

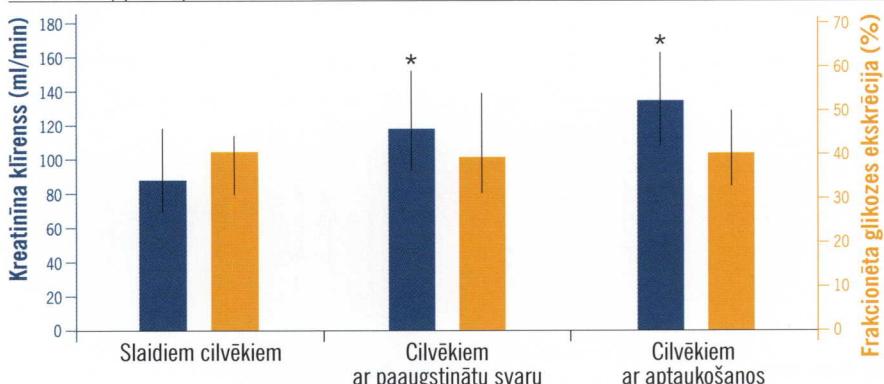
Analizējot ķermeņa svara korelāciju ar kreatinīna klīrens, secināts, ka kreatinīna klīrens palielinās, pieaugot ķermeņa masai (katrā ķermeņa masas indeksa (ĶMI) vienība palielina kreatinīna klīrens par 2,6 ml/min). Ir izpēti arī tas, ka SGLT2 inducēta glikozes ekskrēcija ir konstanta, tātad neatkarīga no adipozitātes pakāpes. Tomēr, pārtraucot SGLT2 inhibitoru terapiju, 24 h glikozūrija atšķiras par 18% starp slaidiem un adipoziem cilvēkiem (96 g slaidiem *versus* 117 g adipoziem cilvēkiem), kam ir vienāds glikozes līmenis asinīs. Tas apliecina, ka SGLT2 inhibīcija slaidiem cilvēkiem veicina ātrāku un izteiktāku oglhidrātu deficitu, sa-

1. attēls | Kanāliņu-kamoliņu sistēma un regulācijas traucējumi cukura diabēta gadījumos [17]



TGF (tubuloglomerular feedback) – niero kanāliņu-kamoliņu sistēmas atgriezeniskā saite

1. attēls Kreatinīna klīrens un SGLT2 inhibitoru inducēta glikozes ekskrēcija atkarībā no ķermeņa svara [24]



Iēdzinot ar adipoziem cilvēkiem (skat. 2. attēlu) [24].

SGLT2 inhibīcijas ietekme uz enerģijas metabolismu un ķermeņa masu

Pēc SGLT2 inhibīcijas ekstracelulārā telpa tiek iztukšota no glikozes, un samazinās gan tukšas dūšas glikēmija, gan glikēmija pēc ēšanas. Sekojoši krit insulīna līmenis plazmā, pieaug glikagona koncentrācija, kā rezultātā samazinās insulīna/glikagona atiecība, kas ir galvenais aknu glikozes metabolisma kontrolieris. Samērā strauji tiek stimulēta tukšas dūšas endogēnās glikozes izstrādāšanās aknās [24, 25].

Ilgstošas ārstēšanas rezultātā, mazinoties glikotoksicitātei un glikēmijai klūstot stabili zemākai, sākotnēji izteiktā endogēnās glikozes izstrāde pavājinās. No oglhidrātu metabolisma enerģijas ieguvei organismijs pārkārtojas uz lipīdu metabolismu. Relatīvā hipoinsulinēmija veicina lipolīzi, brīvās taukskābes pastiprināti nonāk asinsritē, palielinās ketonu produkcija. Ketoni, galvenokārt β hidroksibutirāts, kas tiek eksportēts no aknām, ar asins straumi nonāk audos [25, 26]. Vienlaikus pieaug arī β hidroksibutirāta līmenis plazmā. Svarīgas ir arī šadas īpatnības:

- palielinātā lipīdu oksidācija un relatīvā hiperketonēmija ar laiku pastiprinās, par spīti tam, ka vājinās glikagona atbilde, norādot, ka pastāvīgi vieglā hiperglikagonēmija persistē un stimulē ketoēnēzi;
- pastiprinātā brīvo taukskābju produkcija nodrošina papildu enerģiju endogēnās glikozes produkcijai aknās;
- iepriekš aprakstītās izmaiņas ir arī pacientiem ar normoglikēmiju, ja inhibē SGLT2 receptoru;

■ cilvēkiem bez cukura diabēta ketoēnēzē atbildes reakcija ir samazināta, jo ir augstāks insulīna līmenis asinīs.

Joprojām nav izpēti, cik lielā mērā glikoneogenēze veicina endogēnās glikozes produkciju nierēs. Maz ir arī zināms, kā hroniska glikozūrija ietekmē citus metabolītus. Konstatēts, ka laktātu līmenis pēc SGLT2 inhibīcijas stabili samazinās, galvenokārt pēc ēšanas, kas izskaidrojams ar tā pastiprinātu uzņemšanu aknās un palielinātu kreatinīna klīrensu, savukārt sazaroto κ -žu aminoskābju pieaugums, kas īpaši raksturīgs insulīna rezistencei un diabētam, teorētiski var samazināties gan tiesi (caur urīna ekskrēciju), gan netieši (uzlabojoties insulīna jutībai) [26, 27].

Ja analizē SGLT2 inhibitoru ietekmi uz ķermeņa svaru, lielākā daļa pētījumu rāda, ka svars sākotnēji diezgan strauji samazinās – aptuveni par 2–3 kg, no kuriem 2/3 veido tauku masa, un šis zudums saglabājas visu turpmāko terapijas laiku [16, 27].

Piemēram, 90 nedēļu pētījumā ar 86 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, normālu GFĀ un HbA_{1c} $7,8 \pm 0,8\%$, kuriem nozīmēja SGLT2 inhibitoru terapiju, konstatēja vidējo svara zudumu $3,2 \pm 4,2$ kg.

Izmantojot matemātisku modeli, Ferrannini un kolēgi aprēķināja, ka glikozūrija veicina aptuveni 206 kcal deficitu, taču novērotais enerģijas deficitis, kas atbilst reālajam svara zudumam, ir tikai 51 kcal. [16] Tātad teorētiski paredzamajam svara zudumam ar glikozūriju vajadzētu būt daudz lielākam – $11,3 \pm 3,1$ kg, kas nozīmē, ka vidēji pacienti zaudē tikai $29 \pm 41\%$ no paredzamā svara. Ar ko ir izskaidrojams šis fenomens?

Pētījuma gaitā konstatēja, ka uzņemto kaloriju daudzums būtiski pieaug (vidēji par 269 kcal dienā), kā arī par vidēji 2% pali-

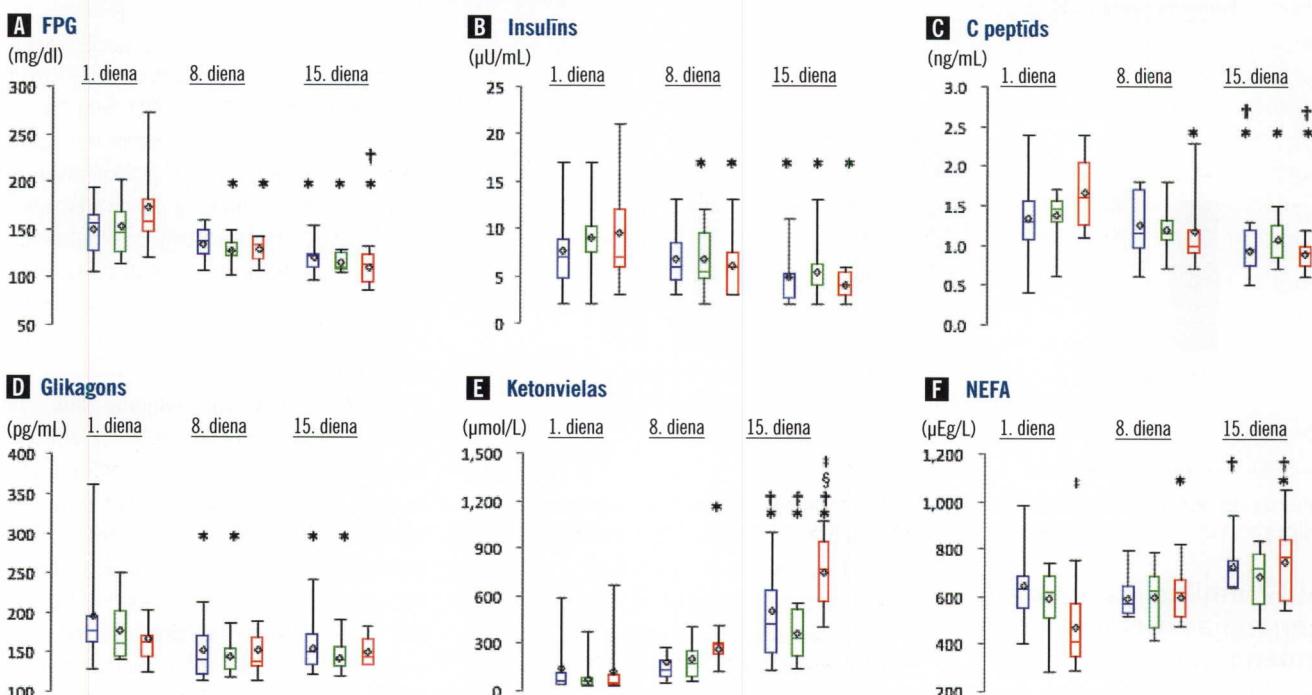
linās ikdienas enerģijas patēriņš (31 kcal dienā – dietas inducētā termoģēnēze). Līdzīga palielināta kaloriju uzņemšana raksturīga arī pacientiem ar malabsorbciju Krona slimības dēļ. Enerģijas deficitā organizma adaptīvā atbilde vairāk ir izteikta slaidiem cilvēkiem un ar augstāku sākotnējo GFĀ. Varam secināt, ka glikozūrijas ierosinātā palielināta kilokaloriju daudzuma uzņemšana negatīvi korelē ar ĶMI (jo slaidāks cilvēks, jo vairāk uzņem) un pozitīvi korelē ar GFĀ (jo lielāks kreatinīna klīrens, jo liešāka glikozūrija) [16, 27].

To apliecinā arī citu pētījumu dati – ja oglhidrāti veido apmēram 50% no ikdienas uztura, tad SGLT2 inhibitoru inducētā glikozūrija veicina 34% papildu oglhidrātu uzņemšanu adipozam cilvēkam, bet 45% – slaidam, tātad slaidais ir vairāk pakļauts oglhidrātu deficitam un lielākam ketoēnēzes riskam. Varam secināt, ka hroniskais enerģijas zudums ar urīnu veicina anabolu atbildes reakciju, kas pastiprina apetīti un ir centrālais aizsardzības mehānisms. Piemēram, adipozām pelēm, ordinējot ilgstošu dapagliflozīna terapiju, novēroja kompensējošu hiperfāgiju [16, 27].

Līdzīga atrade bija grupai 1. tipa cukura diabēta pacientu, kam CD diagnosticēts nešen un kas saņema empagliflozīnu. Vidēji uzņemto kaloriju daudzums palielinājās par 50 kcal/ dienā, un pārsvarā to veidoja oglhidrāti. Izpēti, ka SGLT2 inducētās hiperfāgijas patoloģiskajā fizioloģijā iesaistās AMPK (adenozīnmonofosfokināze), kas ir viens no galvenajiem enerģijas patēriņa regulatoriem organismā. Otrs patoģēnēzes mehānisms izskaidrojams ar SGLT receptoru ekspresiju smadzenēs, kā rezultātā SGLT2 inhibitori šķērso hematoencefālisko barjeru un iedarbojas uz smadzeņu reģioniem, kuri ir atbildīgi par apetītes un sāta regulāciju [28]. Potenciāli efektīvākais risinājums varētu būt SGLT2 inhibitoru un GLP1 receptoru agonistu kombinācija, jo pēdējie samazina apetīti, aizkavē kuņģa iztukšošanos un patlaban ir visiedarbīgākie svara reducētāji no pieejamā 2. tipa CD medikamentu klāsta, ko apstiprina arī DURATION-8 pētījuma rezultāti [29].

Kā SGLT2 inhibitori ietekmē ketoēnēzi atšķirīgās uzņemto oglhidrātu daudzuma un veidu grupās (atkarībā no glikēmiskā indeksa), var secināt no divu nedēļu ilga pētījuma Japānā, kur 2. tipa cukura diabēta pacientiem 7 dienas ordinēja luseogliflozīnu. Pirmās grupas pārstāvji saņema aug-

3. attēls | SGLT2 inhibitoru inducētās metabolisma izmaiņas [30]



FPG (fasting plasma glucose) – glikozes līmenis tukšā dūšā

NEFA (non-esterified free fatty acid) – neesterificētās brīvās taukskābes

stas koncentrācijas oglhidrātu diētu (55%) kombinācijā ar augsta glikēmiskā indeksa maltīti, otrā grupa – augstas koncentrācijas oglhidrātu diētu (55%) kopā ar zema glikēmiskā indeksa maltīti, savukārt trešajai grupai ordinēja zemas koncentrācijas oglhidrātu diētu (40%) ar augstu glikēmisko indeksu. SGLT2 inhibitoru terapiju pacienti lietoja no 8. līdz 14. pētījuma dienai. Rezultāti demonstrēja, ka ketonvielu koncentrācija pētījuma beigās pārliecinoši visaugsātā bija trešajā pacientu grupā, kas apstiprina, ka SGLT2 inhibitoru terapijas laikā zemas koncentrācijas oglhidrātu diēta var veicināt ketoacidozes attīstību [33] (skat. 3. attēlu).

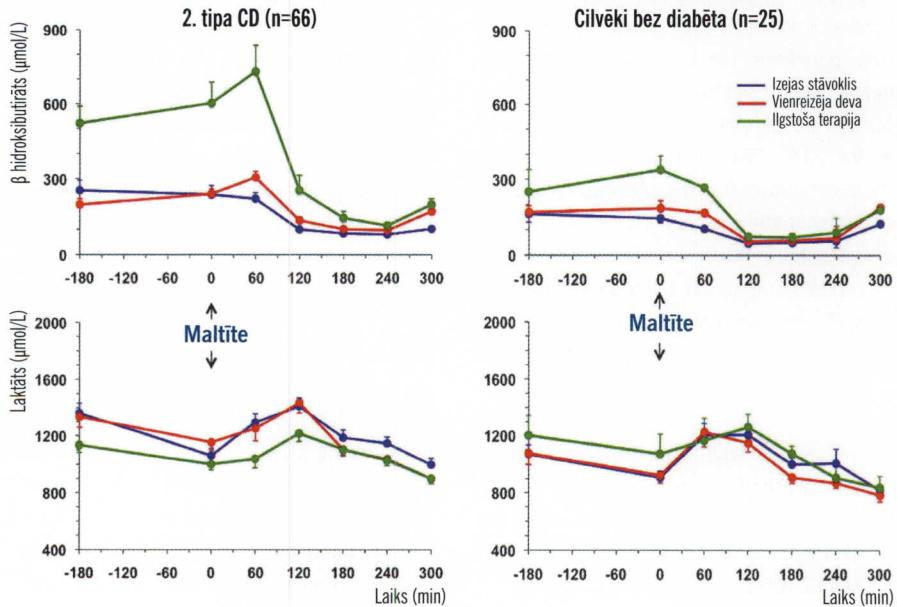
SGLT2 inhibitori un eiglikēmiskās ketoacidozes risks

SGLT2 inhibitori var veicināt eiglikēmisko ketoacidozi, jo, samazinot plazmas glikozes un insulīna koncentrāciju, palielina glikagona koncentrāciju un stimulē endogēnās glikozes veidošanos aknās.

Potenciāls risks ir slaidiem cilvēkiem, personām ar oglhidrātu ierobežojumu uzturā un insulīna deficitu, kas vairāk ir izteikts Austrumāzijas populācijas pārstāvjiem, kuriem ir izteiktāka bēta šunu disfunkcija ar

insulīna deficitu, salīdzinot ar Rietumeiropas un ASV populāciju, kam dominē insulīna rezistence. Ferrannini un kolēgi salīdzināja tukšas dūšas un pēcēšanas glikozes, β hidroksibutirāta, laktāta un nātrija koncentrāciju veseliem cilvēkiem ar normālu glikozes toleranci, kā arī prediabēta pacien-

tiem (kontroles grupa) un 66 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar neizmainītu nieru funkciju. Abām grupām nozīmēja empagliflozīna terapiju: vienreizēju (akutu) 25 mg devu empagliflozīna un ilglaciņu (chroniku) terapiju ar 25 mg empagliflozīna, kas ilga 28 dienas. Pacienti ar normoglikēmiju ilg-

4. attēls | Plazmas β hidroksibutirāta un laktāta koncentrācijas izmaiņas pēc SGLT2 inhibitoru terapijas veseliem cilvēkiem un 2. tipa CD pacientiem [31]

stošo (hronisko) ārstēšanu nesaņēma. Pētījuma rezultāti atklāja, ka SGLT2 inhibitoru iedarbības rezultāts un terapijas izraisītās izmaiņas ir līdzīgas gan veseliem cilvēkiem, gan 2. tipa CD pacientiem, taču pirmajiem tās bija vājāk izteiktas. Pacientiem ar izmaiņu glikozes toleranci gan pēc akutās devas, gan pēc ilgstošas terapijas β hidroksibutirāta līmenis tukšā dūšā un pēc ēšanas pieauga salīdzinoši mazāk nekā 2. tipa CD pacientiem [3, 16, 31] (skat. 4. attēlu). Pētnieki arī konstatēja, ka tukšas dūšas β hidroksibutirāta līmenis pozitīvi korelē ar tukšās dūšas glikēmiju un brīvo taukskābju līmeni plazmā.

Citu pētījumu rezultāti pierāda, ka 2. tipa CD pacientiem ir procentuāli lielāka tauku oksidācija gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem. Tātad pat labi kontrolēta 2. tipa CD gadījumos pacienti ir vairāk pakļauti tauku kā enerģijas substrāta izmantošanai, salīdzinot ar cilvēkiem bez diabēta. Iepriekš aprakstītājā pētījumā konstatēja ne tikai β hidroksibutirāta, bet arī laktāta un nātrija pieaugumu, un katrs no tiem pozitīvi korelēja ar glikozūriju. Pēc 24 stundu tukšas dūšas perioda ketonu koncentrācija asinīs pieauga pakāpeniski, turpretim ketonūrija sākotnēji pieauga, tad samazinājās [26, 31].

Vai SGLT2 inhibitori ietekmē ketoēnēzi nierēs? Pētījumu rezultāti demonstrē, ka urīnā tukšā dūšā gan pēc vienreizējas, gan pēc ilgstošas terapijas β hidroksibutirāta koncentrācija pieaug pat 2–3 reizes, savukārt pēc ēšanas būtiskas izmaiņas nekonstatē. Līdzīga atrade tukšā dūšā pēc SGLT2 inhibitora uzņemšanas attiecīnāma arī uz laktāta koncentrācijas izmaiņām, kas palielinās gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas, turpretim nātrija ekskrēcija pēc vienreizējas devas pieaug tikai par 20%, bet ilgstošas (hroniskas) ārstēšanas rezultātā pat samazinās (skat. 1. tabulu).

legūtie rezultāti lauj secināt, ka sākotnēji nieri filtrētā β hidroksibutirāta ekskrēcija ir zema ($> 1\%$), respektīvi, nieri kanāliņi spēj to efektīvi reabsorbēt. Iespējams, ka ketonu atpakaļuzsūkšanās mehānisms nierēs ir identiski glikozes vai laktāta transportam un to realizācija notiek ar kopīgu transportieru palīdzību [32].

Tātad pastāv pierādījumi, ka nieres noteiktos apstākļos spēj sintezēt ketonvielas un konvertēt β hidroksibutirātu acetoacetātā. Pavisam nesen ir izpētīts, ka ketoni ievērojami palielina nieri asinsplūsmu un GFĀ,

kas varētu būt papildu bonuss jau izpētītajiem SGLT2 inhibitoru nefroprotektīviem ieguvumiem [27, 31, 32].

SGLT2 inhibitoru ierosinātie potenciālie kardioprotektīvie efekti

Gan hroniska hiperglikēmija, gan aktivitētie neirohormonālie mehānismi (paaugstināts noradrenālīna, angiotensīna, aldosterona, adipokīnu, u.c. līmenis) stimulē NHE1 (nātrija-udeņraža apmaiņas proteīns, angliski: sodium-hydrogen exchanger) aktivitāti sirdī un asinsvadu gludajā muskulatūrā un NHE3 aktivitāti nierēs. Abas NHE izformas izraisa:

- nātrija aizturi, miokarda hipertrofiju un fibrozi, kas novēr līdz sirds mazspējas progresēšanai;
- samazina insulīna jutību un palielina hiperglikēmiju, veicina mikrovaskulāru un makrovaskulāru komplikāciju progresēšanu. Viens no bioloģiskiem mehānismiem, kas veido saikni starp izmainītu glikozes toleranci un hronisku sirds mazspēju, ir izskaidrojams ar NHE svarīgo lomu, ko apstiprina eksperimentālie un kliniskie pētījumi.

NHE1 ir atrasts dažādos organismā audos, taču tā galvenā izofora lokalizējas sirdī, kur tā regulē kardiomiocītu tilpumu, kā arī pasargā no išhēmijas – reperfūzijas izraisīta bojājuma [33, 34].

NHE3 izformas ekspresija ir ierobežota, to atrod tikai nieru un gastrointestinālā trakta epitelijšūnu apikālajā virsmā, kur tās regulē nātrija reabsorbciju.

Sirds mazspējas gadījumos NHE1 aktivitāte būtiski pieaug; tā stimulē intracelulārā nātrija daudzuma pieaugumu, kas, savukārt, veicina intracelulārā kalcija daudzuma palielināšanos, kardiomiocītu bojājumu un kardiomiopātijas attīstību.

Pētījumi dzīvnieku modeļos apstiprina, ka NHE1 inhibīcija samazina sirds nekrozi un infarkta lielumu, sirds hipertrofijas attīstību, fibrozi, remodelācijas procesus, sisto-

lisko disfunkciju un asinsvadu pārmaiņas, kas raksturīgas sirds mazspējas gadījumos.

Zināms, ka hipoglikemizējošie medikamenti ietekmē NHE aktivitāti. Piemēram, DPP4 inhibitoriem, GLP-1 RA un SGLT2 inhibitoriem piemīt nātrijurētiska iedarbība, un tie inhibē NHE3 aktivitāti nierēs. Lai arī sirdī nav SGLT2 receptoru, SGLT2 inhibitori var panākt NHE1 aktivitātes supresiju mio-kardā, piesaistoties NHE1 receptoriem, kuri ir plaši izplatīti visā ķermenī. Kā apstiprina plaši analizētie nejauninātie kliniskie pētījumi ar empagliflozīnu un kanagliflozīnu, tie samazina sirds mazspējas attīstību; tātad NHE inhibīcija varētu būt viens no iespējamiem patoģēnēzes mehānismiem [35–37].

Nākamais svarīgais mehānisms, kas jāmin, ir nātrijurēzes izraisītā plazmas tilpuma samazināšanās ar sekojošu sirds pirms-slodzes jeb spiediena diastoles beigu fazē (angliski: cardiac preload) samazināšanos, kas izskaidro efektīvo hospitalizāciju skaita samazināšanos sirds mazspējas dēļ īsi pēc terapijas sākšanas – novērotais fenomens EMPA-REG-OUTCOME pētījumā.

Svarīgi, ka cirkulējošā plazmas tilpuma apjoma ierobežojums samazina asinsvadu rezistenci, kura per se ir kardiovaskulāru notikumu, sirds mazspējas un koronāras nāves riska faktors. Asinsvadu rezistences pieaugumam ir cieša korelācija ar hipertensiju, hiperglikēmiju, adipozitāti un sirds mazspējai raksturīgajām izmaiņām ehokardiogrāfijā.

Pēdējo gadu neapšaubāmi karstākās diskusijas rada SGTL2 inhibitoru ietekme uz ketoēnēzi, no kurām jāmin arī ketonvielu ietekme uz sirdi. Zināms, ka veseliem cilvēkiem tukšā dūšā β hidroksibutirāts ir miokarda enerģētiskais substrāts, kas izdalās kopā ar glikizi, laktātu, piruvātu, glicerolu un brīvajām taukskābēm. Taču pēc ēšanas insulīna sekrēcija samazina lipolīzi, stimulē glikozes oksidāciju un vēro cirkulējošā β hidroksibutirāta koncentrācijas kritumu. Tāpēc veselā sirdī fizioloģiska insulīna sekrēcija stimulē glikozes uzņemšanu miokardā, radot

2. tabula | Asins plūsmas izmaiņas miokardā pēc ketonvielu ievades [39]

Asins plūsma miokardā (ml/g minūtē)			
Asinsvads	Fizioloģiskais šķidums	Ketonvielas	P vērtība
Kreisā priekšējā lejupejošā vainagartērija	0,81 (0,20)	1,47 (0,29)	<0,0001
Kreisā apliecošā vainagartērija	0,87 (0,21)	1,61 (0,34)	<0,0001
Labā vainagartērija	0,79 (0,16)	1,36 (0,29)	<0,0001
Kopā	0,83 (0,19)	1,46 (0,27)	<0,0001

brīvo taukskābju supresiju, tāpēc β hidroksibutirāts netiek izmantots enerģijai [38, 39].

2. tipa CD gadījumos, kā arī pacientiem ar koronāro sirds slimību un sirds mazspēju attīstās insulīna rezistence miokardā, samazinās spēja izmantot glikozi, un miokards vairāk enerģijas iegūst, oksidējoties brīvajām taukskābēm, un "pārslēdzas" uz ketonu izmantošanu enerģijas ieguvei. Piemēram, pētījums ar astoņiem veseliem cilvēkiem, kuriem ordinēja nātrijs-3-hidroksibutirāta (ketonvielu) infūziju 390 min laikā un ar $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ pozitronu emisijas tomogrāfijas palīdzību novēroja asins plūsmu miokardā, atklāja, ka būtiski pieauga gan sirdsdarbības frekvence (25%), gan asiņu plūisma miokardā (75%), salīdzinot ar kontroles grupu, kuri saņēma intravenozu fizioloģiskā šķiduma infūziju (skat. 2. tabulu). Legūtos rezultātus var izskaidrot, pirmkārt, ar sirdsdarbības frekvences pieaugumu; otrkārt, ar asins pH pieaugumu, ko rada β hidroksibu tirāta sāls infūzija, kas var ietekmēt asins plūsmu miokardā. Strauji ievadīta ketonvielu infūzija izraisa kālija zudumu niero proksimālajos kanāliņos, un attīstās metabolā alkaloze. Interesanti, ka četriem analizētajiem pacientiem, kuriem ketonvielu ievades laikā noteica asiņu pH, konstatēja, ka tā līmenis sasniedza ~7,5 un kālija koncentrācija bija nedaudz virs 3 mmol/L [39].

Eksperimentālos dzīvnieku modeļos konstatēts, ka asiņu pH pieaugums par 0,08 palielina asins plūsmu miokardā līdz pat 50%, un līdzīga atrade apstiprinās cilvē-

kiem. Treškārt, hiperketonēmija *per se* spēj palielināt miokarda perfūziju vai asins plūsmu neatkarīgi no sirds frekvences vai pH izmaiņām. To apstiprina pētījumi ar veseliem brīvprātīgajiem, kuriem pat nelīela β hidroksibutirāta infūzija palielināja asins plūsmu apakšdelmā par 15%, savukārt tāda pati nelīela īslaicīga infūzija veseliem cilvēkiem palielināja par 39% asins plūsmu smadzenēs, ko aprakstīja Hasselbach un kolēgi [40]. Šī iemesla dēļ ketonus mēdz dēvēt par "mitochondriju palīgiem (*helpers*)", kas uzlabo skābekļa pārnesi un mitochondriju funkciju. Iepriekš aprakstītais liecina, ka hipotēžu par ketonvielu pozitīvo ietekmi ir daudz, taču vēl nepieciešami atkārtoti pētījumi ar lielāku analizēto pacientu skaitu, kas varētu precīzāk atlasīt galvenos patognēzes daļbniekus. [40, 41].

SGLT2 inhibitoru ierosinātie hemodinamiskie efekti

Neilgi pēc SGLT2 inhibitoru lietošanas sākšanas vērojams hematokritu koncentrācijas pieaugums, un tas saglabājas paaugstināts visu ārstēšanas laiku. Sākotnēji uzskatīja, ka šo fenomenu izraisa hemokoncentrācijas palielināšanas, kuru, savukārt, rada cirkulējoša šķidruma tilpuma samazināšanās. Taču, ilgtermiņā analizējot, konstatēja arī būtisku eritropoētīnu koncentrācijas pieaugumu. Piemēram, pētījumā ar 2. tipa cukura diabēta pacientiem, kam ordinēja dapaglifložīnu, eritropoētīna koncentrācijas maksimumu novēroja 2–4 nedēļas

pēc terapijas sākšanas. Vienlaikus pieauga arī retikulocītu skaits ar sekojošu hemoglobīna un hematokritu koncentrācijas palielināšanos. Līdzīga atrade bija arī EMPA-REG OUTCOME, kur eritropoētīna koncentrācija pieauga par vidēji 30–40% [41, 42].

Nieru fibroblasti attīstās no nervu caurulītes un producē eritropoētinu – hormonu, kas nepieciešams eritropoēzei. Nieru bojājuma gadījumos, progresējot kanāliņu defektam, veidojas fibroblastu disfunkcija, transformācija, attīstās nieru fiboze un anēmija. Savukārt, tubulointersticiāla hipoksija veicina terminālas nieru mazspējas progresēšanu. Zināms, ka diabēta pacientiem skābekļa patēriņš nierēs ir lielāks nekā veseliem cilvēkiem, jo nieres patērē vairāk enerģijas, metabolizējot glikozes hiperreabsorbīciju. Eksperimentālie pētījumi ar dzīvniekiem, kuriem inducēta diabētiskā nefropātijs, pierāda, ka dapaglifložīns samazina oksidatīvo stresu un skābekļa patēriņu. Iepriekš minētā atrade apstiprina hipotēzi, ka SGLT2 inhibīcija spēj samazināt iekaisumu, tubulointersticiālo fibrozi un hipoksiju diabētiskās nefropātijs pacientiem [43, 44].

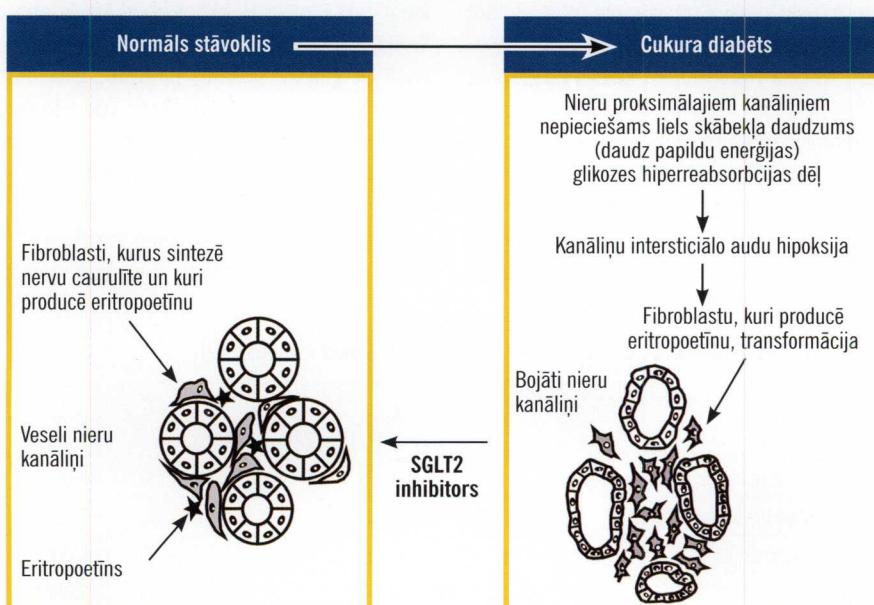
Varam secināt, ka SGLT2 inhibitoru veicinātais hematokritu pieaugums, samazina skābekļa patēriņu, veicina audu remodelēšanās procesus, aizsargā no hipoksijas un oksidatīvā stresa tubulointersticiālajos audos, tāpēc šo medikamentu klasi reizēm mēdz dēvēt par nieru "bēta blokatoriem" [45].

Kopsavilkums

SGLT transportieru receptoru funkcija ir plaši pētīta, un joprojām tiek atklāti arvien jauni kliniskie efekti. Šajā publikācijā aprakstīti SGLT2 inhibīcijas izraisītie niero un kardioprotektīvie mehānismi, samērā maz ir zināms par SGLT ietekmi uz smadzenēm, taču pētījumi šajā laukā turpinās. Apkopojot SGLT2 inhibitoru multiplos iedarbības virzienus, varam secināt, ka:

- samazinot nātrijs un glikozes hiperreabsorbīciju nierēs, atjaunojas kanāliņu kamoļiņu atgriezeniskās saites signāli, mazinās glomerulārā hiperfiltrācija un skābekļa patēriņš nierēs, uzlabojas niero darbība;
- samazinoties hiperglikēmijai, tiek kavēta niero palielināšanās, mazinās albuminūrija, kā arī lokāla iekaisuma un fibrozes attīstība;
- veicinot osmotisko diurēzi un nātrijurēzi, SGLT2 inhibitori samazina ekstracelulārā tilpuma apjomu, arteriālo asinsspiedienu un urīnskābes līmeni;

5. attēls | SGLT2 inhibitoru ietekme uz tubulointersticiālo fibroblastu atjaunošanos [41]



- tiek bremzēta NH₃ (*sodium hydrogen exchanger*) ekspresija nieru proksimālajos kanāliņos un NH₁ ekspresija miokardā (NH₃ un NH₁ – mediatori, kas veicina nātrijs reabsorbciju proksimālajos kanāliņos, šķidruma un perifēru tūsku at-tīstību, sirds mazspējas attīstību);
- palielinot hematokritā līmeni, veicina eritropoētīna koncentrācijas pieaugumu, samazina tubulointersticīlo hipoksiju, nefrogēnas ģenēzes anēmiju un kavē nieru mazspējas progresēšanu;
- samazinot insulīna līmeni un palielinot glikagona līmeni, pastiprina endogēnās

glikozes produkciju (glikoneoģēni), brīvo tauksābju oksidāciju un ketoģēni; ■ metabolā adaptācija no oglhidrātu uz tauku metabolismu energijas ieguvei samazina tauku masu un ķermenja svaru, bet palielina oglhidrātu uzņemšanu uzturā; ■ SGLT2 inhibitoru izraisītajai persistējošai ketozei piemīt virkne potenciāli pozitīvu kardioprotektīvu un nefroprotektīvu efektu, kurus apstiprina eksperimentālie un klīniskie pētījumi.
Joprojām pētījumiem atvērts laiks ir SGLT2 inhibitoru ietekme uz smadzenēm. Jau konstatēts, ka epilepsijas un arī bipolarā

ru traucējumu gadījumos smadzenes spēj ātri uzņemt ketonus, izmantot enerģiju un *de novo* lipīdu sintēzi, kas atjauno mielinā apvalkus. Turpinās arī pētījumi par SGLT2 inhibitoru izmantošanu pacientiem ar Alzheimera slimību un kognitīvo funkciju traucējumiem [46].

SGLT funkcionālais izpēte ir bagātīga un visaptveroša, ir atklāti jauni fizioloģiskie mehānismi nierēs, sirdi un smadzenēs, kuri klīniciem palīdz ārstēt diabēta pacientus, ne tikai samazinot glikēmiju, bet arī nodrošinot pārliecinošu nefroprotekciju un kardiovaskulāro slimību riska samazināšanu.

Literatūra

1. Wright, E.M. (2013). Glucose transport families SLC5 and SLC50. *Mol. Aspects Med.* 34, 183–196.
2. Wright, E.M., Loo, D.D., Hirayama, B.A. (2011). Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol. Rev.* 91, 733–794.
3. Ferrannini E. Sodium – Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. *Cell Metabolism Rev* 2017.04.011.
4. Balen, D., Ljubojevic, M., Breljak, D., Brzica, H., Zlender, V., Koepsell, H., Sabolic, I. (2008). Revised immunolocalization of the Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 in rat organs with an improved antibody. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 295, C475–C489.
5. Tiwari, S., Riazi, S., and Ecelbarger, C.A. (2007). Insulin's impact on renal sodium transport and blood pressure in health, obesity, and diabetes. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 293, F974–F984.
6. DeFronzo, R.A., Hompesch, M., Kasichayanula, S., Liu, X., Hong, Y., Pfister, M., Morrow, L.A., Leslie, B.R., Boulton, D.W., Ching, A., et al. (2013). Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 36, 3169–3176.
7. Wang, X.X., Levi, J., Luo, Y., Myakala, K., Herman-Edelstein, M., Qiu, L., Wang, D., Peng, Y., Grenz, A., Lucia, S., et al. (2017). SGLT2 expression is increased in human diabetic nephropathy: SGLT2 inhibition decreases renal lipid accumulation, inflammation and the development of nephropathy in diabetic mice. *J. Biol. Chem.* <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M117.779520>.
8. Norton L, De Fronzo. SGLT and GLUT expression in the kidney of T2DM Subjects. *Diabetes Obes Metab*, 2017 Sep; 19(9): 1332-1326.
9. Solini, A., Rossi, C., Mazzanti, C., Proietti, A., Koepsell, H., Ferrannini, E. (2017). SGLT2 and SGLT1 expression in renal tissue of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12970>.
10. Ferrannini, E., Muscelli, E., Frascerra, S., Baldi, S., Mari, A., Heise, T., Broedl, U.C., Woerle, H.J. (2014). Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Invest.* 124, 499–508.
11. Chasis, H., Jolliffe, N., Smith, H.W. (1933). The action of phlorizin on the excretion of glucose, xylose, sucrose, creatinine and urea by man. *J. Clin. Invest.* 12, 1083–1090.
12. Shepard, B.D., Cheval, L., Peterlin, Z., Firestein, S., Koepsell, H., Doucet, A., Pluznick, J.L. (2016). A renal olfactory receptor aids in kidney glucose handling. *Sci. Rep.* 6, 35215.
13. Mogensen, C.E. (1971). Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 28, 101–109.
14. Cherney, D.Z., Perkins, B.A., Soleymanlou, N., Maione, M., Lai, V., Lee, A., Fa-gan, N.M., Woerle, H.J., Johansen, O.E., Broedl, U.C., von Eynatten, M. (2014a). Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 129, 587–597.
15. Cherney, D.Z., Perkins, B.A., Soleymanlou, N., Xiao, F., Zimpelmann, J., Woerle, H.J., Johansen, O.E., Broedl, U.C., von Eynatten, M., Burns, K.D. (2014b). Sodium glucose cotransport-2 inhibition and intrarenal RAS activity in people with type 1 diabetes. *Kidney Int.* 86, 1057–1058.
16. Ferrannini, G., Hach, T., Crowe, S., Sanghvi, A., Hall, K.D., Ferrannini, E. (2015). Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 38, 1730–1735.
17. Fioretto P et al. (2016). SGLT2 Inhibitors and Diabetic Kidney. *Diabetes Care* 2016;39(S2):S165-S171.
18. Thomson SC, Blantz RC. Glomerular-tubular balance, tubuloglomerular feedback, and salt homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:2272– 2275.
19. Faulhaber-Walter R, Chen L, Oppermann M, et al. Lack of A1 adenosine receptors augments diabetic hyperfiltration and glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:722–730.
20. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129:587–597.
21. Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007; 27:195–207.
22. Tang SC, Lai KN. The pathogenic role of the renal proximal tubular cell in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27: 3049–3056.
23. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014;85: 962–971.
24. Ferrannini, E., Baldi, S., Frascerra, S., Astiarraga, B., Barsotti, E., Clerico, A., Muscelli, E. (2017). Renal handling of ketones in response to sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 40, 1–6.
25. Halestrap, A.P. (2013). Monocarboxylic acid transport. *Compr. Physiol.* 3, 1611–1643.
26. Daniele, G., Eldor, R., Merovci, A., Clarke, G.D., Xiong, J., Tripathy, D., Taranova, A., Abdul-Ghani, M., DeFronzo, R.A. (2014). Chronic reduction of plasma free fatty acid improves mitochondrial function and whole-body insulin sensitivity in obese and type 2 diabetic individuals. *Diabetes* 63, 2812–2820.
27. Ferrannini, E., Muscelli, E., Frascerra, S., Baldi, S., Mari, A., Heise, T., Broedl, U.C., Woerle, H.J. (2014). Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Invest.* 124, 499–508.
28. Perkins, B.A., Cherney, D.Z., Partridge, H., Soleymanlou, N., Tschirhart, H., Zimmerman, B., Fagan, N.M., Kaspers, S., Woerle, H.J., Broedl, U.C., et al. (2014). Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: results of an 8-week open-label proof-of-concept trial. *Diabetes Care* 37, 1480–1483.
29. Friaas, J.P., Guia, C., Hardy, E., Ahmed, A., Dong, F., Öhman, P., Jabbour, S.A. (2016). Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multi-centre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 4, 1004–1016.
30. Yabe, D., Iwasaki, M., Kuwata, H., Haraguchi, T., Hamamoto, Y., Kurose, T., Sumita, K., Yamazato, H., Kanada, S., Seino, Y. (2017). SGLT2 inhibitor use and dietary carbohydrate intake in Japanese individuals with type 2 diabetes: a randomized, open-label, 3-arm parallel comparative exploratory study. *Diabetes Obes. Metab.* 19, 739–743.
31. Ferrannini, E., Baldi, S., Frascerra, S., Astiarraga, B., Heise, T., Bizzotto, R., Mari, A., Pieber, T.R., Muscelli, E. (2016a). Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 65, 1190–1195.
32. Ferrannini, E., Mark, M., Mayoux, E. (2016b). CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a “thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes Care* 39, 1108–1114.
33. Lee BL, Sykes BD, Fliegl L. Structural and functional insights into the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger. *J Mol Cell Cardiol*. 2013; 61:60–67. doi: 10.1016/j.yjmcc.2012.11.019.
34. Girardi AC, Di Sole F. Deciphering the mechanisms of the Na⁺/H⁺ exchanger-3 regulation in organ dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012;302:C1569–C1587. doi: 10.1152/ajpcell.00017.2012.
35. Girardi AC, Knauf F, Demuth HU, Aronson PS. Role of dipeptidyl peptidase IV in regulating activity of Na⁺/H⁺ exchanger isoform NHE3 in proximal tubule cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004;287:C1238–C1245. doi: 10.1152/ajpcell.00186.2004.
36. Haartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, Fiolet JW, Stienen GJ, Coronel R, Zuerbier CJ. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁽⁺⁾ through inhibition of the cardiac Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017; 60:568–573. doi: 10.1007/s00125-016-4134-x.
37. Wacker M, Anker S, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action [published online ahead of print August 2, 2017]. *JAMA Cardiol.* doi: 10.1001/jamacardio.2017.2275.
38. Jensen, M.L., Persson, F., Andersen, G.S., Ridderstråle, M., Nolan, J.J., Carstensen, B., Jørgensen, M.E. (2017). Incidence of ketacidosis in the Danish type 2 diabetes population before and after introduction of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors-A nationwide, retrospective cohort study, 1995–2014. *Diabetes Care* Mar. 40, e57–e58.
39. Gormsen L, et al. Ketone Body Infusion with 3-Hydroxybutyrate Reduces Myocardial Glucose Uptake and Increases Blood Flow in Humans: A Positron Emission Tomography Study. <http://jaha.ahajournals.org/> by guest on March 27, 2017).
40. Hasselbalch SG, Madsen PL, Hageman LP, Olsen KS, Justesen N, Holm S, Paulson OB. Changes in cerebral blood flow and carbohydrate metabolism during acute hyperketonemia. *Am J Physiol.* 1996;270: E746–E751.
41. Sano M, et al. Increased Hematocrit During SGLT2 Inhibitor Indicates Recovery of Tubulointerstitial Fuction in Diabetic Kidneys. *J Clin Med Res.* 2016 Dec; 8(12):844–847.
42. DeFronzo, R.A., Norton, L., Abdul-Ghani, M. (2017). Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat. Rev. Nephrol.* 13, 11–26.
43. Wang X, et al. SGLT2 Expression is increased in Human Diabetic Nephropathy: SGLT2 Inhibition Decreases lipid Accumulation, Inflammation and the Developmen Of Diabetic Nephropathy in Diabetic Mouse. *JBC Papers in Press*, Feb. 2017.
44. Lambers Heerspink, H.J., de Zeeuw, D., Wie, L., Leslie, B., List, J. (2013). Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diab. Obes. Metab.* 15, 853–862.
45. Vallon V. (2017). Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*, Vol 60, issue2, pp215–225.
46. SaNgammo et al. SGLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2017 Oct 15; 333:43–5.