

L'inhibition du transport du sodium et du glucose rénaux dans le traitement du diabète de type 2

PAR LOREN D. GROSSMAN, M.D., FRCPC, FACP

Malgré la pléthore d'options thérapeutiques pour traiter le diabète sucré de type 2 (DT2), la normalisation de la glycémie et la réduction des complications du diabète à long terme au moyen d'un traitement demeure problématique. Depuis la découverte de l'insuline au début des années 1920 jusqu'à la découverte des incrétones au cours de ces dernières années, et malgré tous les progrès effectués entre ces deux périodes, le médicament antidiabétique idéal n'a pas été découvert. En fait, la metformine, l'un des agents anti-hyperglycémiques oral initial décrit pour la première fois en 1957, est encore recommandée comme traitement de premier recours dans de nombreuses lignes directrices de pratique clinique^{1,2}. Par conséquent, on continue à rechercher intensivement de nouveaux médicaments. Un certain nombre de nouvelles cibles se sont révélées prometteuses pour le traitement du DT2, notamment l'inhibition du transport du sodium-glucose, l'activation de la glycolyse³, l'antagonisme du récepteur du glucagon⁴, l'activation du récepteur du facteur de croissance 21 des fibroblastes⁵ et l'inhibition de la 11-bêta-déshydrogénase de type 1, parmi d'autres⁶. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons l'inhibition du transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2) comme nouveau traitement potentiel du DT2.

Transport du sodium/glucose rénaux

Les reins jouent un rôle majeur dans la régulation du taux de glucose chez les sujets non diabétiques, étant donné que dans des conditions physiologiques normales, les reins filtrent et réabsorbent le glucose. La filtration se fait dans le glomérule rénal et la réabsorption a lieu dans le tubule proximal. Environ 180 g de glucose sont filtrés quotidiennement, 90 % étant réabsorbés dans le segment contourné du tubule proximal, et les 10 % restants dans le segment distal du tubule droit proximal⁷. Le tubule proximal a un taux maximal de réabsorption d'environ 375 mg/mL⁸. Chez les sujets non diabétiques, la charge filtrée en glucose demeure normalement bien au-dessous de ce taux et ainsi, tout le glucose filtré est réabsorbé. Cependant, chez les patients diabétiques, l'hyperglycémie peut entraîner une hyperfiltration, et la concentration accrue de glucose dans la lumière du tubule excède le taux maximal de réabsorption, ce qui entraîne une glycosurie. En outre, la réabsorption maximale du glucose rénal peut également contribuer à une glycémie élevée. L'inhibition de la réabsorption du glucose rénal peut entraîner une diminution de la glycémie.

Deux types de transporteurs sont à l'origine du transport transmembranaire du glucose : les transporteurs liés au sodium-glucose (SGLT) et les transporteurs réalisant le transport facilité du glucose (GLUT)⁹. Les SGLT sont des membres d'un groupe important de co-transporteurs du sodium (substrat) encodés par 12 gènes humains. Parmi ceux-ci, 7 produits géniques sont des transporteurs monosaccharidiques qui transportent activement une partie sucre couplée au transport de l'ion sodium¹⁰. Chacun a une affinité différente avec le substrat et une distribution tissulaire différente (tableau 1)^{7,10,11}. Le SGLT1 est un transporteur à haute affinité et à faible capacité, présent principalement dans l'intestin grêle où il est responsable de l'absorption du glucose alimentaire. Le SGLT1 est également présent dans le segment distal (segment S3) du tubule proximal des reins. Les mutations du gène SGLT1 entraînent une malabsorption du glucose et de la galactose avec une dysfonction gastro-intestinale importante et une glycosurie rénale légère^{12,13}. Le SGLT2 est un transporteur de 672 acides aminés à haute capacité et à faible affinité exprimé dans le segment contourné (segment S1) du



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

ANDREW ADVANI, MD, PHD
GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
RICHARD GILBERT, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
MARIA KRAW, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
CATHERINE YU, MD

Hôpital St. Michael
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

Tableau 1 : Isoformes du transporteur de sodium-glucose ^{7,10,11}			
Isoformes du transporteur	Substrat	Distribution dans les tissus primaires	Autres localisations tissulaires
SGLT1	Glucose, galactose	Intestin grêle	Reins, coeur, cerveau, trachée
SGLT2	Glucose	Reins	
SGLT3 (SAAT1)*	Glucose	Intestin grêle	Thyroïde, poumon, muscle, pancréas
SMIT†	Myo-inositol	Reins	Intestin grêle, cerveau, thyroïde, poumon, muscle, pancréas
SGLT4	Glucose, fructose, mannose	Intestin grêle	Thyroïde, poumon, muscle, pancréas
SGLT5	Glucose, galactose	Reins	
SGLT6	Glucose, xylose, myo-inositol	Reins	Cerveau, intestin grêle, thyroïde, poumon, muscle, pancréas

* Transporteur 1 de sodium-acides aminés; † Cotransporteur de sodium-myo-inositol

tubule proximal, où il est responsable de la majorité de la réabsorption rénale du glucose (figure 1). Les mutations du gène SCLT2 entraînent une glycosurie rénale sans hypoglycémie, et sans manifestations cliniques importantes, bien que chez quelques sujets présentant des variations mutationnelles, on ait pu observer une perte rénale de sodium avec ou sans déplétion volémique légère¹⁴⁻¹⁷. Étant donné sa prévalence dans la réabsorption rénale du glucose, l'inhibition du SGLT2 a fait l'objet de recherches extensives comme traitement potentiel du DT2.

Inhibiteurs du SGLT2

La phlorizine

La phlorizine est l'inhibiteur prototype du SGLT2. Il a été isolé pour la première fois dans l'écorce du pommier au début des années 1800¹⁸. Étant donné que les extraits de saule et de quinquina étaient connus pour leurs propriétés antipyrétiques, on a également recherché ces propriétés dans la phlorizine, mais des études plus approfondies ont révélé son effet glycosurique¹⁹. La phlorizine est connue pour inhiber spécifiquement et compétitivement le SGLT1 et le SGLT2, mais n'a aucun effet sur les transporteurs GLUT. Bien que la phlorizine ait été utilisée

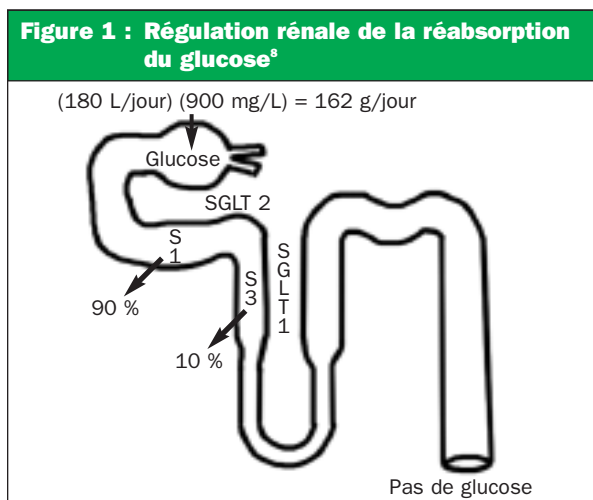
initialement comme traitement de la malaria²⁰, son effet glycosurique a mené à son évaluation pour le traitement du diabète. La phlorizine a réduit la glycémie sans augmenter la sécrétion d'insuline, et a normalisé la sensibilité à l'insuline dans des modèles animaux de diabète²¹⁻²³. Cependant, du fait qu'elle est mal absorbée dans le tractus gastro-intestinal (GI) et qu'elle est un inhibiteur non spécifique du SGLT2, elle n'a pas été développée comme médicament pour le traitement du diabète.

La biodisponibilité orale a été améliorée grâce au développement du dérivé de la phlorizine, le T-1095, un promédicament de l'inhibiteur actif du SGLT, le T-1095a²⁴. Chez des rats dont le diabète est induit par la streptozotocine, le T-1095 augmente l'excrétion urinaire de glucose, réduit la glycémie et diminue le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c})^{24,25}. Ces études ont révélé également que le T-1095A est un inhibiteur non spécifique du SGLT1 et du SGLT2 et il est donc peu probable qu'il soit un médicament pouvant être utilisé à long terme chez les êtres humains.

Dapagliflozine

La dapagliflozine est un inhibiteur du SGLT2 hautement sélectif actuellement développé au stade clinique par Bristol-Myers Squibb et AstraZeneca. Dans des études chez l'animal, la dapagliflozine a induit rapidement l'excrétion rénale du glucose chez des rats normaux et diabétiques. Elle a amélioré la tolérance au glucose chez des rats normaux et a réduit l'hyperglycémie chez des rats ZDF (Zucker Diabetic Fatty) après des doses uniques orales variant de 0,1 à 1,0 mg/kg. Le traitement avec la dapagliflozine une fois par jour dans cette gamme posologique pendant 2 semaines a réduit significativement la glycémie à jeun et postprandiale et a entraîné une augmentation significative du taux d'utilisation du glucose et une réduction de la production de glucose²⁶.

Dans des études cliniques initiales, la dapagliflozine s'est montrée prometteuse comme médicament réduisant le taux de glucose. Komoroski et coll.²⁷ ont rapporté l'étude d'une dose unique et de doses multiples pendant 14 jours chez 64 et 40 sujets non diabétiques,



SGLT = transporteur du sodium-glucose

respectivement. Dans l'étude de la dose unique, des doses variant de 2,5 à 500 mg ont entraîné une augmentation dose-dépendante de l'excrétion urinaire cumulative de glucose. Les doses de 20 à 50 mg ont maintenu un taux d'excrétion du glucose proche du taux maximum d'environ 3 g/h pendant au moins 24 heures. Dans l'étude de doses multiples administrées pendant 14 jours, des doses \geq 20 mg ont produit un taux d'excrétion du glucose par jour proche du taux maximum. Les concentrations sériques de glucose, d'insuline et de C-peptide sont demeurées inchangées et la dose unique et les doses multiples de dapagliflozine ont été bien tolérées. Des événements indésirables ont été rapportés chez 21 % et 37 % des sujets qui ont reçu une dose unique et des doses multiples de dapagliflozine, respectivement, et chez 35 % des sujets qui ont reçu un placebo. Deux événements hypoglycémiques asymptomatiques légers ont été rapportés dans l'étude de la dose unique, dont un chez un sujet qui avait reçu un placebo. Aucune anomalie des paramètres de laboratoire cliniquement significative n'a été notée, et on n'a observé aucun signe d'excrétion accrue de sodium dans l'étude des doses multiples. Ces études ont conclu que chez les sujets non diabétiques, la dapagliflozine à des doses de 20 mg/jour et plus a inhibé jusqu'à 50 % de la réabsorption de glucose filtré, ce qui a entraîné une excrétion d'environ 60 g/jour de glucose et jusqu'à 3 g/h. La dapagliflozine a induit une glycosurie dose-dépendante soutenue sans réduire la glycémie chez des sujets en bonne santé.

Dans un article annexe, la dapagliflozine a été étudiée chez 47 patients atteints de DT2, qui ont été répartis au hasard pour recevoir 5, 25 ou 100 mg par jour, ou un placebo, pendant 14 jours²⁸. Ces patients atteints de DT2 ont reçu soit un traitement non pharmacologique, soit la metformine. La dapagliflozine a entraîné une réduction dose-dépendante significative de la glycémie à jeun de -1,04, -1,60 et -2,15 mmol/L pour les doses de 5, 25 et 100 mg, respectivement, sans changement dans le groupe placebo. La dapagliflozine a également entraîné une réduction significative des variations de glucose après l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HPO) et une augmentation de l'excrétion urinaire de glucose cumulative pendant 24 heures. La dapagliflozine n'a eu aucun effet sur les taux sériques d'insuline, de fructosamine ou de C-peptide, ou sur le poids corporel. À l'instar des sujets en bonne santé, on a rapporté que la dapagliflozine était bien tolérée. Les événements indésirables associés au traitement les plus fréquents étaient gastro-intestinaux et leur fréquence avait augmenté chez ceux recevant également la metformine. Deux épisodes d'hypoglycémie ont été rapportés, qui se sont résolus spontanément.

Récemment, List et coll.²⁹ ont rapporté une étude de 12 semaines sur la dapagliflozine chez 389 patients atteints de DT2, n'ayant jamais été traités avec ce médicament, assignés au hasard à 5 doses différentes de dapagliflozine – 2,5, 5, 10, 20 ou 50 mg – à la metformine, ou

Tableau 2 : Modification moyenne ajustée du taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales à la 12^e semaine²⁹

Agent (dose)	HbA _{1c} (%)	Valeur P (vs placebo)*
Dapagliflozin		
2,5 mg	-0,71	<0,001
5 mg	-0,72	<0,001
10 mg	-0,85	<0,001
20 mg	-0,55	0,007
50 mg	-0,90	<0,001
Metformine	-0,73	
Placebo	-0,18	

Comparaisons entre les groupes significatives à 0,012 (ajustement de Dunnett).

un placebo. L'objectif principal était de comparer les modifications du taux moyen d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales pour chaque groupe *vs* le placebo après 12 semaines. Les objectifs secondaires étaient de comparer la dapagliflozine au placebo pour ce qui est de la modification de la glycémie à jeun, des tendances dose-dépendantes de l'efficacité glycémique, de la proportion de patients obtenant un taux d'HbA_{1c} < 7 % et de la modification du rapport glucose/créatinine urinaire de 24 heures. À 12 semaines, tous les groupes recevant la dapagliflozine ont obtenu une réduction significative du taux moyen d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales *vs* le placebo, variant de façon non dose-dépendante de -0,55 % à -0,90 % pour la dapagliflozine, atteignant -0,18 % pour le placebo et -0,73 % pour la metformine (figure 2). La réduction de la glycémie à jeun variait de façon dose-dépendante de -0,89 mmol/L à -1,72 mmol/L pour la dapagliflozine. Elle était de -0,33 mmol/L pour le placebo et de -1,0 mmol/L pour la metformine, avec une réduction statistiquement significative dans les groupes recevant 5 à 50 mg de dapagliflozine *vs* le placebo (figure 3). La proportion de patients obtenant un taux d'HbA_{1c} < 7 % à la 12^e semaine variait de 40 à 59 % pour la

Tableau 3 : Modification moyenne de la glycémie à jeun par rapport aux valeurs initiales à la 12^e semaine²⁹

Agent (dose)	FPG (mmol/L)	Valeur P (vs placebo)*
Dapagliflozin		
2,5 mg	-0,88	0,03
5 mg	-1,04	0,005
10 mg	-1,16	0,002
20 mg	-1,33	<0,001
50 mg	-1,72	<0,001
Metformine	-1,00	
Placebo	-0,33	

Comparaisons entre les groupes significatives à 0,012 (ajustement de Dunnett).

dapagliflozine. Elle était de 32 % pour le placebo et de 54 % pour la metformine. La comparaison avec le placebo était statistiquement significative uniquement pour le groupe recevant 50 mg. L'excrétion urinaire de glucose a augmenté dans tous les groupes recevant la dapagliflozine. Dans tous les groupes, on a noté une réduction du poids corporel total, variant de -2,5 % à -3,4 % du poids corporel pour la dapagliflozine, atteignant -1,2 % pour le placebo et -1,7 % pour la metformine. Des événements indésirables ont été rapportés à des fréquences similaires dans tous les groupes. Aucun décès ni événement indésirable grave lié au médicament n'a été rapporté. Des événements hypoglycémiques ont été rapportés chez 6 à 10 % des patients traités avec la dapagliflozine sans relation avec la dose, chez 4 % des patients pour le placebo et chez 9 % des patients pour la metformine, mais on n'a noté aucun événement hypoglycémique symptomatique. Étant donné le mécanisme d'action de ce composé, les infections urinaires ont suscité une attention particulière. Des infections ont été rapportées chez 5 à 12 % des patients traités avec la dapagliflozine sans relation évidente avec la dose, chez 6 % avec le placebo et chez 9 % avec la metformine. On a démontré une légère augmentation liée à la dose du volume urinaire de 24 h à la 12^e semaine. On a noté une légère modification par rapport aux valeurs initiales de l'azote uréique sanguin, mais on n'a observé aucun changement du taux sérique de créatinine à la 12^e semaine avec toutes les doses de dapagliflozine. Aucune modification cliniquement significative du taux de filtration glomérulaire (TFG) estimé n'a été observée quel que soit le groupe, mais tous les groupes ont présenté une légère diminution de la clairance de la créatinine de 24 heures. Les auteurs ont conclu que l'étude a démontré l'efficacité clinique de la dapagliflozine pour inhiber la réabsorption rénale du glucose chez les patients atteints de DT2 qui méritait une étude plus approfondie.

Sergliflorine

La sergliflorine est un inhibiteur du SGLT2 développé par Kissei Pharmaceutical Corporation. La sergliflorine est un promédicament de la sergliflozine-A, un inhibiteur actif hautement puissant et sélectif du SGLT2³⁰, mais qui est structurellement distincte de la phlorizine et de ses dérivés. Chez des rats normaux, la sergliflozine-A inhibe la réabsorption du glucose en inhibant le SGLT2 et en réduisant la valeur seuil pour la glycosurie. Chez des souris, des rats et des chiens normaux, l'excrétion urinaire de glucose a été augmentée de façon dose-dépendante par l'administration orale de sergliflozine. Chez des rats dont le diabète a été induit par la streptozotocine, la sergliflozine a inhibé de façon significative et dose-dépendante l'augmentation prévue de la gly-

cémie. Dans une épreuve d'HPO chez ces rats diabétiques, la sergliflozine a entraîné une baisse du taux de glucose indépendamment de la sécrétion d'insuline.

Des études cliniques sur des doses uniques de sergliflozine, variant de 5 mg à 500 mg, ont confirmé une augmentation dose-dépendante de l'excrétion urinaire de glucose chez des sujets en bonne santé³¹. Le même article a également rapporté le cas de 8 patients atteints de DT2, chez qui la dose de 500 mg a réduit la glycémie durant une épreuve d'HPO de 4 heures de 18,3 mmol × h/L à 11,2 mmol × h/L. On a noté une légère augmentation transitoire de l'excrétion urinaire des électrolytes, mais non sur une période de 24 heures. Chez des sujets en bonne santé, les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées et le mal de gorge, les céphalées et la dyspepsie étant rapportées le plus fréquemment chez les patients diabétiques. Une autre étude d'une durée de 14 jours chez des sujets en surpoids et obèses a révélé que les doses de sergliflozine de 500 mg et de 1000 mg 3 fois par jour n'ont pas entraîné d'autres événements indésirables cliniquement significatifs³². Il est intéressant de noter que bien qu'il n'y ait pas de résultats d'études cliniques publiés sur l'efficacité à long terme de la sergliflozine chez des patients atteints de DT2, un exercice de modélisation utilisant des données sur des patients virtuels suggère que les patients atteints de DT2 n'ayant jamais reçu le médicament ou traités avec la metformine, et ayant des taux initiaux d'HbA_{1c} d'environ 0,085 et une fonction rénale normale, une excrétion quotidienne de glucose de 600 mM, représentant environ 50 % de la charge filtrée en glucose, pourrait potentiellement réduire le taux d'HbA_{1c} de -0,08³³.

Étabonate de rémogliflozine

Un composé similaire, mais chimiquement distinct, de la sergliflozine est l'étabonate de rémogliflozine, un autre inhibiteur spécifique du SGLT2. L'étabonate de rémogliflozine est un promédicament transformé dans sa forme active, la rémogliflozine. L'étabonate de rémogliflozine est développé par Kissei Pharmaceutical Corporation et GlaxoSmithKline. À l'instar d'autres inhibiteurs spécifiques du SGLT2, la rémogliflozine augmente l'excrétion urinaire du glucose de façon dose-dépendante chez les souris et les rats³⁴. Par conséquent, elle a également inhibé l'augmentation de la glycémie après une charge en glucose sans stimuler la sécrétion d'insuline chez des rats normaux. L'étabonate de rémogliflozine a également révélé des effets antihyperglycémiques chez des rats dont le diabète était induit par la streptozotocine ayant subi une épreuve d'HPO, et chez des souris *db/db* nourries. Le traitement chronique avec l'étabonate de rémogliflozine a réduit la glycémie à jeun et le taux d'HbA_{1c} et a amélioré la glycosurie chez des souris *db/db*. Chez

des rats Goto-Kakizaki (un modèle animal de DT2 maigre) recevant un régime à haute teneur en graisses, l'étabonate de rémogliflozine a amélioré l'hyperglycémie, l'hyperinsulinémie et l'hypertriglycéridémie, et la résistance à l'insuline. Chez des rats ZDF, lorsqu'on leur a administré l'étabonate de rémogliflozine à une dose de 3,3 mg/kg ou de 10 mg/kg, 1 à 3 fois par jour pendant 8 jours, on a noté une réduction dose-dépendante de la glycémie et du taux d'HbA_{1c} aux doses supérieures³⁵.

Autres inhibiteurs du SGLT2

Un certain nombre d'autres inhibiteurs du SGLT2 sont au stade initial de développement, par exemple, sanofi-aventis fait des recherches sur AVE2268, un inhibiteur du SGLT2 sélectif et oralement actif³⁶. Taisho Pharmaceutical Company a annoncé récemment l'arrêt du développement de son inhibiteur du SGLT2, le TS-033, bien que la société ait annoncé un composé de remplacement qui fait l'objet d'essais cliniques de phase 1³⁷. À mesure que nos connaissances de l'inhibition du SGLT2 continuent à augmenter, le développement clinique de certains de ces composés peut être élargi à leur utilisation comme nouveau médicament pour le DT2.

References:

- Comité du groupe d'experts sur le guide de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2008;32(suppl 1):S53-S61.
- American Diabetes Association Position Statement. Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 1):S13-S61.
- Guertin KR, Grimsby J. Small molecule glucokinase activators as glucose lowering agents: a new paradigm for diabetes therapy. *Curr Med Chem*. 2006;13(15):1839-1843.
- Kodra JT, Jorgensen AS, Andersen B, et coll. Novel glucagon receptor antagonists with improved selectivity over the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor. *J Med Chem*. 2008;51(17):5387-5396.
- Kharitonov A, Shiyano TL, Koester A, et coll. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest*. 2005;115(6):1627-1635.
- Hale C, Wang M. Development of 11beta-HSD1 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Mini Rev Med Chem*. 2008;8(7):702-710.
- Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med*. 2007;261(1):32-43.
- Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2008;14(6):782-790.
- Stuart IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr*. 2003;89(1):3-9.
- Chen J, Feder J, Neuhaus I, Whaley JM. Tissue expression profiling of the sodium-glucose co-transporter (SGLT) family: implication for targeting SGLT2 in type 2 diabetes patients. *Diabetes*. 2008;57(Suppl 1):2493-PO.
- Jabbar SA, Goldstein BJ. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: blocking renal tubular reabsorption of glucose to improve glycaemic control in patients with diabetes. *Int J Clin Pract*. 2008;62(8):1279-1284.
- Turk E, Zabel B, Mundlos S, Dyer J, Wright EM. Glucose/galactose malabsorption caused by a defect in the Na⁺/glucose cotransporter. *Nature*. 1991;350(6316):354-356.
- Martin MG, Turk E, Lostao MP, Kerner C, Wright EM. Defects in Na⁺/glucose cotransporter (SGLT1) trafficking and function cause glucose-galactose malabsorption. *Nat Genet*. 1996;12(2):216-220.
- van den Heuvel LP, Assink K, Willemsen M, Monnens L. Autosomal recessive renal glucosuria attributable to a mutation in the sodium glucose cotransporter (SGLT2). *Hum Genet*. 2002;111(6):544-547.
- Handlon AL. Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors as potential antidiabetic agents. *Expert Opin Ther Pat*. 2005;15(11):1531-1540.
- Calado J, Soto K, Clemente C, Correia P, Rueff J. Novel compound heterozygous mutations in SLC5A2 are responsible for autosomal recessive renal glucosuria. *Hum Genet*. 2004;114(3):314-316.
- Calado J, Loeffler J, Sakallioğlu O, et coll. Familial renal glucosuria: SLC5A2 mutation analysis and evidence of salt-wasting. *Kidney Int*. 2006;69(5):852-855.
- Petersen C. Analyse des Phloridzins. *Annales Academie Science Française*. 1835;15:178.
- Ehrenkranz JRL, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21(1):31-38.
- Kutner S, Breuer WV, Ginsburg H, Cabantchik ZI. On the mode of action of phlorizin as an antimalarial agent in vitro cultures of *Plasmodium falciparum*. *Biochem Pharmacol*. 1987;36(1):123-129.
- Starke A, Grundy S, McGarry JD, Unger RH. Correction of hyperglycemia with phloridzin restores the glucagon response to glucose in insulin-deficient dogs: implications for human diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82(5):1544-1546.
- Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest*. 1987;79(5):1510-1515.
- Dudash J Jr, Zhang X, Zeck RE, et coll. Glycosylated dihydrochalcones as potent and selective sodium glucose co-transporters 2 (SGLT2) inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2004;14(20):5121-5125.
- Oku A, Ueta K, Arakawa K, et coll. T-1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. *Diabetes*. 1999;48(9):1794-1800.
- Adachi T, Yasuda K, Okamoto Y, et coll. T-1095, renal Na⁺-glucose transporter inhibitor, improves hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Metabolism*. 2000;49(8):990-995.
- Han S, Hagan DL, Taylor JR et coll. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes*. 2008;57:1723-9.
- Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D et coll. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;January 7 (Epub ahead of print).
- Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;January 7 (Epub ahead of print).
- List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek F. Sodium-glucose co-transport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008;December 29 (Epub ahead of print).
- Katsuno K, Fujimori Y, Takemura Y, et coll. 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*. 2007;320(1):323-330.
- Hussey EK, Clark RV, Amin DM, et coll. Early clinical studies to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of sergliflozin, a novel inhibitor of renal glucose reabsorption, in healthy volunteers and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2007;56 (Suppl 1):189-OR.
- Hussey EK, Dobbins RL, Stolz RR. A double-blind randomized repeat dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of three times daily dosing of sergliflozin, a novel inhibitor of renal glucose reabsorption, in healthy overweight and obese subjects. *Diabetes*. 2007;56 (Suppl 1):0491-P.
- O'Connor-Semmes R, Hussey EK, Dobbins RL, Nunez DJ. Simulation and prediction of long-term clinical efficacy in type 2 diabetes resulting from inhibition of the renal sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2). *Diabetes*. 2008;57(Suppl 1):2132-PO.

34. Fujimori Y, Katsuno K, Nakashima I, Ishikawa-Takemura Y, Fujikura H, Isaji M. Remogliflozin etabonate, in a novel category of selective low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors, exhibits anti-diabetic efficacy in rodent models. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;327(1):268-276.
35. Harrington WW, Milliken NO, Binz JG, et coll. Remogliflozin etabonate, a potent and selective sodium-dependent glucose transporter 2 antagonist, produced sustained metabolic effects in Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes.* 2008;57 (Suppl 1):529-P.
36. Bickel M, Brummerhop H, Frick W, et coll. Effects of AVE2268, a substituted glycopyranoside, on urinary glucose excretion and blood glucose in mice and rats. *Arzneimittelforschung.* 2008;58(11):574-580.
37. Disponible à : www.taisho.co.jp/en/company/release/2008/2008_100201-e.pdf. Date de consultation : 3 février 2009.

Résumé scientifique d'intérêt connexe

Inhibition du cotransport de sodium-glucose avec la dapagliflozine dans le diabète sucré de type 2

LIST JF, WOO V, MORALES E, TANG W, FIEDOREK F

OBJECTIF : La dapagliflozine, un nouvel inhibiteur du cotransporteur 2 du sodium-glucose rénaux, permet d'adopter une approche insulinino-indépendante pour améliorer l'hyperglycémie associée au diabète de type 2 (DT2). Cette étude de doses multiples a évalué l'innocuité et l'efficacité de la dapagliflozine chez des patients atteints de DT2.

PLAN DE RECHERCHE ET MÉTHODOLOGIE : Des patients atteints de DT2 ont été répartis au hasard à l'une de cinq doses de dapagliflozine, à la metformine XR ou à un placebo pendant 12 semaines. Le principal objectif était de comparer la modification moyenne du taux d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) par rapport aux valeurs initiales. D'autres objectifs incluaient la modification de la glycémie à jeun (GJ), du poids, des événements indésirables et des paramètres de laboratoire.

RÉSULTATS : Après 12 semaines, la dapagliflozine a entraîné une glucosurie modérée (52-85 g de glucose urinaire/jour) et a démontré une amélioration significative de la glycémie par rapport au placebo (A_{1c}, -0,55 à -0,90 % ; GJ, -16 à -31 mg/dL). La perte de poids par rapport au placebo était de -1,3 à -2,0 kg. On n'a pas noté de changement de la fonction rénale. Le taux d'acide urique sérique a diminué, le taux de magnésium sérique a augmenté, le taux de phosphate sérique a augmenté aux doses élevées et le volume urinaire de 24 h et l'hématocrite liés à la dose ont augmenté, tous dans une faible proportion. Les événements indésirables liés au traitement étaient similaires dans tous les groupes.

CONCLUSIONS : La dapagliflozine améliore l'hyperglycémie et facilite la perte de poids chez les patients atteints de DT2 en contrôlant la glucosurie avec une perte urinaire d'environ 200 à 300 kcalories/jour. Le traitement avec la dapagliflozine ne démontre pas de modifications de l'osmolarité, du volume ou de la fonction rénale persistantes et cliniquement significatives.

Diabetes Care. 2009; Publié avant l'impression, publié en ligne le 29 décembre 2008.

Réunions scientifiques à venir

31 juillet au 2 août 2009

5^e Annual Diabetes Conference

College Station, TX

Renseignements : Coastal Bend Health Education Center

Tél. : 361-825-2804

Fax : 361-825-2809

6 au 7 août 2009

Diabetes and the Heart

Cleveland, OH

Renseignements : Cleveland Clinic Center for

Continuing Education

Tél. : 800-238-6750 / 216-448-0770

Courriel : clevelandclinicmeded@ccf.org

6 au 10 août 2009

World Congress on Thyroid Cancer

Toronto, Ontario, Canada

Renseignements : Site web : <http://www.thyroid2009.ca/>

9 au 12 septembre 2009

8^e Joint Meeting of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Pediatric Endocrinology

New York, NY

Renseignements : Pauline Bertrand, ESPE Secretariat, UK

Tél. : 44-0-01-454-642-208

Fax : 44-0-1-454-642-222

Site web : <http://www.lwpes-espe2009.org/secondary.cfm?section=Welcome>

27 septembre au 1 octobre 2009

45^e Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes

Vienne, Autriche

Renseignements : Site web : <http://www.easd.org>

Le Dr Grossman est vice-président du secteur Recherche et Développement chez Eli Lilly Canada ainsi que membre du personnel au St. Michael's Hospital et à l'Université de Toronto. Aucun des composés mentionnés dans cet article n'est actuellement en développement chez Eli Lilly and Company.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement à *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à

Boehringer Ingelheim et sanofi-aventis

© 2009 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. SM *Endocrinologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.