

Nowe potencjalne tarcze ataku farmakologicznego cukrzycy typu 2

Cukrzyca typu drugiego stanowi jeden z najważniejszych problemów zdrowotnych współczesnego człowieka, pochłaniająca ogromne wydatki na zwalczanie jej powikłań mikro- i makroangiopatycznych. Hiperglikemia i hiperfiltracja kłębuszkowa stanowią ważne ogniwa patogenetyczne nefropatii cukrzycowej. Toteż intensywne poszukiwanie nowych leków oddziałujących na te dwa ogniwa patogenetyczne nie są zaskoczeniem. Przedstawiona praca jest próbą zwięzłego podsumowania stanu wiedzy na temat potencjalnych nowych strategii leczniczych u chorych na cukrzycę typu drugiego, opartych o poznane w ostatnich latach nowych ogniw patogenetycznych. Omówiono znaczenie inhibitorów kotransporterów sodowo-glukozowych w zwalczaniu hiperglikemii, inhibitora dipeptydylopeptydazy IV w zwalczaniu nadciśnienia tętniczego oraz blokadę receptora (pro)renino-reninowego (P)RR i receptora GPR91 jako potencjalne docelowe tarcze, ataku farmakologicznego u chorych na cukrzycę typu 2. (NEFROL. DIAL. POL. 2011, 15, 239-242)

New potential targets of pharmacological attack in type 2 diabetes

Diabetes mellitus is one of the most important health problems of the world consuming immense amounts of money for treatment of diabetic micro- and macroangiopathic complications. Hyperglycemia and glomerular hyperfiltration are the crucial pathogenetic factors involved in its evolution. These facts justify search for new therapeutic strategies. In this paper new potential therapeutic strategies used in treatment of diabetes mellitus type 2 are briefly discussed. Among them the following are to be mentioned: - inhibitors of the sodium-glucose-cotransport in the proximal tubule (in the treatment hyperglycemia) - inhibitors of the dipeptidylpeptidase IV (in the treatment of arterial hypertension and hyperglycemia) - blockade of the (prorenin) renin receptor - (P)RR and of the GPR91 (G-protein-coupled receptor) as potential therapeutic targets in the treatment of diabetic complications. (NEPHROL. DIAL. POL. 2011, 15, 239-242)

Cukrzyca typu drugiego - to jeden z najważniejszych zabójców chorych w wieku starszym w krajach wysoko rozwiniętych o wysokim dochodzie narodowym. Przyczyną wysokiej śmiertelności i chorobowości w tej kategorii chorych to przede wszystkim powikłania sercowo-naczyniowe spowodowane makro- lub/i mikroangiopatią cukrzycową (nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego, choroba wieńcowa serca, miażdżycza naczyń obwodowych, nefropatia i retinopatia cukrzycowa, udary mózgu). Kluczowym ogniwem patogenetycznym powikłań cukrzycy to:

- hiperfiltracja kłębuszków nerkowych,
- nasiloną glikację białek i lipoprotein (AGE - advanced glycated end products),
- wzrost aktywności kinazy białek C (PKC) i szlaku polioliowego
- aktywacja nerkowych układów wazoaktywnych (układ prorenina-renina-angiotensyna-aldosteron, endoteliny) indukujących sekrecję profibrotyzujących cytokin (głównie TGF-β) oraz
- wzrost generacji reaktywnych rodników tlenowych, nasilających napływ komórek

prozapalnych do tkanek, generację cytokinin, czynników wzrostowych i metaloproteinaz.

Uwzględniając wielość kluczowych ogniw patogenetycznych powikłań cukrzycy typu 2, nie są zaskoczeniem intensywne poszukiwanie nowych leków atakujących kluczowe anomalie biochemiczne lub hemodynamiczne występujące w tej chorobie.

Niniejsza praca jest próbą podsumowania niektórych nowych potencjalnych kierunków leczniczych u chorych z cukrzycą typu 2. Wśród nich omówione zostaną:

- 1 - inhibitory transportu zwrotnego glukozy w cewkach nerkowych,
- 2 - znaczenie inhibitorów dipeptydylopeptydazy-IV (DPP-IV) w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych z cukrzycą typu 2,
- 3 - atak farmakologiczny na receptor proreninowo-reninowy i receptor GPR91 (*G-protein-coupled receptor*), aktywowany przez bursztynian.

W niniejszej pracy uwzględniono tylko wybrane pozycje piśmiennictwa, w tym

Franciszek KOKOT¹

Lidia HYLA-KLEKOT²

¹Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego Kierownik: Prof. dr hab. Andrzej Więcek

²Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii w Chorzowie Dyrektor: Dr Grzegorz Spyрка

Słowa kluczowe:

- cukrzyca typu 2
- inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego
- inhibitory dipeptydylopeptydazy IV
- receptor GPR91
- receptor (prorenina) reninowy - (P)RR

Key words:

- diabetes typu 2
- sodium-glucose co-transporter
- dipeptidylpeptidase IV inhibitor
- G-Protein-coupled receptor-91 (GPR91)
- (prorenin) renin receptor - (P)RR

Adres do korespondencji:

Franciszek Kokot
Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach ul. Francuska 20, 40-027 Katowice tel. 32 259-14-20 e-mail: nefros@spskm.katowice.pl

szczególnie wartościowe prace przeglądowe, umożliwiające dotarcie czytelnika do oryginalnych prac w zakresie omawianej tematyki.

Inhibitory transportu zwrotnego glukozy w cewkach nerkowych

Hiperglikemia stanowi istotne ogniwo w powstawaniu powikłań sercowo-naczyniowych cukrzycy typu drugiego. Powikłania te są m.in. następstwem aktywacji wielu szlaków metabolicznych (patrz wyżej), aktywacji układów wazopresyjnych (RAS, endoteliny, tromboksany) i zmian hemodynamicznych m.in. w nerkach wyrażających się uszkodzeniami hiperfiltracyjnymi w kłębuszkach nerkowych. Uwzględniając ww. ogniwa patogenezyczne powikłań cukrzycy nie są zaskoczeniem opracowania nowych strategii terapeutycznych obejmujących m.in. inhibitory PKC- β (zmniejszających stres oksydacyjny, generację TGF- β i syntezę macierzy pozakomórkowej), inhibitorów AGE (pyridoksamina, zmniejszająca progresję nefropatii cukrzycowej) oraz leków suplementujących niedobór glikoprotein w błonie podstawnej kłębuszków nerkowych i mezangium (sulodexide) [4]. Ponadto w trakcie opracowania są nowe leki - inhibitory szlaku sygnalizacyjnego Wnt, obejmującego m.in. ingerencję w syntezę receptora (pro)reninowego [55]. Przedmiotem niniejszej pracy będą tylko leki:

- hamujące wchłanianie zwrotne glukozy w cewkach nerkowych,
- nasilające nerkowe efekty inkretyn,
- blokery receptora (pro)reninowego oraz blokery receptora GPR91 aktywowanego przez ważne ogniwo cyklu kwasów trikarboksylowych - tj. bursztynian.

Rola nerek w gospodarce węglowodanowej

Nerki mogą oddziaływać na gospodarce węglowodanową człowieka uczestnicząc w procesie glukoneogenezy, resorpcji zwrotnej przez cewki nerkowe glukozy przesączonej w kłębuszkach nerkowych lub/i utylizacji glukozy przez same nerki. Z punktu widzenia leczniczego ważny jest proces resorpcji zwrotnej przesączonej przez kłębuszki glukozy przez cewkę proksymalną. Przy dobowym GFR równym 180 l i średniej glikemii 100 mg% w ciągu doby przesączeniu ulega około 180 g glukozy, co odpowiada wartości kalorycznej 738 kcal (180 x 4,1 kcal = 738 kcal). W warunkach fizjologicznych prawie cała ilość przesączonej w kłębuszkach nerkowych glukozy ulega resorpcji zwrotnej w proksymalnych cewkach nefronu. W procesie tym uczestniczą:

- kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT2) zlokalizowany w nerce na apikalnym biegunie komórek cewkowych głównie segmentu S1 cewek proksymalnych nefronu oraz
- kotransporter sodowo-glukozowo-sodowy 1 (SGLT1) zlokalizowany głównie w segmencie S3 nefronów. SGLT2 charakteryzuje się małym powinowactwem do glukozy lecz dużą pojemnością, podczas gdy SGLT1 dużym powinowactwem do glukozy lecz małą pojemnością [18,51,52]. Aktywność ww. kotransporterów jest napędzana Na,K-ATPazą zlokalizowaną na podstawno-bocznym biegunie komórek cewkowych ka-

talizującą transport sodu z przestrzeni śródkomórkowej do pozakomórkowej. SGLT2 współpracuje z transporterem GLUT2 (ułatwiony transporter glukozy), zaś SGLT1 z GLUT1. Zarówno GLUT2 jak i GLUT1 zlokalizowane są na biegunie przeciwnym do bieguna apikalnego. SGLT2 i SGLT1 kodowane są odpowiednio przez geny SLCA1 i SLCA2 [45]. Dotychczas zidentyfikowano prawie 50 mutacji genu SLCA2 [5,6,30,31,46,56]. SGLT2 występuje głównie w nerkach, natomiast SGLT1 w licznych tkankach pozanerkowych [44]. U chorych na cukrzycę stwierdza się zwiększoną ekspresję genów kodujących SGLT2 i GLUT2 [41]. W badaniach doświadczalnych wykazano udział czynnika transkrypcyjnego wątroby 1a i 3b (HNF-1a, HNF-3b) w procesie nadekspresji genu GLUT2 [9,10,30], zaś kinazy indukowanej glukokortykoidami w ekspresji SGLT1 i GLUT2 [cyt. wg 30].

W świetle wyników badań doświadczalnych i klinicznych nie ulega wątpliwości, że hiperfiltracja kłębuszkowa stanowi istotne ogniwo w patogenezie toksyczności glukozowej u chorych na cukrzycę typu 2. Ponieważ hiperfiltracja ta zależna jest w istotnym stopniu od stopnia hiperglikemii, ta ostatnia stanowi istotną tarczę ataku farmakologicznego. Dotychczas hiperglikemii u chorych na cukrzycę typu 2 zwalczano metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika, tiazolidionedionami, inhibitorami alfa-glukozydazy lub dipeptydylopeptidazy, analogami peptydu glukagonopodobnego (GLP-1) lub innymi sekretogogami insulinowymi. W ostatnich 2-4 latach podjęto próby obniżenia glikemii inhibitorami resorpcji zwrotnej glukozy w cewkach nerkowych przez SGLT i GLUT. Pierwszym takim inhibitorem była floryzyna [32], która z powodu poważnych objawów niepożądanych nie znalazła zastosowania w leczeniu cukrzycy typu 2 u człowieka. Inhibitory resorpcji zwrotnej glukozy w cewkach nerkowych różnią się selektywnością, skutecznością, wskaźnikami farmakokinetycznymi, objawami ubocznego działania i profilem bezpieczeństwa [18, 25]. Wykryto jednak liczne pochodne floryzyny, które z powodzeniem zastosowano u człowieka. Wśród wielu związków najbardziej zaawansowane są badania kliniczne nad dapagliflozyną [3,13,22,23,26,33,38,51,54], słabiej nad innymi związkami [20].

Inhibitory SGLT2 wykazują wspólne cechy, wśród których wymienić należy następujące:

- leki te wywołują znaczną glikozurię, przez co obniżają glikemii oznaczoną zarówno na czczo, jak i po spożyciu posiłku,
- obniżają nieznacznie stężenie hemoglobiny glikozylowanej,
- nie wywołują istotnej hipoglikemii,
- obniżają masę ciała (w następstwie utraty z moczem dużych ilości glukozy),
- nie wywołują znamiennych zaburzeń jonogramu osocza,
- zwiększają wrażliwość na insulinę (zmniejsza insulinoodporność),
- nie wykazują znamiennego wpływu na przesączenie kłębuszkowe [30,31] oraz
- wykazują niewielkie działanie hipotensyjne [25].

Objawy uboczne po ich stosowaniu występują z podobną częstością jak po stosowaniu placebo [30, 31].

Zanotowano nieco zwiększoną częstość występowania zakażeń dróg moczowopłciowych po stosowaniu dapaglifozyny [26]. Do wyjaśnienia pozostaje wpływ inhibitorów SGLT2 na przerzucanie komórek beta wysp Langerhansa i rozwój mikro- i/lub makroangiopatii u chorych na cukrzycę typu 2. Badania przeprowadzone w tym zakresie nie udowodniły występowania wpływu na mikroangiopatię u pacjentów z wrodzonym defektem genu SGLT2 [45]. Uwzględniając lipofilność tych związków (przenikają przez barierę mózg-płyn mózgowo-rdzeniowy) wymagane są dalsze badania wpływu tych leków na ośrodkowy układ nerwowy [52]. Ponadto do wyjaśnienia pozostaje skuteczność tych leków w leczeniu otyłości i zespołu metabolicznego.

W portalu FDA (Food and Drug administration) ukazała się informacja, że nie zatwierdzono inhibitorów SGLT2 w terapii cukrzycy typu 2 ze względu na stwierdzoną zwiększoną częstość występowania nowotworów (głównie piersi i pęcherza moczowego) u chorych leczonych tymi lekami. Toteż potrzebne są dalsze badania kliniczne nad użytecznością tej grupy leków przeciwcukrzycowych.

Znaczenie inhibitorów dipeptydylopeptydazy-IV w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych z cukrzycą typu 2

Inkretyny takie jak peptyd glukagonopodobny 1 - GLP-1 [49] i jego analogi [np. exenatide - 7, 29, 35] oraz peptyd insulinotropowy glukozozależny (GIP) [49] stymulują sekrecję insuliny przez komórki beta wysp Langerhansa trzustki przez co wpływają obniżająco na glikemii. Podobny efekt na glikemii mają inhibitory dipeptydylopeptydazy IV (DPP-IV), które, hamując rozkład inkretyn, wydłużają czas ekspozycji komórek beta Langerhansa na te inkretyny. Jak wiadomo sekrecja inkretyn zależna jest od nasilenia poposiłkowej hiperglikemii. Nic więc dziwnego, że inkretyny i ich analogi (oporne na działanie DPP IV) oraz inhibitory DPP-IV znalazły zastosowanie w leczeniu cukrzycy typu drugiego. Dodać należy, że DPP-IV jest peptydazą serynową odszczepiającą dwa ostatnie N-końcowe aminokwasy przez co inkretyny tracą swoją aktywność biologiczną. Ponadto wykazano, że mimetyki inkretynowe i analogi GLP-1 (stymulujące receptory GLP-1) wykazują wyraźne działanie hipotensyjne, spowodowane głównie zwiększoną natriurezą uwarunkowaną hamowaniem resorpcji zwrotnej sodu w proksymalnym kanalikule nefronów [4, 7, 12, 29, 35,49].

Podobne działanie na glikemii i ciśnienie tętnicze krwi wykazują inhibitory DPP-IV, takie jak sitagliptyna [2,19,34]. W badaniach doświadczalnych wykazano, że inhibitory DPP-IV najprawdopodobniej działają hamująco na wymieniacz sodowo-protonowy w kanalikule proksymalnym przez co zwiększają natriurezę [11,49].

Ponieważ DPP-IV rozkłada nie tylko inkretyny ale również inne związki wazoaktywne [49] nie można wykluczyć udziału innych szlaków w mechanizmie hipotensyjnego działania inhibitorów tego enzymu. Ponadto, uwzględniając mechanizm działania inhibitorów DPP-IV, prawdopodobne wydaje

się ich zastosowanie nie tylko u chorych na cukrzycę typu 2 ale również u chorych z otyłością i zespołem metabolicznym.

Atak farmakologiczny na receptor proreninowy-reninowy - (P)RR oraz receptor GPR91 (G-protein coupled receptor 91)

Chociaż prorenina zidentyfikowana została już kilkadziesiąt lat temu, to dopiero wykrycie receptora proreninowo-reninowego (P)RR w 2002 r. [36] stało się kołem zamachowym intensywnych badań nad jego strukturą i funkcją [16, 17, 55]. Wykazano, że prorenina, łącząc się z receptorem (P)RR jest rozrusznikiem nie tylko klasycznego szlaku reninowo-angiotensynowego prowadzącego do generacji angiotensyny II i ekspresji jej wielokierunkowych efektów biologicznych (pośredniczonych stymulacją głównie receptora AT-1), ale również do uruchomienia dalszych śródkomórkowych szlaków sygnalizacyjnych. Wśród tych ostatnich wymienić należy:

- aktywację nieproteolityczną proreniny, która za pośrednictwem kinazy białek aktywowanej mitogenami (MAPK) i kinazy ERK 1/2, stymuluje ekspresję genów profibrotycznych i prozapalnych szlakiem nieangiotensynowym [1, 15, 36, 37, 55]. Efekty stymulacji tej ścieżki sygnalizacyjnej nie ulegają zablokowaniu przez aliskiren [48],

- translokację do jądra komórkowego przez aktywowany (P)RR czynnika transkrypcyjnego PLZF (promyelocytic zinc finger), gdzie hamuje transkrypcję genu (P)RR mechanizmem sprzężenia zwrotnego [47] oraz

- aktywację szlaku sygnalizacyjnego Wnt (wingless), w którym (P)RR jest ważnym ogniwem [27, 55].

Okazało się, że C-końcowy 69-100-aminokwasowy fragment (P)RR wykazuje pełną identyczność z pęcherzykową ATP-azą protonową odgrywającą ważną rolę w ekspresji genów TCF (*T-cell factor*) uczestniczących w wielu procesach fizjologicznych (angiogeneza) i chorobowych (stany zapalne) [24].

Powyższe fakty sugerują ważny udział (P)RR w patogenezie powikłań cukrzycy (retinopatia i nefropatia cukrzycowa) co uzasadnia celowość prowadzenia badań nad blokadą (P)RR uruchamiającego nieznane dotychczas angiotensynoniezależne szlaki patogenetyczne [8, 37]. Niestety, badania w tym zakresie znajdują się dopiero w fazie przedklinicznej.

Być może, że badania nad (P)RR wyjaśnią znany od przeszło 20 lat fakt występowania znacznie podwyższonych stężeń proreniny u chorych na cukrzycę typu 2 [28].

Kaskada reninowo-angiotensynowa wzbogacona została nie tylko o wyżej omawianą rolę receptora (P)RR w kilku szlakach sygnalizacyjnych mogących być potencjalnymi tarczami ataku farmakologicznego u chorych na cukrzycę, ale również o nową wiedzę w zakresie regulacji sekrecji reniny jako czynnika uczestniczącego w patogenezie ważnych powikłań narządowych cukrzycy.

W ostatnich latach wykazano znaczącą rolę nowego receptora GPR91 (*G-protein coupled receptor*) w procesie aktywacji nerwowego układu RAS [14, 39, 50, 53]. Stwier-

dzono, że bursztynian, będący ogniwem cyklu Krebsa, jest ligandem dla receptora GPR91 oraz, że u myszy pozbawionych genu kodującego GPR91 (GPR91 knock out mice) znika występujący w cukrzycy wzrost we krwi reniny i proreniny [39, 50]. Ponadto w badaniach doświadczalnych wykazano znaczny wzrost uwalniania reniny po aktywacji GPR91 hiperglikemią lub bursztynianem [39, 50]. W procesie tym najpewniej pośredniczy prostaglandyna E2 i NO pochodzące z płamki gęstej i śródbłonka naczyńowego [53]. Oba te czynniki mogą uczestniczyć w procesie hiperfiltracji w kłębuszkach nerkowych spowodowanych wazodylatacją naczyń doprowadzających [14, 50, 53]. Tak więc hiperglikemia stanowić może rozrusznik lokalnego uwalniania reniny i hiperfiltracji kłębuszków nerkowych tj. dwóch ważnych ogniw patogenezy nefropatii cukrzycowej, prowadzącej nieuchronnie do glomerulosklerozy i włośnienia śródmiaższowo-cewkowego. Nadaktywność receptora GPR91 spowodowanego hiperglikemią wydaje się stanowić ważne ogniwo patogenetyczne powikłań nerkowych cukrzycy pośredniczonych aktywacją wielu szlaków sygnalizacyjnych (MAK, ERK1/2, Cox) oraz kaskady RAS [cyt. wg 39]. W końcu wspomnieć należy, że zgodnie z wynikami ostatnich lat w cukrzycy w cewkach dystalnych nefronu stwierdza się nie tylko wysoką ekspresję GPR91, ale również proreniny [40, 42, 43]. Sądzi się, że wysokie stężenie proreniny we krwi u chorych na cukrzycę pochodzi głównie z dystalnych kanalików nefronu [21]. Przyczyną tego faktu ma być stymulacja produkcji proreniny przez angiotensynę II powstałą w sąsiadującej z cewką dalszą płamce gęstej [21, 40].

Cytowane wyżej badania sugerują znaczącą rolę szlaku sygnalizacyjnego indukowanego aktywacją receptora GPR91 przez bursztynian w powstawaniu nefropatii cukrzycowej. Należy oczekiwać, że blokada wymienionego szlaku wzbogaci obecne możliwości lecznicze w zakresie zahamowania rozwoju i progresji nefropatii cukrzycowej.

Piśmiennictwo

1. **Batenburg W.W., Krop M., Garrelds I.M. et al.:** Prorenin is the endogenous agonist of the (pro)renin receptor. Binding kinetics of renin and prorenin in rat vascular smooth muscle cells overexpressing the human (pro)renin receptor. *Hypertension* 2007, 25, 2441.
2. **Bergental R.M., Wysham C., Macconell L. et al.:** Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet* 2010, 376, 431.
3. **Brooks A.M., Thacker S.M.:** Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Ann. Pharmacother.* 2009, 43, 1286.
4. **Burney B.O., Kalaitzidis R.G., Bakris G.G.:** Novel therapies of diabetic nephropathy. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2009, 18, 107.
5. **Calado J., Santer R., Rueff J.:** Effect of kidney disease on glucose handling (including genetic defects). *Kidney Int.* 2011, 79 (Suppl. 120), S7.
6. **Calado J., Sznajder V., Metzger D. et al.:** Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 3874.
7. **Drucker D.J., Nauck M.A.:** The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl

peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006, 368, 1696.

8. **Elijovich F., Laffer C.L.:** Detrimental effects of dual ACEI-ARB therapy: is the (pro)renin receptor the culprit? *Kidney Int.* 2011, 80, 911.
9. **Freitas H.S., Anhe G.F., Melo K.F. et al.:** Na(+)-glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor 1alpha expression and activity. *Endocrinology* 2008, 149, 717.
10. **Freitas H.S., Schaap B.D., David-Silva A. et al.:** SLC2A2 gene expression in kidney of diabetic rats is regulated by HNF-1alpha and HNF-3beta. *Mol. Cell Endocrinol.* 2009, 305, 63.
11. **Girardi A.C., Degray B.C., Nagy T. et al.:** Association of Na(+)-H(+) exchanger isoform NHE3 and dipeptidyl peptidase IV in the renal proximal tubule. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 46671.
12. **Gutzwiller J.P., Tschopp S., Bock A. et al.:** Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 3055.
13. **Han S., Hagan D.L., Taylor J.R. et al.:** Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes* 2008, 57, 1723.
14. **He W., Miao F.J., Lin D.C. et al.:** Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature* 2004, 429, 188.
15. **Huang Y., Noble N.A., Zhang J. et al.:** Renin-stimulated TGF-beta 1 expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells. *Kidney Int.* 2007, 72, 45.
16. **Hyla-Klekot L., Pulcer B., Kokot F.:** Układ reninowo-angiotensynowo-aldosteronowy (RAA) - nowe aspekty patogenetyczne i lecznicze. Część 1. Prorenina-renina i jej receptor, konwertaza 2 angiotensyny-1-10, angiotensyna-1-7 i jej receptor, trzewna tkanka tłuszczowa jako źródło ogniw syntezy układu RA. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007, 11, 242.
17. **Hyla-Klekot L., Pulcer B., Kokot F.:** Układ reninowo-angiotensynowo-aldosteronowy (RAA) - nowe aspekty patogenetyczne i lecznicze. Część 2. Aldosteron - ważny induktor szlaków patogenetycznych uszkadzających układ sercowo-naczyniowy. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007, 11, 242.
18. **Isaji M.:** SGLT2 inhibitors: molecular design and potential differences in effect. *Kidney Int.* 2011, 79 (Suppl. 120), S14.
19. **Jadzinsky M., Pfutzner A., Paz-Pacheco E. et al.:** Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diab. Obes. Metab.* 2009, 11, 611.
20. **Kakinuma H., Oi T., Hashimoto-Tsuchiya Y. et al.:** (1S)-1,5-anhydro-1(5-(4-ethoxybenzyl)-2-methoxy-4-methylphenyl) 1-thio-D-glucitol (TS071) is a potent, selective sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for type 2 diabetes treatment. *J. Med. Chem.* 2010, 52, 3247.
21. **Kang J.J., Toma I., Sipos A. et al.:** The collecting ducts is the major source of prorenin in diabetes. *Hypertension* 2008, 51, 1597.
22. **Komoroski B., Vachharajani N., Bouton D. et al.:** Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009, 85, 520.
23. **Komoroski B., Vachharajani N., Feng Y. et al.:** Dapagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Pharmacol. Therap.* 2009, 85, 513.
24. **Li Y., Lu W., He X. et al.:** LRP6 expression promotes cancer cell proliferation and tumorigenesis by altering beta-catenin subcellular distribution. *Oncogene* 2003, 23, 9129.
25. **List J.F., Whaley J.M.:** Glucose dynamics and mechanistic implications of SGLT2 inhibitors in animals and humans. *Kidney Int.* 2011, 79 (Suppl. 20), S20.

26. **List J.F., Woo V., Morales E. et al.:** Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009, 32, 650.
27. **Logan C.Y., Nusse R.:** The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2004, 20, 781.
28. **Luetscher J.A., Kraemer F.B., Wilson D.M. et al.:** Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of microvascular complications. *N. Engl. J. Med.* 1985, 312, 1412.
29. **Malone J., Trautmann M., Wilhelm K. et al.:** Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes. *Expert. Opin. Invest. Drugs* 2009, 18, 359.
30. **Mather A., Pollock C.:** Glucose handling by the kidney. *Kidney Intern.* 2011, 79 (Suppl. 120), S1.
31. **Mather A., Pollock C.:** Renal transporters: novel targets for hyperglycemia management. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010, 6, 307.
32. **Melatali S., Francis I., Barac-Nieto M.:** Phlorizin prevents glomerular hyperfiltration but not hypertrophy in diabetic rats. *Exp. Diabetes Res.* 2008, 2008, 305.
33. **Meng W., Ellsworth B.A., Nirschl A.A. et al.:** Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 1145.
34. **Mistry G.C., Maes A.L., Lasseter K.C. et al.:** Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension. *J. Clin. Pharmacol.* 2008, 48, 592.
35. **Moretto T.J., Milton D.R., Ridge T.D. et al.:** Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin. Ther.* 2008, 30, 1448.
36. **Nguyen G., Delarue F., Burckle C. et al.:** Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J. Clin. Invest.* 2002, 109, 1412.
37. **Nurun N.A., Liddin N.M., Nakagawa T. et al.:** Role of "handle" region of prorenin prosegment in the nonproteolytic activation of prorenin by binding to membrane anchored (pro)renin receptor. *Front Biosci.* 2007, 12, 1810.
38. **Obermeier M., Yao M., Khanna A. et al.:** In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148) a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans. *Drug Metab. Dispos.* 2010, 38, 405.
39. **Peti-Peterdi J.:** High glucose and renin release: The role of succinate and GPR 91. *Kidney Int.* 2010, 78, 1214.
40. **Prieto-Carrasquero M.C., Botros F.T., Kobori H. et al.:** Collecting duct renin: a major player in angiotensin II-dependent hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2009, 3, 96.
41. **Rahmoune H., Thompson P.W., Ward J.M. et al.:** Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with noninsulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005, 54, 3427.
42. **Robben J.H., Fenton R.A., Vargas S.L. et al.:** Localization of the succinate receptor in the distal nephron and its signaling in polarized MDCK cells. *Kidney Int.* 2009, 76, 1258.
43. **Rohrwasser A., Morgan T., Dillon H.F. et al.:** Elements of a paracrine tubular renin angiotensin system along the entire nephron. *Hypertension* 1999, 34, 1265.
44. **Santer R., Calado J.:** Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 5, 133.
45. **Santer R., Kinner M., Lassen C. et al.:** Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003, 14, 2873.
46. **Santer R., Steinmann B., Schaub J.:** Fanconi-Bickel syndrome - a congenital defect of facilitative glucose transport. *Curr. Mol. Med.* 2002, 2, 213.
47. **Scheffe J.H., Menk M., Reinemund J. et al.:** A novel signal transduction cascade involving direct physical interaction of the renin/prorenin receptor with the transcription factor promyelocytic zinc finger protein. *Circ. Res* 2006, 99, 1355.
48. **Scheffe J.H., Neumann C., Goebel M. et al.:** Prorenin engages the (pro)renin receptor like renin and both ligand activities are unopposed by aliskiren. *J. Hypertens.* 2008, 26, 1787.
49. **Tanaka T., Nangaku M., Nishiyama A.:** The role of incretins in salt sensitive hypertension: the potential use of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2011, 20, 476.
50. **Toma I., Kang J.J., Sipos A. et al.:** Succinate receptor GPR91 provides a direct link between high glucose levels and renin release in murine and rabbit kidney. *J. Clin. Invest.* 2008, 118, 2526.
51. **Vallon V., Platt K.A., Cunard R. et al.:** SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 22, 104.
52. **Vallon V., Sharma K.:** Sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010, 19, 425.
53. **Vargas S.L., Toma I., Kang J.J. et al.:** Activation of the succinate receptor GPR91 in macula densa cells causes renin release. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 20, 1002.
54. **Wilding J.P., Norwood P., Tjoen C. et al.:** A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009, 32, 1656.
55. **Wilkinson-Berka J.L., Miller A.D., Binger K.J.:** Prorenin and (pro)renin receptor: recent advances and implications for retinal development and disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2011, 20, 69.
56. **Wright E.M., Hirayama B.A., Loo D.F.:** Active sugar transport in health and disease. *J. Intern. Med.* 2007, 261, 32.