Wie funktionieren eigentlich...

...SGLT2-Antagonisten gegen Diabetes & Co?

Die neue Wirkstoffklasse der SGLT2-Inhibitoren ist wirksam bei Diabetes mellitus und hat gleichzeitig eine blutdrucksenkende Wirkung. Welche Patienten besonders davon profitieren, erfahren Sie hier.

Im menschlichen Körper gibt es zwei Typen von SGLT (SGLT: „sodium-glucose-cotransporter“): Typ 1 befindet sich vor Allem im Dünndarm und ist verantwortlich für die Glukoseresorption. SGLT2, ein niedrigaffiner Transportkanal, befindet sich im S1-Segment des proximalen Tubu-

lus und ist für die Rückresorption der Glukose aus dem Lumen des proximalen Tubulus zuständig. Bereits seit den 30er Jahren ist der unselektive Inhibitor Phlorizin bekannt. Die klinische Anwendung war jedoch aufgrund ausgeprägter Nebenwirkungen (Malabsorption, Diarrhöen) nicht möglich, schreiben Dr. Alexander Reshetnik und Kollegen in der Zeitschrift „Cardiovasc“. Seit 2013 wurde beginnend mit Canagliflozin über mehrere selektive SGLT2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Empagliflozin, Ipragliflozin, Remogliflozin) im klinischen Einsatz berichtet.

Umfang der Blutdrucksenkung

Der blutdrucksenkende Effekt zeigte sich in allen klinischen Studien. Eine große Metaanalyse aus 2014 fasst die bis dahin publizierten 27 Studien zusammen und berichtet über eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdruckes um 3,9 mmHg und des diastolischen Blutdruckes um 1,6 mmHg, verglichen mit Placebo und anderen Antidiabetika. Als wichtiger Aspekt ist zu erwähnen, dass SGLT2-Inhibitoren nicht mit einem erhöhten Risiko der orthostatischen Hypotensionen assoziiert sind.

Mögliche Ursachen

Als ein möglicher Grund für die Blutdrucksenkung wird die Gewichtsabnahme diskutiert. In einer Übersicht stellten Vasilakou et al. eine Reduktion der Körpermasse von durchschnittlich 1,8 kg unter SGLT2-Inhibitoren fest. Ausgehend von der Wirkung kann die aus der Glukosurie resultierende osmotische Diurese zu einer moderaten Volumendepletion und somit zum Gewichtsverlust führen [4]. Insbesondere in der initialen Phase der Behandlung kann dies eine Rolle

spielen. Eine milde Erhöhung von Hämatokrit, Harnstoff, Aldosteron- und Angiotensin II-Spiegel untermauern die These.

Es gibt Daten, die zeigen, dass die Gewichtsreduktion auf einer Verminderung der Fettmasse beruht. Der dahinter vermutete Mechanismus ist der Kalorienverlust, welcher mit dem Glukoseverlust über den Urin einhergeht. Interessante Zusatzinformationen in diesem Zusammenhang liefern Ferrannini et al.. Sie zeigten, dass der tatsächliche Kalorienverlust deutlich niedriger ist als der aus dem Glukoseverlust errechnete. Dieses Phänomen erklären die Autoren mit der kompensatorisch erhöhten Kalorienzufuhr.

Ein weiterer denkbarer blutdrucksenkender Mechanismus ist die Natriurese, die durch Blockade von SGLT2 im proximalen Tubulus verursacht wird. In Tierversuchen wurde beobachtet, dass SGLT2-Inhibitoren die Aktivität des Natrium/Wasserstoff-Antiporters 3 („Na⁺/H⁺ exchanger 3“: NHE3) mindern und die Natriumresorption im proximalen Tubulus absenken können.

Unter der Voraussetzung, dass die erhöhte Natriummenge nicht wieder komplett aufgenommen wird, kommt es zum erhöhten Natriumverlust über die Nieren. In diesem Zusammenhang ist das veränderte tubuloglomeruläre Feedback für die renale Hämodynamik von großer Bedeutung.

Die erhöhte Natrium-Last an der Macula densa bewirkt über den tubuloglomerulären Feedbackmechanismus die Konstriktion des Vas afferens. Dies ist insofern wichtig, da es insbesondere bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 als Frühform der diabetischen Nephropathie zu einer Hyperfiltration im Glomerulum und erhöhtem intraglomerulärem Druck als Folge der Dilatation des Vas afferens kommt.

(red)

Praktisch: SGLT2-Antagonisten senken den Blutdruck und verringern das Gewicht.