

# Metabolické účinky gliflozinů

Michal Krčma

1. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni

Glifloziny, neboli SGLT-2 inhibitory, jsou relativně novou lékovou skupinou, zavedenou nejprve jako antidiabetikum. Pozorované pozitivní vlivy na kardiovaskulární systém a funkci ledvin vedly později k rozšíření spektra indikací. Článek popisuje jednotlivé metabolické cesty působení, věnuje se i nežádoucím účinkům léčby jakož i postupu ve specifických zdravotních situacích a v závěru podává přehled o možnostech indikace ze zdravotního pojištění.

**Klíčová slova:** glifloziny, SGLT-2i, diabetes mellitus 2. typu, HFpEF, HFrEF, CKD.

## Metabolic effects of glyphlozines

Gliflozins, or SGLT-2 inhibitors, are a relatively new class of drugs, first introduced as antidiabetic agents. The observed positive effects on the cardiovascular system and renal function later led to a widening of the spectrum of indications. The article describes the different metabolic pathways of action, discusses the side effects of treatment as well as the management of specific medical situations. It provides an overview of health insurance reimbursements at the end of the text.

**Key words:** gliflozins, SGLT-2i, type 2 diabetes mellitus, HFpEF, HFrEF, CKD.

Za nejstarší perorální antidiabetikum bývá považován předchůdce metforminu, buformin. Ještě o 80 let dříve, v roce 1835, belgický chemik a paleontolog Laurent-Guillaume de Koninck a belgický chemik Jean Servais Stas společně jako první izolovali ve francouzské laboratoři École Polytechnique v Paříži z kůry jabloně látku florizin (phloretin-2'- $\beta$ -D-glucopyranoside). Následující studie na zvířatech ukázaly glukosurický efekt a v roce 1886 německý diabetolog Josef von Mering poprvé popsal, že užívání vysokých dávek florizinu u lidí snižuje glykemii díky zvýšenému vylučování glukózy do moče. Naneštěstí je v tenkém střevě florizin rychle hydrolyzován na neaktivní phloretin a bylo potřeba čekat na vývoj více účinných analogů.

V 80. letech 20. století byly popsány sodíko-glukózové transportní systémy, SGLT1 v tenkém střevě (a v řadě dalších orgánů včetně ledvin) a SGLT2 téměř výhradně v buňkách počátečního úseku proximálních renálních tubulů, což vedlo ke zvýšenému zájmu o jejich inhibici. Zprvu se několik molekul nedostalo přes všechny fáze klinických studií a v roce 2012 se na trhu objevil první zástupce gliflozinů – dapagliflozin (schválený v EU) a o rok později kanagliflozin (schválený v USA). Následovaly rychle za sebou další účinné látky a v současnosti je v prodeji v různých zemích řada odlišných molekul (v abecedním pořadí: dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, ipragliflozin, kanagliflozin, luseogliflozin, sotagliflozin a tofogliflozin).

Zdravé ledviny vstřebávají téměř všechnu glukózu profiltrovanou v glomerulech zpět do krve prostřednictvím sodíko-glukózových kotransportérů, z necelých 90 % SGLT2 a částečně SGLT1. Se stoupající glykemií převyší množství glukózy transportní kapacitu a glukóza se začne uvolňovat do krve. U diabetiků 2. typu dochází ke zmnožení SGLT2 receptorů a kapacita systému (renální práh pro glukózu) je posunuta do vyšších hodnot. Mechanismus účinku gliflozinů není dodnes uspokojivě objasněn v plném rozsahu. Samotný glukosurický efekt (cca 40–80 g glukózy denně, odpovídá snížení energetické bilance o 160–320 kcal/den) je zodpovědný za pokles tělesné hmotnosti a cestou osmotické diurézy i částečně za snížení krevního tlaku. Účinek se proporcionálně snižuje s poklesem glomerulární filtrace. Důležitější z pohledu kardioprotekce a nefroprotekte je vliv na transport sodíku – vlivem inhibice SGLT2 receptorů dochází ke snížení reabsorpce natria v proximálním tubulu, a tím zvýšení nabídky v distálním tubulu pro macula densa, která způsobí vazokonstrikci přírodní arterioly a snížení tvorby reninu. Tento efekt není závislý na glomerulární filtraci ani na kompenzaci/přítomnosti diabetu. Glifloziny zvyšují vylučování kyseliny močové, jejíž zvýšená hladina v krvi přispívá u diabetiků 2. typu se sníženou glomerulární filtrací k rychlosti jejího dalšího poklesu.

MUDr. Michal Krčma, Ph.D.

1. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni  
krcmam@fnplzen.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(2):91-96

Článek přijat redakcí: 6. 2. 2024

Článek přijat po recenzích: 11. 3. 2024