

De nier: target voor bloedglucoseverlagende therapie

Edwin Duijzer, Manon Zwakenberg en Hiddo J. Lambers Heerspink

- Diabetes mellitus wordt gekenmerkt door een ontregeld glucosemetabolisme en gaat gepaard met een verhoogd risico op micro- en macrovasculaire complicaties.
- Ondanks het huidige geneesmiddelenarsenaal bereikt een substantieel aantal patiënten de streefwaarden voor bloedglucose, bloeddruk en overige cardiovasculaire risicofactoren niet. Dit pleit voor effectievere behandelstrategieën.
- De natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT2) in de proximale tubulus van de nier reabsorbeert vrijwel al de gefiltreerde glucose en speelt een belangrijke rol in de glucoseregulatie. Remming van SGLT2 resulteert in stijging van glucose-excretie in de urine en daling van plasmaglucoze- en HbA_{1c}-waarden.
- Daarnaast leidt SGLT2-remming tot verlaging van de bloeddruk en het lichaamsgewicht en lijken er positieve veranderingen in de triglyceridewaarde te zijn.
- Door deze gunstige effecten kunnen orale SGLT2-remmers van belang zijn in de behandeling van diabetes mellitus type 2.
- Langetermijnstudies dienen uit te wijzen of zij het cardiovasculaire risico verlagen en of ze veilig gebruikt kunnen worden.
- Daarnaast zal het mogelijke verband tussen verhoogde glucose-excretie en urogenitale infecties moeten worden onderzocht.

De prevalentie van diabetes mellitus type 2 (DM2) is in Nederland toegenomen van 160.000 patiënten in 1990 naar 740.000 patiënten in 2007.¹ Het wordt verwacht dat het aantal patiënten met DM2 in 2025 zelfs gestegen zal zijn tot ongeveer 1,3 miljoen.¹ Deze toename is voornamelijk te wijten aan de verouderende samenleving en de Westerse leefstijl met overmatige voeding en verminderde fysieke activiteit.

DM2 EN VASCULAIRE COMPLICATIES

DM wordt gekenmerkt door het falen of relatief tekortschieten van de β -cellen in de eilandjes van Langerhans, al dan niet in combinatie met het optreden van insuline-resistentie. Dit resulteert in verminderde insulineafgifte en dientengevolge hyperglykemie. Met name DM2 is een heterogene aandoening, waarbij allerlei metabole ontregelingen optreden die veelal gepaard gaan met een verhoogde bloeddruk, een verhoogde cholesterolwaarde en overgewicht. Elk van deze factoren verhoogt het risico op micro- en macrovasculaire complicaties, waardoor vooral nierziekten en hart- en vaatziekten vaak vóórkomen. De Deense Steno-2-studie heeft aangetoond dat een gecombineerde, intensieve farmacologische behandeling van al deze risicofactoren met daarbij aanpassing van leefgewoonten het risico op nierziekten met maar liefst 60% kan verlagen en het risico op hart- en vaatziekten kan halveren.² Ondanks de intensieve behandeling

Universitair Medisch Centrum Groningen,
afd. Klinische Farmacologie, Groningen.

E. Duijzer en M. Zwakenberg, medisch studenten;
dr. H.J. Lambers Heerspink, farmacoloog.

Contactpersoon: dr. H.J. Lambers Heerspink
(h.j.lambers.heerspink@med.umcg.nl).

bereikte een groot aantal patiënten in deze studie de streefwaarden voor bloedglucose en ook bloeddruk en cholesterol echter niet.² Dit pleit voor effectievere behandelstrategieën die zich richten op reductie of eliminatie van deze risicofactoren.

GLUCOSEREGULATIE DOOR DE NIEREN

De nieren spelen een belangrijke rol in de glucoseregulatie. De nuchtere glucoseconcentratie in veneus plasma bij een gezond persoon varieert van 4,1-6,1 mmol/l en de referentiewaarde voor niet-nuchter glucose is < 7,8 mmol/l. Glucose is een klein molecuul dat volledig gefiltreerd wordt door de nieren. Aangezien dagelijks ongeveer 180 l plasma door de nieren wordt gezuiverd, komt dat neer op circa 180 g glucose per dag.^{3,4} De gefiltreerde glucose wordt geheel gereabsorbeerd via een uiterst effectief proces. De natrium-glucose-cotransporter-2 ('sodium-dependent glucose cotransporter 2'; SGLT2) in de apicale membraan van een proximale niertubuluscel reabsorbeert vrijwel al de gefiltreerde glucose. Naast elk glucosemolecuul wordt tevens een natriumion heropgenomen. Aan de basolaterale membraan reguleert het glucosetransporteiwit (GLUT2) vervolgens de glucoseafgifte naar het bloed (figuur).⁵ De energie die hiervoor nodig is, komt vrij doordat de natrium-kalium-ATPase-pomp het opgenomen natriumion uitwisselt voor een kaliumion. Door dit doeltreffende proces bevat de urine van gezonde personen nauwelijks glucose.

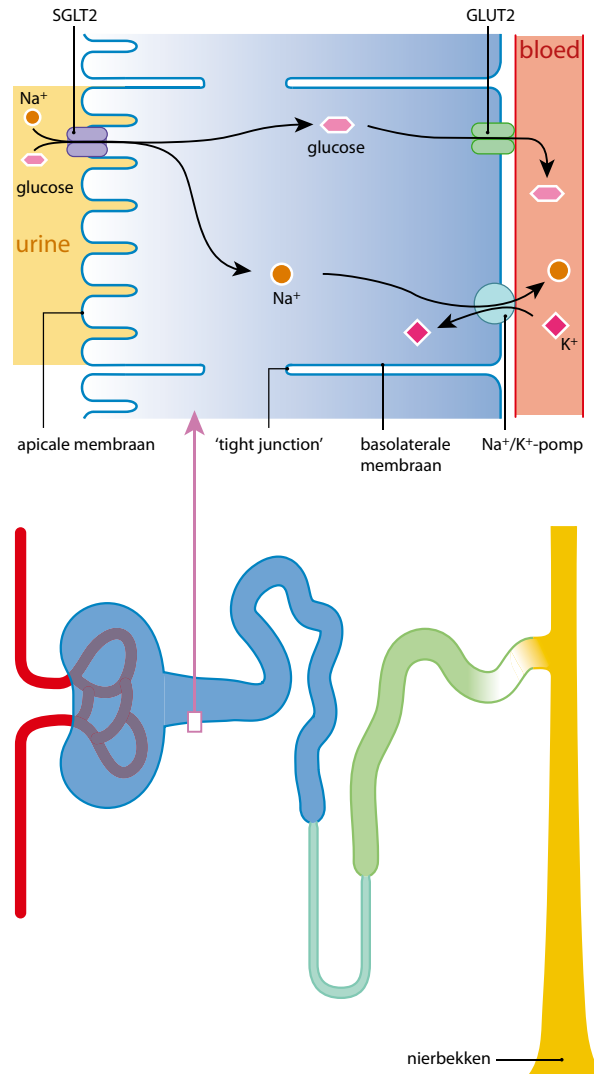
SGLT2-REMMERS

Al sinds 1835 wordt onderzoek gedaan naar SGLT als mogelijk therapeutisch aangrijpingspunt voor de behandeling van DM.⁶ Het idee is dat remming van SGLT de terugresorptie van glucose inhijert, waardoor de glucose-excretie in de urine toeneemt en de plasmagluconcentratie vervolgens wordt verlaagd.

Phlorizine De eerste, non-selectieve SGLT-remmer die werd ontwikkeld om de rol van SGLT in glucoseregulatie te karakteriseren, phlorizine, is effectief gebleken in preklinisch onderzoek.^{5,6} Naast SGLT2 remt het echter ook SGLT1, de cotransporter in het maag-darmkanaal. Vanwege gastro-intestinale bijwerkingen, zoals diarree en dehydratie, en de beperkte orale biologische beschikbaarheid werd de verdere ontwikkeling vroegtijdig gestaakt.^{5,6}

De daarna ontwikkelde, meer selectieve phlorizinederivaten vertoonden klinische effectiviteit en nauwelijks bijwerkingen in het maag-darmkanaal. Dit zijn de selectieve, partiële SGLT2-remmers.

Dapagliflozine De eerste SGLT2-remmer die in een relatief grote patiëntengroep is onderzocht, is dapagliflozine.



FIGUUR Schematische weergave van een nefron en de glucoseregulatie. De natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT2) in de apicale membraan van een proximale niertubuluscel absorbeert een glucosemolecuul en een natriumion (Na^+). In de basolaterale membraan scheidt het glucosetransporteiwit (GLUT2) een glucosemolecuul uit naar het bloed. De benodigde energie komt vrij door de uitwisseling van het opgenomen Na^+ voor een kaliumion (K^+) door de natrium-kalium-ATPasepomp (Na^+/K^+ -pomp).

Fase 2-studies hebben aangetoond dat het middel de 24 uursexcretie van glucose en natrium laat stijgen en de plasmagluconewaarde laat dalen. In een dosis-responsstudie met 389 DM2-patiënten werd orale inname van dapagliflozine in doseringen oplopend van 2,5 tot 50 mg dd vergeleken met metformine 1500 mg dd en met placebo.⁷ Na 12 weken behandeling daalde de HbA_{1c} -waarde in de placebogroep gemiddeld met 0,2% ten

opzichte van baseline vergeleken met 0,8% in de metforminegroep. Bij patiënten die dapagliflozine kregen in doseringen van 10 mg dd of hoger werd eveneens een HbA_{1c}-daling van gemiddeld 0,8% gevonden.⁷ Deze resultaten werden bevestigd in een fase 3-studie met 534 DM2-patiënten die al behandeld werden met metformine 1500 mg dd: de gemiddelde HbA_{1c}-waarde daalde met 0,84% na 24 weken behandeling met dapagliflozine 10 mg dd versus een HbA_{1c}-daling van 0,30% in de placebo-groep.⁸

Canagliflozine Soortgelijke resultaten werden behaald met een andere selectieve SGLT2-remmer, canagliflozine. De HbA_{1c}-concentratie van 29 DM2-patiënten die doseringen van 100 mg 1 dd, 300 mg 2 dd of placebo kregen, werd gereduceerd met respectievelijk 0,73%, 0,92% en 0,19% ten opzichte van baseline in een studie met een follow-upduur van 28 dagen.⁹ Ook in een grotere studie met 451 DM2-patiënten werd een daling van de HbA_{1c}-waarde (gecorrigeerd voor placebo) van 0,51% en 0,71% na 12 weken behandeling met canagliflozine respectievelijk 100 of 300 mg 1 dd gezien en behandeling met 100 mg 1 dd sitagliptine, een dipeptidylpeptidase 4-remmer, resulteerde in een reductie van 0,56%.¹⁰ Deze onderzoeken laten zien dat het glucoseregulerend effect van SGLT2-remmers ten minste gelijkwaardig is aan reeds bestaande glucoseverlagende geneesmiddelen, zoals metformine en sitagliptine.

ADDITIONELE EFFECTEN VAN SGLT2-REMMERS

Naast glucoseregulatie blijken SGLT2-remmers ook interessante neveneffecten te hebben. 24 weken na het starten van behandeling met dapagliflozine in combinatie met metformine werd een statistisch significante gemiddelde verlaging van de systolische bloeddruk (ongeveer 4 mmHg), het lichaamsgewicht (circa 4 kg) en de triglyceridewaarde (circa 4%) ten opzichte van de placebogroep gezien.⁸ Aangezien elk van deze factoren het risico op micro- en macrovasculaire complicaties verhogen, suggereert dit dat behandeling met SGLT2-remmers een cumulatief positief effect kan hebben op het voorkomen van deze complicaties. Tot op heden zijn er echter alleen kortdurende studies met intermediaire uitkomstmaten, zoals systolische bloeddruk, lichaamsgewicht, triglyceride-, cholesterol- en urinezuurwaarden, uitgevoerd.⁷⁻¹² Voordat definitieve conclusies kunnen worden getrokken, zullen langetermijnstudies moeten aantonen dat SGLT2-remming daadwerkelijk het risico op micro- en macrovasculaire complicaties verlaagt, net zoals of beter dan de huidige therapieën.

Ook is het mechanisme van deze additionele effecten tot op heden onvoldoende onderzocht. Het is bekend dat SGLT2-remming gepaard gaat met een toename in natriumexcretie in de urine, wat resulteert in een natriure-

tisch-diuretisch effect. Dit lijkt een plausibele verklaring te geven voor het optreden van bloeddrukdaling en gewichtsverlies. Daarnaast kan het gewichtsverlies en de verlaging van de triglyceridewaarde deels worden toegeschreven aan het verlies van calorieën dat met glucosurie gepaard gaat. Vanzelfsprekend is gedetailleerd mechanistisch-farmacologisch onderzoek noodzakelijk om de precieze werking van SGLT2-remmers verder te karakteriseren.

BIJWERKINGEN VAN SGLT2-REMMERS

Urogenitale infecties Doordat tijdens het gebruik van SGLT2-remmers de glucose-excretie toeneemt en dus de glucoseconcentratie in de urinewegen stijgt, is er een theoretisch risico op urogenitale infecties. Onderzoek dat tot op heden is gepubliceerd, laat inderdaad zien dat het risico op met name genitale infecties licht verhoogd is.^{7,8,10,11} In verschillende studies zijn urineweginfecties gerapporteerd bij 4-13% van de patiënten die dapagliflozine kregen in vergelijking met 4-8% in de placebogroep.^{7,8,11} De lage incidentie van deze bijwerkingen in relatief kleine studies van korte duur maakt het moeilijk om definitieve conclusies te trekken.

Zijn er andere aanwijzingen dat langdurige blootstelling aan verhoogde glucoseconcentraties in de urine leidt tot een verhoogd risico op urogenitale infecties? Een mogelijk antwoord op deze vraag kan gegeven worden door te kijken naar een patiëntengroep met een bijzondere mutatie: een autosomale mutatie in het gen dat codeert voor SGLT2. Hierdoor hebben deze patiënten een persistente renale glucosurie waarbij de glucose-excretie kan oplopen tot 160 g per dag. Toch hebben ze een normale nierfunctie, geen verhoogd risico op urogenitale infecties en een normale levensverwachting.⁶ Mogelijk is het interne milieu bij deze patiënten dusdanig aangepast dat zij minder vatbaar zijn voor urogenitale infecties, hiermee suggererende dat langdurige blootstelling aan verhoogde glucoseconcentraties niet per se hoeft te leiden tot een verhoogd infectierisico.

Hypoglykemie Glucoseverlaging in het bloed kan leiden tot een hypoglykemie, een bijwerking met mogelijk fatale gevolgen, maar in de onderzoeken die tot op heden zijn uitgevoerd, is geen hogere incidentie van hypoglykemische perioden gevonden tijdens behandeling met SGLT2-remmers ten opzichte van de controlebehandeling. Dit is ook niet te verwachten, aangezien SGLT2-remmers niet direct de insulinesecretie beïnvloeden. Bovendien blokkeren ze de cotransporter slechts gedeeltelijk, waardoor een hypoglykemie niet te verwachten is.

LANGETERMIJNEFFECTEN VAN SGLT2-REMMING

Hoewel de relatief kortdurende fase 3-studies met SGLT2-remmers gunstige effecten laten zien op verschillende

LEERPUNTEN

- Een substantieel deel van de patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2) reageert onvoldoende op de huidige orale bloedglucoseverlagende middelen, zoals metformine en sulfonyleuremderivaten.
- De natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT2) in de proximale niertubulus reabsorbeert vrijwel al de gefiltreerde glucose en speelt een belangrijke rol in de glucoseregulatie.
- SGLT2-remmers zorgen voor een stijging van de glucose-excretie in de urine en een daling van de plasmaglucoze- en HbA_{1c}-waarden.
- Ook resulteert behandeling met SGLT2-remmers in verlaging van de bloeddruk en het lichaamsgewicht en lijken er positieve veranderingen in de triglyceridewaarde te zijn.
- Langetermijnstudies zullen de komende jaren onderzoeken of SGLT2-remmers een waardevolle toevoeging zijn aan de behandeling van DM2.

cardiovasculaire risicofactoren, zijn de langetermijneffecten van deze klasse geneesmiddelen tot op heden onbekend. Langetermijnresultaten zijn echter noodzakelijk om definitief vast te stellen of SGLT2-remmers het cardiovasculaire risico verlagen en voor marktregistratie is dit nu een vereiste. Rosiglitazon, dat behoort tot de thiazolidinedionen, verlaagt de HbA_{1c}-concentratie, maar bleek het langetermijnrisico op cardiovasculaire complicaties te verhogen.¹³ Dit heeft ertoe geleid dat de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) eist dat het effect op cardiovasculaire uitkomstmaten van elk nieuw oraal glucoseverlagend geneesmiddel bekend is voordat het in aanmerking kan komen voor registratie. Andere zaken die extra onderzoek vragen, zijn onder andere de mogelijke adaptatie van SGLT2 als reactie op chronische glucosurie en de effecten van SGLT2-remming bij patiënten met nierfalen. Het is namelijk mogelijk dat bij patiënten met een verminderde nierfunctie – en dus verminderd filtrerend vermogen – de effectiviteit van SGLT2-remmers wordt beïnvloed. Daarnaast is een betere karakterisering van de bijwerkingen noodzakelijk,

met name van de eerder genoemde risico's op urogenitale infecties. Deze factoren worden op dit moment onderzocht in verschillende grote fase 3-trials waarvan de eerste resultaten in de komende 2 jaar beschikbaar zullen komen.

CONCLUSIE

Metformine en sulfonyleuremderivaten zijn geïndiceerd bij de behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2. Er is veel ervaring met deze orale bloedglucoseverlagende middelen, maar een substantieel aantal van de behandelde patiënten reageert onvoldoende en houdt een verhoogde HbA_{1c}-waarde. Daarnaast leidt metformine-inname bij de helft van de patiënten tot gastro-intestinale bijwerkingen, zoals misselijkheid en diarree. SGLT2-remmers kunnen daarom een belangrijke rol spelen in de groep DM2-patiënten met een onvoldoende gereguleerd bloedglucosewaarde en mogelijk ook in de preventie van deze ziekte. Niet alleen omdat deze middelen de HbA_{1c}-waarde verlagen, maar ook omdat zij gunstige additionele effecten hebben op de bloeddruk, de triglyceridewaarde en het lichaamsgewicht. Uit de te verwachten resultaten van langetermijnstudies zal de komende jaren blijken of SGLT2-remmers inderdaad een waardevolle toevoeging zijn aan de behandeling van DM2.

De eerste twee auteurs hebben in gelijke mate bijgedragen aan het manuscript.

Belangenconflict: H.J. Lambers Heerspink is lid van de Abbott Steering Committee. Zijn instituut ontving honoraria voor consultancy van Johnson & Johnson, beurzen van Abbott Research Support en gelden voor lezingen van Abbott. Financiële ondersteuning voor dit artikel: geen gemeld.

Aanvaard op 7 september 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2011;155:A3667

[Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- 1 Baan CA, Schoemaker CG. Diabetes tot 2025, preventie en zorg in samenhang. Rapport No.: 260322004. Bilthoven: RIVM; 2009.
- 2 Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.
- 3 Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. *Physiol Rev.* 1994;74:993-1026.
- 4 Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med.* 2007;261:32-43.
- 5 Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, et al. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int.* 2009;75:1272-7.
- 6 Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9:551-9.
- 7 List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:650-7.

- 8 Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375:2223-33.
- 9 Schwartz SL, Morrow L, Hompesch M, et al. Canagliflozin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on stable doses of insulin. *Diabetes*. 2010;59(Suppl. 1):564P.
- 10 Rosenstock J, Arbit D, Usiskin K, et al. Canagliflozin, an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2), improves glycemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes (T2D) on metformin. *Diabetes*. 2010;59(Suppl. 1):A21.
- 11 Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010;33:2217-24.
- 12 Wilding JP, Norwood P, T'joen 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;32:1656-62.
- 13 Blind E, Dunder K, de Graeff PA, et al. Rosiglitazone: a European regulatory perspective. *Diabetologia*. 2010;54:213-8.