

Online-Appendix

Diabetische Nephropathie

von Rappard J, Wechselberger J, Hopfer H, Jehle AW

Übersichtsartikel AIM • doi:10.4414/smf.2020.08565
Swiss Med Forum. 2020;20(35–38):483–7.

Inhalt

Tabelle S1 Seite 2

Abbildung S1 Seite 3

Tabelle S1: Zusammenfassung klinischer Studien zu GLP-1-Analoga und SGLT2-Inhibitoren (bis September 2019).

Medikamentenklasse	Studie	Jahr*	Substanz	MACE	MARE	HHF
GLP1-Agonist	ELIXA [1]	2015	Lixisenatid	neutral (1,02)	erniedrigt (0,80) [°]	neutral (0,96)
	LEADER [2]	2016	Liraglutid	erniedrigt (0,87)	erniedrigt (0,78) [§]	neutral (0,87)
	SUSTAIN-6 [3]	2016	Semaglutid	erniedrigt (0,74)	erniedrigt (0,64) ^{&}	neutral (1,11)
	EXSCEL [4]	2017	Exenatid	neutral (0,91)	erniedrigt (0,88) [£]	neutral (0,94)
	Harmony Outcomes [5]	2018	Albiglutid	erniedrigt (0,78)	neutral (n.a.)	neutral (0,85)
	REWIND [6]	2019	Dulaglutid	erniedrigt (0,88)	erniedrigt (0,85) [§]	neutral (0,93)
SGLT2-Inhibitor	EMPA-REG OUTCOME [7]	2015	Empagliflozin	erniedrigt (0,86)	erniedrigt (0,54)	erniedrigt (0,65)
	CANVAS [8]	2017	Canagliflozin	erniedrigt (0,86)	erniedrigt (0,60)	erniedrigt (0,67)
	DECLARE TIMI [9]	2019	Dapagliflozin	neutral (0,93)	erniedrigt (0,53)	erniedrigt (0,73)
	CREDESCENCE [10]	2019	Canagliflozin	erniedrigt (0,80)	erniedrigt (0,66)	erniedrigt (0,61)

* Erscheinungsjahr der Originalpublikation

SGLT2-I («sodium-glucose cotransporter-2»-Inhibitoren)

GLP1-Ag («glucagon-like peptide 1»-Analoga)

MACE («major adverse cardiovascular event»: Herzinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisation für Herzinsuffizienz, Tod durch kardiovaskuläre Ursache)

MARE («major adverse renal event»: 40% GFR-Verlust, ESRD [«end-stage renal disease»], Tod durch Nierenversagen; in gewissen Publikationen nur bezüglich Verlauf Albuminurie)

HHF («hospitalisation heart failure»)

[°] Reduktion der Albuminurie, kein Einfluss auf harte renale Endpunkte wie ESRD, «renal death» oder Kreatininverdopplung

[§] Reduktion der Albuminurie, kein Einfluss auf harte renale Endpunkte wie ESRD, «renal death» oder Kreatininverdopplung

[&] Reduktion der Albuminurie, kein Einfluss auf harte renale Endpunkte wie ESRD, «renal death» oder Kreatininverdopplung

[£] Posthoc-Analyse, Reduktion eines MARE aus Verlauf Albuminurie, 40% GFR-Abfall, Nierenersatzverfahren, Tod durch Nierenversagen (hauptsächlich durch Reduktion der Albuminurie)

[§] Neue Albuminurie >300 mg pro Tag oder anhaltende Reduktion der GFR von >30%

n.a.: nicht angegeben

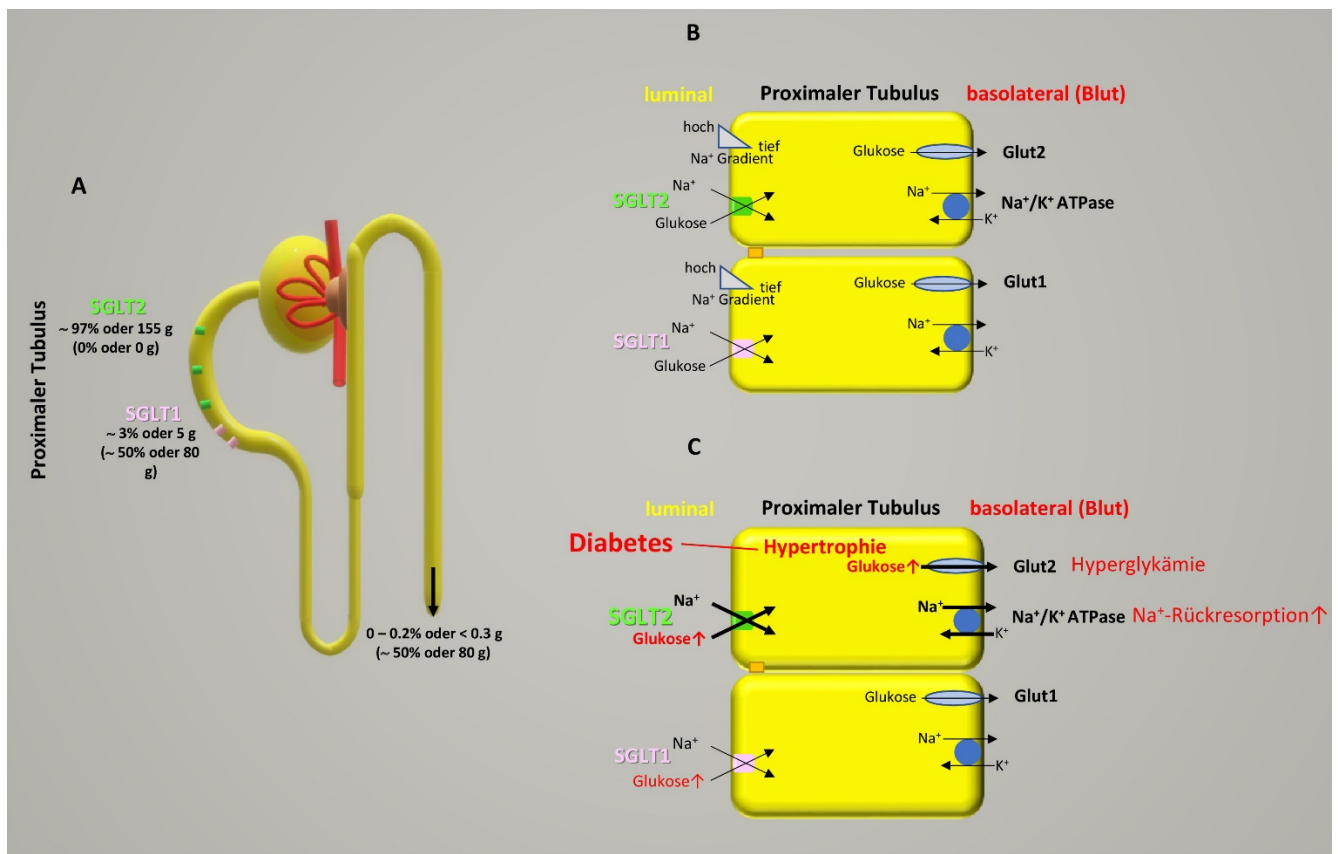
GFR: glomeruläre Filtrationsrate

Literatur

- 1 Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247–57.
- 2 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–22.
- 3 Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. -. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–44.
- 4 Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:1228–39.
- 5 Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D’Agostino RB, Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Harmony Outcomes c, and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392:1519–29.
- 6 Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:121–30.
- 7 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–28.
- 8 Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–57.

- 9 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, and Investigators D-T. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347–57.
- 10 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295–306.

Abbildung S1: Glukose- und Natriumrückresorption durch SGLT2 und SGLT1.



A) SGLT2 und SGLT1 sind im proximalen Tubulus exprimiert, SGLT2 am Anfang dieses Tubulusabschnittes und SGLT1 distal davon. SGLT2 resorbiert bei normalem Blutzucker ungefähr 97% der filtrierten Glukose und SGLT1 den verbleibenden Rest von 3%, sodass 0–0,2% im Urin ausgeschieden werden. Bei Hemmung des SGLT2 erfolgt die Wiederaufnahme von Glukose distal durch SGLT1. Dabei kommt die Leistungsfähigkeit von SGLT1 zum Ausdruck, der bei normalem Blutzucker bis zu 50% der Glukose aufnehmen kann. Die verbleibenden 50% werden im Urin ausgeschieden. Bei einer Hyperglykämie kann je nach deren Ausprägung die Glukoseausscheidung im Urin deutlich höher sein. **B)** SGLT2 und SGLT1 sind auf der luminalen Seite (gegen den Urin) der proximalen Tubuluszellen exprimiert. Die treibende Kraft für die Glukoseaufnahme ist der Natriumgradient über der Zellmembran, der durch die Energie (ATP) brauchende Natrium/Kalium-ATPase aufrechterhalten wird. Auf der basolateralen Seite der Tubuluszelle (gegen das Blut) verlässt die Glukose die Tubuluszellen entlang des Konzentrationsgradienten für Glukose über GLUT2 und GLUT1. **C)** Ein Diabetes führt zu einer Hypertrophie des proximalen Tubulus mit erhöhter Expression von SGLT2. Dadurch ist die Kapazität der Glukoseaufnahme erhöht, was zur Hyperglykämie beiträgt. Gleichzeitig resultiert daraus eine gesteigerte Natrium-Rückresorption mit konsekutiv gesteigertem Energie- und Sauerstoffbedarf. Eine Hemmung von SGLT2 wirkt diesen Effekten entgegen, auch wenn SGLT1 etwas mehr distal im Tubulus partiell dafür kompensiert (nicht gezeigt).

SGLT: «sodium-glucose cotransporter»; GLUT: «glucose transporter»; Na⁺: Natrium; K⁺: Kalium

Modifiziert und vereinfacht nach Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia.* 2017;60:215–25.