



# INHIBITORY SODÍKO- GLUKÓZOVÉHO KONTRANSPORTÉRU 2 SGLT-2



Tereza Konupková, F18068



## INHIBITORY SGLT-2

- inhibitory SGLT-2 neboli **GLIFLOZINY** jsou perorální antidiabetika, které inhibují reabsorpci glukózy v ledvinách zvýšeným vylučováním glukózy močí
- používají se v léčbě diabetes mellitus typu II



## ÚČINKY GLIFLOZINŮ

- mají komplexní účinek
- snižují hodnotu glykovaného hemoglobinu, tělesnou hmotnost i krevní tlak, a to bez rizika vyvolání hypoglykémie
- podle souhrnů údajů o přípravku všech tří u nás používaných gliflozinů (dapagliflozinu, empagliflozinu, canagliflozinu) je pokles hodnot glykovaného hemoglobinu při léčbě každým z nich srovnatelný a v randomizovaných klinických studiích představoval ve srovnání s placebem snížení koncentrací HbA1c v průměru o 0,7–0,9 %



## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- výrazná ztráta tekutin
- vyšší výskyt infekcí urogenitálního traktu
- mykotické infekce genitálu
- atypický obraz diabetické ketoacidózy

## PŘÍZNIVÉ ÚČINKY

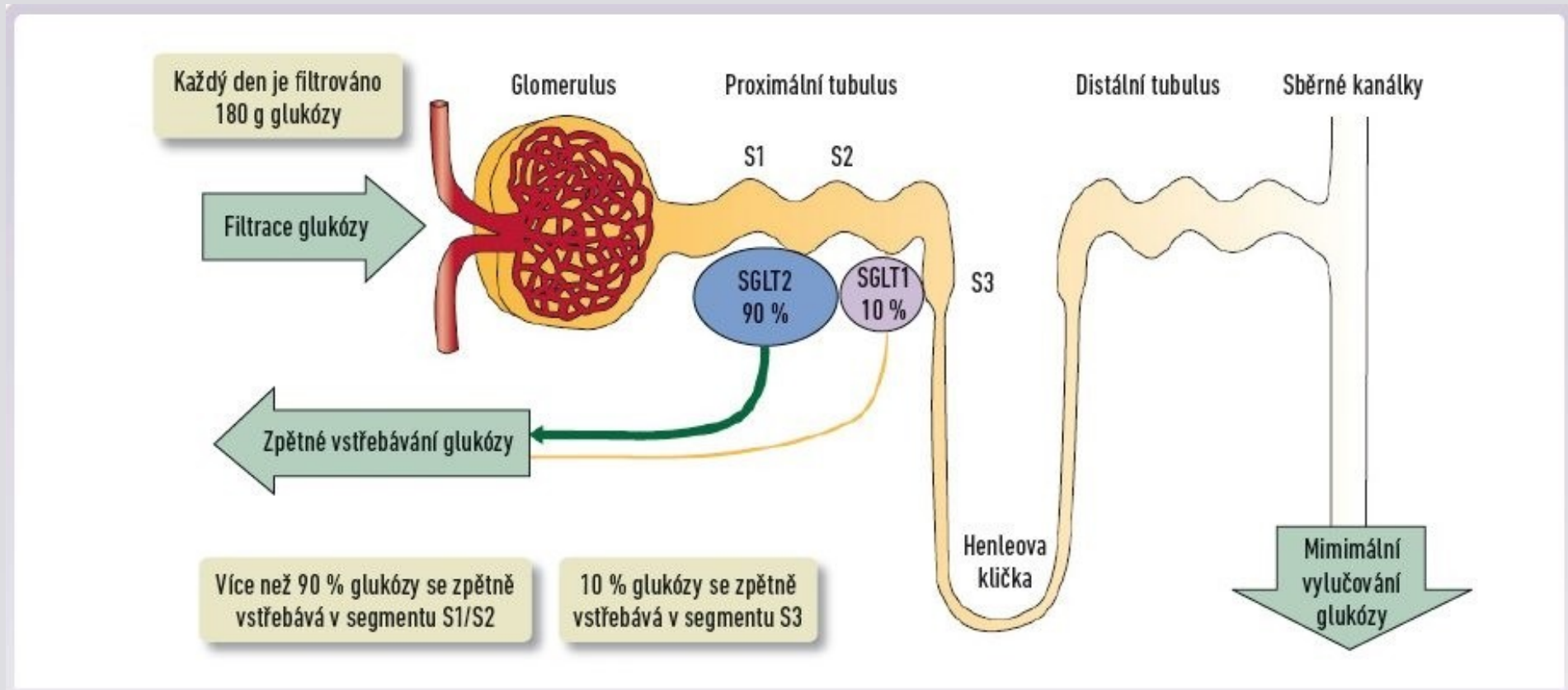
- snížení albuminurie
- snížení krevního tlaku
- snížení hmotnosti pacienta
- snížení výskytu kardiovaskulárních příhod



# MECHANISMUS ÚČINKU INHIBITORŮ SGLT-2

- je nezávislý na inzulinu
- podstatou účinku je inhibice zpětného vstřebávání glukózy z primární moči
- glifloziny potlačují účinek tubulárních transportérů pro glukózu a sodík
- pro léčbu diabetu je důležitý především systém SGLT-2 (společný transportér pro sodík a glukózu typu 2), který je zodpovědný za reabsorpci více než 90 % glukózy z primární moči, za zbytek je zodpovědný přenašeč SGLT-1
- důsledkem inhibice SGLT-2 je zvýšené vylučování glukózy do moči provázené kalorickou ztrátou a v případě inhibice SGLT-1 i omezení absorpce glukózy z tenkého střeva
- glykosurie vyvolaná inhibitory SGLT-2 je závislá na dávce léčiva
- maximální ztráta glukózy močí představuje přibližně 40–80 g glukózy za den
- důsledkem inhibice SGLT-2 je zlepšení funkce buněk  $\beta$  a citlivosti na inzulin, přestože klesá sekrece inzulinu a nabídka glukózy tkáním, a také se zvyšuje endogenní tvorba glukózy
- snižuje se lačná i postprandiální glykémie





Obr. 1 *Mechanismus účinku gliflozinů*

SGLT1, SGLT2 – společný transportér pro sodík a glukózu typu 1 a 2.

Upraveno dle Bailey C.J. Trends in Pharmacological Sciences 2011;32:63–71.



## VLASTNOSTI

- z farmakologického hlediska se liší jednotlivé molekuly inhibitorů selektivitou inhibice vůči transportním molekulám SGLT2 vs. SGLT1.
- inhibitory SGLT-2 byly původně vyvíjeny jako antidiabetika, ale inhibice sodíko-glukózového kotransportéru 2 přináší široké spektrum účinků na funkci ledvin, homeostázu objemu plazmy i na celkový energetický metabolismus těla
- inhibitory SGLT-2 totiž působí nejen v rovině metabolismu glukózy, ale nyní jsou intenzivně studovány i na glukóze nezávislé účinky na množství tuku v organismu, na ledvinné funkce a na krevní tlak

## VZTAHY MEZI STRUKTUROU A AKTIVITOU

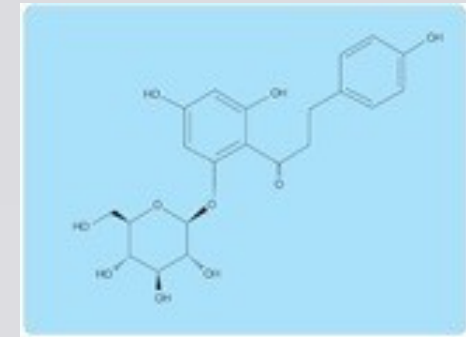
- rozdíly ve strukturách (dapagliflozinu, empagliflozinu a canagliflozinu) jsou relativně malé
- obecná struktura obsahuje cukr glukózy s aromatickou skupinou v p-poloze na anomerní uhlík
- syntéza gliflozins zahrnuje tři kroky: 1) konstrukce arylového substituentu  
2) zavedení arylové části na cukr  
3) odstranění chránící skupiny a modifikace arylovaná anomerního středu cukru



# GLIFLOZINY PODROBNĚJI

## FLOZIN

- byl prvním objeveným inhibítorem SGLT
- tato látka byla izolovaná z kůry jabloně a díky své hořké chuti byl původně používán jako antipyretikum a antimalarikum
- inhibuje transportéry SGLT-2 i SGLT-1
- jeho podávání vede ke zlepšení glykémie
- je obsažen v nezanedbatelném množství i v samotných jablkách (především ve slupce) a v jablečné šťávě (vytváří její barvu), a je tedy součástí naší běžné stravy
- má i pozoruhodné účinky na centrální nervový systém -> blokuje vstup glukózy do mozku, ale paradoxně zlepšuje učení a paměť
- využití v léčbě DM 2. typu je omezeno několika faktory: 1) špatná biologická dostupnost při peror. podávání  
2) častější nežádoucí účinky
- modifikací molekuly florizinu byly vyrobeny syntetické inhibitory SGLT-2, které se používají dnes!





# DAPAGLIFLOZIN



- je hlavní transportér v trávicím traktu ovlivňující absorpci glukózy
- SGLT-2 je součástí hlavního transportního mechanismu odpovědného za reabsorpci glukózy z glomerulárního filtrátu zpět do krevního oběhu.
- struktura dapagliflozinu (přítomnost C-aryl glukosidové vazby) jej činí rezistentním vůči štěpení  $\beta$ -glukosidázovými enzymy v trávicím traktu, což vede k uspokojivému farmakokinetickému profilu a možnosti podávání 1 × denně
- selektivita dapagliflozinu k SGLT-2 je přibližně 1 200krát vyšší než k SGLT-1 a ve srovnání s florizinem je 30krát účinnějším inhibitorem SGLT-2
- z parametrů glukózového metabolismu došlo při podávání dapagliflozinu ke snížení glykémie na lačno i glykémie postprandiální, také k poklesu glykovaného hemoglobinu o 0,55–0,9 % ve srovnání s poklesem o 0,18 % u placebové, respektive o 0,73 % u metforminové skupiny
- používá se v kombinaci s metforminem, gliptiny, analogy GLP-1, deriváty sulfonylurey či s inzulinem



## LÉČIVÝ PŘÍPRAVKEK

- **Forxiga** por tbl flm (AstraZeneca, S)  
5 mg nebo 10 mg v 1 tableti

## KOMBINOVANÉ PŘÍPRAVKY

- **Qtern** por tbl flm (AstraZeneca, S)
- **Xigduo** por tbl flm (AstraZeneca, S)

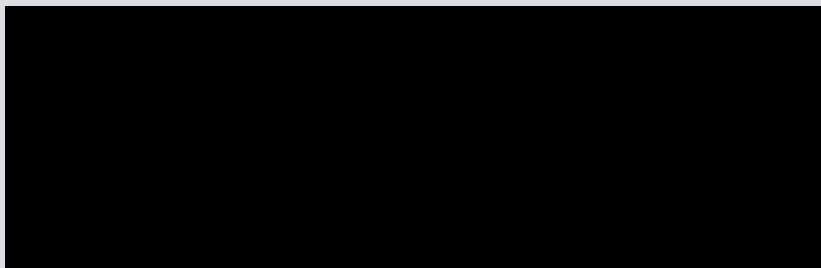


# CANAGLIFLOZIN

- účinkuje nejen na vylučování glukózy močí jako předchozí glifloziny, ale snižuje i její vstřebávání v gastrointestinálním traktu
- používá se v kombinaci s metforminem, pioglitazonem, gliptiny, analogy GLP-1, deriváty sulfonylurey či s inzulinem

## LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK

- **Invokana** por tbl flm (Janssen-Cilag, B)  
100 mg nebo 300 mg v 1 tabletě

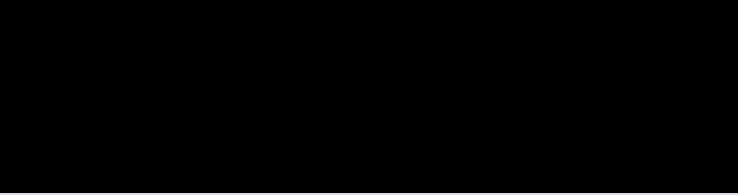


## KOMBINOVANÝ PŘÍPRAVEK

- **Vokanamet** por tbl flm (Janssen-Cilag, B)



## EMPAGLIFLOZIN

- neinhibuje ostatní glukózové transportéry, místem jeho působení jsou ledviny
  - snižuje glykémii postprandiální i nalačno; po perorálním podání se prakticky úplně vstřebává; biotransformuje se v játrech transferázou UGT na neúčinné glukuronidy; vylučuje se ve formě glukuronidů močí (54 %) i žlučí (41 %)
  - používá se v kombinaci s metforminem, pioglitazonem, gliptiny, analogy GLP-1, deriváty sulfonylurey či s inzulinem,
- 





## LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK

- **Jardiance** por tbl flm (Boehringer Ingelheim, D)  
10 mg nebo 25 mg v 1 tabletě

## KOMBINOVANÉ PŘÍPRAVKY

- **Glyxambi** por tbl flm (Boehringer Ingelheim, D)
- **Synjardy** por tbl flm (Boehringer Ingelheim, D)



## ZDROJE

- ŠKRHA, Prof. MUDr. Jan, DrSc. *Remedia: Současné postavení inhibitorů SGLT2 v léčbě diabetu 2. typu* [online]. 2016, 2 [cit. 2020-03-26]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Diabetologie/Soucasne-postaveni-inhibitoru-SGLT2-v-lecbe-diabetu-2-typu/8-V-22Q.magarticle.aspx>
- ŠKRHA, Prof. MUDr. Jan, DrSc. *Remedia: Nová antidiabetika – možnosti účinnější terapie* [online]. 2017, (1) [cit. 2020-03-26]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2017/1-2017/Nova-antidiabetika-moznosti-ucinnejsi-terapie/e-2eF-2eG-2eQ.magarticle.aspx>
- HONKA, MUDr. Marek. *Medical Tribune: Význam inhibitorů SGLT2 v léčbě diabetu 2. typu* [online]. 2019, (2) [cit. 2020-03-26]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/44584-vyznam-inhibitoru-sgl2-v-lecbe-diabetu-typu>
- ŠMAHELOVÁ, Alena. *Medical Tribune: Glifloziny – součást moderní léčby diabetu* [online]. 2015, (3) [cit. 2020-03-26]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/37478-glifloziny-soucast-moderni-lecby-diabetu>
- *Medical Tribune: Inhibice SGLT-2 jako nový přístup v léčbě diabetes mellitus 2. typu* [online]. 2013, (4) [cit. 2020-03-26]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/31506-inhibice-sgl2-jako-novy-pristup-v-lecbe-diabetes-mellitus-typu>
- *Cukrovka.cz: Glifloziny* [online]. PANAX Co, 2017 [cit. 2020-03-26]. Dostupné z: <https://www.cukrovka.cz/glifloziny>