

SGLT-2-Inhibitoren

Sind die protektiven Effekte auf renale und kardiovaskuläre Endpunkte durch eine Senkung der Harnsäure bedingt?

Quelle: Fralick M, Chen SK, Patorno E, Kim SC. Assessing the Risk for Gout With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020; 172: 186–194. doi:10.7326/M19-2610

Inhibitoren des Natrium-Glukose-Kotransporters Typ 2 (SGLT-2) sind orale Antidiabetika mit einem neuen Wirkmechanismus an der Niere. Sie hemmen die Glukose- und Natrium-Rückresorption. Hierdurch kommt es zu einer therapeutischen Glukosurie und einer milden Natriurese. Gleichzeitig wird die renale Harnsäureausscheidung gesteigert. Der Mechanismus führt zu einer Senkung der Serum-Glukose sowie zusätzlich zu einer Gewichtsreduktion und zu einer Senkung des Blutdruckes (durch die gesteigerte Natrium-Ausscheidung).

Mehrere große Studien haben zeigen können, dass bei Patienten mit Typ-2-Diabetes SGLT-2-Inhibitoren zu einer signifikanten Reduzierung von kardiovaskulären Ereignissen (Herzinsuffizienz, Schlaganfälle), aber auch renalen Endpunkten (Progression der chronischen Niereninsuffizienz, Verdopplung des Serum-Kreatinins usw.) führen konnten [1]. Diese Effekte zeigten sich selbst bei einer nur geringen Verbesserung des HbA1c-Wertes. Daher muss davon ausgegangen werden, dass SGLT-2-Inhibitoren direkte protektive renale Effekte haben, unabhängig von einer Verbesserung der Hyperglykämie [2]. Obwohl protektive renale Effekte der SGLT-2-Inhibitoren bspw. durch eine Verhinderung der Hyperfiltration der Niere bei Typ-2-Diabetes erklärt werden können [2], spielen möglicherweise andere Faktoren auch eine Rolle. Seit Langem ist bekannt, dass eine erhöhte Serum-Harnsäure zu proinflammatorischen Effekten führen kann und die Progression von kardiovaskulären Ereignissen erhöht sowie den Blutdruck verstärkt [3].

In einer populationsbasierten Kohortenstudie untersuchten die Autoren um Fralick an fast 300 erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes, die neu auf einen SGLT-2-Inhibitor oder einen GLP-1-Agonisten eingestellt worden sind, das Neuaufreten einer Gichtkrankung. Patienten mit einer

Gichtanamnese bzw. harnsäuresenkenden Medikamenten wurden ausgeschlossen. Die Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor, aber nicht mit einem GLP-1-Agonisten, reduzierte signifikant das Erkrankungsrisiko für Gicht (um 36%). Die Hazard-Ratio betrug 0,64 (95% Konfidenzintervall 0,57–0,72). Es konnte eine absolute Differenz von 2,9 Erkrankungen auf 1000 Personenjahre festgestellt werden. Leider wurde in dieser interessanten Studie über keine Harnsäurewerte berichtet, sodass es unklar bleibt, ob der SGLT-2-Inhibitor wirklich die Harnsäure senkte. Dies ist allerdings von früheren Studien bekannt [2], wobei der genaue Mechanismus noch unklar ist.

FAZIT

- Obwohl diese Studie mit einigen Mängeln behaftet ist, wirft sie die hochinteressante Frage auf, ob die renalen und kardiovaskulären protektiven Effekte von SGLT-2-Inhibitoren, die in mehreren großen Studien nachgewiesen worden sind, möglicherweise (zumindest teilweise) durch eine Senkung der Serum-Harnsäure mit vermittelt werden könnten.
- Hierzu sind sicherlich weitere Studien notwendig, die insbesondere unter SGLT-2-Inhibitoren genaue Harnsäurewerte bestimmen wie auch proinflammatorische Parameter (wie bspw. hochsensitives CrP, Interleukine u. ä.).
- Es ist zu erwarten, dass von den hochinteressanten Medikamentengruppen der SGLT-2-Inhibitoren auch weitere interessante Daten erhoben werden können, welche zur besseren Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes und insbesondere zur Reduktion von Folgeerkrankungen und der Mortalität beitragen können.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Gunter Wolf, MHBA
 Direktor der Klinik für Innere Medizin III
 Universitätsklinikum Jena
 Am Klinikum 1
 07740 Jena
 gunter.wolf@med.uni-jena.de

Literatur

- [1] Seufert J, Laubner K. Outcome-Studien zu SGLT-2-Inhibitoren. *Internist* 2019; 60: 903–911. doi:10.1007/s00108-019-0656-x
- [2] Heerspink HJL. Sodium glucose co-transporter 2 inhibition: a new avenue to protect the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 2015–2017. doi:10.1093/ndt/gfz033
- [3] Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1291–1298. doi:10.1111/dom.13670