

# Nefroloogia

## Neer uudsete diabeediravimite – SGLT2 inhibiitorite – sihtmärgina

Esimesed viited neeru osalemisest glükoosi homeostaasi säilitamises pärinevad 1930. aastatest (1). Vaatamata paljudele tõenditele kiputakse neerude rolli selles siiski tagaplaanile jätma. Seoses uute glükoositaset alandavate, glomerulaarfiltraadist glükoosi reabsorptsiooni mõjutavate diabeediravimite väljatöötamisega on neerude olulisusele glükoosi tasakaalu säilitamises taas hakatud tähelepanu pöörama.

Neerud vabastavad glükoosi vereringesse glükoneogeneesi kaudu, kasutavad glükoosi oma energiakulu kompenseerimiseks ning reabsorbeerivad glükoosi glomerulaarsetest filtraadist. Kuna neer produtseerib päevas 15–55 g glükoosi glükoneogeneesi teel ning metaboliseerib 25–35 g, on glükoosi homeostaasi säilitamise seisukohalt olulisim neerufunktsioon glükoosi tagastamine tsirkulatsiooni, reabsorbeerides seda glomerulaarfiltraadist (1). Normaalse neerufunktsiooni korral filtreerivad neerud iga päev 180 l plasmat. Keskmise glükoosikontsentratsiooni 5,5 mmol/l juures filtreerub 180 g glükoosi ööpäevas. Kogu filtreeritud glükoos reabsorbeeritakse ning uriiniga eritub alla 1% glükoosi (4).

Glükoosi reabsorptsioon toimub Na-glükoosi kotransportijate SGLT (*Sodium Glucose Cotransporters*) kaudu proksimaalses vääntorukeses. SGLT vahendatud transport on aktiivne protsess, glükoos liigub kontsentratsioonigradiendi vastu, kasutades selleks Na<sup>+</sup> elektroosmoosilist potentsiaalide gradienti membraani harjasäärisel, mis tagatakse Na<sup>+</sup> transportiga rakust välja Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPaaside abil basolateraalsel membraanil. 90% glükoosist reabsorbeeritakse proksimaalse tuubuli S1 ja S2 segmendi epiteelirakkude luminaalsel pinnal asuva suure võimsuse ja vähese

afiinsusega SGLT2 kaudu. Ülejäänud 10% glükoosi reabsorbeeritakse väikese võimsuse ja suure afiinsusega SGLT1 kaudu, mis paikneb proksimaalse tuubuli S3 segmendi epiteelirakkude luminaalsel pinnal. SGLT kaudu reabsorbeeritud glükoos vabastatakse tsirkulatsiooni passiivse transpordiga glükoosi transportijate (GLUT) kaudu. GLUT 2 paikneb proksimaalse tuubuli S1 ja S2 segmendi epiteelirakkude basolateraalsel membraanil ning GLUT 1 S3 segmendis (1).

Plasma glükoositaseme kasvades suureneb lineaarselt ka glükoosi hulk glomerulaarses filtraadis, kuni saavutatakse maksimaalne reabsorptsioonivõime ehk neeru lävi. Viimane võrdub 260–350 mg / min / 1,73 m<sup>2</sup> kohta, mis saavutatakse plasma glükoosi kontsentratsiooni 11 mmol/l juures (1). Neeruläve ületamisel tekib glükosuuria. Diabeedipuhne glükoosi reabsorptsioonivõime kasv tingib glükosuuria kujunemise suuremate plasmakontsentratsioonide juures võrreldes tervete inimestega. Teada on, et hüperglükeemiast tingitud kasvufaktori β 1 (TGF β 1) mõju viib SGLT 2 üleekspressioonini (2).

SGLT 2 inhibiitorite väljaarendamine ning kasutuselevõtt 2. tüüpi diabeedi ravis võimaldab vähendada glükoosi kontsentratsiooni veres, mõjutades otseselt glükoosi reabsorptsiooni neerudes, suurendades glükoosi eritumist uriiniga. Protsess on sõltumatu insuliiniresistentsusest ning pankrease β-raku puudulikkuse raskusastmest. Insuliinist sõltumatus vähendab hüperglükeemiliste episoodide tõenäosust. Glükosuuriline efekt soodustab kaalu vähenemist ning osmootne toime mõjub soodsalt vererõhule (1, 4). *In vitro* katsed on näidanud 100% SGLT 2 inhibeerimist, samal ajal kui katsetes tervete vabatahtlikega väheneb glükoosi reabsorptsioon maksimaalselt 50% ulatuses ning seda on seletatud SGLT 2 inhibiitorite sekretsiooni ja aktiivse transpordi iseärasustega proksimaalses tuubulis (3). SGLT 2 inhibi-

itorite kasutamine ei too kaasa SGLT ülesreguleerimist (3).

Diabeetiline nefropaatia on terminaalne neerupuudulikkuse põhjustajana üle maailma esikohal. 2. tüüpi diabeedi puhul on tubulointersttsiaalse fibroosi teke otseses korrelatsioonis neerukahjustuse tasemega. Esmalt kujuneb proksimaalse tuubuluseraku basaalmembraani paksenemine, hüperplaaasia ja hüpertroofia. Diabeedikahjustuste süvenemisel järgneb tuubuluse atroofia ning interstitsiaalne fibroos. Keskkel kohal nende muutuste tekkes on kasvufaktor β 1 (TGF β 1). *In vitro* uuringud on näidanud SGLT 2 inhibiitorite võimekust vähendada põletikulisi ja fibrootilisi prekursoreid, takistades tubulointersttsiaalse fibroosi ning neerukahjustuse süvenemist (3). Negatiivsetest neeru mõjutavatest aspektidest on SGLT 2 inhibiitoritel näidatud uroinfektsioonide sageduse kasvu, polüuuria ja noktuuria teket, PTH ja fosfori kontsentratsiooni suurenemist veres ning glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (GFR) vähenemist (4).

SGLT 2 inhibiitoritest on Eestis ja Euroopa Liidus saanud kasutusloa dapaglifloosin, empaglifloosin ja kanaglifloosin.

## KIRJANDUS

- Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010;27:136–42.
- Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells—renoprotection in diabetic nephropathy? *PLoS ONE* 2013;8:e54442.
- Liu J, Lee TW, DeFronzo R. Why do SGLT2 inhibitors inhibit only 30–50% of Renal Glucose Reabsorption in Humans? *Diabetes* 2012;61:2199–204.
- Cangoz S, Chang Y-Y, Chempakaseril SJ, et al. The kidney as a new target for antidiabetic drugs: SGLT2 inhibitors. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2013;38:350–9.



**Evelin Seppet** –  
Lääne-Tallinna  
Keskhaigla  
nefroloogia-  
keskus  
evelin.seppet@  
keskhaigla.ee