

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL: MEDICINĂ



TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CIOCÂLTEU ALEXANDRU

Student-doctorand:

NICOLAU ELENA

2024

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL: MEDICINĂ

**IMPACTUL TERAPIEI CU INHIBITORI AI
COTRANSPORTATORULUI II DE SODIU-
GLUCOZĂ ASUPRA AFECTĂRII RINICHIULUI
IN DIABETUL ZAHARAT DE TIP 2
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CIOCÂLTEU ALEXANDRU

Student-doctorand:

NICOLAU ELENA

2024

Sunt profund recunoscătoare Domnului Profesor Alexandu Ciocâlțeu de a fi acceptat să îmi conducă această lucrare. Îndrumările competente și oportune mi-au fost deosebit de utile în elaborarea fiecărui capitol al lucrării.

Prefață

Impactul acestei lucrări se va dovedi după perioada suficientă de studiu a efectelor favorabile, dar și a posibilelor efecte secundare a noilor iSGLT2. Interesul pentru această clasă nouă de medicamente a pornit mai ales de la faptul că în România au fost primele semnalări ale modalității de reabsorbție a glucozei din urina primară la nivelul TCP (tub contort proximal) printr-un mecanism de “cărăuș”, în 1963 în cartea “Nefrologie clinică”, avându-i ca autori pe C. C. Dumitriu și V. Beroniade.

Cercetările asupra acestui “cărăuș” au continuat și au dus la evidențierea cu exactitate a mecanismului de cotransportator Na-glucoza și apariția pe piața farmaceutică în urmă cu 10 ani a Forxiga. Pătrunderea în acest “univers” al metabolismului glucidic pare extrem de delicată și cu multiple efecte secundare, dintre care cel mai important este hipoglicemia la pacienți care primesc sulfoniluree și/sau insulină. Ca multe alte medicamente părea că Forxiga este “panaceul” diabetului zaharat și al insuficienței cardiace, ba chiar al IRC (insuficiență renală cronică), întârziind progresia spre stadiile terminale ale IRC și dializă.

Există astăzi o modă de a recomanda reducerea din alimentație a glucozei și a sării. Există altă modă a medicației antioxidante, parcă uitându-se că noi, totuși, în lipsa oxigenului, nu am putea supraviețui. A nu anunța efecte secundare ale unui medicament altfel benefic, nou, ar fi o dovadă de lipsă de onestitate a mea. Să luam exemplul scăderii evoluției a unei boli cronice de rinichi spre IRC. Numeroasele conferințe în care se recomandă prescrierea IEC în HTA, în BCR pentru a scădea efectul atherosclerotic al valorilor mari tensionale. Se uită că acești bolnavi vor prezenta destul de repede creșteri ale valorilor ureei și creatininei și indirect repercusiuni cardiace, cu creșterea secundară a volemiei. Este o acțiune temerară a pătrunde în efectele imediate și la distanță ale unei noi clase a iSGLT2.

Această lucrare este debutul unor viitoare lucrări privind fie efecte favorabile ale clasei, fie efecte care ar putea modifica managementul terapiei cu iSGLT2.

CUPRINS

Lista cu lucrări științifice publicate	8
Lista cu abrevieri și simboluri	9
Introducere.....	10
I. Partea generală	15
1. Boala de rinichi la pacienții diabetici: de la fiziopatologie la aspecte farmacologice cu accent pe inerția terapeutică	15
1.1. Epidemiologia DKD și factorii de risc	16
1.2. Fiziopatologia DKD	18
1.3. Managementul diabetului zaharat în tranziția de la DKD la IRST	19
2. Managementul farmacologic al DKD - Noi perspective și confirmări vechi	21
2.1. Blocada RAS.....	21
2.2. Medicamente antidiabetice	23
2.3. Managementul dislipidemiei.....	27
2.4. Terapia antiagregant plachetar	28
3. Probleme critice privind managementul DKD.....	29
3.1. Factori legați de inerția terapeutică	30
3.2. Strategii de optimizare a managementului pacienților cu DKD	32
3.4. Perspective de viitor pentru managementul inerției terapeutice legate de DKD ..	35
4. Inhibitori de cotransportator sodiu-glucoză 2 (iSGLT2): beneficii versus risc.....	36
4.1. Beneficii și riscuri asupra sistemului nervos central	37
4.2. Beneficii și riscuri asupra sistemului cardiovascular și pulmonar	40
4.3. Beneficii și riscuri asupra pancreasului.....	44
4.4. Beneficii și riscuri asupra sistemului hepatic	47
4.5. Beneficii și riscuri asupra sistemului renal	49
4.6. Efectul iSGLT2 asupra obezității.....	51
5. Efectele renoprotective ale inhibitorilor iSGLT2.....	52
5.1. Efecte directe	52
5.2. Efecte indirecte	54

6. Aspecte teoretice asupra inhibitorilor cotransportatorului II de sodiu-glucoză în diabetul zaharat de tip 2	57
6.1. Indicații.....	57
6.2. Mecanism de acțiune	60
6.3. Administrare.....	62
6.4. Efecte adverse	65
6.5. Contraindicații	69
6.6. Monitorizarea bolii	69
6.7. Toxicitate.....	71
II. Contribuții personale.....	73
7. Studiul de cercetare I	73
7.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	73
7.2. Material și metodă	75
7.2.1. Proiectarea și configurarea studiului.....	75
7.2.2. Pacienți.....	75
7.2.3. Caracteristicile inițiale	76
7.3. Rezultate.....	77
7.3.1. Rezultat primar	77
7.3.2. Rezultate secundare.....	77
7.3.3. Analize suplimentare	77
7.3.4. Analize statistice	78
7.3.5. Caracteristicile cohorței	79
7.3.6. Analiza principală.....	80
7.4. Discuții	109
7.4. Concluzii. Puncte forte și limitări.....	110
8. Studiul de cercetare II.....	112
8.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	112
8.2. Material și metodă	113
8.3. Rezultate.....	118
8.4. Discuții	127
8.5. Concluzii. Punctele forte și limitările acestui studiu	129

9. Studiul de cercetare III	131
9.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	131
9.2. Material și metodă	131
9.3. Rezultate.....	131
9.4. Discuții	141
9.5. Concluzii.....	142

Lista cu lucrări științifice publicate

Articole originale:

1. “Use of sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in the context of type 2 diabetes mellitus”

publicat în Acta Medica Transilvanica, Vol. 3/2023

Date din acest articol se regăsesc în cadrul studiului de cercetare IV, la pagina 143.

2. “Inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2 in the diabetes mellitus treatment”

publicat în revista Medicine in Evolution, vol. XXIX, nr. 3, 2023

Date din acest articol se regăsesc în cadrul studiului de cercetare III, la pagina 134.

Lista cu abrevieri și simboluri

AKI: Leziune renală acută
ASCVD: Boala cardiovasculară aterosclerotică
CI: Interval de încredere
CKD: Boală cronică de rinichi
CV: Cardiovasculare
BCV: boli cardiovasculare
CVOT: Studii privind rezultatele cardiovasculare
DKD: boala diabetică de rinichi
DPP-4: Dipeptidil peptidaza-4
DZ: diabetul zaharat
eGFR: rata de filtrare glomerulară estimată
GFR: rata de filtrare glomerulară
GPL-1: peptidă asemănătoare glucagonului-1
ESKD: Boală renală în stadiu terminal
ESRF: Insuficiență renală în stadiu terminal
GFR: rata de filtrare glomerulară
GLP-1 RA: agonist al receptorului peptidei-1 de tip glucagon
MI: Infarct miocardic
NAFLD - boală hepatică grasă nealcoolică
NEFA - acid gras neesterificat
NNT: Numărul necesar pentru tratare
RRT: Terapie de substituție renală
T1DM: diabet zaharat tip 1
T2DM: diabet zaharat tip 2
TDF: Cadrul Domeniilor Teoretice
UACR: Raport albumină urinară: creatinina
ADM: Diferența medie ponderată

Introducere

Obiectivul lucrării este acela de a descrie impactul și rolul inhibitorului cotransportatorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) asupra afectării renale în diabetul zaharat tip 2.

Lucrarea este structurată în două capitole, astfel:

- o parte generală, în care sunt prezentate aspecte teoretice;
- partea a doua, care evidențiază contribuții personale, axate pe patru studii de cercetare.

Lucrarea este finalizată prin capitolul “Concluzii și contribuții personale”.

1. Partea generală

1.1 Boala de rinichi la pacienții diabetici: de la fiziopatologie la aspecte farmacologice cu accent pe inerția terapeutică

Diabetul zaharat reprezintă o preocupare în creștere, atât pentru economia publică, cât și pentru sănătatea globală. De fapt, poate duce la complicații macrovasculare și microvasculare insidioase, având un impact negativ asupra calității vieții pacienților.

Pacienții diabetici prezintă adesea boală renală diabetică (DKD).

Impactul clinic al DKD este periculos nu numai pentru riscul de progresie către boală renală în stadiu terminal și, prin urmare, pentru terapiile de substituție renală, ci și din cauza creșterii asociate a evenimentelor cardiovasculare.

O recunoaștere precoce a factorilor de risc pentru progresia DKD poate fi decisivă în scăderea morbidității și mortalității. DKD prezintă probleme legate de pacient, de clinician și de sistem. Toate aceste probleme sunt traduse în inerție terapeutică, care este definită ca eșecul de a iniția sau intensifica terapia la timp conform ghidurilor clinice bazate pe dovezi.

Evitarea inerției terapeutice este menționată și în "Ghidul de management al diabetului zaharat-România; Evaluarea pacientului cu diabet zaharat tip 2" publicat în monitorul oficial al României partea 1 nr 997bis/19.10.2021. În acest ghid, obiectivele terapeutice DZ tip 2 sunt prevenirea sau întârzierea complicațiilor și menținerea calității vieții. Sunt necesare următoarele: controlul glicemiei, managementul factorilor de risc cardiovascular, urmărirea periodică, evitarea inerției terapeutice.

Trebuie să existe o abordare centrată pe pacient pentru personalizarea terapiei și pentru a crește implicarea acestuia în activități de îngrijire proprie.

Pe baza complicațiilor și comorbidităților vasculare stabilite, este necesar să se identifice țintele de tratament.

1.2. Managementul farmacologic al DKD - Noi perspective și confirmări vechi

Diabetul zaharat are o patogenie multifactorială. „Octetul nefast” include afectarea celulelor β cu alterarea secreției de insulină, afectarea celulelor α cu creșterea secreției de glucagon, creșterea producției hepatice de glucoză, disfuncția neurotransmițătorilor cerebrali, scăderea preluării glucozei la nivel muscular, creșterea reabsorbției glucozei la nivelul rinichilor, lipoliza

crescută, scăderea efectului incretinic. Există tratamente diferite, care intervin asupra unor mecanisme patogenetice diferite. Se folosesc: metformin, sulfoniluree și glinide, inhibitorii DPP4, inhibitorii SGLT2, agoniștii de receptor GLP1, tiazolidindione, insulină. Dar cât sunt de eficiente aceste tratamente în prevenirea și tratarea complicațiilor? Istoria tratamentului diabetului zaharat începe în urmă cu 100 de ani cu descoperirea insulinei.

Studiile UKPDS, DCCT, Kumamoto reprezintă triumful teoriei glucocentrice. Studiile ACCORD, ADVANCE, VADT ridică problema siguranței cardiovasculare.

În 2008 a apărut abordarea individualizată. Studiul STENO-2 a susținut abordarea multifactorială.

Studiile care au urmat EMPA-REG, DECLARE, CANVAS, LEADER, SUSTAIN-6, HARMONY, REWIND au reprezentat o abordare multifactorială a tratamentului. Un medicament interferează cu mai multe mecanisme patogenetice.

Astăzi se vorbește despre revoluția cardio-reno-metabolică.

DKD este un prejudiciu esențial la pacienții afectați de DZ deoarece reprezintă un risc de progresie a BRC până la IRST și creșterea morbidității și mortalității CV.

Tratamentul DKD abordează ambele probleme cu medicamentele de primă alegere reprezentate de blocarea sistemului renină-angiotensină (RAS), inclusiv inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocați ai receptorilor angiotensinei II (BRA). Datorită excreției renale reduse, multe medicamente antidiabetice (excretate substanțial prin rinichi) sunt contraindicate sau necesită ajustări ale dozei la pacienții cu DKD pentru a preveni hipoglicemia.

Cele mai recente ghiduri KDIGO recomandă utilizarea metforminei împreună cu inhibitori ai co-transportatorului de sodiu-glucoză-2 (iSGLT2) ca terapie de primă linie, datorită efectelor lor cardioprotectoare și efectelor preventive asupra progresiei BRC la pacienții cu RFG ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Nivelurile crescute de trigliceride și lipoproteine cu densitate scăzută-colesterol (LDL-c) sunt asociate cu un risc crescut de CV și cu progresia CKD la pacienții cu DKD. Astfel, este indicată o evaluare a profilului lipidic și este necesară o abordare farmacologică adecvată la pacienții cu DKD. Agenții antiplachetari sunt utilizați pe scară largă în prevenirea secundară a bolii CV.

1.3. Probleme critice privind managementul DKD

Controlul glicemic la pacienții cu DKD este recomandat nu numai pentru prevenirea cardiovasculară, ci și pentru prevenirea progresiei DKD.

Managementul glicemic la pacienții afectați de DKD este o provocare din cauza mai multor factori, cum ar fi: inerția terapeutică, dificultățile de monitorizare; complexitatea în ceea ce privește utilizarea tratamentelor disponibile.

Una dintre principalele probleme în controlul glicemic la pacienții cu DKD este că riscul de hipoglicemie crește odată cu scăderea RFG, în principal din cauza profilurilor farmacodinamice și farmacocinetice modificate ale medicamentelor antidiabetice și a masei renale reduse.

Barierile în calea intensificării tratamentului pot fi clasificate în trei niveluri:

- nivelul pacientului: dificultatea de a schimba stilul de viață și de a lua medicamentul este obișnuită și contribuie semnificativ la provocarea de a atinge obiectivele glicemice;
- la nivel de clinician: mai mulți factori legați de furnizor pot duce la inerție terapeutică: supraestimarea calității îngrijirii, lipsa materialelor, etc;
- la nivel de sistem: mai multe probleme la nivel de sistem de sănătate pot duce, de asemenea, la dificultăți în atingerea obiectivelor terapiei.

1.4. Inhibitorii de cotransportator sodiu-glucoză 2 (iSGLT2): beneficii versus risk

Acest subcapitol analizează literatura, evidențiind impactul pozitiv și negativ al iSGLT2 asupra a șase organe și sisteme esențiale din organism. Aceste sisteme includ pe cel nervos, cardiovascular, pulmonar, pancreas, hepatic și renal.

Cotransportatorii sodiu-glucoză 2 (SGLT2) se găsesc pe scară largă în diferite regiuni ale creierului, cum ar fi hipocampusul, cerebelul și bariera hemato-encefalică (BBB).

Agențiile de reglementare din domeniu au emis o solicitare privind riscul cardiovascular în diabet. Agenția pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA): "Pentru a stabili siguranța unei terapii antidiabetice la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, companiile trebuie să demonstreze că tratamentul nu determină creșterea inacceptabilă a riscului cardiovascular [...] pe o perioadă de minim 2 ani." (Guidance for Industry Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies To Treat Type 2 Diabetes). Agenția Europeană a Medicamentului (EMA): "Pentru medicamentele care vor fi dezvoltate se anticipează că programul de dezvoltare să furnizeze suficiente informații care să susțină lipsa

riscului cardiovascular în exces indus de medicamentul respectiv [...] cu o perioadă minimă de monitorizare de 18-24 de luni." (EMA Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus).

Mecanismele care ar putea explica protecția cardiorenală cu inhibitorii de SGLT2 ar fi:

- Îmbunătățirea metabolismului energetic al miocardului la nivel mitocondrial.
- Reducerea la nivelul cordului a presarcinii, postsarcinii și a stresului peretelui ventriculului stâng cu îmbunătățirea umplerii.
- La nivelul circulației, scăderea volumului intravascular și a fluidului extracelular conduc la creșterea hematocritului și scăderea presiunii arteriale.
- La nivel renal, inhibitorii de SGLT2 produc constricția arteriolei aferente cu scăderea presiunii intraglomerulare, cu îmbunătățirea funcției renale. Inhibiția SGLT2 și blocada sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) reduc hiperfiltrarea glomerulară. Inhibitorii de SGLT2 produc constricția arteriolei aferente datorită aportului crescut de sodiu la macula densa. Rezultă descreșterea presiunii glomerulare și reducerea albuminuriei. De asemenea, blocada RAAS produce vasodilatația arteriolei eferente, având același rezultat asupra presiunii glomerulare și albuminuriei.

Inhibitorii de SGLT2 reduc volumul interstițial mai mult decât volumul intravascular, spre deosebire de diureticele de ansă. Edemul interstițial este evident la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Inhibitorii de SGLT2 scad selectiv volumul interstițial cu modificarea minimă în volumul vascular, în timp ce diureticele de ansă reduc atât volumul interstițial, cât și pe cel intravascular. Această reglare de volum produsă de inhibitorii de SGLT2 (interstițial > intravascular) limitează reflexul aberant neurohormonal care se declanșează atunci când apare o depleție intravasculară. Îmbunătățirea hemodinamică este numai parțial rezultatul diurezei osmotice. Are loc reducerea presarcinii cardiace, aspect important la pacienții cu disfuncție diastolică.

Alte efecte ale inhibitorilor de SGLT2 sunt:

- Scăderea rigidității arteriale;
- Scăderea activității sistemului nervos simpatic;
- Scăderea albuminuriei;
- Scăderea insulinemiei;

- Scăderea acidului uric;
- Scăderea stresului oxidativ;
- Scăderea greutății corporale;
- Scăderea adipozității viscerale;
- Scăderea trigliceridelor, creșterea HDL-colesterolului și a LDL-colesterolului.

Studiul EMPA-REG a aratat faptul ca in grupul tratat cu empagliflozin a fost o scădere semnificativă a:

- Deceselor de cauză cardiovasculară (3.7% vs 5,9% in grupul placebo);
- Spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă (2,7% vs 4.1% in grupul placebo);
- Deceselor de orice cauză (5.7% vs 8.3% in grupul placebo).

Empagliflozin a dus la mici reduceri ale greutății corporale, ale circumferinței abdominale, ale concentrației acidului uric, presiunii arteriale sistolice și diastolice fără creșterea frecvenței cardiace. Empagliflozin a dus la mici creșteri în concentrația de LDL si HDL-colesterol. Nu au fost diferențe semnificative între grupuri, în ceea ce privește rata de infarct miocardic sau accident vascular cerebral (infarct miocardic 4.8% vs 5,4% in grupul placebo; accident vascular cerebral 3.5% vs 3% in grupul placebo). Nu au fost evidențiate în literatură pierderi ale altor electroliți urinari în afară de sodiu (potasiu, clor, calciu, magneziu).

1.5 Efectele renoprotective ale inhibitorilor SGLT2

Dapagliflozin, empagliflozin, iar în alte țări și canagliflozin sunt inhibitori de SGLT2 folosiți în practica clinică. Aceste molecule au fost dezvoltate pentru scăderea glicemiei, dar în prezent reprezintă o recomandare cheie a ghidurilor pentru prevenirea și tratamentul CKD (chronic kidney disease) și insuficienței renale.

Mecanismul prin care inhibitorii SGLT2 scad glicemia este reprezentat de inhibiția reabsorbției glucozei în tubul contort proximal, ceea ce duce la apariția sau creșterea glicozuriei. În plus, în studii clinice, aceasta clasă de medicamente a ameliorat cu 30-40% obiectivele majore legate de afectarea renală pe parcursul a 2-3 ani la persoane cu CKD, cu sau fără diabet zaharat. Mecanismul principal de protecție renală este reprezentat de capacitatea inhibitorilor SGLT2 de a activa feedbackul tubuloglomerular și de a ameliora leziunile renale mediate de hiperfiltrare.

Studii recente au dezvăluit și alte mecanisme, în afară de influențarea feedbackul tubuloglomerular.

Astfel, inhibitorii SGLT2 pot proteja rinichii prin mecanisme indirecte: optimizarea utilizării și livrarea substratului energetic al rinichiilor; reglarea autofagiei și menținerea homeostaziei celulare; atenuarea hiperactivității simpatice; îmbunătățirea sănătății vasculare și a funcției microvasculare. Pe lângă rolul său asupra CKD, inhibitorii SGLT2, pot, de asemenea, să scadă riscul de AKI (leziune renală acută). Reducerea riscului de AKI variază între diferitele clase de inhibitori SGLT2. Studiile clinice arată un beneficiu favorabil asupra AKI cu empagliflozin și dapagliflozin, dar nu și cu canagliflozin. În mod similar, empagliflozin, dar nu și canagliflozin reduc markerii histologici ai leziunii tubulare și biomarkerii AKI la modelele de șobolani cu AKI. Mecanismele care stau la baza acestor diferențe pot implica variații în efectele și selectivitatea inhibitorilor SGLT2.

În studiile clinice, scăderea glicemiei cu inhibitori de SGLT2 a fost modestă. De aceea, s-a dedus că inhibitorii SGLT2 scad presiunea intraglomerulară prin activarea feedbackului tubuloglomerular (TGF). În feedbackul TGF mai sunt implicați și alți transportatori și receptori. NaKCl cotransportatorul (NKCC2) se găsește în rinichi unde extrage sodiul, potasiul și clorura din urină, astfel încât acestea să poată fi reabsorbite în sânge. Proteinele NKCC sunt proteine de transport membranar, care transportă ioni de Na, K și clorură prin membrana celulară. NKCC2 se găsește în mod specific în celulele brațului ascendent al ansei lui Henle și în macula densa în nefroni. În aceste celule NKCC2 se află în membrana apicală înconjurată de lumenul nefronului, care este spațiul gol ce conține urina. Acest transportator servește atât în absorbția sodiului cât și în feedbackul tubuloglomerular.

Receptorii P2 purinergici sunt activați de ATP extracelular. Pot fi implicați în progresia bolii renale cronice. Activarea feedbackului TGF reprezintă mecanismul direct prin care inhibitorii de SGLT2 protejează rinichii.

Feedbackul tubuloglomerular este un mecanism adaptativ care reglează GFR cu un singur nefron (SNGFR) ca răspuns la concentrația de sare din fluidul tubular la macula densa. Macula densa eliberează ATP din membrana bazolaterală proporțional cu concentrația luminală de solut detectată de cotransportatorii apicali $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ (NKCC2). ATP se leagă de receptorii purinergici P2 de pe arteriolele aferente sau se scindează pentru a elibera adenzină. Acțiunea ATP asupra receptorilor purinergici P2 și acțiunea adenzinei asupra receptorilor de adenzină

A1 determina vasoconstricție în arteriola aferentă. În plus, efectele mediate de adenozină asupra celulelor juxtaglomerulare scad secreția de renină și reduc vasoconstricția în arteriola eferentă mediată de renină-angiotensină-aldosteron (RAAS). Creșterea tonusului arterial aferent și scăderea tonusului arterial eferent duce la scăderea presiunii intraglomerulare și la reducerea SNGFR.

Hiperfiltrarea sau SNGFR crescut reprezintă un factor important în inițierea și progresia bolilor de rinichi. Hiperfiltrarea este accentuată în diabetul zaharat deoarece hiperglicemia crește expresia SGLT2 în TCP, ceea ce duce la o reabsorbție proximală crescută de sodiu și glucoză, o livrare scăzută de sodiu în macula densa. Aceasta duce la inhibarea dezadaptativă a TGF. Inhibitorii SGLT2 scad reabsorbția de sodiu și glucoză în TCP, măresc livrarea distală de soluție, activează TGF, scad presiunea intraglomerulară și reduc afectarea renală mediată de hiperfiltrare. Acest lucru are ca rezultat o scădere medie a eGFR de 3-6 ml/min per 1.73m² în câteva săptămâni de la inițierea inhibitorului SGLT2 cu stabilizarea și încetinirea scăderii GFR în timp.

Pacienții cu diabet zaharat pot avea grade diferite de hiperfiltrare, de aceea, scăderea inițială a GFR sub tratamentul cu inhibitori SGLT2 poate fi diferită.

Inhibitorii SGLT2 reduc GFR atunci când este prezentă hiperfiltrarea, dar pot să nu afecteze GFR în absența hiperfiltrării. Prin urmare, nivelul de hiperfiltrare poate determina capacitatea inhibitorilor SGLT2 de a modula TGF.

Activarea TGF prin inhibarea SGLT2 este observată mai frecvent în modelele animale de boli renale diabetice (DKD) decât în modelele de non-DKD. În mod similar, în studiul ce privește insuficiența cardiacă tratată cu dapagliflozin, pacienții fără DZ au avut mai multe șanse de a fi printre 30% dintre participanții care nu au prezentat o scădere a RFG în decurs de 14 zile de la inițierea tratamentului cu dapagliflozin.

Deoarece beneficiile renale ale inhibitorilor SGLT2 sunt similare la indivizii cu și fără DZ în studiile clinice, mecanismele altele decât activarea TGF trebuie să fie predominante. Activarea exclusivă a feedbackului tubuloglomerular ar avea o influență favorabilă mai puternică asupra pacienților cu DZ comparativ cu cei fără DZ.

Diversi nutrienți sau medicamente pot influența feedbackul tubuloglomerular:

- Aportul crescut de sare și proteine reduce efectele inhibitorului SGLT2 asupra TGF ca și tratamentul cu furosemid.

- Aportul scăzut de sare și proteine precum și inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) cresc efectele inhibitorului SGLT2 asupra TGF.

Protecția renală realizată de această clasă terapeutică se poate face și prin mecanisme indirecte.

Optimizarea utilizării și a livrării de substrat energetic al rinichilor se produce deoarece inhibitorii SGLT2 creează o balanță energetică negativă.

La nivel renal se reabsoarbe 90% din glucoză prin SGLT2, dar blocarea farmacologică a SGLT2 inhibă doar 30-50% din reabsorbția glucozei din cauza creșterii compensatorii a reabsorbției distale a glucozei. Rezultă o pierdere de 50-90g glucoză, adică, un minus caloric de 200-360 kcal zilnic la pacienți care filtrează aproximativ 180g glucoză zilnic.

Pierderea de energie este mai mare când GFR și glicemia sunt mai mari. Această stare este percepută de organism ca o restricție calorică, declanșându-se mecanisme de utilizare eficientă a substraturilor energetice. Inhibitorii SGLT2 duc, astfel, la lipoliză și cetogeneză. Crește eliberarea de acizi grași liberi din ficat și scade raportul insulină/glucagon.

Corpii cetonici sunt sursă de energie pentru organele aflate în stres.

Inhibitorii SGLT2 cresc β -hidroxibutiratul ce poate fi folosit de către rinichi și cord ca substrat energetic. Organele aflate în stare de stres preiau β -hidroxibutiratul printr-un mecanism de transport independent de insulină. β -hidroxibutiratul se transformă în acetil-coenzimă A sub acțiunea β -hidroxibutirat dehidrogenazei mitocondriale. Acetil-coenzimă A intră în ciclul acizilor tricarboxilici pentru fosforilarea oxidativă care duce la generare de ATP. În comparație cu piruvatul, produs al metabolismului glucozei, oxidarea β -hidroxibutiratului necesită mai puțin oxigen și oferă o eficiență mitocondrială mai bună. În plus, β -hidroxibutiratul servește ca o moleculă de semnalizare care activează căile adaptative de răspuns la stres, suprimă stresul oxidativ și scade inflamația. Rezultă că într-o stare de stres a rinichiului β -hidroxibutiratul poate avea un rol în atenuarea leziunii renale.

Inhibitorii SGLT2 reduc consumul de oxigen și pot reduce leziunile renale induse de hipoxie. În studiile clinice inhibitorii SGLT2 au crescut hematocritul cu 2%-4%, probabil prin stimularea secreției de eritropoietină.

Inhibitorii SGLT2 scad utilizarea oxigenului în tubul contort proximal și îmbunătățesc oxigenarea țesuturilor renale. De asemenea, aceștia pot crește eliberarea de oxigen prin creșterea mediată de eritropoietină a hematocritului, angiogenezei și funcției mitocondriale. Îmbunătățirea oxigenării țesuturilor reduce inflamației asociată hipoxiei cronice, reduce

remodelarea țesutului extracelular și fibroza. O altă modalitate prin care inhibitorii SGLT2 ameliorează metabolismul energetic este influența asupra raportului leptină/adiponectină. Leptina este secretată de adipocit și este asociată cu rezistența la insulină, inflamația și stresul oxidativ. Adiponectina este antiinflamatoare și mărește sensibilitatea la insulină.

În CKD, raportul leptină/adiponectină este crescut. Adiponectina scade riscul CKD.

Aceste observații au fost exemplificate în studiile clinice cu inhibitori de SGLT2 unde pacienții cu DZ tip 2 au avut un nivel scăzut de leptină și crescut de adiponectina.

Reglarea autofagiei și menținerea homeostaziei celulare sunt mecanisme de renoprotecție ale inhibitorilor SGLT2.

Această clasă de medicamente creează un echilibru energetic negativ care stimulează senzorii de privare de nutrienți din țesuturi. Țesuturile răspund la deficiență de nutrienți prin inducerea căilor care inhibă mTORC1 (ținta mamiferelor a rapamicinei, complexul proteic 1) și stimulează AMPK (proteinkinaza activată de 5'adenozinmonofosfat) și SIRT1 (sirtuina1).

SIRT1 stimulează AMPK și HIF-2 α și suprimă HIF-1 α (HIF factori inductibili de hipoxie).

Aceste căi contribuie la reducerea leziunilor renale prin îmbunătățirea autofagiei și scăderea inflamației și fibrozei. Deficiență SIRT1 accelerează afectarea rinichilor, iar activarea SIRT1 atenuează leziunea renală. Studiile experimentale arată că expresia SIRT1 crește la modelele animale expuse la inhibitorii de SGLT2. HIF-urile sunt o familie de factori de transcripție care reglează răspunsurile celulare la hipoxie. HIF1 α și HIF-2 α sunt izoforme ale HIF care sunt suprareglate de hipoxie și promovează expresiile genice care îmbunătățesc livrarea de oxigen și reduc consumul de oxigen. Activarea HIF1 α crește inflamația, fibroza, angiogeneza. Activarea HIF-2 α scade inflamația, fibroza și crește producția de eritropoietină. În bolile de supranutriție, cum ar fi DZ și obezitate, HIF1 α este hiperactiv, iar HIF-2 α este suprimat în țesuturile renale promovând inflamația și fibroza. Inhibarea SGLT2 suprimă expresia HIF-1 α indusă de hipoxie în tubii contorți proximali, reduce leziunea tubulară și fibroza interstițială. În plus inhibitorii SGLT2 pot crește, de asemenea, expresia HIF-2 α prin mecanism dependent de SIRT1. Astfel, inhibitorii SGLT2 protejează rinichiul prin restabilirea echilibrului dintre expresiile HIF-1 α și HIF-2 α în celulele renale.

Inhibitorii SGLT2 scad pierderea podocitelor produsă de încărcarea cu albumină. De asemenea, împiedică infiltrarea macrofagelor în țesutul renal și diferențierea acestora în subtipuri profibrotice. Hiperactivitatea sistemului nervos simpatic contribuie la progresia CKD,

arată un prognostic nefavorabil și este ameliorată de tratamentul cu inhibitori de SGLT2. Creșterea fluxului simpatic central contribuie la creșterea frecvenței cardiace și TA, la LVH (hipertrofie ventriculară stângă), la CVD (boli cardiovasculare). Este crescută expresia SGLT2 în PTC (tubul contort proximal), este activat NH1 (schimbătorul Na^+/H^+ izoforma 1) în miocard și NH3 (schimbătorul Na^+/H^+ izoforma 3) în PTC.

Inhibitorii SGLT2 atenuează efectele tonusului simpatic crescut prin stimularea natriurezei, scăderea TA, inhibarea activității NH3, îmbunătățirea funcției arteriale și endoteliale. Îmbunătățirea sănătății vasculare și a funcției microvasculare de către inhibitorii SGLT2 se face prin scăderea rigidității arteriale, scăderea endotelinei 1, îmbunătățirea funcției endoteliale, reducerea speciilor reactive de oxigen și creșterea oxidului nitric derivat din endoteliu.

1.6. Aspecte teoretice asupra iSGLT2 în DZ tip 2

Acest capitol al lucrării evidențiază aspecte teoretice asupra inhibitorilor SGLT2. Sunt analizate indicațiile, studiile clinice și rezultatele lor, mecanismul de acțiune, farmacocinetica, modul de administrare, efectele adverse, contraindicații, toxicitate. Subcapitolul de monitorizare a tratamentului cuprinde atenționări asupra controlului tensiunii arteriale (risc de depleție de volum), asupra riscului de cetoacidoză cu glicemii $<250\text{mg}\%$, asupra creatininei serice. Trebuie anticipată o scădere a eGFR la inițierea tratamentului, care nu este o indicație pentru întreruperea inhibitorului SGLT2 dacă scăderea este sub 30% datorită evoluției bolii renale cronice, ameliorată ulterior.

2. Contribuții personale

Partea a doua a lucrării, "Contribuții personale" cuprinde 4 studii de cercetare.

2.1. Studiu de cercetare I

Am efectuat un studiu de cohortă retrospectiv pe populație cu adulți în vârstă ≥ 66 de ani, cu diabet care au administrat recent un inhibitor SGLT2 într-un cadru ambulatoriu. Studiul a fost efectuat în București, între 1 iulie 2021 și 30 august 2023, utilizând baze de date legate de asistență medicală din București.

Am ales inhibitorii DPP4 ca și comparatori, deoarece sunt, de asemenea, un medicament de linie 1,2, 3 pentru diabet și, spre deosebire de inhibitorii SGLT2, nu au risc cunoscut de AKI.

Rezultatul primar al cercetării a fost în spital (spitalizare sau prezentare în urgență) cu AKI, definită de pragurile KDIGO 2012: creștere $\geq 50\%$ a concentrației SCr față de valoarea inițială sau o creștere absolută de cel puțin $27 \mu\text{mol/L}$ ($0,3 \text{ mg/dL}$) sau primirea de dializă pentru AKI.

Ca rezultate secundare, am evaluat internarea în spital cu AKI și întâlnirea în spital cu AKI moderată până la severă (creșterea SCr îndeplinind pragul KDIGO de stadiu 2 sau mai mult AKI).

În acest studiu de cohortă bazat pe populația de adulți vârstnici nu s-a observat un risc mai mare de AKI la noii utilizatori de inhibitori SGLT2 comparativ cu inhibitorii DPP4 în nicio analiză.

2.2. Studiu de cercetare II

Acest studiu și-a propus să exploreze factorii care afectează medicii ce îngrijesc pacienții cu diabet zaharat și boala ASCVD/CKD din mediul de asistență medicală publică în prescrierea iSGLT2 la pacienții cu diabet zaharat folosind o abordare calitativă. O cercetare calitativă folosind interviuri semi-structurate a fost efectuată în perioada ianuarie-mai 2023 în patru spitale din București, Spitalul Clinic CF2 București, Spitalul Clinic Colentina, Spitalul Universitar de Urgență Elias, Spitalul Clinic Sfânta Maria.

Au fost realizate interviuri cu 17 medici ce îngrijesc pacienții cu diabet zaharat. Au fost identificate patru teme generale: cunoștințele și modelele de practică anterioare influențează prescripția, echilibrarea riscurilor și beneficiilor, responsabilitățile profesionale ale medicilor și barierele sistemului. Cea mai proeminentă barieră găsită în studiul de cercetare a fost lipsa de înțelegere a faptului că beneficiile cardio-renale ale iSGLT2 au fost independente de controlul glicemic.

2.3. Studiul de cercetare III

Studiul de cercetare III își propune să descrie rolul inhibitorilor cotransportatorului sodiu-glucoză de tip 2 în tratamentul diabetului zaharat. Informațiile necesare redactării acestui studiu de cercetare au fost realizate în primul semestru al anului 2023. Aceasta a fost obținută din evaluarea diferitelor recenzii, cercetări și pagini Web, care în general aveau mai puțin de 10 ani, în limba română sau engleză. Ca și concluzie, deși constituie o grupă farmacologică care poate fi utilizată ca monoterapie, SGLT2-I sunt, în general, utilizate ca adjuvanți în tratamentul

pacienților cu DM2 care primesc tratament farmacologic cu alte medicamente normale sau hipoglicemizante, în cazul în care nu au atins obiectivele de control.

2.4. Studiul de cercetare IV

Acest studiu are ca obiectiv să fie raportată experiența personală cu utilizarea acestui tip de medicamente la diabeticii de tip 2 tratați în ambulatoriu. Am selectat 77 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu vârsta de 59 ± 11 ani (45 bărbați) care au început iSGLT2, pe baza sfatului medicului curant. Acesta a fost un studiu observațional efectuat la ambulatoriu, tratați la Clinica Spitalul C.F. 2., din București. Concluzia acestui studiu este că efectele metabolice și extraglicemice ale inhibitorilor SGLT2 la grupul studiat de pacienți cu DZ tip 2 sunt în concordanță cu cele observate în studii internaționale și, prin urmare, este foarte probabil ca noile dovezi obținute în legătură cu această clasă farmacologică să poată să fie extrapolată la populația noastră în viitor.

3. Concluzii

În concluzie, iSGLT2 se remarcă prin efectele benefice confirmate de marile studii clinice asupra rinichiului dar și asupra cordului. Totuși, cotransportatorii sodiu-glucoza 2 se regăsesc, în procente comparativ mici, și în alte organe cu importanță majoră precum mușchii, creierul și tiroida. Se dovedește astfel că explorarea impactului acestei terapii asupra indivizilor în mod holistic este o necesitate moderna.

Bibliografie

1. Alshnbari, A.S.; Millar, S.A.; O'sullivan, S.E.; Idris, I. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Endothelial Function: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Diabetes Ther.* 2020
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022
4. Bailey, C.J.; Day, C.; Bellary, S. Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. *Curr. Diabetes Rep.* 2022, 22, 39–52
5. Crasto, W.; Patel, V.; Davies, M.J.; Khunti, K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2021
6. Covic, A., *Nefrologie. Principii teoretice si practice*, Editura Demiurg, Bucurestii, 2021
7. Dharia, A.; Khan, A.; Sridhar, V.S.; Cherney, D.Z. SGLT2 Inhibitors: The Sweet Success for Kidneys. *Annu. Rev. Med.* 2023
8. Ashish Upadhyay :*Kidney* 360 2024 May; 5(5):771-782 SGLT2 inhibitors and Kidney Protection Mechanisms Beyond Tubuloglomerular Feedback
9. Hesp, A.C.; Schaub, J.A.; Prasad, P.V.; Vallon, V.; Laverman, G.D.; Bjornstad, P.; van Raalte, D.H. The role of renal hypoxia in the pathogenesis of diabetic kidney disease: A promising target for newer renoprotective agents including SGLT2 inhibitors? *Kidney Int.* 2020
10. Van Bommel, E.J.; Muskiet, M.H.; van Baar, M.J.; Tonneijck, L.; Smits, M.M.; Emanuel, A.L.; Bozovic, A.; Danser, A.J.; Geurts, F.; Hoorn, E.J.; et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int.* 2020
11. Samsu, N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Res. Int.* 2021