

Kuva: Shutterstock

SGLT2:n estäjät: **Diabeteslääkkeet suojelevat sydäntä**

HENRI HONKA



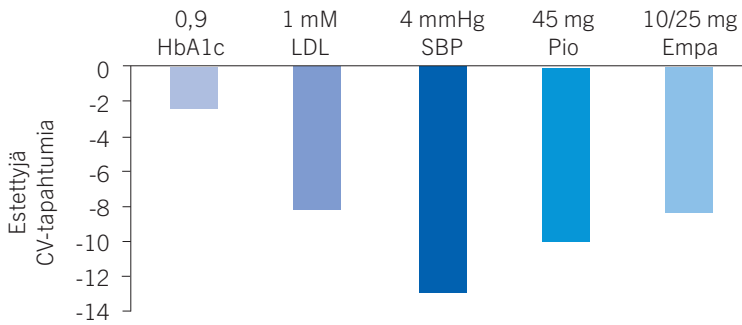
LT, endokrinologiaan erikoistuva lääkäri, Tays sisätaudit
Adjunct assistant professor,
The University of Texas Health
Science Center, San Antonio, USA
henri.honka@pshp.fi

Siinä missä muut diabeteslääkkeet, insuliini mukaan lukien, ovat perustuneet glukoosin uudelleenohjaamiseen elinten ja aineenvaihduntareittien välillä, SGLT2:n estäjät kykenevät poistamaan glukoosia elimistön muodostamasta suljetusta systeemistä.

Natriumin- ja glukoosin-kuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjät ovat lunastaneet paikkansa osana tyypin 2 diabetesta sairastavan potilaan lääkehoitoa. Niiden verensokerin laskusta riippumattomat vaikutukset kuitenkin selittävät, miksi kyseinen lääkeryhmä johtaa sydän- ja verisuonitapahtumien estoon sekä sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalahoitojaksojen vähenemiseen.

Proksimaalisen munuaistiehyen natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2 (SGLT2) kuljettaa alkuvirtsan suodattuneesta glukoosista terveillä noin 80–90 % takaisin verenkiertoon. SGLT2:n estäjien, ”gliflotsiinien”, käyttö diabeteksen lääkehoidon osana saa glukoosia erittymään virtsaan, minkä seurauksena paaston ja aterian jälkeinen glukosipitoisuus laskee ja insuliiniherkkyys sekä haiman insuliinin erityskyky paranevat (1).

Kyseessä on ainutlaatuinen vaikutusmekanismi, sillä siinä missä muut diabeteslääkkeet, insuliini mukaan lukien, ovat perustuneet glukoosin uudelleenohjaamiseen elinten ja aineenvaihduntareittien välillä, SGLT2:n estäjät kykenevät poistamaan glukoosia elimistön muodostamasta suljetusta systeemistä. Ne ovat siksi erityisen hyvä vaihtoehto tyypin 2 diabetesta sairastavan potilaan lisälääkkeeksi.



Kuva 1. Estettyjen sydän- ja verisuonitapahtumien laskennallinen määrä, kun 200 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta hoidetaan viiden vuoden ajan joko laskemalla heidän sokerihemoglobiiniaan 0,9 %, LDL-kolesteroliaan 1 mmol/l, systolista verenpainettaan 4 mmHg tai aloittamalla heille joko 45 mg pioglitasoni (Pio) tai empagliflotsiini (Empa) annoksella 10 tai 25 mg vuorokaudessa. Mukailtu Abdul-Ghanin ym. (7) artikkelista.

Myönteinen yllätys

Yhdysvaltain lääkeviranomaisen vuonna 2008 asettamana päätös (2) vaatia myyntiluvan saaneilta diabeteslääkkeiltä näyttöä niiden sydän- ja verisuonisairausturvallisuudesta johti positiiviseen yllätykseen, kun vuonna 2015 julkaistu EMPA-REG OUTCOME -tutkimus (3) osoitti, että SGLT2:n estäjä empagliflotsiini ei ollut pelkästään lumelääkkeen veroinen, vaan että sen käyttö johti merkittävästi pienempään sydän- ja verisuonipäätetapahtumien määrään sellaisilla tyypin 2 diabetesta sairastavilla, joilla oli todettu jokin valtimosairauden ilmentymä.

Vastaavanlaiset tulokset todettiin kanagliflotsiinilla (4), dapagliflotsiinilla (5) ja ertugliflotsiinilla (6) tehdyissä tutkimuksissa. Eri-tyisesti sydänkuoleman ja sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalahoidojaksojen riskitehyyksien suhteet olivat huomattavasti alentuneet lumelääkettä saaneeseen ryhmään nähden (taulukko 1).

Poikkeuksellista oli myös sydänsuojan saavuttamisen nopeus, sillä päätetapahtumien ilmaantuvuutta kuvaavat Kaplan-Meier-käyrät hoito- ja lumeryhmien välillä erkaantuivat toisistaan lähes välittömästi satunnaistamisen jälkeen, ja ensisijaisen päätemuuttujan MACE:n (*Major Adverse Cardiovascular Event*: sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, sydäninfarkti ja aivohalvaus) ilmaantuvuuden alenema oli todettavissa jo kolmen kuukauden kohdalla tutkimusten aloittamisesta. Näin nopeasti nähtävä sydän- ja verisuonitapahtumien alenema SGLT2:n estäjien käytön aikana ei voi

johtua veren glukoosipitoisuuden laskusta eikä ateroskleroottisen prosessin hidastumisesta (7).

Vaikutusmekanismeista huolimatta edellä mainitut niin kutsutut CVOT-tutkimukset (*CardioVascular Outcome Trial*) kiistatta osoittavat, että SGLT2:n estäjät ovat kliiniseltä hyödyllään statiinien ja antihypertensiivien veroisia, itsenäisesti sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä vähentäviä lääkkeitä (kuva 1) tyypin 2 diabetesta sairastavilla.

Suojaa myös muille kuin diabeetikoille

Seuraavaksi selvitettiin, pystyvätkö SGLT2:n estäjät vähentämään sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalahoidojaksojen ilmaantuvuutta myös sellaisilla potilailla, joilla ei ole todettu diabetesta.

Hiljattain julkaistut, asetelmiltaan lähes identtiset DAPA-HF- (8) ja EMPEROR-Reduced (9) -tutkimukset osoittivat sydäntapahtumien suhteellisen riskin pienenevän 25 % dapagliflotsiinia tai empagliflotsiinia saaneilla sydämen vajaatoimintaa (vasemman kammion ejektiofraktio $\leq 40\%$) sairastavilla lumelääkkeeseen nähden. Mikä tärkeintä, alaryhmäanalyyseissa diabetesta sairastamatonkin ryhmä näytti hyötävän SGLT2:n estäjästä siinä missä diabetesta sairastavat potilaat.

Huomionarvoista oli myös beetasalpaajien, ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien sekä mineraalokortikoidireseptorin salpaajien runsas käyttö osana potilaiden taustalääkitystä. DAPA-HF- ja EMPEROR-Reduced -tutkimusten seurauksena Euroopan kardiologinen seura nostikin tuoreimassa hoitosuosituksessaan (10) dapagliflotsiinin ja empagliflotsiinin ensilinjan lääkkeiksi osana

Poikkeuksellista oli myös sydänsuojan saavuttamisen nopeus.

Taulukko 1. SGLT2:n estäjien vaikutuksia eräiden sydän- ja verisuonipäätetapahtumien riskitehyksien suhteeseen (95 %:n luottamusväli) lumelääkkeeseen nähden.

Tutkimus (viite)	Vaikuttava aine	MACE-tapahtuma	CV-kuolema	Sydämen vajaatoiminta*
EMPA-REG (3)	empagliflotsiini	0,86 (0,74-0,99)	0,62 (0,49-0,77)	0,65 (0,50-0,85)
CANVAS (4)	kanagliflotsiini	0,86 (0,75-0,97)	0,87 (0,72-1,06)	0,67 (0,52-0,87)
DECLARE-TIMI 58 (5)	dapagliflotsiini	0,93 (0,84-1,03)	0,98 (0,82-1,17)	0,73 (0,61-0,88)
VERTIS-CV (6)	ertugliflotsiini	0,97 (0,85-1,11)	0,92 (0,77-1,11)	0,70 (0,54-0,90)
DAPA-HF (8)	dapagliflotsiini	-	0,82 (0,69-0,98)	0,70 (0,59-0,83)
EMPEROR-Reduced (9)	empagliflotsiini	-	0,92 (0,75-1,12)	0,69 (0,59-0,81)
EMPEROR-Preserved (14)	empagliflotsiini	-	0,91 (0,76-1,09)	0,71 (0,61-0,83)

MACE, Major Adverse CardioVascular Event. *Sairaalahoitoon johtaneet.

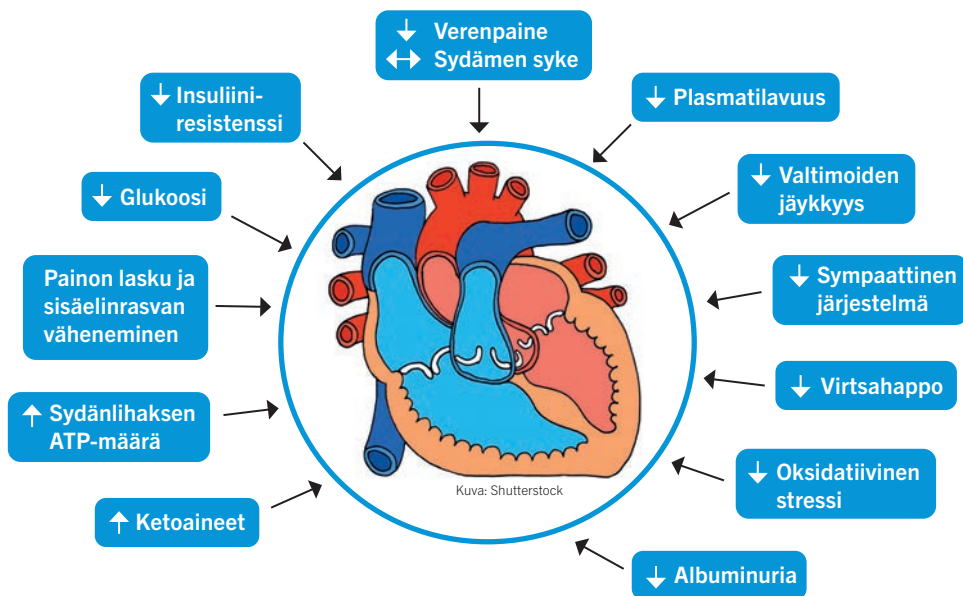
HFrEF-potilaan (*heart failure with reduced ejection fraction*) kokonaisvaltaista lääkettä.

Monta tekijää vaikuttamassa?

Mielenkiintoinen kysymys on, mihin SGLT2:n estäjien positiiviset sydänvaikutukset perustuvat (kuva 2). Kuten edellä todettiin, hyperglykemian korjaus tuskin selittää nopeasti havaittua päätetapahtumariskien laskua. Sen sijaan verenpaine laskee SGLT2:n estäjiä saaneilla koehenkilöillä ~5/2 mmHg lume-

lääkeryhmään verrattuna, ja tämä on saattanut vaikuttaa suotuisasti päätetapahtumien määrään sydämen jälkikuormaa vähentämällä. Lisäksi solunulkoisen nesteen ja plasmatilavuuden supistuminen, valtimoiden jäykkyyden vähentyminen sekä hematokriitin nousu helpottavat kuormittuneen sydänlihaksen hapentarpeen ja -tarjonnan välillä olevaa epäsuhtaa (11).


Myös aineenvaihdunnallisilla seikoilla näyttäisi olevan keskeinen rooli: vajaatoimintainen sydän



Kuva 2. Mahdollisia mekanismeja SGLT2:n estäjien positiivisten sydänvaikutusten taustalla. ATP, adenosiniinri-foosfaatti. Mukailtu DeFronzon ym. (11) artikkelista.

Seuraavaksi SGLT2:n estäjien rintamalla odotetaan vastausta sille, mikä niiden asema tulee olemaan osana HFpEF-potilaiden hoitoa.

on kroonisesti ”näлкиintynyt” ja sen mekaaninen hyötysuhde on alentunut terveisiin henkilöihin verrattuna (12). Kokeelliset tutkimukset viittaavat siihen, että SGLT2:n estäjien käyttö johtaa suurentuneeseen sydänlihaksen vapaiden rasvahappojen ja ketoaineiden käyttöön, energian tarjontaan sekä parantuneeseen hyötysuhteeseen (13).

Seuraavaksi SGLT2:n estäjien rintamalla odotetaan vastausta sille, mikä niiden asema tulee olemaan osana HFpEF-potilaiden (*heart failure with preserved ejection fraction*) hoitoa. Lokakuussa julkaistu EMPEROR-Preserved (14) osoittikin, että empaglifloksiini vähensi HFpEF-potilaiden sydänkuoleman riskiä ja sydämen vajaatoiminnasta johtuvia sairaalahoitajaksia. Tuloksella on kliinistä merkitystä, sillä lihavuus ja diabetes altistavat nimenomaan tämän sydämen vajaatoiminnan alatyypin kehittymiselle (15, 16). 

Kirjallisuus

1. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;75:33-59.
2. United States Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk

in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm071627.pdf>. Julkaistu joulukuussa 2008.

3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, ym. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, ym. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, ym. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.
6. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, ym. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425-1435.
7. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, ym. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: Lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study. *Diabetes Care* 2016;39:717-725.
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, ym. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
9. Packer M, Anker SD, Butler J, ym. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424.
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, ym. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-3726.
11. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:11-26.
12. Murashige D, Jang C, Neinast M, ym. Comprehensive quantification of fuel use by the failing and nonfailing human heart. *Science* 2020;370:364-368.
13. Honka H, Solis-Herrera C, Triplitt C, ym. Therapeutic manipulation of myocardial metabolism: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:2022-2039.
14. Anker SD, Butler J, Filippatos G, ym. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-1461.
15. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, ym. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2017;136:6-19.
16. McHugh K, DeVore AD, Wu J, ym. Heart failure with preserved ejection fraction and diabetes: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:602-611.

Myönteisiä ratkaisuja ravitsemusneuvontaan

Ratkaisuja ravitsemusneuvontaan – ongelmista onnistumisiin syömisessä hallinnassa -oppaan ratkaisukeskeinen lähestymistapa tarjoaa potilasta arvostavan ja myönteisen keinon ottaa painonhallinta puheeksi vastaanotolla.

- Terveysthuollon ammattilaisille, jotka työssään kohtaavat painonhallinnan kanssa kamppailevia potilaita.
- Ongelman syiden penkomisen sijaan ohjauksessa keskitytään potilaan onnistumisiin ja yritetään lisätä niitä.
- Lue oppaasta, miten hyödyntää tuttuja ja hyväksi havaittuja ravitsemusohjauksen apuvälineitä ratkaisukeskeisesti.

Runsasti aitoja ohjauskusteluita, jotka avaavat havainnollisesti, miten tavoitteellinen ohjauskustelu etenee ja pysyy myönteisenä.



Ratkaisuja ravitsemusneuvontaan – ongelmista onnistumisiin syömisessä hallinnassa

- **Koko: B5, 92 sivua**
- **Hinta: 10 euroa + lähetyskulut**
- **Lisätiedot ja tilaukset:**
- **www.diabetes.fi/d-kauppa**