

SGLT2 inhibiitorid – uus mitmetoimeliste ravimite klass

Väino Sinisalu – Eesti Arst

Florisiinist glifloosiinideni

Aastal 1835 isoleerisid Belgia keemikud Laurent-Guillaume de Konick ja Jean Servais Stas õunapuu koorest kristalse glükosiidi florisiini, mida hakati erilise eduta kasutama malaaria raviks. Saksa arst Josef von Mering kirjeldas aastal 1886 florisiini glükosuuriat põhjustavat ja veresuhkru taset alandavat toimet koertel ning aasta hiljem ka diabeedihaigetel (1). 20. sajandi esimesel poolel selgitati, et neerudes toimub glükoosi ja naatriumi tagasiimendumine neerutorukestest vereringesse, ning 1990. aastatel avastati, et see on peamiselt naatriumi-glükoosi kastransportija 2 (SGLT2) vahendusel toimuv aktiivne protsess.

F. C. Alvarado ja R. K. Crane avastasid 1962. aastal florisiini glükoosi transporti inhibeeriva toime soolestikus. Eksperimendis diabeedihaigetel loomad langes florisiini toimel glükoositase veres. Diabeediravimina florisiin siiski kasutatust ei leidnud, kuna see imendus seedetraktist halvasti ja ilmnis rohkelt seedetrakti kõrvaltoimeid. Diabeediraviks sobivaks osutusid florisiini C-glükosiidi derivaadid.

Esimese ravimiks sobiva SGLT2 inhibiitorina sünteesiti 2002. aastal dapaglifloosiin, järgnevatel aastatel lisandusid teised analoogse toimega ravimid – kanaglifloosiin, empaglifloosiin, ertuglifloosiin. Seejuures tähistab sõnaosa „glifloosiin“ florisiini derivaate, mis oma toimelt on SGLT2 või SGLT1 inhibiitorid (1). Dapaglifloosiin (Forxiga) sai Euroopa Ravimiametilt 2012. aastal loa kasutamiseks 2. tüüpi diabeediga (T2D) täiskasvanud isikutel glükeemilise ohje parandamiseks monoterapiiana või kombinatsioonis

teiste veresuhkru taset langetavate ravimitega (2).

SGLT2 inhibiitorite kliiniliste uuringute ettearvamatud tulemused

Glifloosiinide kardiovaskulaarse ohutuse selgitamiseks korraldatud juhuslikustatud topeltpimedasse platseeboga kontrollitud uuringusse EMPA-REG OUTCOME kaasati 7020 suure kardiovaskulaarse riskiga T2D-patsienti, kellele manustati lisaks standardravile 10 mg või 25 mg empaglifloosiini. Jälgimisperiod oli 3 aastat. Platseeboga võrreldes vähenes empaglifloosiiniga ravitutel 14% võrra kardiovaskulaarne suremus ning mittefataalse müokardiinfarkti või insuldi esinemissagedus, 32% võrra vähenes üldsuresus ning 35% võrra vähenes südamepuudlikkuse tõttu korduva hospitaliseerimise vajadus (3). Uuringu tulemused avaldati 2015. aastal ja need olid üllatavad nii endokrinoloogidele kui ka kardioloogidele (4). Järgnevad uuringud kanaglifloosiini ja dapaglifloosiiniga kinnitasid SGLT2 inhibiitorite soodsat toimet südamepuudulikkuse kujunemise ja süvenemise raviks T2D-patsientidel (4). Edasised uuringud kinnitasid dapaglifloosiini ja empaglifloosiini tõhusust vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse ravis nii T2D-patsientidel kui ka patsientidel, kes ei põdenud diabeeti (4).

2021. aastal avaldatud uurimuse EMPEROR-Preserved kohaselt ilmnis empaglifloosiinil kardioprotektiivne toime ka säilinud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusega haigetel (vähenes kardiovaskulaarse surma risk ja hospitaliseerimise

vajadus) sõltumata T2D esinemisest või puudumisest (4). DAPA-CKD-uuringul ilmnis dapaglifloosiini nefroprotektiivne toime (pidurdub glomerulaarfiltratsiooni langus ja väheneb albuminuuria) kroonilise neeruhaigusega patsientidel sõltumata diabeedi või kaasneva kardiovaskulaarse haiguse esinemisest või puudumisest (5). Seega kinnitasid uuringud, et SGLT2 inhibiitorid reguleerivad veresuhkru taset ning mõjutavad kardiovaskulaarse süsteemi ja neerude talitlust nii II tüüpi diabeeti põdevatel kui ka veresuhkru regulatsiooni häireteta patsientidel.

SGLT2 inhibiitorid diabeediravimina (2, 6)

SGLT2 paikneb proksimaalsetes neerutorukestes ja tagab 90% glükoosi tagasiimendumise neerudest. Samatoimeline valk SGLT1 paikneb neerutorukeste S1 ja S2 segmentides ning ka seedetraktis, südames ja skeletilihastes ning osaleb 10% glükoosi tagasiimendumisel. Glifloosiinid inhibeerivad selektiivselt SGLT2 valku ning neerudesse tagasiimendumata glükoos ja naatrium erituvad uriiniga. SGLT2 toimel langeb vere glükoosisisaldus sõltuvalt veresuhkru tasemest ja neerufunktsioonist ning see langus ei sõltu insuliinist. SGLT2 inhibiitorid on seega sobivad T2D korral monoterapiiana (langetab vere glükohemoglobiini taset 0,5–1%) või koos teiste diabeediravimitega. SGLT2 inhibiitorite kasutamisel monoterapiiana on hüpoplükeemia tekke oht minimaalne, kuid see on võimalik koostoimel teiste diabeediravimitega. Koos glükoosiga eritub uriiniga ka naatrium, seega kaas-

nevad SGLT2 inhibiitorite kasutamisel vererõhu kerge langus ja ka mõningane kehakaalu langus, kuna glükoosi suurenenud eritumisega kaotab organism toitainet.

SGLT2 inhibiitorite toime kardiovaskulaarsüsteemile

SGLT2 inhibiitorid on soodsa toimega nii langenud kui ka säilinud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse korral, vähendades hospitaliseerimise vajadust, leevendades sümptomeid, parandades elukvaliteeti ja kahandades kardiovaskulaarset suremust (3, 4). SGLT2 inhibiitorid vähendavad tõsiste ateroskleroosiliste kardiovaskulaarsete häirete (südameinfarkt, insult, kopsuarteri trombemboolia, jäsemete isheemiliste kahjustuste kujunemine ja kardiovaskulaarne surm) riski (7). SGLT2 inhibiitorite kardioprotektiivse toime mehhanismid on komplitseeritud ja paljus veel ebaselged. Olulisemateks neist on mõningane vererõhu langetamine ja arterite elastsuse säilitamine tänu naatriureesile. Glükoosi kättesaadavuse vähenemisel intensiivistub maksas rasvhapete metabolism ja ketokehade tootmine. Viimased on tõhusamad energiaallikad kui glükoos. SGLT2 inhibiitorite toimed paraneb müokardi energibilanss, mitokondrite funktsioon ning väheneb oksüdatiivne stress ja süsteemne põletik (8). Sõltumata T2D esinemisest või puudumisest suureneb müokardi jõudlus ja pidurdub ateroskleroosi areng.

SGLT2 inhibiitorite nefroprotektiivne toime

SGLT2 inhibiitorid pidurdavad kroonilise neerukahjustuse süvenemist – glomerulaarfiltratsiooni langust – ja vähendavad albuminuuriat nii diabeedihagetel kui ka patsientidel, kel pole diabeeti (9). Nefroprotektiivne toime põhineb glükoosi ja naatriumi tagasiimendumise blokeerimisel, mispuhul langeb intraglomerulaarne rõhk, väheneb neerukoe hapniku- ja energiatarve, leeveneb oksüdatiivne stress ja väheneb

valgukadu uriiniga. Glomerulaarfiltratsioonile mõjub samuti soodalt SGLT2 inhibiitorite vererõhku ja kehakaalu langetav ning insuliinitundlikkust parandav toime.

SGLT2 inhibiitorite ainevahetust moduleeriv toime

Viimasel aastakümnel on intensiivsete uuringute tulemusel selgunud, et algselt T2D raviks sünteesitud SGLT2 inhibiitoritel on lisaks glükeemiat reguleerivale toimele oluline kardio- ja nefroprotektiivne toime. Viimaste aastate uuringud on esile toonud SGLT2 inhibiitorite metabolismi reguleeriva toime (10). SGLT2 inhibiitorite toimed vallanduvad glükosuuria põhjustab organismis negatiivse energiabilansi (200–300 kcal kaotuse päevas) ning aktiveerib selle kompensatsiooniks lipiidide oksüdatsiooni ja ketokehade produktsiooni. Selle tulemusel vallanduvad lipolüüs vähendab ektoopiliselt (vistseraalselt, maksas, epikardis) paikneva rasvkoe hulka, tüüpiliselt langeb kehakaal 2–4 kg võrra. Paraneb ka insuliinitundlikkus, vähenevad põletiku ja oksüdatiivse stressi markerid. SGLT2 inhibiitor leevendab seega metaboolsele sündroomile iseloomulikke kõrvalekaldeid nagu abdominaalne rasvumine, arteriaalse vererõhu tõus, insuliinresistentsus, T2D. Väheneb kardiovaskulaarse ja neerukahjustuse süvenemise risk. Kombinatsioonis teiste ainevahetust ja kardiovaskulaarset süsteemi mõjutavate ravimitega võimendavad SGLT2 inhibiitorid nende toimet.

SGLT2 inhibiitorid on kliinilises kasutuses olnud suhteliselt lühikest aega. Praeguseini ei ole ilmnenud tõsiseid kõrvaltoimeid. SGLT2 inhibiitorite kasutamisel on leitud genitaalsete seeninfektsioonide suurenenud risk ning kergelt tõusnud diabeetilise ketoatsidoosi risk. Ettevaatusega tuleks kasutada SGLT2 inhibiitoreid ebastabiilse hemodünaamikaga haigetel, kuna selle toimed võib kujuneda hüpovoleemia (11).

Kokkuvõtteks

SGLT2 inhibiitorid on suukaudse toimega diabeediravimite klass, mille toimed pidurdub glükoosi ja naatriumi tagasiimendumine neerutorukestes ning suureneb glükoosi ja naatriumi eritumine uriiniga. Tulemuseks on glükoosisisalduse vähenemine veres (glükohemoglobiini taseme langus 0,5–1,0%). SGLT2 inhibiitorid on kasutusel T2D raviks monoterapijana või kombinatsioonis teiste diabeediravimitega.

Lisaks glükeemilisele toimele on SGLT2 inhibiitoritel väljendunud kardio- ja nefroprotektiivne ning metabolismi modifitseeriv toime nii teist tüüpi diabeedi kui ka säilinud glükeemiarregulatsiooni mehhanismide korral. SGLT2 inhibiitorid on kliinilises kasutuses ka kroonilise neerukahjustuse süvenemise pidurdamiseks ja nii langenud kui ka säilinud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse raviks. Kliiniliselt soodsad on SGLT2 inhibiitorite vererõhku ja kehakaalu langetav, lipolüüsi stimuleeriv ning müokardi jõudlust suurendav ja ateroskleroosi arengut pidurdav toime.

KIRJANDUS

1. Helvacı Ö, Helvacı B. A story of sendipites: from florizin to gliflozines. *Experiment Clin Transplant* 2023;Suppl 2:105–8.
2. Oselin K. Dapagliflozin – uudse toimega suukaudne anti-diabeetiline ravim. *Eesti Arst* 2012;91:368–71.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.
4. Braunwald E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21-st Century. *Europ Heart J* 2022;43:1029–30.
5. Mc Murray JJV, Wheeler DC, Stefansson BV, et al. Effect of Dapagliflozin on clinical outcomes in patients with chronic kidney disease, with and without cardiovascular disease. *Circulation* 2021;143:438–48.
6. Chao EC. SGLT-2 inhibitors: a new mechanism of glycemic control. *Clin Diabetes* 2014;32:4–11.
7. Fonseca-Correa J, Correa-Rotter R. Sodiun-glucose cotransporter 2 inhibitors mechanism of action: a review. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:777861.
8. Feng Q, Wu M, Mai Z. Emerging horizons: clinical applications and multifaceted benefits of SGLT-2 inhibitors beyond diabetes. *Front Cardiovasc Med* 2024;35:100335.
9. Hasan I, Rashid T, Jaikaransingh V, Heilig C, Abdel-Rahman EM, Awad AS. SGLT2 inhibitors: Beyond glycemic control. *J Clin Transl Endocrinol* 2024;35:100335.
10. Wu Q, Zhang J, Zhang F, Li D. SGLT2 inhibitors as metabolic modulators: beyond glycemic control in type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2025;16:1601633.
11. O'Hara DV, Lam CSP, McMurray JJV, et al. Application of SGLT2 inhibitors beyond glycemic control. *Nat Rev Nephrol* 2024;20:513–29.