

SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRLERİNİN PLEİOTROPİK ETKİLERİ

Pleiotropic Effects of Sodium - Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors

Ash F. CEYLAN¹

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji A.D., Kırıkkale

ÖZ

ABSTRACT

Diabetes mellitus, insulin rezistansı, insulin sekresyonundaki bozukluk veya sekresyonunun olmayışından ya da bunların bir arada bulunmasından kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabetik bireyler için iyi bir glisemik kontrol çok önemlidir. Ne yazık ki, diyabetik bireylerin pek çoğunda, kabul edilebilir bir glisemik kontrole ulaşamamaktadır. Bu nedenle de diyabet ile ilgili komplikasyonlardan kaynaklanan morbidite ve mortalite yüksektir. Sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT2) inhibitörleri, benzersiz etki mekanizmasına sahip, yeni bir antidiyabetik ilaç sınıfıdır. Bu çalışma, SGLT2 inhibitörlerinin pleiotropik etkilerine ilişkin genel bilgi sağlamaktadır. Bu amaçla, ilgili makaleler PubMed ve Uluslararası Farmasötik Özetler aracılığıyla taranmıştır. Taramada kullanılan anahtar kelimeler: “canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, pleiotropic effects, sodium-glucose co transporter 2 inhibitors” olarak seçilmiştir.

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder characterized by hyperglycemia because of insulin resistance, diminished or absent insulin secretion or both. Good glycemic control is one of the most important issues for diabetic individual. Unfortunately, most of the diabetics fail to achieve acceptable glycemic control. Therefore, diabetes-associated morbidity and mortality is high resulting from complications. The sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors are a new class of antidiabetic agents with a unique mechanism of action. This article provides an overview of pleiotropic effects of SGLT2 inhibitors. For this purpose, relevant articles were identified through searches of PubMed and International Pharmaceutical Abstracts by using the key words diabetes, canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, pleiotropic effects, sodium-glucose co transporter 2 inhibitors.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, diyabetik komplikasyonlar, pleiotropik etki, SGLT2 inhibitörleri

Keywords: Diabetes, diabetic complications, pleiotropic effect, SGLT2 inhibitors



Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Ash F. CEYLAN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Yahşihan/Kırıkkale

Telefon: 0 318 333 5010/5782

E-posta: asliceylan@kku.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 18.11.2015

Kabul Tarihi / Accepted: 26.08.2016

GİRİŞ

Diabetes mellitus, insülin rezistansı, insülin sekresyonundaki bozukluk veya sekresyonunun olmayışından ya da bunların bir arada bulunmasından kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabetin dünyada yaklaşık 350 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir (1,2). Diyabetin yaklaşık %90-95'ini Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) oluşturmakta ve insülin rezistansı ile yakından ilişkilendirilmektedir (2). Diyabetin kronik komplikasyonları nefropati, nöropati ve retinopati gibi mikrovasküler hastalıkların yanı sıra, kalp hastalıkları ve inme gibi makrovasküler komplikasyonları içermektedir. Yapılan çalışmalar, iyi derecede kontrol altında tutulan kan glukozu değerleri ile mikrovasküler komplikasyonların ilerleyişinin yavaşlayacağını göstermiştir (3,4). Ayrıca, hipertansiyon ve dislipidemi gibi diğer risk faktörlerinin kontrol altında tutulması ile nefropati ve retinopati riskinin azaltılabileceği ve diyabetikler için en ciddi risk olan kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkma riskinin de azalabileceği belirtilmiştir.

T2DM düzenlenmesinde ilk basamak tedavisi diyet ve egzersizle yaşam biçiminin düzeltilmesi olarak belirtilmektedir. Yine ilk basamak tedavisi içerisinde, oral antidiyabetik ilaçlardan metformin de yer almaktadır (5). Geleneksel olarak tedavi şemasında yer alan diğer oral antidiyabetik ilaçlar sülfonilüreler, meglitinidler, tiyazolidindionlar, dipeptidil-peptidaz-4 inhibitörleri ve α -glukozidaz inhibitörleri olarak bilinmektedir (6). Enjeksiyonluk ajanlar arasında çeşitli insülin formları, glukagon benzeri peptid (GLP-1) reseptör agonistleri ve amilin analogları T2DM tedavisinde kullanılmaktadır. Yakın zamanda, yeni etki mekanizmaları olan pek çok yeni ilaç tedavideki yerini almaya başlamıştır. Pek çok antidiyabetik ilacın etkisi insülin sekresyonuna ya da düzeyine direkt ya da indirekt olarak bağlıyken, daha yeni olarak nitelendirebileceğimiz antidiyabetik ilaçların pankreatik β -hücreleri üzerinde etkisi

bulunmamaktadır. Sodyum glukoz ko-transporter-2 adlandırılan bir yeni oral antidiyabetik ilaç grubu, pek çok ülkede ruhsat almış ve kliniklerde kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Ruhsat izni olan ve geliştirilmekte olan sodyum glukoz ko-transporter inhibitörleri

Molekül adı	Ruhsat durumu
Canagliflozin	AB, ABD, Çin ve Rusya da dahil 40 ülkede ruhsatlı
Dapagliflozin	AB, ABD ve Japonya da dahil 40 ülkede ruhsatlı
Empagliflozin	Faz 3 çalışması sürüyor
Ipragliflozin	Japonya
Luseogliflozin	Japonya'da ruhsat izni için başvurusu yapılmış
Tofogliflozin	Faz 3 çalışması sürüyor

SGLT2 inhibitörleri, böbreklerde glukoz reabsorbsiyonunu inhibe ederek, üriner glukoz atılımını arttırmaktadır (7). SGLT2 inhibitörlerinin T2DM'de glisemik kontrol üzerindeki yararlı etkileri pek çok çalışmada gösterilmiştir (7,8). Diğer ilaç gruplarından farklı olarak, insülin sekresyonu ya da düzeyi üzerine etkileri olmadığı için, hipoglisemi oluşturma potansiyelleri de azdır (8). Bu nedenle, tip 1 diabetes mellitus tedavisinde kullanımları da değerlendirilmektedir.

Bu derleme, SGLT2 inhibitörlerinin kan glukozunu düzenleyici etkilerinin dışında kalan ve pleiotropik etkiler olarak bilinen etkilere ilişkin bir genel bakış sağlamayı amaçlamıştır.

Kardiyovasküler Güvenilirlik

Dapagliflozinin kardiyovasküler güvenirliliği, kardiyovasküler hastalık öyküsü de olan çok sayıda hastanın katıldığı 2 çalışmayı da içeren toplam 21 çalışmada plasebo ve diğer ilaçlara karşı çalışılmıştır (9). Primer son noktalar kardiyovasküler ölüm zamanı, miyokardiyal enfarktüs, inme ya da stabil olmayan

anjina nedeniyle hastaneye yatma ve sekonder son noktalar ise, primer son noktalara ek olarak planlanmamış koroner revaskülarizasyon ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatma olarak belirlenmiştir. Tahmini risk oranı (HR) “Cox” oransal risk yöntemi ile 0.787 olarak bulunmuştur. Sekonder son noktaların ve ortaya çıkan major advers kardiyovasküler olayların analizi, primer son nokta sonuçları ile uyumlu olarak gösterilmiştir. Tüm veriler bir araya getirildiğinde, dapagliflozin kullanımı ile kardiyovasküler riskin artmayacağı sonucu çıkarılmıştır (9).

Her ne kadar bu sonuçlar SGLT2 inhibitörü ilaçların kullanımını teşvik etse de, T2DM hastalarda bu grup ilaçların makro- ya da mikro-vasküler komplikasyonlar üzerindeki etkisine ilişkin veri sunmamaktadır.

Kan Basıncı Üzerine Olan Etkiler

Bu ilaç grubunun en önemli pleiotropik etkilerinden biri de, hiç kuşkusuz diyabetik bireylerin büyük bir sorunu olan kan basıncı yüksekliğini anlamlı derecede azaltmalarıdır. Bu etki, sistolik kan basıncı (SKB) için daha belirgindir ve doz bağımlı değildir. SKB’de ortaya çıkan anlamlı azalmaya karşın, taşikardi ya da hipotansiyon semptomları da ortaya çıkmamıştır. Kan basıncı değerinin başlangıçta yüksek olduğu hastalarda, kan basıncının azalmasının kan glukozundaki azalma ya da kilo verme ile ilgili olmadığı gösterilmiştir (10). SGLT2 inhibitörleri ile SKB azalması, başta ozmotik diürez nedeniyle olsa da sonradan lokal olarak renin-angiotensin sisteminde inhibisyon da görülmektedir (11). Empagliflozin ile yapılan çalışmalarda SKB’de gözlenen azalmanın, pek çok antihipertansif ilaçla gözlenen azalma kadar olduğu saptanmıştır (12,13). Canagliflozin ile yapılan 104 haftalık çalışmanın sonuçlarına göre, 100 ve 300 mg’lık dozların sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerini, nabız değişikliği ortaya çıkarmadan, düşürdüğünü göstermiştir (13). Aynı çalışmada glimeprid kullanılan grupta kan basıncı değerlerinin değişmemiş olduğu da saptanmıştır.

Dapagliflozin ile metformin kombinasyonunun, glimeprid ile metformin kombinasyonu ile karşılaştırıldığı 208 haftalık çalışmanın verilerine göre, kan basıncı değeri glimeprid grubunda 0,2 mmHg artarken, dapagliflozin grubunda 3.69 mmHg azalmıştır (14).

Lipid Profili Üzerine Olan Etkiler

SGLT2 inhibitörlerinin kan lipid profili üzerine etkileri de incelenmiştir. Canagliflozin, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) değerlerini %7,1-10,6 ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) değerlerini %7,1 oranında arttırırken, trigliserid değerlerini %2,3 azaltmıştır (15,16). Canagliflozin ile 104 haftalık tedavinin HDL-C ve LDL-C’i arttırdığı ve bunun 52. haftada ortaya çıktığı gösterilmiştir. Buna karşın, lipid-düşürücü ajanların tedaviye eklendiği hastaların tüm hastalara oranı canagliflozin 100 mg kullanan grupta %13, canagliflozin kullanan hasta grubunda %11,5 ve glimeprid kullanan hasta grubunda %13,3’tür. Dört yıllık tedavi süresinden sonra, dapagliflozin ile sürekli ve istikrarlı kilo kaybı ortaya çıkmışken, glimeprid ile kilo artışı görülmüştür. Ortalama kan basıncı değeri de dapagliflozinle azalmışken, glimepridle böyle bir etki saptanmamıştır (17).

Kilo Üzerine Olan Etkiler

SGLT2 inhibitörlerinin kullanımı ile 1-5 kg’lık kilo kaybı ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (18). Kilo kaybının daha fazla olduğu hasta grubu, baseline vücut ağırlığı değerinin yüksek olduğu uzun süreli diyabet öyküsü olan hastalar olarak gösterilmektedir. Dapagliflozin ile yapılan bu çalışmalarda kilo kaybının 2 yıla kadar olan kullanım süresinden sonra ortaya çıktığı ve bunun da uzun süreli diyabetiklerde insülin doz gereksinimini azaltmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (18). Dapagliflozin ile metformin kombinasyonunun uygulandığı çalışma grubunda, glimeprid ile metformin kombinasyonu uygulanan gruba göre 4.38 kg (%95 CI -5.31, -3.46)’lık fark

ortaya çıktığı 308 haftalık verilerin analizi ile gösterilmiştir. Glimeprid uygulanan grupta 0.73 kg'lık bir kilo artışı göze çarparken, dapagliflozin uygulanan grupta 3.65 kg'lık bir kilo azalması ortaya çıkmıştır (19).

Her ne kadar vücut ağırlığındaki azalmanın hacim azalması ile ilişkili olduğu görüşü bulunsada, özellikle kaybedilen kilonun 2/3'ünün visceral anormal yağ olduğu gösterilmiştir (20). Tedavinin başında kilo kaybı hızlı olmasına karşın tedavi ilerledikçe yavaşlama ortaya çıkmaktadır. İnsülin ile birlikte SGLT2 inhibitörlerinin kullanımı ile, insüline bağlı olarak ortaya çıkan kilo alımı azalmış ya da durmuştur (21).

DİĞER ETKİLER

SGLT2 inhibitörlerinin bir diğer önemli etkisi de ürik asid düzeylerini azaltmasıdır. Bu etkinin, 2 yıl kadar da sürdüğü saptanmıştır (22). SGLT2 inhibitörlerinin bu yararlı etkilerinin, tedaviye insülin eklenmesi ile birlikte azaldığı da gösterilmiştir (22).

Diyabetik hastalarda en önemli sorunlardan biri de diyabetik nefropatidir (23). Mikroalbuminüri olan ya da olmayan toplam 600 hastanın katıldığı 4 yıllık 2 randomize klinik çalışmadan toplanan veriler, renal hiperfiltrasyonun diyabetik nefropatide önemli rol oynadığını göstermiştir (23). Glomerüler hiperfiltrasyonun en önemli etmenlerinden biri SGLT2'dir. Her ne kadar konuyla ilgili çalışmalar yapılmamış olsa da, SGLT2'nin blokajı potansiyel nefroprotektif etkiye sahiptir.

SONUÇ

SGLT2 inhibitörleri, diyabetik hastaların kan glukozunun düzenlenmesinde kullanılan yeni bir ilaç grubudur. Benzersiz etki mekanizmaları, özellikle kan basıncı ve kilo üzerine olan yararlı pleiotropik etkileri de göz önüne alındığında, kan glukozu diğer ilaçlarla

kontrol altına alınamayan diyabetik hastalar için önemli bir seçenek olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Diabetes fact sheet. World Health Organisation website. Erişim 20. Ekim. 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>.
2. Statistics about diabetes. American Diabetes Association website. Erişim 20. Ekim. 2015. <http://www.diabetes.org/diabetesbasics/statistics/?loc=db-slabnav>.
3. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993; 329: 977-86.
4. Holman RP, Paul SK, Bethel MA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 359: 1577-89.
5. American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Diabetes Care. 2015; 38: 41-8.
6. Whalen K, Miller S, Onge E. The role of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Clin Ther. 2015; 37: 1150-66.
7. Bays H. Sodium Glucose Co-transporter Type 2 (SGLT-2) Inhibitors: Targeting the kidney to improve glycemic control in diabetes mellitus. Diabetes Ther. 2013; 4: 195-220.
8. Halimi S, Vergès B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. Diab Metab. 2014; 40: 28-34.
9. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TW, Apanovitch AM, List JF. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. Drug Saf. 2014; 37: 815-29.

10. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013; 159: 262-74.
11. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: 853-62.
12. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin improves blood pressure in patients with type 2 diabetes (T2DM) and hypertension. In: Abstract 942 presented at the 49th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting, September 23–27, Barcelona, Spain. *Diabetologia.* 2013; 56: 377.
13. Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, Lavalle Gonzalez FJ, Meininger G. Lower blood pressure (BP) with canagliflozin (cana) in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Diabetes.* 2013; 62: 1077.
14. Rohwedder K, Johnsson E, Parikh S. Reduced risk of hypoglycemic events with dapagliflozin vs. glipizide as add-on therapy in type 2 diabetes mellitus: 4-year data from a phase 3 study. In: Poster presented at 50th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Vienna; 2014.
15. Leiter LA, Yoon KH, Arias P, et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study diabetes care. 2014.
16. Sha S, Devineni D, Ghosh A, et al. Pharmacodynamic effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, from a randomized study in patients with type 2 diabetes. *PLoS One.* 2014; 9: 105638.
17. Nauck MA, Del Prato S, Durán-García S, et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16(11): 1111-20.
18. Scheen A. Pharmacokinetic and pharmacodynamics profile of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2014; 53(3): 213-25.
19. Rohwedder K, Johnsson E, Parikh S. Reduced risk of hypoglycemic events with dapagliflozin vs. glipizide as add-on therapy in type 2 diabetes mellitus: 4-year data from a phase 3 study. In: Poster presented at 50th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Vienna; 2014.
20. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ; EMPA-REG BASAL™ trial investigators. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17(10): 936-48.
21. Scheen A. Pharmacokinetic and pharmacodynamics profile of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2014; 53(3): 213-25.
22. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16: 159-69.
23. Ruggerenti P, Porrini EL, Gaspari F, et al. GFR Study Investigators. Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012; 35: 2061-8.