

Helmi Keskinen

SGLT2-ESTÄJÄ DAPAGLIFLOTSIININ VAIKUTUS LIHASTEN
RASVAHAPPOAINEENVAIHDUNTAAN

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Syyslukukausi 2024

Helmi Keskinen

SGLT2-ESTÄJÄ DAPAGLIFLOTSIININ VAIKUTUS LIHASTEN
RASVAHAPPOAINEENVAIHDUNTAAN

PET-keskus
Syyslukukausi 2024
Ohjaaja: LT Aino Latva-Rasku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

KESKINEN, HELMI: SGLT2-estäjä dapagliflotsiinin vaikutus lihasten rasvahappoaineenvaihduntaan

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 22 s.
PET-keskus
Syyskuu 2024

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää dapagliflotsiinin vaikutus luustolihasen rasvahappoaineenvaihduntaan tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Osana DAPACARD-tutkimusta 49 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa tutkittavaa sai päivittäin joko 10 mg dapagliflotsiinia tai lumelääkettä kuuden viikon ajan. Rasvahappojen soluunottoa mitattiin paastotilanteessa PET-kuvantamisella käyttämällä aineenvaihdunnaltaan pitkäketjuisia rasvahappoja muistuttavaa merkkiainetta, 14(R,S)-[¹⁸F]fluoro-6-tia-heptadekanoinihappoa ([¹⁸F]FTHA) positroniemissiografia (PET) -kuvauksen yhteydessä ennen lääkehoidon aloittamista ja 6 viikon hoidon jälkeen. Luurankolihasessa [¹⁸F]FTHA-kertymä kuvaa sekä rasvahappojen β-oksidaatiota, että non-oksidatiivista aineenvaihduntaa. Ryhmittäistä muutosta lähtötilanteesta verrattiin ANCOVA-analyysillä. Tulokset on esitetty pienimmän neliösumman keskiarvona ja 95 % luottamusvälinä ryhmien väliselle muutokselle.

Tämän osatutkimuksen aineiston muodostavat ne 38 henkilöä (dapagliflotsiini N=21, plasebo N=17), joille oli tehty [¹⁸F]FTHA-PET -kuvaukset ennen hoidon aloitusta ja tämän päätteeksi. Kuuden viikon kuluttua rasvahappojen soluunotto luurankolihasessa oli lisääntynyt dapagliflotsiiniyryhmässä lumeryhmään verrattuna (1.0 [0.07, 2.0] μmol*100 g⁻¹*min⁻¹, p = 0.032). Tämä vastaa aiempia tutkimuksia, joissa on havaittu SGLT2-estäjähoitoon lisäävän rasvahappometabolian koko elimistön tasolla.

Avainsanat: dapagliflotsiini, SGLT2-estäjä, rasvahappoaineenvaihdunta, tyyppin 2 diabetes

Sisällysluettelo

1	Johdanto	5
2	SGLT2-estäjät	7
2.1	Dapagliflotsiinin vaikutus rasva-aineenvaihduntaan	7
2.2	SGLT2-estäjien käyttö Suomessa	7
3	Aineisto ja menetelmät	9
3.1	Tutkimusaineisto	9
3.2	PET-kuvadatan hankinta ja analysointi	10
3.3	Tilastolliset menetelmät	12
4	Tulokset	13
4.1	Tutkittavien tiedot	13
4.2	Dapagliflotsiinin vaikutus BMI:iin ja aineenvaihduntaan	13
4.3	Muutokset rasvahappojen soluunotossa luustolihasessa	14
5	Päätelmät	18
	Lähteet	20

1 Johdanto

Tyypin 2 diabetes on vakava ja kansanterveydellisesti merkittävä sairaus, jota sairastaa Suomessa arvioiden mukaan yli 500 000 ihmistä¹. Tyypin 2 diabeteksessa solut ovat resistenttejä insuliinille, minkä vuoksi veren glukoosipitoisuus on toistuvasti koholla. Potilailla on usein myös ylipainoa, kohonnut verenpaine ja rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä². Tyypin 2 diabetekseen liittyy useita liitännäissairauksia sekä kohde-elinvaurioita, kuten diabeettinen nefropatia, diabeettinen retinopatia, perifeerinen neuropatia, jalkahaavat, raaja-amputaatiot sekä aivo- ja sydäninfarktit. Liitännäissairauksien ja komplikaatioiden ehkäisemiseksi diabeteksen hyvästä hoitotasapainosta on huolehdittava tarkasti³.

Elintapahoidon lisäksi tyypin 2 diabetesta hoidetaan lääkkeillä. Tuorein oraalinen diabeteslääkeryhmä ovat SGLT2-estäjät (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors), jotka tulivat markkinoille vuonna 2012. Nämä lääkkeet ovat kokonaan insuliinista riippumattomia ja soveltuvat käytettäväksi sekä muiden diabeteslääkkeiden kanssa että itsenäisesti⁴.

SGLT2-estäjien ryhmään kuuluvaa dapagliflotsiinia (valmistaja AstraZeneca AB, Södertälje, Ruotsi) käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon, jolloin sen vaikutuksen on ajateltu perustuvan ensisijaisesti veren glukoositason laskuun. Lääkeaine estää munuaisten proksimaalisessa tubuluksessa olevia natriumin- ja glukoosinkuljettaja-2-proteiineja. Kun glukoosin takaisinimeytyminen estyy, glukoosi siirtyy virtsaan ja veren glukoosipitoisuus pienenee. Lääkeaineen avulla virtsaan erittyvän glukoosin määrä alkaa kasvaa jo tavallista matalammilla verensokeritasoilla. Samoin natriumin erittyminen virtsaan lisääntyy. Glukoosin ja natriumin poistuminen lisää myös veden eritystä, mikä alentaa verenpainetta⁴.

Lääkkeen käyttöön liittyy myös muita edullisia vaikutuksia, kuten painonlaskua, maksan rasvamäärän vähenemistä, sydänperäisen kuolleisuuden ja sydämen vajaatoiminnan esiintyvyyden vähenemistä, sekä diabeettisen nefropatian etenemisen hidastumista⁵. Osan näistä löydöksistä on ajateltu liittyvän elimistön aineenvaihdunnassa tapahtuvaan muutokseen, kun saatavilla olevan glukoosin määrän vähentyessä rasvahappojen ja ketoaineiden käyttö tehostuu^{6,7}.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, onko 6 viikon dapagliflotsiinihoidolla vaikutusta luurankolihaksen rasvahappojen soluunottoon. Rasvahappojen soluunottoa mitattiin paastotilanteessa positroniemissiotomografia (PET) –kuvantamisella käyttämällä aineenvaihdunnaltaan pitkäketjuisia rasvahappoja muistuttavaa merkkiainetta, 14(R,S)-

[¹⁸F]fluoro-6-tia-heptadekanoiihappoa ([¹⁸F]FTHA) ennen lääkehoidon aloittamista ja 6 viikon hoidon jälkeen. Tutkimus perustuu DAPACARD-tutkimuksen aineistoon⁸.

Hypoteesina oli, että dapagliflotsiinihoito lisää lihaksen rasvahappojen solunottoa².

2 SGLT2-estäjät

2.1 Dapagliflotsiinin vaikutus rasva-aineenvaihduntaan

Dapagliflotsiinin toiminta perustuu proksimaalisen munuaistubuluksen S1-segmentissä olevien natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n estoon. SGLT2-proteiini vastaa 90 % glukoosin reabsorptiosta. Kun tämän kuljettajaproteiinin toiminta estyy, glukoosia erittyy virtsaan aiempaa matalammilla verenglukoositasoilla. Glukoosin erityys virtsaan lisääntyy lääkehoidon aikana keskimäärin 70 g vuorokaudessa, mikä vastaa 280 kcal vuorokaudessa. Lääke laskee painoa keskimäärin 1–2 kg hoidon aikana². Glukoosin vähentynyt saatavuus saa aikaan muutoksia myös rasva-aineenvaihdunnassa.

Dapagliflotsiinin vaikutuksia rasva-aineenvaihduntaan on tutkittu aikaisemminkin. Tutkimuksissa on epäsuoraa kalorimetriaa hyödyntämällä havaittu SGLT2-estäjien laskevan hengitysosamäärää, kiihdyttävän rasvahappojen oksidaatiota ja lisäävän vapaiden rasvahappojen ja ketoaineiden määrää verenkierrossa^{9, 10, 11, 12}. Hengitysosamäärä (respiratory exchange ratio) tarkoittaa hiilidioksidin tuotannon suhdetta hapenkulutukseen nähden. Dapagliflotsiinin käyttö saa siis aikaan paastoa muistuttavan tilan, mutta nopeammin.

Palmitaattimerkkiainetta käyttämällä on havaittu, että dapagliflotsiinin aiheuttama ketoainetuotanto selittyy erityisesti rasvahappojen vapautumisella rasvakudoksesta, sekä maksaspesifisellä rasvahappojen beta-oksidaatiolla. Samassa tutkimuksessa havaittiin myös maksan HMG-CoA- ja plasman beta-hydroksivoihappoarvon nousu merkinä ketogeneesistä¹³.

Aiemmin DAPACARD-tutkimuksen aineistosta on raportoitu, että kuuden viikon dapagliflotsiinihoito lisää maksan, mutta ei sydänlihaksen vapaiden rasvahappojen solunottoa PET-kuvantamisella ja [18F]FTHA-PET:lla mitattuna¹⁴.

2.2 SGLT2-estäjien käyttö Suomessa

Dapagliflotsiinin (kauppanimi Forxiga, valmistaja AstraZeneca) lisäksi SGLT2-estäjälääkkeitä on Suomessa kliinisessä käytössä myös empagliflotsiini (Jardiance, Boehringer Ingelheim) ja kanagliflotsiini (Invokana, Janssen-Cilag). Tyypin 2 diabeteksen hoidon lisäksi dapagliflotsiinilla ja empagliflotsiinilla on virallinen käyttöaihe myös sydämen vajaatoiminnan ja kroonisen munuaistaudin hoidossa^{13, 15, 16}.

Lääkkeet ovat peruskorvattavia (40 %) ja diabeteksen yhteydessä niitä koskee alempi erityiskorvaus (65 %). Dapagliflotsiinilla ei ole virallista käyttöaihetta tyyppin 1 diabeteksen hoidossa tai vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (GFR < 25).

SGLT2-estäjien tehoa ja turvallisuutta on tutkittu laajasti. Niiden haittavaikutukset ovat melko lieviä ja harvinaisia, mutta lääkeryhmän yleistymisen vuoksi myös haitat saattavat tulla näkyviin entistä useammin. Koska dapagliflotsiini vaikuttaa valikoivasti vain munuaistubuluksessa, ei haittoja pääasiassa kohdistu muualle kuin munuais- ja virtsateihin. Yleisin haitta on glukosuriasta johtuva sukuelin- ja virtsatieinfektioiden lisääntyminen. Yleisin näistä infektioista on kandidiaasi. Lisäksi on olemassa kuivumisen ja euglykeemisen ketoasidoosin, joka kasvaa akuutin sairastumisen yhteydessä. Tällöin lääke olisi hyvä tauotta^{17,18}.

3 Aineisto ja menetelmät

3.1 Tutkimusaineisto

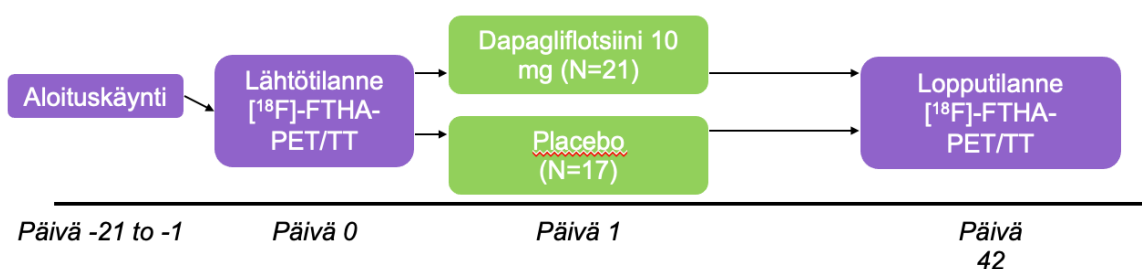
Tämän tutkimuksen aineisto on peräisin DAPACARD-tutkimuksesta. Kyseessä oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, rinnakkaisryhmillä toteutettava faasin IV tutkimus, jonka tarkoituksena oli arvioida DAPAgliflotsiinin vaikutusta sydämen (CARDiac) aineenvaihduntaan, tehokkuuteen ja toimintaan tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. DAPACARD-tutkimuksessa 49 tyypin 2 diabeetikkoa sai päivittäin joko 10 mg dapagliflotsiinia (N = 25) tai lumelääkettä (N = 24) kuuden viikon ajan.

Tutkittavien tärkeimmät mukaanottokriteerit olivat 40–75 vuoden ikä, vähintään 6 kuukautta aiemmin todettu tyypin 2 diabetes, diabeteksen hoitona ainoastaan metformiini, jonka annosta ei ole muutettu 6 viikon sisään, BMI yli 25 kg/m² sekä se, ettei tutkittavalla ole oireita aiheuttavaa sydän- tai verisuonisairautta tai munuaisten vajaatoimintaa⁸.

Tämän tutkimuksen analyysiin otettiin mukaan ne 38 henkilöä, jotka olivat DAPACARD-tutkimuksessa mukana jokaisella käynnillä, ja joille tehtiin molemmat suunnitellut PET-tutkimukset.

DAPACARD-tutkimuksessa rasvahappojen soluunottoa mitattiin PET-kuvantamisella sekä ennen lääkehoidon aloittamista että 6 viikkoa hoidon jälkeen. Tutkimus suoritettiin Turun yliopistollisessa keskussairaalassa PET-keskuksessa ja Uppsalan yliopistollisessa sairaalassa 28.2.2018–19.3.2019.

Tutkittavat osallistuivat kolmelle eri käynnille: aloituskäynti 1–21 ennen lähtötilanteen PET-kuvausta, lähtötilanteen PET-kuvaus, ja tästä 6 viikon kuluttua lopputilanteen PET-kuvauskäynti. Verinäytteet otettiin PET-kuvauskäyntien yhteydessä 6–8 tunnin paaston jälkeen.



3.2 PET-kuvadatan hankinta ja analysointi

PET-kuvantaminen eli positroniemissiotomografia on isotooppikuvantamisen muoto, jolla saadaan tietoa elimistön aineenvaihdunnasta. Sitä käytetään erityisesti syövän diagnostiikassa ja hoidossa. Usein käytetään yhdistelmälaitetta, joka yhdistää PET-kuvantamisen tietokonetomografiaan (TT) tai magneettikuvaukseen (MK). Tämä parantaa kertymien anatomisen sijainnin määrittämistä.

Kuvauksessa potilaalle annetaan radioaktiivisella isotoopilla leimattua merkkiainetta, joka voi olla esimerkiksi elimistössä fysiologisesti esiintyvä molekyyli tai tiettyyn reseptoriin kiinnittyvä valmiste. Tämän seurauksena kohdekudoksessa tapahtuu beeta plus -hajoamista, joka tuottaa positroneja. Kun positroni törmää kohdekudoksen elektronin kanssa, syntyy kaksi gammakvanttia. Tätä kutsutaan annihilaatioksi. Gammakvantit lähtevät kohtisuorassa suunnassa törmäyskohdasta. Potilaan ympärille asetetut vastakkaiset ilmaisimet eli detektorit havaitsevat samanaikaisesti saapuvat gammakvantit. Laskennallisesti tästä muodostetaan tietokoneella kolmiulotteinen kuva, joka kuvaa merkkiaineen jakautumista kehossa¹⁹.



Kuva 1: PET-kamera.

Lähde: PET-radiolääkkeisiin valtava rahoitus.

Turun yliopisto. 2021.

<https://www.utu.fi/fi/ajankohtaista/utinen/pet-radiolaakkeiden-kehitykseen-merkittava-rahoitus>

DAPACARD-tutkimuksessa radioaktiivisena isotooppina käytettiin aineenvaihdunnaltaan pitkäketjuisia rasvahappoja muistuttavaa merkkiainetta, 14(R,S)-[¹⁸F]fluoro-6-tia-heptadekanoiniinihappoa ([¹⁸F]FTHA)²⁰. Tutkittavalle laitettiin kanyyli kyynärvarren laskimoon verinäytteiden ottoa ja FTHA-merkkiaineen antoa varten. [¹⁸F]FTHA:n annos riippui tutkimukseen osallistujan painosta, tavoitteena oli 2 MBq*kg⁻¹. Injektiohetkellä käynnistettiin 32 minuutin dynaaminen kuvaus, jonka viimeistä 15–20 minuuttia käytettiin tulosten analysointiin. Laskimosta [¹⁸F]FTHA kulkeutuu verenkierron mukana muun muassa luustolihasiin, ja merkkiaineen soluutonopeutta voidaan mitata graafisen analyysin avulla^{21, 22}.

Kertymän laskemisessa otetaan huomioon radioaktiivisuuden jakauma luustolihaksissa ajan funktiona sekä plasman aktiivisuus ajan funktiona. Näin saadaan kertymän yksiköksi $\mu\text{mol} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Kertyminen on suhteessa $[^{18}\text{F}]\text{FTHA}$:n β -oksidatioon, mutta vain noin kolmasosa soluun otetusta merkkiaineesta käy läpi oksidation, kun taas suurin osa sitoutuu triglyserideihin ja lipideihin¹².

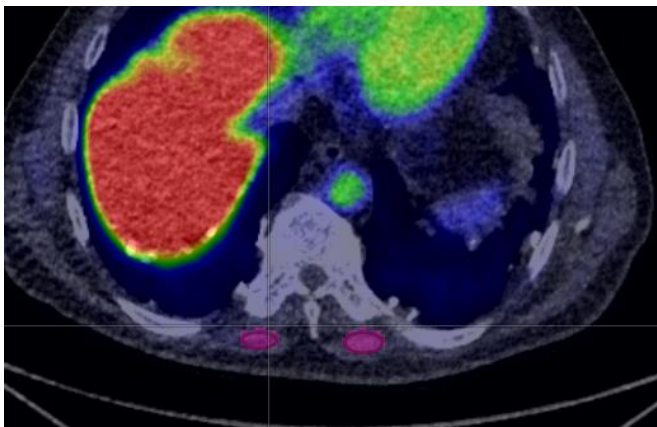


Kuva 2: $[^{18}\text{F}]\text{FTHA}$:n kaava

14(R,S)- ^{18}F -fluoro-6-thia-heptadecanoic acid (FTHA)

Luustolihaksen (pitkä selkälihas, m. longissimus dorsi) $[^{18}\text{F}]\text{FTHA}$ -kertymä mitattiin piirtämällä valitsemalla molemmista pitkistä selkälihaksista kolmiulotteiset Region of interest (ROI)-alueet Carimas-ohjelmalla (versio 2.10, Turku PET Centre, Finland. Kudosten $[^{18}\text{F}]\text{FTHA}$ -kertymää verrattiin verenkierrossa samalla aikahetkellä tarjolla olleeseen merkkiainepitoisuuteen graafisella analyysillä.

$[^{18}\text{F}]\text{FTHA}$ metaboloituu nopeasti ja merkkiaineen aineenvaihduntatuotteita alkaa esiintyä verenkierrossa jo 10–15 minuuttia injektion jälkeen. Tämän vuoksi PET-kuvausten aikana tutkittavilta kerättiin 5 minuutin välein näytteet, joista määritettiin muuttumattoman $[^{18}\text{F}]\text{FTHA}$:n osuus kaikesta aktiivisuudesta. Muuttumattoman merkkiaineen osuuden oletettiin olevan 0 % sen jälkeen, kun injektioista oli kulunut 30 minuuttia²³. Lihaksen rasvahappojen solunottoa laskettaessa otettiin huomioon myös erikseen laboratoriossa määritetty seerumin rasvahappojen määrä, jotka mitattiin 5 minuuttia ennen merkkiaineen injektointia ja 32 minuuttia kuvauksen aloittamisen jälkeen.



Kuva 3: Luustolihaksen $[^{18}\text{F}]\text{FTHA}$ -kertymän mittaaminen Carimas-ohjelmalla. Molempiin pitkiin selkälihaksiin on piirretty vaaleanpunaisella värillä kolmiulotteiset ROI-alueet.

3.3 Tilastolliset menetelmät

Tämän jälkeen muutoksia lihasten rasvahappojen soluunotossa verrattiin tilastollisilla menetelmillä dapagliflotsiinia ja lumelääkettä saaneilla tutkittavilla.

Tilastolliset analyysit tehtiin SPSS-ohjelmistolla (versio 28.0, IBM, Chicago, IL, USA). Muuttujien jakaumaa arvioitiin Shapiro-Wilksin testillä ja visuaalisesti, ja ei-normaalijakautuneet muuttujat pyrittiin korjaamaan logaritmuunnoksilla. Ryhmien välisiä eroja tutkittiin itsenäisten muuttujien *t*-testillä normaalijakaumaa noudattavien jatkuvien muuttujien osalta, Mann-Whitneyn U-testillä ei-normaalijakautuneessa aineistossa tai χ^2 testillä kategoristen muuttujien osalta. Ryhmittäistä muutosta lähtötilanteesta verrattiin ANCOVA-analyysillä. Muuttujien välistä korrelaatiota tutkittiin Pearsonin testillä. Alkutilanteen tulokset on esitelty muodossa keskiarvo \pm hajonta ja lopputilanteen tulokset muodossa pienimmän neliösumman keskiarvo ja 95 % luottamusväli ryhmien väliselle erolle. Tilastollisen merkitsevyyden rajaksi asetettiin $\alpha = 0.05$. Beta-hydroksivoihapon kohdalla käytettiin arvoa 0.09 $\mu\text{mol/l}$, mikäli mittausarvo alitti asteikon (alle 0.1 $\mu\text{mol/l}$).

4 Tulokset

4.1 Tutkittavien tiedot

Tutkittavien tiedot tutkimuksen aloituskäynnillä on esitelty taulukossa 1. Ryhmien välillä ei ollut eroa iän, BMI:n ja lähtötilanteen verensokerin suhteen. Sivuvaikutuksia ei tullut ilmi tutkimuksen aikana.

Taulukko 1. Taulukossa 1 on esitelty tutkittavien tiedot tutkimuksen aloituskäynnillä. Tiedot on esitetty muodossa keskiarvo \pm hajonta. p-arvo kuvaa ryhmien välistä eroa.

	Dapagliflotsiini (N = 21)	Plasebo (N = 17)	p-arvo
Ikä (vuosia)	64 \pm 8	66 \pm 6.0	0.32
BMI (kg/m ²)	30 \pm 3.5	29 \pm 3.0	0.17
Syke (lyöntiä minuutissa)	69 \pm 8	67 \pm 9	0.35
Systolinen verenpaine (mmHg)	140 \pm 16	145 \pm 11	0.37
Diastolinen verenpaine (mmHg)	85 \pm 10	84 \pm 8	0.97
Beta-hydroksivoihappo (μ mol/l)	0.13 \pm 0.06	0.21 \pm 0.14	0.02*
CRP (mg/l)	1.6 \pm 1.3	1.2 \pm 0.9	0.29
Plasman glukoosi (mmol/l)	7.7 \pm 1.3	7.5 \pm 1.4	0.70
Virtsan glukoosi (mmol/l)	1.6 \pm 5.2	0.6 \pm 0.9	0.49
HbA1c (mmol/mol)	49.7 \pm 5.2	48.5 \pm 7.8	0.60
FFA keskiarvo (mmol/l)	0.79 \pm 0.21	0.78 \pm 0.25	0.83
Insuliini (pg/ml)	9 \pm 4	8 \pm 4	0.18
Laktaatti (mmol/l)	1.50 \pm 0.57	1.34 \pm 0.45	0.34

4.2 Dapagliflotsiinin vaikutus BMI:iin ja aineenvaihduntaan

Taulukossa 2 on esitelty muutokset ryhmien välillä loppukäynnillä. Verrattuna lumelääkeryhmään dapagliflotsiiniryhmässä BMI laski merkitsevästi enemmän, keskimäärin 0.5 kg/m² (-0.7, -0.2; p <.001). Myös paastoglukoosiarvo laski dapagliflotsiiniryhmässä merkitsevästi, keskimäärin 0.63 mmol/l (-1.0, -0.2; p = .003), samoin HbA1c, keskimäärin 2.2

mmol/mol (-3.8, -0.7; $p = 0.006$). Virtsan glukoosi nousi lääkkeen käytön seurauksena runsaasti, keskimäärin 141.1 mmol/l (98.6, 183.5; $p < .001$). Betahydroksivoihappoarvo nousi dapagliflotsiiniryhmässä keskimäärin 0.27 $\mu\text{mol/l}$ (0.03, 0.51; $p = .03$). Seerumin rasvahappojen määrässä tai insuliinin ja laktaatin pitoisuuksissa ei tapahtunut merkitsevää muutosta.

Taulukko 2. Taulukossa on esitelty muutos dapagliflotsiiniryhmässä alku- ja lopputilanteen välillä verrattuna lumelääkeryhmään. Tiedot on esitetty muodossa keskiarvo (luottamusväli). p -arvo kuvaa sitä, onko lääkehoitoryhmän muutos alku- ja lopputilanteen välillä merkitsevästi erilainen lumelääkeryhmään verrattuna. Merkitsevät erot on merkitty tähdellä.

	Muutoksen keskiarvo	95 % luottamusväli	p -arvo
BMI (kg/m ²)	-0.5	[-0.7, -0.2]	<0.001*
Syke (lyöntiä minuutissa)	-1.63	[-5.3, 2.1]	0.38
Systolinen verenpaine (mmHg)	-4.72	[-12.5, 3.1]	0.23
Diastolinen verenpaine (mmHg)	-2.89	[-8.2, 2.4]	0.27
Beta-hydroksivoihappo ($\mu\text{mol/l}$)	0.27	[0.03, 0.51]	0.03*
CRP (mg/l)	-0.58	[-1.3, 0.1]	0.10
Plasman glukoosi (mmol/l)	-0.63	[-1.0, -0.2]	0.003*
Virtsan glukoosi (mmol/l)	141.1	[98.6, 183.5]	<0.001*
HbA1c (mmol/mol)	-2.2	[-3.8, -0.7]	0.006*
FFA keskiarvo (mmol/l)	0.06	[-0.05, 0.18]	0.27
Insuliini (pmol/l)	-8.1	[-21.7, 5.5]	0.24
Laktaatti (mmol/l)	-0.17	[-0.37, 0.04]	0.11

4.3 Muutokset rasvahappojen soluunotossa luustolihasessa

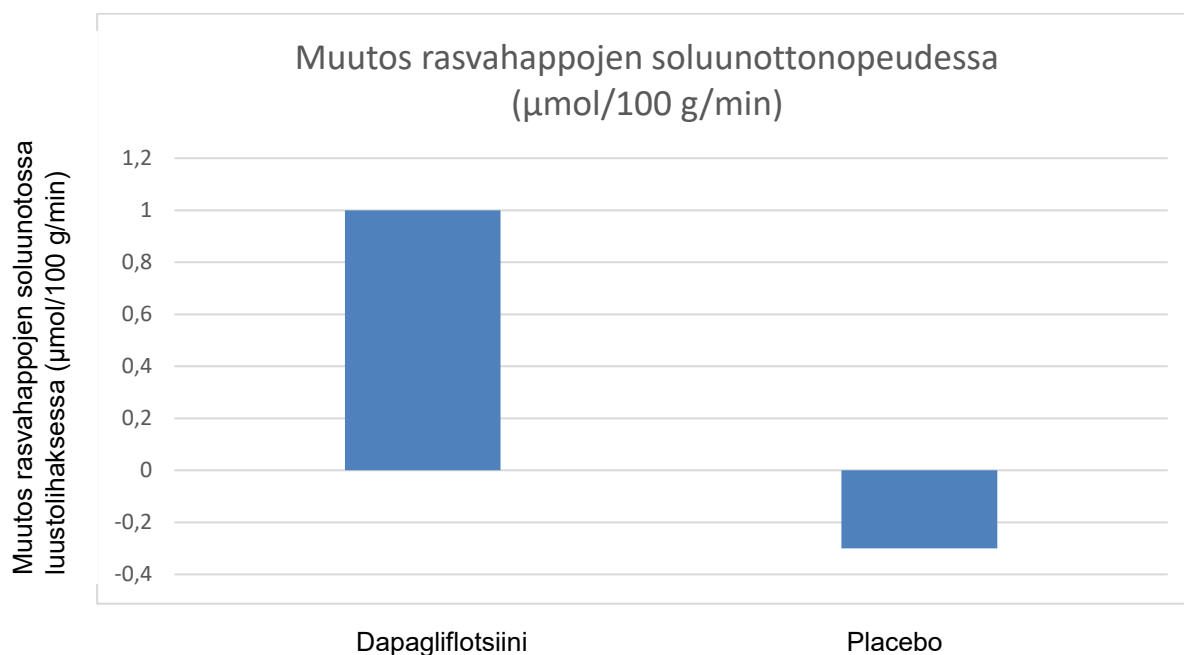
Muutokset rasvahappojen soluunotossa on esitelty taulukossa 3. Alkutilanteessa ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa [¹⁸F]FTHA:n tai rasvahappojen soluunotossa luustolihasseen.

Taulukko 3. Taulukossa on esitelty [^{18}F]FTHA:n ja rasvahappojen soluunotto luustolihasessa alkutilanteessa sekä muutoksen keskiarvo lopputilanteessa verrattuna lumeryhmään. Alkutilanteen tulokset on esitelty muodossa keskiarvo \pm keskihajonta ja lopputilanteen tulokset keskiarvona ja 95 % luottamusvälinä. p-arvo tarkoittaa sitä, onko keskimääräinen muutos soluunotossa alku- ja lopputilanteen välillä merkitsevä. Merkitsevät muutokset on merkitty tähdellä.

	Alkutilanne			Lopputilanne		
	Dapagliflotsiini	Placebo	p-arvo	Muutoksen keskiarvo	95 % luottamusväli	p-arvo
[^{18}F]FTHA:n soluunotto luustolihasessa ($\text{ml} \cdot [\text{ml} \cdot \text{min}]^{-1} \cdot 1000$)	6.47 ± 1.48	7.49 ± 1.85	0.07	0.58	[-0.26, 1.43]	0.17
Rasvahappojen soluunotto luustolihasessa ($\mu\text{mol} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.49 ± 0.16	0.56 ± 0.22	0.24	1.0	[0.07, 2.0]	0.03*

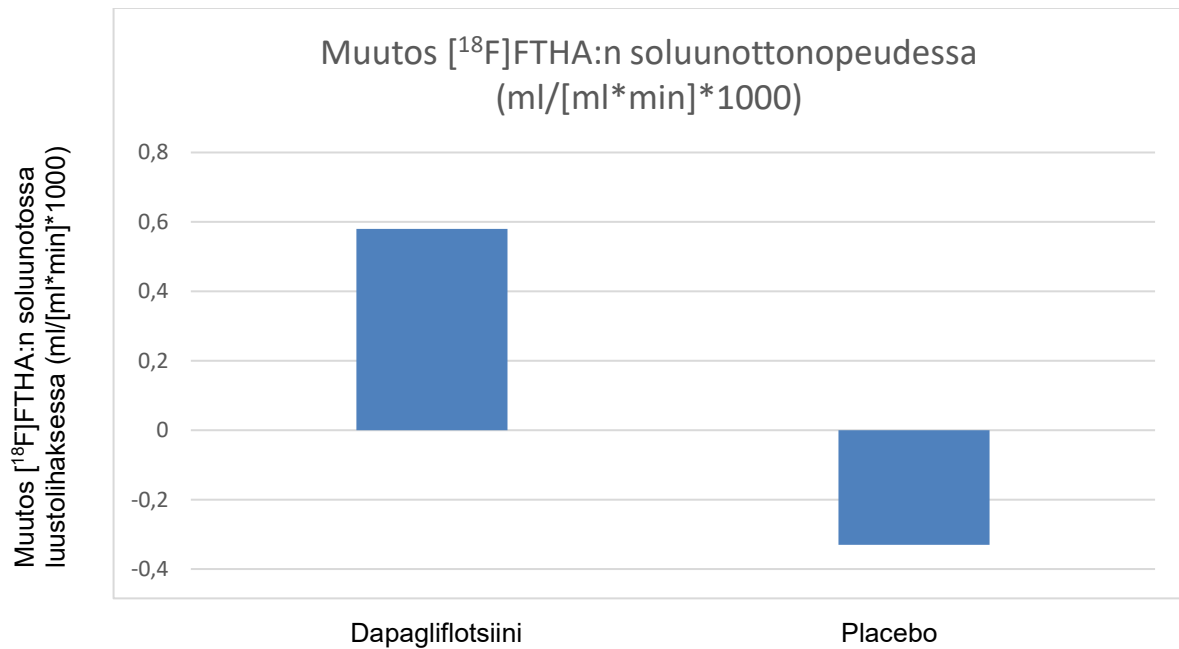
Lopputilanteessa luustolihasen rasvahappojen soluunotto oli merkitsevästi suurempaa dapagliflotsiiniryhmässä lumeryhmään, kun otettiin huomioon vapaiden rasvahappojen määrä verenkierrossa. Ero oli keskimäärin $1.0 \mu\text{mol} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (0.07, 2.0; $p = .03$). Tämä on esitetty kuvaajassa 1.

Kuvaaja 1: Dapagliflotsiinihoito lisäsi lihasten rasvahappojen soluunottoa merkitsevästi ($p = .032$).



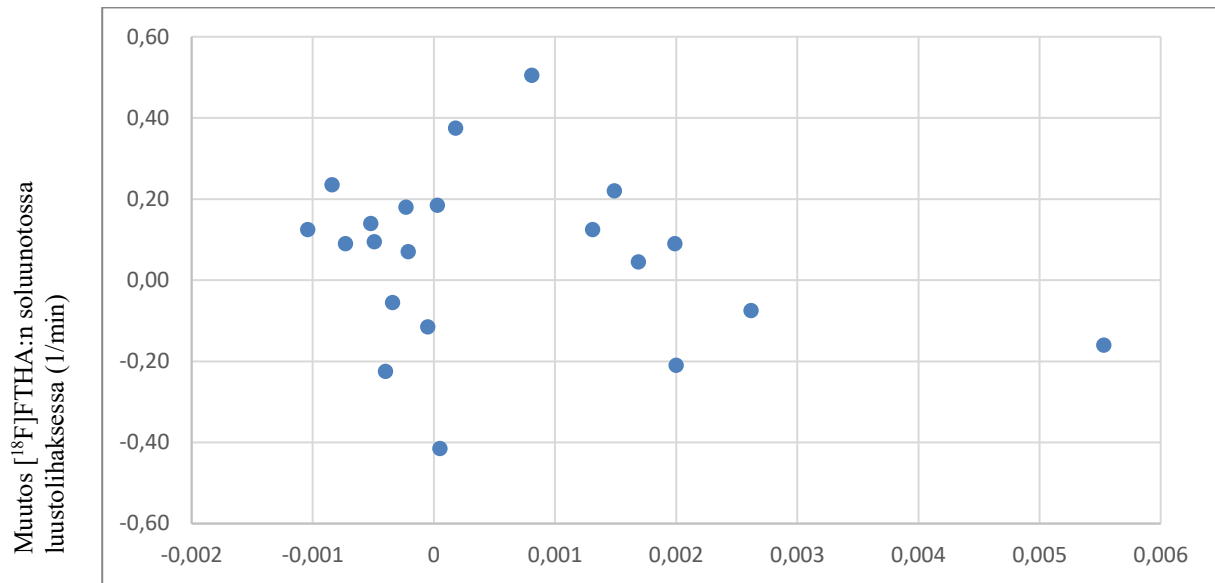
Myös [^{18}F]FTHA:n soluunotto luustolihaiksessa kasvoi, mutta muutos ei ollut merkitsevä. Tämä on esitetty kuvaajassa 2.

Kuvaaja 2: Dapagliflotsiinihoito lisäsi lihasten [^{18}F]FTHA:n soluunottoa, mutta muutos ei ollut merkitsevä ($p = .17$).



Muutokset seerumin rasvahappojen määrässä, plasman betahydroksivoihappopitoisuudessa, laktaatin pitoisuudessa tai glukagoni–insuliinisuhteessa eivät korreloineet luustolihaoksen rasvahappojen tai [^{18}F]FTHA:n soluunotossa dapagliflotsiini-ryhmässä (kuvaaja 3).

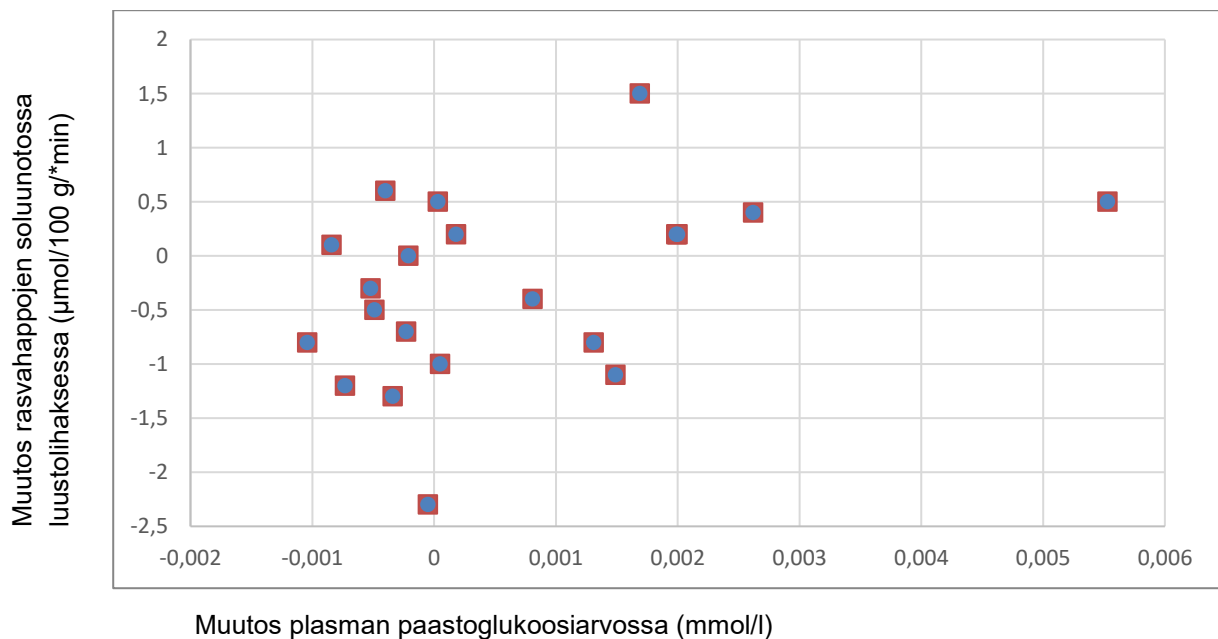
Kuvaaja 3: Muutos [^{18}F]FTHA:n soluunotossa luustolihaiksessa ei korreloinut seerumin rasvahappojen määrän muutoksen kanssa ($R = -0.24$, $p = .3$) dapagliflotsiinia saaneiden tutkittavien ryhmässä.



Muutos seerumin rasvahappojen määrässä kuvauksen aikana (mmol/l)

Suoraa yhteyttä ei havaittu myöskään luustolihasen rasvahappojen tai [^{18}F]FTHA:n soluuton ja verenkierron metaboliittien tai glukagoni–insuliinisuhteen välillä lähtötilanteessa koko tutkimusjoukossa (kuvaaja 4).

Kuvaaja 4: Muutos rasvahappojen soluunotossa luustolihasessa ei korreloinut plasman paastoglukoosiarvon muutoksen kanssa ($R = 0.22$, $p = .4$) dapagliflotsiinia saaneiden tutkittavien ryhmässä.



5 Päätelmät

Kuuden viikon dapagliflotsiinihoito 10 mg annoksella siis lisäsi rasvahappojen soluunottoa luustolihasessa tyypin kaksi diabetesta sairastavilla ($p = .03$). Kyseessä oli ensimmäinen tutkimus, jossa SGLT2-estäjälääkkeen vaikutusta tutkittiin luustolihasessa ihmisellä.

Tulokset vastaavat aiempia tutkimuksia, joissa SGLT2-estäjähoidon seurauksena tyypin 2 diabeetikoilla on havaittu hengitysosamäärän pieneneminen merkinä siitä, että elimistö alkaa käyttää energianlähteenä glukoosin sijasta rasvahappoja^{6,9}.

Rasvahappojen tehostunut soluunotto luustolihasessa liittyy osittain seerumin rasvahappojen kohonneeseen määrään, koska muutos [¹⁸F]FTHA:n soluunotossa ennen verenkierrossa olevien rasvahappojen pitoisuuksien huomioimista ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Todennäköisesti tämä ei edusta ainoastaan rasvahappojen oksidaation paranemista lihassoluissa, sillä aiemmissakin julkaisuissa on todettu, että hoito SGLT2-estäjällä lisää myös rasvan varastoitumista lihassoluissa^{10,24}.

Vaikka tämän ilmiön hyödyllisyydestä tai haitoista ei voida tehdä suoria johtopäätöksiä nykyisten tutkimustulosten perusteella, aiemmissa tutkimuksissa on todettu, että lihassolut tehostavat rasvan varastointia fyysisen aktiivisuuden lisääntyessä^{25,26}. Lihaksiin kertyvä rasva kuitenkin lisää tulehdusta ja pahentaa insuliiniresistenssiä, joten suotavaa olisi, että rasva menisi tässä lähinnä energiantarpeen täyttöön eikä varastoon.

Tulokset tukevat aiempia hypoteeseja siitä, että dapagliflotsiinihoito lisää rasvahappojen käyttöä energianlähteenä, joskaan tutkimuksessa käytetyillä menetelmillä ei voida varmistaa, mitä rasvahapoille tapahtuu solun sisällä. Kuvauksen ajoituksen vuoksi on lisäksi epävarmaa, kuvaako tulos nimenomaan rasvahappojen soluunottoa, koska [¹⁸F]FTHA:ta siirtyy nopeasti myös triglyserideihin.

On myös huomioitava, että [¹⁸F]FTHA on rasvahappoanalogi, joten tutkimustuloksia ei voi täysin yleistää koskemaan kaikkea rasvahappometaboliaa. Tuloksen perusteella ei voi myöskään sanoa, onko tulos samansuuruinen eri lihasryhmissä, koska suuremmat lihakset, kuten reisilihakset ovat usein aineenvaihdunnaltaan aktiivisempia. Tutkimuksen kesto oli vain kuusi viikkoa, joten on mahdollista, että vaikutukset olisivat erilaisia pitkällä aikavälillä. Myös tutkimuksen seuranta-aika oli lyhyt, joten ei tiedetä, onko muutos hoidon aikana pysyvä.

Tiivistettynä tutkimuksessa todettiin siis ensimmäistä kertaa metabolista kuvantamista hyödyntämällä, että kuuden viikon dapagliflotsiinihoito lisäsi merkitsevästi lihaksen rasvahappoaineenvaihduntaa tyypin 2 diabetesta sairastavilla. Muutoksen taustalla on useita SGLT2-estäjähoiton aiheuttamia mekanismeja, kuten vähentynyt glukoosin saatavuus, seerumin rasvahappojen kohonnut määrä ja kiihtynyt beeta-oksidaatio.

Lähteet

1. Diabeteksen yleisyys. THL, 2024 (viitattu 1.6.2024)
2. Tyypin 2 diabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkärin yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2024 (viitattu 29.4.2024) Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
3. Kurkela O, Raitanen J, Tuovinen M ym. Lisäsairaudet voivat moninkertaistaa tyypin 2 diabetespotilaan terveydenhuollon kustannukset. *Suom Lääkär* 2022;78:e32697
4. Scheen AJ. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Oct;16(10):556–77.
5. Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. *Cell Metab*. 2017 Jul 5;26(1):27-38.
6. Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C, Merovci A, Eldor R, Tripathy D, et al. Dapagliflozin Enhances Fat Oxidation and Ketone Production in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Nov 1;39(11):2036–41.
7. Yaribeygi H, Maleki M, Reiner Ž, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Mechanistic View on the Effects of SGLT2 Inhibitors on Lipid Metabolism in Diabetic Milieu. *J Clin Med*. 2022 Nov 4;11(21):6544.
8. Oldgren J, Laurila S, Åkerblom A, Latva-Rasku A, Rebelos E, Isackson H, et al. Effects of 6 weeks of treatment with dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on myocardial function and metabolism in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled, exploratory study. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Jul 12;23(7):1505–17.
9. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016 May 1;65(5):1190–5.
10. Op den Kamp YJM, de Ligt M, Dautzenberg B, Kornips E, Esterline R, Hesselink MKC, et al. Effects of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin on Energy Metabolism in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind Crossover Trial. *Diabetes Care*. 2021 Jun 1;44(6):1334–43.

11. Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C, Merovci A, Eldor R, Tripathy D, et al. Dapagliflozin Enhances Fat Oxidation and Ketone Production in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Nov 1;39(11):2036–41.
12. Takala T, Nuutila P, Pulkki K, Oikonen V, Grönroos T, Savunen T, et al. ¹⁸F-Fluoro-6-thia-heptadecanoic acid as a tracer of free fatty acid uptake and oxidation in myocardium and skeletal muscle. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Dec 1;29(12):1617–22.
13. Wallenius K, Kroon T, Hagstedt T, Löfgren L, Sörhede-Winzell M, Boucher J, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin promotes systemic FFA mobilization, enhances hepatic β -oxidation, and induces ketosis. *J Lipid Res*. 2022 Mar;63(3):100176.
14. Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J, Mononen N, Lehtimäki T, Saltevo J, et al. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Reduces Liver Fat but Does Not Affect Tissue Insulin Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With 8-Week Treatment in Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Care*. 2019 May 1;42(5):931–7.
15. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–57
16. Airaksinen J. SGLT2:n estäjät - enemmän kuin diabeteslääke. *Duodecim* 2021; 137:181-6.
17. Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14():142
18. Hellman T, Nelimarkka L, Niskanen L ym. SGLT2:n estäjien käyttö yleistyy – muista harvinaiset haitat. *Duodecim* 2024; 140(7):582-8.
19. Janatuinen T, Kemppainen J. PET-kuvantamisen menetelmät yleistajuisesti. *Duodecim* 2020;136(9):1062-7
20. Mäki MT, Haaparanta M, Nuutila P, Oikonen V, Luotolahti M, Eskola O, et al. Free fatty acid uptake in the myocardium and skeletal muscle using fluorine-18-fluoro-6-thia-heptadecanoic acid. *J Nucl Med*. 1998 Aug;39(8):1320–7.
21. Thie JA. Clarification of a fractional uptake concept. *J Nucl Med*. 1995 Apr;36(4):711–2.
22. Oikonen V. Fractional uptake rate (FUR). Turku PET centre. 2024
http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/model_fur.html

23. Guiducci L, Grönroos T, Järvisalo MJ, Kiss J, Viljanen A, Naum AG, et al. Biodistribution of the fatty acid analogue 18F-FTHA: plasma and tissue partitioning between lipid pools during fasting and hyperinsulinemia. *J Nucl Med.* 2007 Mar;48(3):455–62.
24. op den Kamp YJM, Gemmink A, de Ligt M, Dautzenberg B, Kornips E, Jorgensen JA, et al. Effects of SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes on skeletal muscle cellular metabolism. *Mol Metab.* 2022 Dec;66:101620.
25. Schrauwen-Hinderling, V. B., van Loon, L. J. C., Koopman, R., Nicolay, K., Saris, W. H. M., & Kooi, M. E. (2003). Intramyocellular lipid content is increased after exercise in nonexercising human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 95(6), 2328-2332.
26. Meex RCR, Schrauwen-Hinderling VB, Moonen-Kornips E, Schaart G, Mensink M, Phielix E, et al. Restoration of Muscle Mitochondrial Function and Metabolic Flexibility in Type 2 Diabetes by Exercise Training Is Paralleled by Increased Myocellular Fat Storage and Improved Insulin Sensitivity. *Diabetes.* 2010 Mar 1;59(3):572–9.