

Koronārās sirds slimības īpatnības prediabēta un diabēta pacientiem: no zinātnes līdz klīniskajai praksei

Evija Knoka,
ārste, rezidente kardioloģijā, P. Stradiņa KUS

Indulis Kumsārs,
invazīvais kardiologs, P. Stradiņa KUS,
Latvijas Kardioloģijas centrs

Dace Sondore,
invazīvā kardioloģe, P. Stradiņa KUS,
Latvijas Kardioloģijas centrs

Kārlis Trušinskis,
Dr.med., RSU docents, invazīvais kardiologs,
P. Stradiņa KUS, Latvijas Kardioloģijas centrs,
RSU Iekšējo slimību katedra

Inga Narbute,
invazīvā kardioloģe, P. Stradiņa KUS,
Latvijas Kardioloģijas centrs

Kārlis Štrengs,
invazīvais kardiologs, P. Stradiņa KUS,
Latvijas Kardioloģijas centrs

Sanda Jēgere,
invazīvā kardioloģe, P. Stradiņa KUS,
Latvijas Kardioloģijas centrs

Rūdolfs Roze,
invazīvais kardiologs, P. Stradiņa KUS,
Latvijas Kardioloģijas centrs

Andrejs Ērglis,
Dr.med., LU profesors, LZA akadēmiķis,
invazīvais kardiologs, Latvijas Kardioloģijas
centra vadītājs, P. Stradiņa KUS, LU Medicīnas
fakultāte

Īsumā
Koronārā sirds slimība un cukura diabēts ir divas mūsdienās ļoti aktuālas slimības. Ir zināms, ka cukura diabēts ir būtisks kardiovaskulāro slimību riska faktors. Tomēr klīniskajā praksē nepietiekami tiek novērtēti glikozes metabolisma traucējumi cilvēkiem ar prediabētu un to ietekme uz koronārās sirds slimības attīstību vēl pirms cukura diabēta attīstības. Prediabēts būtībā atspoguļo normālas glikozes regulācijas pāreju cukura diabētā. Jau šajā laikā pacientiem novēro aterosklerotisko bojājumu progresiju, saņemot optimālu medikamentozu terapiju. Šajā rakstā sīkāk par prediabētu, koronārās sirds slimības īpatnībām, kā arī Latvijas Kardioloģijas centrā veiktā pētījuma rezultātiem prediabēta pacientiem.

Koronārā sirds slimība pacientiem ar prediabētu

Pacientiem ar cukura diabētu pat vairākus gadus pirms šai slimībai raksturīgo glikozes līmeņu sasniegšanas un diagnozes noteikšanas novēro makrovaskulāro bojājumu veidošanos un koronārās sirds slimības attīstību traucētās insulīna jutības dēļ (skat. 1. attēlu) [4]. Tāpēc prediabēta diagnostikai un terapijai būtu jāpievērš pastiprināta uzmanība, jo pacientiem ateroskleroze koronārajās artērijās

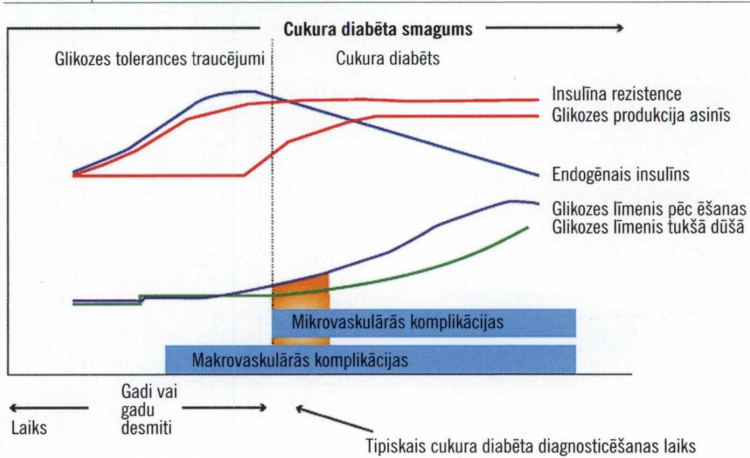
Prediabēts un diabēts

Pēdējo gadu desmitu laikā nozīmīgi ir pieaugusi otrā tipa cukura diabēta incidence un prevalence, kam par pamatu ir vides un sociālie faktori, labākas diagnostikas un terapijas iespējas un populācijas mirstības samazināšanās [1]. Ir zināms, ka otrā tipa cukura diabēts ir nozīmīgs kardiovaskulārā riska faktors, kā arī cukura diabēta un kardiovaskulārās slimības kombinācija ievērojami paaugstina nāves risku nākotnē [2]. Turklāt galvenais nāves iemesls pacientiem ar otrā tipa cukura diabētu ir tieši kardiovaskulārās slimības, kas veido pat vairāk nekā trešdaļu no šo pacientu nāves cēloņiem [3]. Pirms otrā tipa cukura diabēta diagnosticēšanas šiem pacientiem raksturīgs t.s. prediabēta stāvoklis ar samazinātu insulīna jutību audos jeb insulīna rezistenci, kā arī kompensējošu hiperinsulinēmiju un paaugstinātu glikēmiju pēc ēšanas. Būtībā prediabēts ir glikozes metabolisma traucējumu pārejas stāvoklis no normoglikēmijas uz cukura diabētu. Prediabētam raksturīgie glikozes rādītāji asinīs parādīti 1. tabulā.

1. tabula | Prediabēta diagnostiskie kritēriji [5]

Glikoze tukšā dūšā	Glikoze divas stundas pēc ēšanas	HbA _{1c}
5,6–6,9 mmol/L – palielināts glikozes līmenis tukšā dūšā	7,6–11,0 mmol/L – glikozes tolerances traucējumi	5,7–6,4%

1. attēls | Cukura diabēta attīstība [4]



sāk veidoties jau šajā stadijā. Kardiovaskulārās slimības attīstība pacientiem ar insulīna rezistenci tiek skaidrota ar palielinātā daudzumā esošo brīvo taukskābju un citokīnu radīto endotēlija disfunkciju, iekaisumu, asinsvadu sienas remodelāciju, makrofāgu disfunkciju un dislipidēmiju, kas visi kopā sekmē aterosklerotisko plātnīšu jeb pangu veidošanos [4]. Prediabēta negatīvo ietekmi uz aterosklerozes progresiju klīniskajā praksē var novērot pacientiem ar koronāru sirds slimību (KSS), kuri, lai gan saņem adekvātu lipīdu līmeni pazeminošo statīnu terapiju, vairākkārt tiek stacionēti atkārtotu perkutāno koronāro intervenciju (PKI) veikšanai aterosklerotisko bojājumu progresijas dēļ. Tāpēc prediabēta pacientiem ir ļoti svarīgi spēt laikus diagnosticēt ne tikai glikozes metabolisma traucējumus, bet arī makrovaskulāro bojājumu attīstību, lai varētu izvairīties no kardiovaskulārām slimībām. Kā zināms, pacientiem ar KSS prognozi ietekmē ne tik daudz pangu esamība *per se*, kā pangas stabilitāte un ruptūras risks. Diemžēl koronārā angiogrāfijā šajā ziņā nav tik sensitīva metode, tādēļ pasaulē šim mērķim izmanto, piemēram, intravaskulārās ultraskaņas (IVUS), optiskās koherences tomogrāfijas (OCT) izmeklējumus. Papildus tam tiek pētīti arī jauni aterosklerozes marķieri, kuri varētu palīdzēt neinvazīvi novērtēt aterosklerozes progresiju un pangu stabilitāti. Kā piemēru varētu minēt mikroRNS, kuru potenciālais izmantojums dažādu slimību, tostarp aterosklerozes, diagnostikā un terapijā pasaulē šobrīd tiek aktīvi pētīts.

Invazīvas metodes precīzai aterosklerozes novērtēšanai

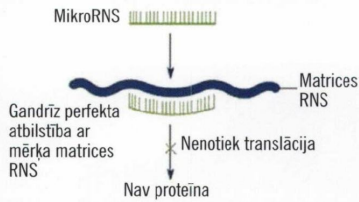
Intravaskulārā ultraskaņa (IVUS) ir invazīva izmeklēšanas metode, kuras laikā caur sirds vainagartēriju tiek ievilkts katetrs ar ultraskaņas zondi. Tādā veidā iegūst detalizētu koronārā asinsvada attēlu, kurā iespējams

analizēt asinsvada lūmenu, sienas uzbūvi un aterosklerotisko pangu (skat. 2. attēlu). Veicot iegūtā IVUS ieraksta apstrādi ar iMAP programmatūru, iespējams klasificēt pangas sastāvu, nosakot fibrozos, nekrotiskos, kalciju un lipīdus saturošos audus (skat. 3. attēlu). Traucētas insulīna jutības ietekme uz aterosklerozes progresiju KSS pacientiem ir pierādīta dažādos pētījumos, kuros aterosklerotiskā panga ir analizēta ar IVUS metodi. Glikozes tolerances traucējumu apstākļos pacientu artērijās nereti redz nestabilas pangas ar plānām fibrozām kapsulām, augstu lipīdu un samazinātu fibrozo audu daudzumu. Turklāt šī metode ir izmantojama, lai analizētu terapijas efektivitāti un ietekmi uz pangas īpašībām, kā arī novērtētu stenta novietojumu asinsvadā un tā funkciju pēc noteikta apsekošanas perioda. Pēdējos gados kā papildu koronāro asinsvadu izmeklēšanas metode tiek izmantota arī optiskās koherences tomogrāfija, kas spēj raksturot aterosklerotisko pangu ar apmēram 10 mikrometru izšķirtspēju. Infrasarkanā staru spektroskopija, savukārt, var noteikt pangas lipīdu kvantitatīvo sastāvu.

MikroRNS – jauns diagnostikas un terapeitiskās efektivitātes marķieris

MikroRNS ir mazas, vidēji 22 nukleotīdus garas nekodējošas RNS molekulas. To funkcija ir gēnu ekspresijas regulācija, saistoties ar olbaltumvielu kodējošo matricas RNS (skat. 4. attēlu). MikroRNS saistība ar matricas RNS nomāc olbaltumvielu produkciju vai arī veicina matricas RNS degradāciju. Tā kā mikroRNS satur tikai 22 nukleotīdus, viens mikroRNS var būt komplementārs un saistīties pat ar 100 dažādiem matricas RNS. Tāpēc tas var piedalīties atšķirīgu gēnu regulācijā un var būt iesaistīts dažādos bioloģiskajos procesos. Papildus mikroRNS nozīmei normālā gēnu regulācijā to ietekme ir pierā-

4. attēls | MikroRNS darbības mehānisms

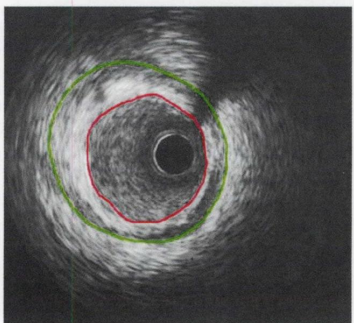


dīta arī dažādu slimību patogenēzē. Pašlaik notiek mikroRNS pētījumi onkoloģijas, kardioloģijas, neiroloģijas un citās specialitātēs, lai noskaidrotu to lomu kā iespējamam slimību diagnostiskajiem un prognostiskajiem biomarķieriem [6]. Atsevišķu mikroRNS ekspresijas līmenis korelē ar koronāro artēriju aterosklerotisko pangu sastāvu un īpašībām. Ir pierādīts, ka noteiktu mikroRNS ekspresijai ir saistība ar aterosklerotisko pangu nestabilitāti un ruptūras risku [7–9]. Pētījumi ir pierādījuši, ka mikroRNS-126 [8, 9], mikroRNS-145 [7, 9], mikroRNS-155 [9] līmenis asinīs korelē ar nestabilu aterosklerotisko pangu attīstību un vainagartēriju jeb koronāro artēriju slimības progresiju.

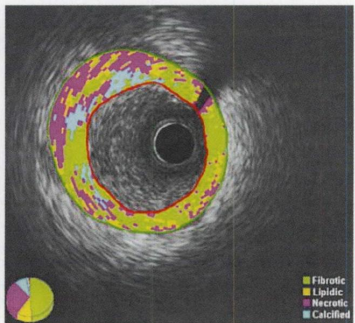
MikroRNS-126 galvenokārt tiek izdalīts endotēlijā šūnās, kur veicina to proliferāciju un kavē aterosklerozes veidošanos. Tas modulē dažādu signālmolekulu ekspresiju uz endotēlija šūnu virsmas, tādējādi ietekmējot leikocītu migrāciju aterosklerotiskajos bojājumos. Eksperimentālos pētījumos iedarbojoties uz artēriju ar mikroRNS-126, tam ir pierādītās pangu stabilizējošas īpašības – pieaug *intima* gludo miocītu daudzums, palielinās kolagēna saturs un samazinās apoptotisko šūnu skaits [10]. MikroRNS-126 ekspresijas līmenis ir nozīmīgi samazināts pacientiem ar koronāru sirds slimību un insulīna rezistenci. Pētījumos ir pierādīts, ka mikroRNS-126 var izmantot kā prediabēta skrīninga biomarķieri. Turklāt tas izmantojams arī terapeitiskās efektivitātes izvērtēšanai – ir pierādīta mikroRNS-126 korelācija ar diētas un fizisko aktivitāšu ietekmi prediabēta ārstēšanā [11].

MikroRNS-145 pārsvarā izdala asinsvadu gludās muskulatūras šūnās. Tas palielina kolagēna saturu pangā, fibrozās kapsulas biežumu un pangas stabilitāti. Samazina pangas izmēru un nekrotiskās serdes lielumu, nomāc aterosklerozes attīstību, un tam ir nozīme gludās muskulatūras šūnu diferenciacijā. Pētījumos ir pierādīts, ka mikroRNS-145 trūkuma gadījumā gludās muskulatūras šūnas maina fenotipu – miocīti ar kontraktīlām īpašībām pārtop par miocītiem ar izteiktām migrācijas un proliferatorām

2. attēls | IVUS izmeklējumā iegūtais attēls



3. attēls | IVUS izmeklējumā attēla analīze ar iMAP metodi



spējām [10]. Šim mikroRNS pierādīta loma arī komunikācijā starp endotēliju un asinsvadu gludajiem miocītiem. Asinsvados lamināras plūsmas apstākļos endotēlija šūnās tiek producēts mikroRNS-145, kurš iedarbojas uz asinsvada gludās muskulatūras šūnām un kavē miocītu diferencēšanos aterosģenā fenotipā [10]. Eksperimentālos pētījumos iedarbojoties ar mikroRNS-145 uz asinsvadu gludajiem miocītiem, nozīmīgi samazinājās pangu izmērs aortā un brahiocefālajās artērijās. Pieaug pangas stabilitāte, jo palielinās fibrozās kapsulas biezums un pangas kolagēna saturs, kā arī samazinās nekrotiskās serdes lielums [12].

MikroRNS-155 izdala monocīti, makrofāgi un aktivēti T limfocīti. Pangu attīstību veicina palielināta mikroRNS-155 izdala makrofāgos, kā rezultātā pastiprinās iekaisuma reakcijas, samazinās pangas stabilitāte, un tiek veicināta aterosklerozes attīstība. Eksperimentālos modeļos mikroRNS-155 no māksana efektīvi samazina ar lipīdiem bagātu makrofāgu akumulāciju aterosklerotiskajos bojājumos un kavē pangu formāciju aortā. Nozīmīgi palielināta mikroRNS-155 ekspresija monocītos, salīdzinot ar kontroles grupu, ir pierādīta pacientiem ar KSS. Tam ir nozīme arī pangas nekrotiskās serdes veidošanā, jo specifisku stimulu ietekmē mikroRNS-155 spēj veicināt makrofāgu apoptozi [10].

Aterosklerotiskās pangas saistība ar mikroRNS ekspresiju

Lai gan iepriekš aprakstīta intravaskulārā ultraskaņa spēj labi analizēt aterosklerotiskās pangas uzbūvi, ne visiem pacientiem ar KSS šis izmeklējums tiek veikts. Eiropas Kardioloģu biedrības vadlīnijās IVUS izmeklējums ir ieteikta kā palīgmēģe izmantošanai sarežģītākos KSS gadījumos. Latvijas Kardioloģijas centrā IVUS izmanto tad, kad ir svarīgi novērtēt pangas sašaurinājumu vai uzbūvi, ko ar koronāro angiogrāfiju nav viegli izdarīt. Atšķirīga situācija ir ar daudzsoļošajiem mikroRNS marķieriem. Pasaulē notiek aktīva pētniecība, tomēr plašāku to izmantojumu līmiņē samērā iespējams mikroRNS noteikšanas izmaksas. Pašlaik Latvijā, lai noteiktu atsevišķu mikroRNS ekspresiju KSS pacientiem, būtu nepieciešams vairākos desmitos tūkstošu eiro mērāms finansējums. Tomēr Latvijas Kardioloģijas centrs nodarbojas ne tikai ar ārstniecību, bet arī ar pētniecību. Tāpēc vienā no Latvijas Kardioloģijas centrā noritošajiem pētījumiem tiek noteikta mikroRNS ekspresija un tās ietekme uz aterosklerotiskās pangas audiem pacientiem ar

prediabētu. Lai to paveiktu, izmanto IVUS izmeklējumu pangas sastāva analīzei. Pētījumā tiek meklēta mikroRNS ekspresijas korelācija ar aterosklerotiskās pangas uzbūvi, tādējādi izvērtējot šo marķieru potenciālu nākotnē kļūt par nestabilu pangu un aterosklerozes progresijas biomarķieriem. Turpmāk aprakstītie pētījuma pirmie rezultāti prezentēti ar *European Society of Cardiology* kongresā Barselonā 2017. gada augustā.

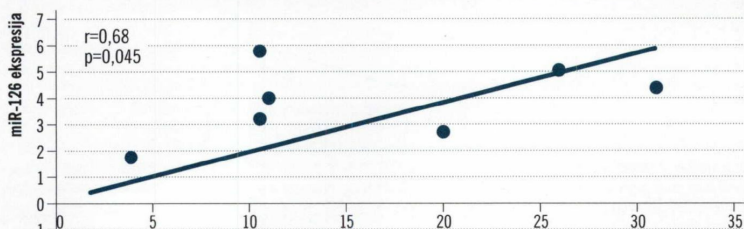
Pētījumā iesaistīti prediabēta pacienti ar stabilu KSS, kuri stacionēti stenta implantācijai koronārajās artērijās. Pacienti iekļauti pēc informētas piekrišanas saņemšanas, atbilstot šādiem kritērijiem: glikētais hemoglobīns prediabētam raksturīgajās robežās (HbA_{1c} 5,7–6,4), ķermeņa masas indekss > 30 kg/m², vecums no 18 līdz 75 gadiem, nav cukura diabēta diagnozes un terapijā nelieto glikozes līmeni pazeminošus medikamentus. Pirms PKI no pacienta paņemti asins paraugi, no kuriem Latvijas Onkoloģijas institūta laboratorijā izdalīta plazma. Iegūta plazma tiek sasaldēta, lai vēlāk no tās izdalītu un ar reālā laika polimerāzes ķēdes reakciju noteiktu mikroRNS ekspresiju. Papildus asins bioķīmiskajās analizēs nosaka lipīdu, tukšas dūšas glikozes un C peptīda rādītājus. PKI laikā pēc stenta ievietošanas veic intravaskulārās ultraskaņas izmeklējumu. Tā ierakstu saglabā vēlākai pangas sastāva analīzei ar iMAP metodi. Izmantojot iMAP programmatūru, noteikts fibrozo, nekrotisko, lipīdu un kalciju saturošo audu daudzums pangā. Tā kā par pangas nestabilitāti liecina palielināts lipīdu un nekrotisko audu daudzums, tiek aprēķināta un tālāk analizēta arī pangas nekrolipidisko audu summa. Iegūto datu statistiskajā apstrādē meklētas korelācijas starp mikroRNS ekspresijas līmeni un pangas audu sastāvu.

Pētījuma mērķis ir noteikt, vai mikroRNS-126, mikroRNS-145 un mikroRNS-155 varētu izmantot kā marķieri nestabilu pangu ar augstu lipīdu un nekrotisko audu un

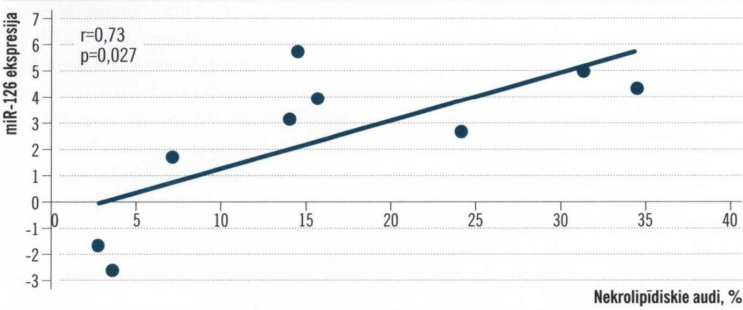
mazu fibrozo audu daudzumu diagnostikai pacientiem ar prediabētu. Datu analīze veikta pirmajiem 20 iesaistītajiem pacientiem. Vispirms pārbaudīta dažādu pacienta faktoru saistību ar visu trīs mikroRNS ekspresiju un pangas audu sastāvu. Pacientu vecums, dzimums, svars, ķermeņa masas indekss, smēķēšanas statuss un lipīdu profils neuzrādīja nozīmīgas korelācijas ar mikroRNS ekspresiju vai pangas audu sastāvu. Analizējot saistību ar laboratoriskajiem rādītājiem, viena faktora loģiskās regresijas analizē mikroRNS-126 un mikroRNS-155 pozitīvi korelēja ar tukšas dūšas glikozes līmeni (attiecīgi $r = 0,66$; $p = 0,039$ un $r = 0,86$; $p = 0,002$) un mikroRNS-145 negatīvi korelēja ar HbA_{1c} ($r = -0,81$; $p = 0,004$). Meklējot korelācijas starp atsevišķu mikroRNS ekspresijas līmeni un pangas audu komponentu daudzumu, iegūta nekrotisko audu nozīmīga korelācija ar mikroRNS-126 ($r = 0,68$; $p = 0,045$) (skat. 5.–9. attēlu). Papildus tam pangas fibrozo audu un lipīdu daudzums korelēja ar mikroRNS-155 (attiecīgi $r = -0,70$; $p = 0,037$ un $r = 0,77$; $p = 0,015$). Pangas nekrolipidisko audu daudzums statistiski nozīmīgi saistījās ar mikroRNS-126 ($r = 0,73$; $p = 0,027$), mikroRNS-155 ($r = 0,8$; $p = 0,009$), tukšas dūšas glikozes ($r = 0,66$; $p = 0,05$) un C peptīda ($r = 0,90$; $p = 0,04$) līmeņiem. Vairāku faktoru loģiskās regresijas analizē, iekļaujot tajā rādītājus, kuriem P vērtība bija mazāka par 0,10, statistiski nozīmīga korelācija saglabājās vien starp mikroRNS-155 ekspresijas līmeni un pangas nekrolipidisko ($p = 0,026$), lipīdu ($p = 0,029$) un fibrozo ($p = 0,037$) audu daudzumu.

No pašlaik iegūtajiem rezultātiem iespējams secināt, ka pacientiem ar prediabētu mikroRNS-155 ekspresija bija vienīgais faktors, kas korelēja ar nestabilai pangai raksturīgajiem parametriem. Turklāt pētījuma rezultāti apstiprina, ka pastāv korelācija starp atsevišķu mikroRNS ekspresijas līmeni un

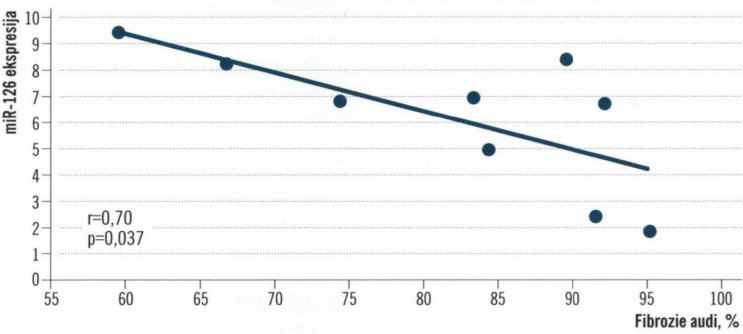
5. attēls | Pangas nekrotisko audu korelācija ar mikroRNS-126 ekspresiju



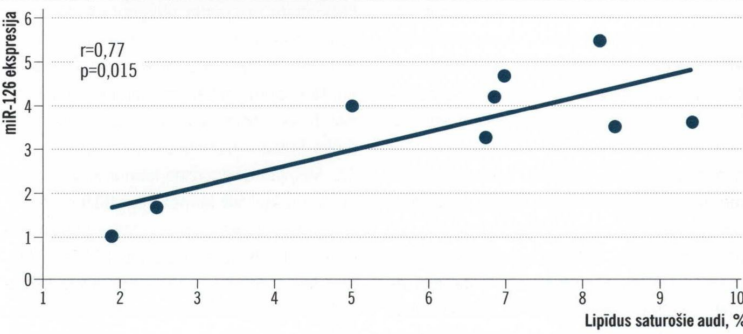
6. attēls | Pangas nekrolipidisko audu korelācija ar mikroRNS-126 ekspresiju



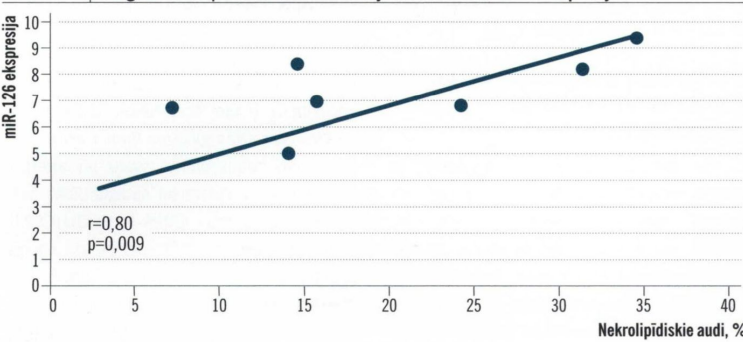
7. attēls | Pangas fibrozo audu korelācija ar mikroRNS-155 ekspresiju



8. attēls | Pangas lipīdu saturošo audu korelācija ar mikroRNS-155 ekspresiju



9. attēls | Pangas nekrolipidisko audu korelācija ar mikroRNS-155 ekspresiju



pangas uzbūvi. Interesanti, ka pacientu lipīdu profils nebija saistīts ar pangas sastāvu, kamēr mikroRNS ekspresija ar to statistiski nozīmīgi korelēja. Šie dati uzsvēr tālāku mikroRNS izpēti nozīmi, un iespējams, ka nākotnē, lai diferencētu nestabilas pangas pacientiem ar KSS, pietiks tikai ar mikroRNS profila analīzi. Tāpat šajā pētījumā novērota arī glikozes tolerances traucējumu saistība ar palielinātu pangas nestabilitāti. Gan augstāks glikozes, gan C peptīda līmenis statistiski nozīmīgi saistījās ar palielinātu nekrolipidisko audu daudzumu, uzsvērt agrīnas prediabēta diagnostikas un terapijas nozīmi. Tomēr jāatzīmē, ka klīniskajā praksē nepietiekami novērtē insulīna jutības pārmaiņas un glikozes tolerances traucējumus.

Lai gan pašlaik oficiāli nav reģistrēti neviens medikaments pacientu ar prediabētu ārstēšanai, Amerikas Diabēta asociācija savās 2016. gada cukura diabēta ārstēšanas vadlīnijās vienlaikus ar pareizu uzturu un fizisko aktivitāšu rekomendācijām iesaka **metformīna terapijas apsēršanu prediabēta pacientiem** ar augstu cukura diabēta attīstības risku, t.i., pacientiem ar ķermeņa masas indeksu virs 35 kg/m², vecākiem par 60 gadiem vai sievietēm ar gestācijas diabētu anamnēzē [5]. Metformīns ir salīdzinoši lēts un drošs glikozes līmeni pazeminošs medikaments, kuram ir pierādīta akūtu kardiovaskulāro notikumu un nāves riska samazināšana pacientiem ar cukura diabētu [13]. Lai gan *Diabetes Prevention Program* 2002. gadā publicētajā pētījumā pacientiem bez cukura diabēta, bet ar paaugstinātiem glikozes līmeņiem pēc ēšanas un tukšā dūšā pierādīts, ka risks saslimt ar cukura diabētu nākotnē visvairāk samazinās, ievērojot dzīvesveida modifikāciju programmu, šajā pētījumā pierādīts arī ieguvums no metformīna terapijas. Pētījuma pacienti bija iedalīti grupās, kur viena grupa terapijā saņēma placebo, otra – metformīnu 850 mg divas reizes dienā, bet trešā grupa bija iekļauta dzīvesveida modifikāciju grupā ar mērķi zaudēt vismaz septiņus procentus svara un veikt vismaz 150 minūtes fiziskās aktivitātes nedēļā. Pēc vidējā 2,8 gadu apsekošanas perioda dzīvesveida modifikāciju grupā cukura diabēta incidence samazinājās par 58%, bet metformīna grupā par 31%, salīdzinot ar placebo [14]. Lai gan dzīvesveida modifikācija statistiski nozīmīgi ir efektīvāka par metformīnu, ne visi pacienti spēj to realizēt, tāpēc metformīna terapiju ir vērts apsvērt tieši šiem pacientiem. Papildus glikozes līmeņa asinīs pazeminošajam efektam eksperimentālos pētījumos ir pierādīts,

ka metformīns nozīmīgi palēnina aterosklerozes progresiju pat normāla glikozes metabolisma apstākļos [15] un tas samazina miokarda infarkta radītā bojājuma izmēru un tālāko remodelāciju [16]. Par spīti daudzsoļošajiem rezultātiem pētījumos ar dzīvniekiem, tikai nedaudzos pētījumos ir izvērtēts metformīna efekts aterosklerozes attīstības apturēšanā pacientiem ar prediabētu. Nēliekos pētījumos metformīna lietotājiem ir novēroti ne tikai samazināti glikēmijas rādītāji un lipīdu profila uzlabojums, bet arī miegarteriju *intima-media* biezuma samazināšana [17–19]. Līdzīgi rezultāti bija arī 2017. gadā publicētajā nejausīnātajā kontrolētajā REMOVAL pētījumā, kurā metformīna efektu izvērtēja pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu. Tajā iesaistīti 428 pacienti, no kuriem 219 terapijā saņēma metformīnu, bet 209 placebo. Pēc trīs gadu apsekošanas perioda pacientiem, kas saņēma metformīnu, novēroja statistiski nozīmīgu maksimālā miegarteriju *intima-media* biezuma samazinājumu, salīdzinot ar placebo ($P = 0,0093$) [39]

Ja ar medikamentiem vien ir par maz

Plaši pētījumi par piemērotāko revaskularizācijas metodi KSS pacientiem ar prediabētu pasaulē nav veikti. Tomēr, tāpat kā pacientiem ar cukura diabētu, prediabēta gadījumā ir raksturīgi glikozes metabolisma traucējumi, kuri maina normālo atbildes reakciju uz asinsvada sienas mikrotraumu, kāda rodas pēc perkutānas koronāras intervences vai koronāro artēriju šuntēšanas. Šī iemesla dēļ šiem pacientiem ir lielāks restenožu un stenta trombožu risks nekā pacientiem ar normālu glikozes regulāciju [20]. Endotēlija disfunkcija, pastiprinātā trombocītu migrācija stimulē trombu veidošanos. Hiperglikēmijas radītā pastiprinātā augšanas faktoru izdale endotēlija veicina gludo muskuļu proliferāciju un restenozes veidošanos [21]. Lai gan pacientiem ar KSS terapija ir uzlabojusies, kardiovaskulāro notikumu daudzums cukura diabēta pacientu grupā joprojām saglabājas augsts. Šī iemesla dēļ optimāla medikamentozā terapija un piemērotākās miokarda revaskularizācijas metodes izvēle ir ļoti nozīmīga pacientiem ar glikozes tolerances traucējumiem.

Revaskularizācija vai optimālā medikamentozā terapija

Pacienti ar cukura diabētu un KSS ir augsta kardiovaskulāro notikumu riska grupā, neatkarīgi no simptomu esamības. Tādēļ ir svarīgi novērtēt revaskularizācijas nepiecie-

šamību šiem pacientiem. BARI-2D pētījumā izvērtēja, vai revaskularizācija ar vainagarteriju jeb koronāro artēriju šuntēšanu (KAŠ) vai PKI pacientiem ar cukura diabētu samazina ilgtermiņa kardiovaskulāro notikumu un nāves risku, salīdzinot ar optimālu medikamentozo terapiju. Tajā analizēja klīnisko notikumu biežumu pacientiem ar cukura diabētu un stabilu KSS, iedalot tos revaskularizācijas (PKI vai KAŠ) un medikamentozas terapijas grupās. Lai gan piecu gadu izdzīvošanas un kardiovaskulāro notikumu daudzums abās terapijas grupās statistiski nozīmīgi neatšķīrās, tomēr revaskularizētajiem pacientiem neatkarīgi no revaskularizācijas veida statistiski nozīmīgi samazinājās stenokardijas simptomu sastopamība un simptomu smaguma pastiprināšanās, kā arī atkārtotu revaskularizāciju nepieciešamība [22, 23].

Kādu stentu izmantot

Laikā, kad bija pieejami tikai metāla stenti, PKI izmantojums pacientiem ar cukura diabētu bija limitēts. Pēc šo stentu implantācijas samērā bieži novēroja stentu restenozi, kas paaugstināja komplikāciju un atkārtotu revaskularizāciju risku pacientiem ar cukura diabētu. Tomēr šai problēmai risinājums radās līdz ar zālēm pildīto stentu ienākšanu. Šie stenti izdala medikamentu ar antiproliferatīvām īpašībām, kas aizkavē restenozes attīstību. Vairākos pētījumos, kuros salīdzināti abu stentu veidi pacientiem ar cukura diabētu, ir pierādīts restenožu un atkārtotas revaskularizācijas nepieciešamības biežuma samazinājums ar zālēm pildīto stentu grupā. Piemēram, septiņu nejausīnātu kontrolētu pētījumu metaanalīzē ar zālēm pildīto stentu implantācija pacientiem ar cukura diabētu un akūtu miokarda infarktu uzrādīja nozīmīgi mazāku komplikāciju biežumu, salīdzinot ar metāla stentu pacientu grupu [24]. Arī analizējot klīniskās prakses iznākumus, par pamatu ņemot Zviedrijas pacientu reģistra datus, aprēķināts, ka ar zālēm pildīto stentu implantācija pat uz pusi samazina restenožu risku, salīdzinot ar metāla stentiem [25].

Perkutāna koronāra intervence vai koronāro artēriju šuntēšana

Pēc iepriekš aprakstītā kļūst skaidrs, ka revaskularizācija spēj vairāk uzlabot pacienta stāvokli nekā medikamentozā terapija vien. Turklāt, veicot PKI, priekšroka būtu dodama ar zālēm pildītajiem stentiem. Tomēr ko darīt ar cukura diabēta pacientiem, kam ateroskleroze ir skārusi vairākas sirds artērijas? *Future*

Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM) pētījums ir nejausīnāts kontrolēts pētījums, kurā laika periodā no 2005. līdz 2010. gadam iekļauti 1900 pacienti ar cukura diabētu un vairāku vainagarteriju slimību. Pacienti nejausīnāti iedalīti vainagarteriju šuntēšanas un PKI ar zālēm pildīto stentu terapijas grupās un apsekoti vismaz divus gadus ar vidējo apsekošanas perioda ilgumu 3,8 gadi. Apsekošanas laikā pacienti saņēma optimālu medikamentozo terapiju asinsspiediena, lipīdu un glikozes līmeņa kontrolei. Abās terapijas grupās izvērtēti un salīdzināti mirstības, miokarda infarkta un insulta rādītāji, un to kombinācija definēta kā primārais pētījuma galamērķis. Apkopojot rezultātus, secināts, ka, lai gan tiem pacientiem ar cukura diabētu un smagu KSS, kuriem bija veikta šuntēšana, apsekošanas laikā bija mazāka miokarda infarkta ($P < 0,001$) sastopamība un kopējā mirstība ($P = 0,049$), šie pacienti biežāk nekā ar stentēšanu ārstētie piedzīvoja insultu ($P = 0,03$) [26].

Kā uzlabot kardiovaskulāro prognozi, ja tomēr attīstās cukura diabēts

Augstais kardiovaskulāro notikumu risks pacientiem ar cukura diabētu sekmē to, ka kardiovaskulāro komplikāciju biežums ir viens no rādītājiem pētījumos, kuros izvērtē medikamentus glikozes līmeņa kontrolei asinīs. Tāpēc pacientiem ar cukura diabētu terapijā vēlamās izvēlēties tādas medikamentus, kas, ja ne samazina kardiovaskulāro notikumu risku, tad vismaz nepasliktina to.

Samērā nesen publicētajā EMPA-REG OUTCOME pētījumā pierādīta SGLT2 receptoru antagonista empagliflozīna spēja samazināt primārā kombinētā kardiovaskulāro notikumu galamērķa incidenci un kopējo mirstību, pievienojot to standarta medikamentozajai terapijai. Empagliflozīns ir nātrija glikozes kotransportiera-2 (SGLT2) selektīvs inhibitors, kas samazina glikozes reabsorbciju nierēs, tādējādi palielinot glikozes izdali caur urīnu. Šis medikaments ir apstiprināts terapijai pacientiem ar otrā tipa cukura diabētu. Tas ne tikai samazina glikozes līmeni asinīs, bet arī glikēto hemoglobīnu, svaru un arteriālo asinsspiedienu, neizraisot sirdsdarbības frekvences pieaugumu. EMPA-REG OUTCOME pētījumā iesaistīja 7020 pacientus, kuriem papildus jau iepriekš saņemtajai optimālajai glikozes līmeni pazeminošajai terapijai pievienots vai nu empagliflozīns 10 mg vai 25 mg

devā, vai placebo. Pēc vidējā 3,1 gada novērošanas laika izvērtēja kardiovaskulāro mirstību, nefatālu miokarda infarktu un insultu biežumu, kā arī kombinēto šo notikumu incidenti, kas bija noteikts kā primārais galamērķis. Apkopojot rezultātus, primārais kombinētais notikums empagliflozina grupā bija 10,5% pacientu, bet placebo grupā 12,1% (empagliflozina grupai HR 0,86: 95% CI 0,74–0,99; $p = 0,04$ empagliflozina pārākumam). Neatrada nozīmīgas atšķirības miokarda infarkta vai insulta rādītājos, bet empagliflozina grupā ievērojami retāka bija kardiovaskulārā mirstība (3,7% empagliflozina un 5,9% placebo grupā ar 38% relatīvā riska samazinājumu), hospitalizācija sirds mazspējas dēļ (2,7% empagliflozina un 4,1% placebo grupā ar 35% relatīvā riska samazinājumu) un kopējā mirstība (5,7% empagliflozina un 8,3% placebo grupā ar 32% relatīvā riska samazinājumu). Vienīgā nozīmīgi biežākā komplikācija empagliflozīnu saņemošajiem pacientiem bija paaugstināts ģenitālo infekciju risks [27]. Arī cits SGLT2 inhibitoru kanagliflozīns CANVAS pētījumā uzlaboja pacientu kopējo kardiovaskulāro prognozi [30]. Svarīgi ir atzīmēt, ka SGLT-2 inhibitoru lietošana ir saistīta ar mazāku komplikāciju risku arī ārpus nejausīnātu kontrolētu pētījumu rāmjiem.

CVD-REAL pētījumā izmantoja ASV, Lielbritānijas un Skandināvijas valstu reģistra datus un konstatēja, ka kanagliflozina, dagliflozīna un empagliflozīna lietotājiem, salīdzinot ar citu grupu glikozes pazeminošo medikamentu lietotājiem, ir mazāks risks hospitalizācijai sirds mazspējas dēļ un mazāks nāves risks [31]. Līdzīgi kā EMPA-REG OUTCOME pētījumā, arī GLP-1 analogam liraglutīdam ir pierādīta spēja samazināt kardiovaskulāro mirstību. Salīdzinot ar placebo, vidēji 3,8 gadu apsekošanas laikā liraglutīda terapijas grupas pacienti retāk piedzīvoja kardiovaskulāru nāvi un bija zemāka kopējā mirstība. Tomēr nefatāla miokarda infarkta, insulta un hospitalizācijas sirds mazspējas dēļ biežums bija statistiski nenozīmīgi zemāks nekā placebo grupā [28]. Kardiovaskulāro prognozi uzlaboja arī cits GLP-1 analogs semaglutīds SUSTAIN-6 pētījumā [29], savukārt neitrāls attiecībā uz kardiovaskulārajiem notikumiem bija GLP-1 analogs eksenatīds EXSCAL pētījumā [32] un sitagliptīns TECOS pētījumā [33]. Sitagliptīna neitralitāte attiecībā uz kardiovaskulāro prognozi ir ieguvums DDP-4 medikamentu grupai, ņemot vērā to, ka šīs pašas grupas cita pārstāvja saksagliptīna lietošana SAVOR-TIMI pētījumā saistījās ar biežākiem hospitalizācijas gadījumiem sirds

mazspējas dēļ [34]. Turklāt sitagliptīna terapijai eksperimentālos pētījumos ir konstatētas pāgu stabilizējošas īpašības un spēja palēnināt aterosklerozes progresiju [35-38].

Noslēgumā ir vērts pieminēt, ka pastiprināta uzmanība glikozes metabolisma traucējumu diagnostikai un ārstēšanai ir jāpievērš jau tad, kad pacientiem ir prediabēts. Lai gan iepriekš aprakstītā intravaskulārās ultraskaņas metode un mikroRNS ekspresijas noteikšana, lai izvērtētu aterosklerotisko bojājumu smagumu pacientiem ar prediabētu, šķiet daudzsolīga, šīs metodes, visticamāk, tik drīz netiks ieviestas klīniskajā praksē. Tādēļ pagaidām ieteicama glikozes un glikētā hemoglobīna līmeņa kontrole, lai laikus atklātu pacientus ar insulīna rezistenci. Tāpat ir vērts apsvērt, vai pacientam ar prediabētu un augstu cukura diabēta risku nebūtu lietderīgi terapijā pievienot metformīnu. Cukura diabēta attīstības gadījumā optimālā vainagartēriju revaskularizācijas metode katram pacientam ir jāpieņem individuāli, ņemot vērā aterosklerozes radīto bojājumu smagumu, lokalizāciju, pacienta klīnisko stāvokli, kā arī pacienta viedokli. Turklāt šiem pacientiem ir nozīmīgi izvēlēties tādu glikozes līmeni pazeminošo terapiju, kas spētu uzlabot viņu kardiovaskulāro notikumu prognozi.

Literatūra

- Geiss LS, Wang J, Cheng YJ et al. Prevalence and incidence trends for diagnosed diabetes among adults aged 20 to 79 years, United States, 1980-2012. *JAMA* 2014; 312:1218-1226.
- Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015;314:52-60.
- Tierney EF, Geiss LS, Engelgau MM et al. Population-based estimates of mortality associated with diabetes: use of a death certificate check box in North Dakota. *Am J Public Health* 2001; 91(1): 84-92.
- ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD. *Eur Heart J* 2013;34,3035-3087.
- American Diabetes Association (ADA) 2016 Guidelines. *Diabetes Care*. 2016;39(suppl 1):S1-S106.
- <http://www.exiqon.com/what-are-microRNAs>
- Cipollone F, Felicioni L, Sarzani R et al. A Unique MicroRNA Signature Associated With Plaque Instability in Humans. *Stroke*. 2011;42:2556-2563.
- Ren J, Zhang J, Xu N et al. Signature of Circulating MicroRNAs as Potential Biomarkers in Vulnerable Coronary Artery Disease. *PLoS ONE*. 2013; 8(12): e80738.
- Leistner DM, Boeckel J, Reis S et al. Transcoronary gradients of vascular miRNAs and coronary atherosclerotic plaque characteristics. *Eur Heart J* 2016. DOI:<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw047>
- Andreou I, Sun X, Stone PH et al. miRNAs in atherosclerotic plaque initiation, progression, and rupture. *Trends in Molecular Medicine*. 2015;21:307-318.
- Liu Y, Gao G, Yang C et al. The Role of Circulating MicroRNA-126 (miR-126): A Novel Biomarker for Screening Prediabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2014;15:10567-10577.
- Lovren F, Pan Y, Qian A et al. MicroRNA-145 targeted therapy reduces atherosclerosis. *Circulation*. 2012;126:S81-S90.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-1589.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
- Forouzanfar J, Salazar G, Patrushev N et al. Metformin beyond diabetes: pleiotropic benefits of metformin in attenuation of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001202
- El Messaoudi S, Rongen GA, de Boer RA, Rijsen NP. The cardioprotective effects of metformin. *Curr Opin Lipidol*. 2011;22:445-453.
- Meaney E, Vela A, Samaniego V. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitrooxidation in metabolic syndrome: the metfisto study. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(8):895-903.
- Carlsen SM, Rossvoll O, Bjerre KS et al. Metformin improves blood lipid pattern in nondiabetic patients with coronary heart disease. *J Intern Med*. 1996;239:227-33.
- Glueck CJ, Fontaine RN, Wang P et al. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. *Metabolism*. 2001;50(7):856-61.
- Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Cardiol Clin*. 2014 Aug; 32(3): 439-455.
- Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting stenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(3):528-35.
- Dagnais GR, Lu J, Faxon DP et al. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation*. 2011; 123(14):1492-500.
- Frye RL, August P, Brooks MM et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 360:2503-15.
- Iijima R, Byrne RA, Dibra A et al. Drug-eluting stents versus bare-metal stents in diabetic patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: a pooled analysis of individual patient data from seven randomized trials. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62(4):354-64.
- Stenstrand U, James SK, Lindbäck J et al. Safety and efficacy of drug-eluting vs. bare metal stents in patients with diabetes mellitus: long-term follow-up in the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J*. 2010; 31(2):177-86.
- Farkouh ME, Domanski M, Lynn A. Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367:2375-2384
- Zimman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.
- Marso SP, Bain SC, Consoi A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657.
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study. *Circulation*. 2017;CIRCULATIONAHA.117.029190.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:1228-1239.
- Green JB, Bethel A, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373:232-242.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-1326.
- Burgmaier M, Liberman A, Vasic D et al. Sitagliptin Reduces Plaque Macrophage Content and Stabilizes Atherosclerotic Lesions in ApoE-Deficient Mice. *Circulation*. 2011;124:A9436.
- Zeng Y, Li C, Guan M et al. The DPP-4 inhibitor sitagliptin attenuates the progress of atherosclerosis in apolipoprotein-E-knockout mice via AMPK- and MAPK-dependent mechanisms. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:32.
- Vittone F, Liberman A, Vasic D et al. Sitagliptin reduces plaque macrophage content and stabilises atherosclerotic lesions in ApoE (-/-) mice. *Diabetologia*. 2012;55:2267-2275.
- Kurokawa H, Sugiyama S, Sagamura K et al. Dipeptidyl-Peptidase-4 Inhibitor, Dose-Fluoro-Sitagliptin, Prevented the Progression of Established Atherosclerotic Plaques in ApoE Deficient Mice - Possible Involvement of AMP-Activated Protein Kinase Pathway. *Circulation*. 2014;130:A13760.
- Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double blind randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. [dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30194-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30194-8).