

CUKURA DIABĒTS – komandā ārstējama slimība

Vai 2. tipa cukura diabēts ir tikai endokrinologa darba lauciņš? Nē, cukura diabēta gadījumā viens nav cīnītājs – šī slimība ambulatori jāārstē komandai, ko veido endokrinologs, kardiologs, nefrologs, podologs, oftalmologs, ģimenes ārsts, medmāsa, farmaceits un citi speciālisti.

Šajā rakstā galvenokārt pievērsīsimies tieši kardiovaskulārajām slimībām kā galvenajam cukura diabēta (CD) pacientu nāves cēlonim. Ne velti mūsdienās ārsti un zinātnieki lieto jēdzienu kardiometaboliska slimība. [Kā varam palīdzēt šiem pacientiem, lai novērstu kardiovaskulārus notikumus?](#)

KARDIOMETABOLISKA SLIMĪBA

CD skar to cilvēku skaitu (no 20 līdz 79 gadu vecumam) pasaulē tiek lēsts ap 425 miljoniem, bet līdz 2040. gadam gaidāma to skaita palielināšanās līdz 642 miljoniem. Latvijā dzīvo aptuveni 100 000 CD pacientu, tātad apmēram 5% no visiem iedzīvotājiem.

Pēc Starptautiskās diabēta federācijas datiem, aptuveni 5 miljoni cilvēku pasaulē ik gadu mirst no šīs slimības. Salīdzinājumam – gan HIV/AIDS, gan tuberkuloze nogalina 1,5 miljonus iedzīvotāju gadā. Ņemot vērā CD milzīgo izplatību, 5 miljoni varētu nešķīst nemaz tik daudz. Taču patiesībā to cilvēku skaits, kuru nāvi veicinājis CD, ir daudz lielāks, jo pārliecinoši biežākais nāves cēlonis diabēta pacientiem ir kardiovaskulāras slimības.

Aptuveni puse no visiem diabēta slimniekiem mirst no sirds un asinsvadu slimībām, un to attīstības risks CD gadījumā ir līdz četrām reizēm augstāks. Galvenā problēma ir nevis paša diabēta esamība, bet gan tā izraisītās komplikācijas, kuru novērša-

na un attīstības kavēšana ir galvenie mērķi šo pacientu ārstēšanā.

CD radītos asinsvadu bojājumus iedala makrovaskulārajos (koronārā sirds slimība, galvas smadzeņu asinsrites traucējumi, perifēro artēriju slimība) un mikrovaskulārajos (retinopātija, nefropātija, neiropātija). Mikrovaskulārās komplikācijas – kā redzes un jušanas traucējumi – ievērojami mazina pacienta dzīves kvalitāti, bet makrovaskulārie – nogalina. Pēc 65 gadu vecuma pat divas trešdaļas diabēta pacientu mirst no sirds un asinsvadu slimībām.

Vistraujāk pieaugošā CD komplikācija ir hroniska sirds mazspēja. Ne velti mūsdienās par CD runā kā par kardiometabolisku slimību, uzsverot ne tikai tā izraisītos glikozes un lipīdu vielmaiņas traucējumus, bet arī ietekmi uz sirds asinsvadiem, kas ir galvenais nāves cēlonis.

KARDIOVASKULĀRĀ DROŠĪBA

2014. gadā publicētajos Vācijas SWEETHEART reģistra datos redzams, ka pacientiem ar akūtu miokarda infarktu 20–30% gadījumu bija iepriekš zināms CD, 16–18% gadījumu tas tika atklāts pirmreizēji, bet 22% pacientu tika diagnosticēts prediabēts. Tātad [kopumā 60–70% miokarda infarkta pacientu tika novēroti glikozes metabolisma traucējumi](#). Šajā reģistrā visiem iekļautajiem pacientiem sijājošās diagnostikas nolūkā tika veikts orālais glikozes tolerances tests. *Schramm et*



Andris Skride,
kardiologs, P. Stradiņa KUS

«Aptuveni puse no visiem diabēta slimniekiem mirst no sirds un asinsvadu slimībām, un to attīstības risks CD gadījumā ir līdz četrām reizēm augstāks.»



Valdis Ģibietis,
internās medicīnas rezidents

«Mūsdienās par CD runā kā par kardiometabolisku slimību, uzsverot ne tikai tā izraisītos glikozes un lipīdu vielmaiņas traucējumus, bet arī ietekmi uz sirds asinsvadiem.»

al. 2008. gada populācijas pētījumā CD novērota tāda pati ietekme uz kardiovaskulāro mirstību kā iepriekš pārciestam miokarda infarktā. Piecu gadu laikā CD slimnieku infarkta biežums ir aptuveni 7% un sasniedz 25% tiem, kuri miokarda infarktu pārcietuši jau iepriekš. Latvijā ar CD slimo apmēram 5% populācijas, kas Eiropas valstu kontekstā Latviju ierindo saraksta vidū. Taču sirds un asinsvadu slimības pie mums ir pārliecinoši biežākais nāves cēlonis un izraisa 56% nāves gadījumu, kas ir viens no augstākajiem rādītājiem Eiropā. Tas liek domāt, ka arī Latvijā, iespējams, dzīvo daudz cilvēku ar nediagnosticētu 2. tipa CD, kuri nesaņem atbilstīgu ārstēšanu, lai novērstu sirds un asinsvadu slimību attīstību un mazinātu mirstību.

[CD ārstēšanā viens no mērķiem ir atbilstīga asins glikozes līmeņa sasniegšana. Bet vai zemāks glikozētā hemoglobīna līmenis nozīmē mazāk nāvējošu miokarda infarkta un insulta gadījumu?](#) Metaanalīzē, kurā apkopoti 28 klīniskie pētījumi ar mērķi salīdzināt intensīvu un konvencionālu glikēmijas kontroli, tika novērots mazāks kardiovaskulāro komplikāciju risks intensīvās terapijas grupā, kā arī zemāks nefatāla miokarda infarkta un kāju amputācijas risks, tomēr kopējā un kardiovaskulārā mirstība abās pacientu grupās nebija statistiski atšķirīga.

Rezultāti liek secināt, ka tikai intensīva glikēmijas kontrole neatrisina kardiovaskulāro komplikāciju un ▶

mirstības problēmu. Šajā ziņā bēdīgi slavens ir tiazolidīndionu grupas antidiabētiskais medikaments rosiglitazons, kas tika izņemts no tirgus saistībā ar palielinātu kardiovaskulāro mirstību. Tādēļ [mūsdienās visiem jaunajiem antidiabētiskajiem preparātiem tiek veikti kardiovaskulārās drošības jeb kardiovaskulāro iznākumu pētījumi \(cardiovascular outcome trials, CVOT\).](#)

DRAUDĪGAIS ASTOTNIEKS UN JAUNIE MEDIKAMENTI

2. tipa CD patofizioloģijā runā par tā saukto «draudīgo astotnieku» (*ominous octet*) – astoņu veidu audiem, kuros noritīšie procesi veicina hiperglikēmiju. Šo astotnieku veido aizkuņģa dziedzerā β šūnas (traucēta insulīna sekrēcija), α šūnas (palielināta glikagona sekrēcija), muskuļaudi (traucēta glikozes uzņemšana), taukaudi (palielināta lipolīze), smadzenes (neirotransmiteru disfunkcija), aknas (palielināta glikozes produkcija), zarnas (samazināts inkretīnu efekts) un nierēs (palielināta glikozes reabsorbicija).

Kardiovaskulāro komplikāciju kontekstā pēdējā laikā ārstu un zinātnieku īpašu uzmanību pievērš tieši pēdējie divi, jo tie ir pamatā divu jaunu antidiabētisko medikamentu grupu darbības mehānismam. Inkretīnu efektu veicina glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) receptoru agonisti. GLP-1 ir zarnu endokrīno L-šūnu izstrādāts hormons (inkretīns), kas, saistoties ar receptoriem aizkuņģa dziedzerā β šūnu virsmā, veicina insulīna sekrēciju. Savukārt glikozes reabsorbiciju nierēs kavē nātrija-glikozes kotransportera-2 (*sodium-glucose co-transporter-2*, SGLT2) inhibitori jeb gliflozīni. Tie bloķē SGLT2 nieru proksimālo kanāliņu šūnas un tādējādi kavē glikozes atpakaļuzsūkšanos nierēs, tāpēc pazeminās asins glikozes līmenis, jo tā izvadās urīnā.

Šo medikamentu potenciāls ir saistīts ar to, ka līdzšinējos kardiovaskulāro iznākumu pētījumos tie uzrāda nozīmīgu riska samazinājumu gan kardiovaskulārajiem notikumiem, gan mirstībai. SGLT2 inhibitoru lielākie pētījumi ir EMPA-REG, CANVAS un DECLARE-TIMI58. Empagliflozīns EMPA-REG pētījumā uzrādīja 14% riska samazinājumu kardiovaskulāriem notikumiem (nāve, nefatāls miokarda infarkts un nefatāls insults, kopā skaitīti) salīdzinājumā ar placebo, tāpat kā kanagliflozīns CANVAS pētījumā. Savukārt kardiovaskulārās nāves risku empagliflozīns mazināja par 38%,

bet kanagliflozīns – par 13%. EMPA-REG tika iekļauti tikai CD pacienti ar iepriekšējiem kardiovaskulāriem notikumiem, bet CANVAS pētījumā tādas bija divas trešdaļas pacientu, kamēr atlikušajai trešdaļai pastāvēja augsta riska faktori. Pētījumu dizaina atšķirības daļēji izskaidro rezultātu atšķirības. Pašlaik turpinās apjomīgākais SGLT2 inhibitoru kardiovaskulāro iznākumu pētījums DECLARE-TIMI58, kas salīdzina dapagliflozīnu ar placebo un kura rezultāti gaidāmi 2019. gadā. Šī pētījuma priekšrocība ir tā, ka tajā iekļauti arī zemāka riska pacienti.

No GLP-1 receptoru agonistiem kardiovaskulāro notikumu un mirstības riska mazinājumu demonstrē liraglutīds un semaglutīds attiecīgi LEADER un SUSTAIN-6 pētījumā. Liraglutīds kardiovaskulāro notikumu risku samazināja par 13% salīdzinājumā ar placebo, bet semaglutīds – par 26%. Liraglutīds kardiovaskulāro mirstību mazināja par 22%, kamēr semaglutīds neuzrādīja statistiski nozīmīgas atšķirības mirstībā. Arī šajos pētījumos vairākums pacientu bija iepriekš pārcietuši kardiovaskulārus notikumus, tāpat tie bija ļoti augsta riska pacienti. [Pētījumi parāda, ka papildus hipoglikēmizējošajam efektam šie medikamenti sniedz labumu sirds un asinsvadu slimību iznākumos. Papildu pozitīvi efekti SGLT2 inhibitoriem un GLP-1 receptoru agonistiem ir mērens svara samazinājums un nieru funkcijas aizsardzība, turklāt tiem ir mazs hipoglikēmijas risks.](#) Blakusparādība SGLT2 inhibitoriem ir biežākas urīnceļu infekcijas. Inkretīnu darbību veicina arī dipeptidil-peptidāzes-4 (DPP-4) inhibitori jeb gliptīni, taču šie medikamenti pētījumos ir parādījuši neitrālu ietekmi uz kardiovaskulārajiem notikumiem un mirstību bez statistiski ticamiem ieguvumiem.

Jāatzīmē, ka arī klasiskais pirmās izvēles orālais antidiabētiskais medikaments metformīns UKPDS (1998) pētījuma analizē tika novērtēts kā, iespējams, kardiovaskulāro mirstību mazinošs salīdzinājumā ar citiem medikamentiem un placebo, īpaši pacientiem ar aptaukošanos. Tādēļ arī 2016. gada Eiropas Kardiologu biedrības kardiovaskulāro slimību prevencijas vadlīnijās metformīns joprojām rekomendēts kā pirmās izvēles medikaments pacientiem ar 2. tipa CD, taču pacientiem ar kardiovaskulāru slimību rekomendē agrīni apsvērt SGLT2 inhibitora pievienošanu (IIa klase, B līmenis). Amerikas Diabēta asociācijas 2017.

gada vadlīnijās ieteikts apsvērt empagliflozīna un liraglutīda pievienošanu terapijā pacientiem ar ilgstošu nepietiekami kontrolētu CD un aterosklerotisku kardiovaskulāro slimību.

Jāņem vērā, ka gan metformīns, gan SGLT2 inhibitori ir kontraindicēti pacientiem ar izteikti samazinātu nieru funkciju (GF_A <30 ml/min), un arī GLP-1 receptoru agonisti netiek rekomendēti šiem pacientiem. Tādēļ nepieciešama īpaša piesardzība un tālāki pētījumi, lai mazinātu kardiovaskulāro mirstību šai ļoti augstā riska grupai.

KOPSAVILKUMS

2. tipa CD – kardiometaboliska slimība – ir gan endokrinologu, gan kardiologu kompetences lauks. Tā kā sirds un asinsvadu slimības ir galvenais nāves cēlonis CD pacientiem, kardiovaskulāro notikumu novēršana ir viens no galvenajiem mērķiem ārstēšanā. Nereti CD diagnoze tiek atklāta tikai pēc miokarda infarkta vai insulta notikuma, tādēļ arī šo slimību speciālistiem jāatceras, ka CD nav tikai blakusslimība, bet gan nopietns riska faktors, kas veicina aterosklerozes attīstību un iet roku rokā ar citiem riska faktoriem – aptaukošanos, dislipidēmiju un arteriālo hipertensiju.

Papildus standarta ārstēšanai, kas ietver dzīvesveida izmaiņas un farmakoterapiju ar metformīnu, statīniem, AKE inhibitoriem un citiem nozīmīgiem preparātiem, ir pieejamas divas jaunas antidiabētisko medikamentu klases – SGLT2 inhibitori un GLP-1 receptoru agonisti, kuras pētījumos demonstrē būtisku kardiovaskulārās mirstības samazinājumu. Turklāt pētījumu analīzes liecina, ka šie medikamenti kā otrās izvēles preparāti ir izmaksu ziņā efektīvi. Jāņem vērā, ka miokarda infarkta un insulta ārstēšana ir daudz dārgāka un pacientam nelabvēlīgāka nekā šo komplikāciju novēršana. ●

Pagājušā gada nogalē Frankfurtē (Vācijā) norisinājās *Boehringer Ingelheim* rīkotā diskusija par kardiovaskulāro risku cilvēkiem ar 2. tipa diabētu. Diskusijas mērķis bija iegūt dziļāku izpratni par kardiovaskulāro risku un nepieciešamību pasargāt sirdi cilvēkiem ar 2. tipa diabētu, kā arī iepazīties ar jaunākajiem kardiovaskulāro pētījumu rezultātiem.

Vēres redakcijā vai pie raksta autoriem.