

SGLT-2 ИНХИБИЦИЯТА ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2- КЛЮЧОВ ПРИНЦИП ПРИ ОСЪЩЕСТВЯВАНЕ НА КАРДИОПРОТЕКЦИЯ И НЕФРОПРОТЕКЦИЯ

Н. Костадинов¹, Д. Стоянова¹, Б.Миразчийски¹, В. Гончев^{1,2}

¹ Университетска многопрофилна болница за активно лечение - Бургас,
бул. Стефан Стамболов 73, Бургас 8000, България
e-mail: dirmbal@abv.bg

² Факултет по обществено здраве и здравни грижи,
Университет „Проф. д-р Асен Златаров“, бул. „Проф. Якимов“1, Бургас 8010, България
e-mail: gonchev@gmail.com

***Резюме:** Високото разпространение на захарния диабет, високата цена на лечението му, включително усложнения, определят необходимостта от търсене на нови подходи и методи за профилактика, диагностика и лечение на захарен диабет и неговите усложнения. Разпространението на захарният диабет има пандемичен характер. Всяка година болните от диабет се увеличават с по 6 млн, прогнозата е до 2025 г. те да достигнат над 300 млн. България се нарежда на 6-то място по честота на разпространение на захарен диабет с впечатляващите 7% от населението. По данни от доклад на Европейската комисия и Комитета по икономическа политика на ЕС, заболяването с най-висока икономическа тежест е затлъстяването, а на второ място е захарният диабет. Безспорно това приоритетно място се дължи и на редицата усложнения, пряко свързани с тъй наречения метаболитен синдром и развитие на периферни невродегенеративни нарушения и съдово-дегенеративни изменения с ефекти върху ретината, сърцето, бъбреците и долните крайници. Тези усложнения водят най-често до тежка форма на инвалидизация, трайна неработоспособност, социална недееспособност и недостатъчност, влошаване цялостното качество на живот на болните и техните семейства. В този контекст разглеждаме ролята на SGLT-2i като опорна точка в лечението на ЗД тип 2 предвид допълнителната протекция, която осигуряват.*

Ключови думи: захарен диабет, диагноза, лечение, инхибитори на SGLT-2 (SGLT2i), диабетна нефропатия, диабетна макроангиопатия

SGLT-2 INHIBITION IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IS A KEY PRINCIPLE IN CARDIOPROTECTION AND NEPHROPROTECTION

N. Kostadinov¹, D. Stoyanova¹, B. Mirazchiiski¹, V. Gonchev^{1,2}

¹ University hospital for active treatment,
Address 73 Stefan Stambolov, 8000 Burgas, Bulgaria
e-mail: dirmbal@abv.bg

² Faculty of public health and health care, Prof. Assen Zlatarov University,
Address: 1 Prof. Yakimov str. 8010 Burgas, Bulgaria
e-mail: gonchev@gmail.com

Abstract: *The high prevalence of diabetes mellitus, the high cost of its treatment, including complications, determine the need to seek new approaches and methods of prevention,*

diagnosis and treatment of diabetes mellitus and its complications The spread of diabetes is pandemic. Every year the number of diabetics increases by 6 million, the forecast is that by 2025 they will reach over 300 million. Bulgaria ranks 6th in the prevalence of diabetes with an impressive 7% of the population. According to a report by the European Commission and the EU's Economic Policy Committee, the disease of the highest economic severity is obesity, followed by diabetes. Undoubtedly, this priority is due to a number of complications directly related to the so-called metabolic syndrome and the development of peripheral neurodegenerative disorders and vascular degenerative changes with effects on the retina, heart, kidneys and lower extremities. These complications most often lead to severe disability, permanent incapacity for work, social incapacity and inadequacy, deterioration of the overall quality of life of patients and their families. In this context, we consider the role of SGLT-2i as a fulcrum in the treatment of type 2 diabetes given the additional protection they provide.

Key words: diabetes mellitus, diagnosis, treatment, SGLT-2 inhibitors (SGLT2i), diabetic nephropathy, diabetic macroangiopathy

1. Въведение

Светът е изправен пред пандемия от захарен диабет тип 2 (ЗД тип 2). Тази констатация се потвърждава и от последните данни на СЗО за 2020г., че над 422 млн от населението на Земята страда от ЗД тип 2. Предвижданията за 2030г. са за двукратно увеличение на смъртността от това заболяване. Особено тревожни са данните на Международната Диабетна Федерация, че 40% от диабетиците не знаят, че вече са развили заболяването, а други 6,15% са в преддиабетно състояние - нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) или и двете в комбинация. При пациенти с НГГ се наблюдава около 4,7 пъти по- висок риск за развитие на ЗД тип 2, спрямо хора с нормални нива на глюкозата на гладно. Тези с НГТ- около 6 пъти по-висок риск, а когато са налице двете състояния едновременно рискът е 12 пъти по- голям.

Ситуацията в България не се различава от световната- около 7,1% от населението е с диагностициран ЗД тип 2, 2,5%- недиагностициран ЗД тип 2, НГТ-1,5% и НГГ-2,2%.

По данни на последните епидемиологични проучвания 1 от всеки 11 възрастни над 18г. има ЗД тип 2 (425 милиона), а 1 от 2-ма пациенти със ЗД тип 2 е недиагностициран. 30% от диабетиците са в активна възраст и всеки 1 от 6 новородени търпят последствията на гестационния ЗД.

Хроничните усложнения при диабет поразяват основно сърдечно-съдовата система. Подобряването на стойностите на кръвната захар (КЗ) в организма води до редукция на риска от поява на усложнения , а също и прогресията им. Всяко намаляване на гликирания хемоглобин (HbA1C) с 1%, намалява появата на диабетна ретинопатия с 21%, на албуминурията с 33%, на инсулт с 12%, миокарден инфаркт с 14%, на периферна артериална болест с 43% и на свързаната с диабета смъртност с 21%.

2. Диабетна нефропатия

Диабетната нефропатия е специфично усложнение на ЗД и е самостоятелна и водеща причина за хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Тя увеличава риска от развитие на ХБЗ с 15 пъти в сравнение с останалата популация. При част от пациентите със ЗД тип 2 е налице микроалбуминурия или дори протеинурия по време на диагнозата. Без предприемане на мерки 20% до 40% от пациентите със ЗД тип 2 с персистираща микроалбуминурия развиват протеинурия. Въпреки това, 20 години след началото на протеинурията, само 20% от пациентите прогресират до крайния стадий на бъбречно заболяване.

3. Диабетна макроангиопатия

Диабетната макроангиопатия е типичен процес на атеросклероза, който при ЗД тип 2 се среща по-често. С еднаква честота е при двата пола, настъпва в по-ранна възраст при диабетиците, има по-обширна локализация, повишена тенденция към нестабилност и ранимост на плаките и по-неблагоприятна прогноза. При голяма част от пациентите със ЗД тип 2, диабетната макроангиопатия се установява още при диагностициране на заболяването. Клинични форми на са: коронарна болест на сърцето, мозъчно-съдова болест, периферна артериална болест.

4. Терапевтична ефективност на SGLT-2 инхибиторите (SGLT2i)

Нов клас антидиабетни медикаменти са SGLT-2 инхибиторите- блокират натриево-глюкозните транспортери в проксималните бъбречни тубули и по този начин увеличават уринната екскреция на глюкоза. Механизмът е чрез предизвикване на осмотична диуреза. SGLT2i притежават редица терапевтични ефекти- понижаване на КЗ, загуба на калории, редуция на тегло, понижаване на АН, нисък хипогликемичен риск.

Проучвания при SGLT2i

DECLARE-TIMI- (The Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction). Включените в изследването диабетици са със сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) или множество рискови фактори. 40,6% имат атеросклеротично ССЗ, а 59,4% са с рискови фактори за такова. Приемът на Дапаглифлозин показва понижение с 47% прогресията на нефропатията и снижение на хоспитализациите по повод на сърдечна недостатъчност (СН) с 27%.

DAPA-HF (Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction). Изследва пациенти със ЗД тип 2 на терапия с Дапаглифлозин, СН и намалена фракция на изтласкване. Наблюдава се намаляване с 26% на влошаването на СН и сърдечно-съдовата смъртност.

DAPA-CKD (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease) оценява ефекта на Дапаглифлозин спрямо плацебо при пациенти с ХБЗ със или без ЗД тип 2. Резултатите показват спад с 39% на влошаването на бъбречната функция, както при диабетици така и при хора без ЗД тип 2. Дапаглифлозин намалява влошаването на бъбречната функция или смъртност поради бъбречно заболяване с 44%, хоспитализациите за СН или сърдечно-съдова смъртност с 29% и смъртността от други причини с 31%.

EMPA-REG-OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Removing Excess Glucose). Участват пациенти със ЗД тип 2 с дългогодишна давност и ССЗ. Емпаглифлозин показва спад с 35% на хоспитализациите във връзка със СН, на общата смъртност с 32%, на прогресията на нефропатията с 39%, сигнификантно намаляване на -3 точковият MACE с 14%.

CANVAS (The Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) и CANVAS-Renal (CANVAS-R) . Включени са пациенти със ЗД тип 2 и висок СС риск на терапия с Канаглифлозин или плацебо. Данните сочат спад с 14% на 3-точковия MACE, но без значимо повлияване на сърдечно-съдовата и общата смъртност. Хоспитализациите за СН намаляват с 33%, а прогресията на нефропатията с 40%. При пациенти на лечение с Канаглифлозин е регистрирано необяснимо увеличение в честотата на фрактурите и ампутациите на долните крайници.

CVD-REAL (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 Inhibitors) оценява хоспитализациите за СН и общата смъртност сред пациенти започнали лечение с SGLT-2i- Канаглифлозин 53%, Дапаглифлозин 42%, Емпаглифлозин 5%. Сравнени са с пациенти със ЗД тип 2, приемащи друга антидиабетна

терапия. Установен е 39% по-нисък риск от хоспитализации за СН и 51% по-нисък риск от смърт от всякакви причини при пациентите лекувани с SGLT-2i.

5. Заключение

Пациентите със ЗД тип 2 имат значително повишен риск от заболяемост и смъртност от сърдечно-съдови заболявания. ЗД тип 2 може да бъде успешно контролиран с подходящи грижи, обучение и подходящо лечение. Да се препоръчва медикамент, който да спомага за редукция на заболяемостта и смъртността от ССЗ, да притежава глюкозопонижаващ ефект и е с доказани кардиопротективни и нефропротективни ползи, е от огромно значение. Наличните доказателства показват, че SGLT-2i трябва да бъдат опорна точка в лечението на ЗД тип 2 предвид допълнителната протекция, която осигуряват. Този терапевтичен подход допълнително би подобрил качеството на живот на тези пациенти.

Библиография

1. Цветалина Танкова, Захарен Диабет 2013г.
2. De Fronzo R, Davidson J, Del P. The role of the kidneys in glucose homeostasis
3. Bulgarian Society of Endocrinology. Prevalence of Diabetes and prediabetes in Bulgaria 2012 year. Diabetes atlas, IDF
4. Cavender MA, Norhammar A, Birkeland KI, Jorgensen ME, Wilding JP, Khunti K, et al. SGLT-2 inhibitors and Cardiovascular risk: an analysis of CVD-REAL. Journal of the American College of Cardiology 2018
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes. The new England journal of medicine 2015
6. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Frongia N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal events in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine. 2017
7. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine. 2019
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. The New England journal of medicine. 2019