

KANAGLIFLOSIIN VÄHENDAS NEERUKAHJUSTUSEGA 2. TÜÜPI DIABEEDIHAIGETEL HAIGUSE PROGRESSEERUMIST

2. tüüpi diabeet on üle maailma üks kõige olulisem neerupuudlikkuse põhjustaja. Neerupuudlikkuse ärahoidmiseks on seni olnud vähe tõhusaid ravivõimalusi. SGLT-2 (*sodium-glucose co-transporter-2*) inhibiitorite ohutusuringute esmaseks tulemusnäitajaks on olnud südame-veresoonkonnahaiguste teke, kuid lisatoimena on leitud ka neeruhaiguse progresseerumise võimalik aeglustumine. Refereeritav uuring oli esimene, kus esmaseks tulemusnäitajaks on SGLT-2 inhibiitori võimalik toime neeruhaiguse süvenemisele.

Platseeboga kontrollitud juhuslikustatud topeltpimedasse uurin-gusse haarati albuminuuriaga 2. tüüpi diabeediga patsiendid. Patsientide arvutuslik glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) jäi vahemikku 30 kuni 90 ml/min kehapiinna m² kohta ja uuritavad said lisaks kanagliflosiinile raviks ka mõnda reniin-angiotensiinsüsteemi blokaatorit. Uuringu esmase liitulemusnäitaja moodustasid neeruhaiguse lõppstaadium

(dialüüs, neerusiirdamine või eGFR püsivalt < 15 ml / min / 1,73 m²), seerumi kreatiniinitaseme kahekordistumine ja surm neeru- või südame-veresoonkonnahaigusesse. Uuring lõpetati jälgimiskomitee ettepanekul plaanitust varem, kui keskmine jälgimisaeg oli olnud 2,62 aastat. Suhteline risk esmase tulemusnäitaja tekkeks oli ravirühmas 30% väiksem kui platseeborühmas.

Tuhande patsiendiaasta kohta tekkis kanagliflosiini- ja platseeborühmas vastavalt 43,2 ja 61,2 sündmust (riskitiheduste suhe 0,7; 95% usaldusvahemik (uv) 0,59–0,82; p < 0,001). Kanagliflosiinirühmas oli südame-veresoonkonnahaigusi (surm, südamelihase infarkt, insult) koondav liitulemusnäitaja väiksem (riskitiheduste suhe 0,8; 95% uv 0,67–0,95) ja südamepuudulikkusest põhjustatud hospitaliseerimiste arv väiksem (riskitiheduste määr 0,61; 95% uv 0,47–0,8). Rühmad ei erinenud luumurdude ja amputatsioonide esinemise poolest.

Autorid järeldasid, et ravi kanagliflosiiniga vähendab eelneva

neerukahjustusega diabeedihaigetel neerupuudlikkuse teket ja südame-veresoonkonnahaiguste esinemist.

ALLIKAS

Perkovic V, Jardine MJ, Neal, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; Apr 14.

Kommentaar

Kuigi kanagliflosiin ei ole praegu Eestis kättesaadav, on uuringu tulemus väga oluline ka meie ravipraktikas. Tegemist on esimese uuringuga, kus esmaseks uurimisküsimuseks oli neeruhaiguse kujunemise aeglustamine SGLT-2 inhibiitori kasutamisega. Nüüd on ka tõendupõhise meditsiini puritaanidele selge, et kaitsev toime neerudele on reaalselt olemas ja suure tõenäosusega on tegemist SGLT-2 inhibiitorite grupiefektiga. Refereeritud uuring tugevdab samuti teadmist, et SGLT-2 inhibiitoritel on soodne toime südamepuudulikkuse ravis ja preventsionis ning ka see näib olevat grupiefekt. Otseselt südamepuudulikkuse ravile suunatud uuringud on erinevate molekulidega käimas ja järgmine suur küsimus on, kas SGLT-2 inhibiitorid on efektiivsed ka patsientidel, kellel diabeeti ei ole.

LUUMURDUDE VÕIMALIK SAGENEMINE PÄRAST BARIAATRILIST OPERATSIOONI

Roux' Y-kujuline jejunostoomia (*Roux-en-Y Gastric Bypass*, RYGB) võib põhjustada luumassi vähendamist ja suurendada murruriski. Maopaela asetamine on küll keha-kaalule nõrgema mõjuga, kuid seni ei ole leitud selle seost luukvaliteedi halvenemisega. Varasemates uurin-gutes on vanemaealised patsiendid (> 65aastased) olnud alaesindatud. Uuringu eesmärk oli võrrelda luumurdude esinemist Roux' Y-kujulise jejunostoomiaga ja maopaelaga

ravitud patsientide kohordil, kus olid hästi esindatud ka vanemaealised.

Populatsioonipõhises retrospektiivses kohortanalüüsis kasutati Ameerika Ühendriikide Medicare'i süsteemis kindlustatute andmeid 2006.–2014. aasta kohta. 42 345-st raske rasvumisega patsiendist kasutati Roux' Y-kujulist jejunostoomiat 29 624-l ja maopaela asetamist 12 721 isikul. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli randmeluude, õlavarreluu, vaagna- või reieluu murru teke.

Uuritavatest 78,5% olid naised ja Roux' Y-kujuline jejunostoomia rühm oli noorem (51 aastat (standardhälve SD 12)) kui maopaelaga ravitud rühm (55 aastat; SD 12). Patsientidel olid sarnased kaasuvad haigused ja bariatrilisele operatsioonile eelnenud aasta jooksul ei erinenud nad kasutatavate ravimite ega arstikülastuste poolest. Keskmiselt 3,5 aasta pikkuse jälgimisaja jooksul tekkis 658 luumurdu. Luumurdude avaldumuskordaja oli RYGB korral 6,6 (95% uv 6–7,2) ja pärast maopaela asetamist 4,6 (95% uv 3,9–5,3). Pärast kohandamist teistele tunnustele oli RYGB korral

luumurru tekke riskitiheduste suhe 1,73 (95% uv 1,33–2,14). Luumurru risk oli oluliselt suurem kõigi paikmete korral. Üle 65aastaste patsientide luumurrud sarnanesid nooremate patsientide murdudega.

Autorid järeldavad, et Roux' Y-kujulise jejunostoomiaga patsientide luumurrurisk oli 73% suurem kui maopaelaga patsientidel.

ALLIKAS

Yu E, Kim SC, Sturgeon DJ, et al. Fracture risk after Roux-en-Y Gastric Bypass vs. adjustable gastric banding among medicare beneficiaries. JAMA Surg. Published online May 15, 2019.

Kommentaar

Uuringu puhul tuleb kindlasti arvesse võtta, et tegemist oli vaatlusuuringuga ja seega on võimalik, et ka pärast erinevatele tunnustele kohandamist on gruppides olulisi erinevusi luumurru teiste riskitegurite osas. Uuringu tugevuseks on väga suur uuritavate arv, mida oleks täiesti ebarealistlik saavutada juhuslikustatud uuringus. Patsiendid, kes on läbi teinud malabsorptiivse bariatrilise operatsiooni, vajavad kindlasti erilise tähelepanu pööramist ka luutervise hoidmisele ja parandamisele.

VEELGI EFEKTIIVSEMAD DIABEEDIRAVIMID TULEKUL? UUS TOPELTTOIMEGA INKRETIINI AGONIST KLIINILISES UURINGUS TUGEVA EFEKTIGA

Glükagoonilaadse peptiid 1 (GLP-1) kõrval kuulub inkretiinide rühma ka maost pärinev insulinoeroopne peptiid (*gastric insulinotrophic peptide*, GIP) ja nende füsioloogilised toimed on üpris sarnased. Seni ei ole GIPd peetud ravimiarenduses kuigi perspektiivikaks märklauaks. LY3298176 on üks kord nädalas manustatav GLP-1 ja GIP topeptagonist, mis mõjutab nii GLP-1 kui ka GIP retseptoreid.

Uuringus võrreldi ravimikandidaadi erinevate annuste efektiivsust ja ohutust 2. tüüpi diabeediga patsientidel võrreldes platseebo ja dulaglutiidiga (puhas GLP-1 retseptorite agonist). 26 nädalat kestnud ja platseeboga kontrollitud topeptimedasse teise faasi uuringusse kaasati 318 patsienti. Uuringusse kaasamiseks sobisid patsiendid, kelle glükohemoglobiini (HbA1c) tase oli vahemikus 7–10,5% ja kehamassiindeks vahemikus 23–50 kg/m³. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli HbA1c muutus 26. nädalalaks (analüüsitud ravikavatsusest lähtudes). Patsientide vanus uuringu alguses oli 57 aastat (SD 9), KMI oli 32,6 kg/m² (SD 5,9), diabeedi kestus 9 aastat (SD 6), HbA1c oli 8,1% (SD 1,0) ja 53% olid mehed.

Uuringuravim põhjustas annusest sõltuva HbA1c vähenemise ja uuringu

lõpuks ei olnud tekkinud platseebo efekti. Väikseima annusega oli glükohemoglobiini langus 1,06% (platseebol 0,06%; dulaglutiidil 1,21%) ja suurima annusega 1,94%. Kuni 84%-l patsientidest saavutati HbA1c vähenemine alla 6,5% (dulaglutiidiga 32% ja platseeboga 2%). Kehakaal langes kuni 11,3 kg ja vööümbermõõt kuni 10,2 cm.

Kolesteroolitase uuringu jooksul oluliselt ei muutunud. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid gastrointestinaalsed (iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, isutus). Raskeid hüpo-glükeemiaid uuringu jooksul üheski rühmas ei esinenud. Autorid järeldavad, et GLP-1 ja GIP topeptagonist oli dulaglutiidist tugevama toimega glükooositaseme langetamises ja kaalu alandamises, olles vastuvõetava talutavuse ja ohutusega, ning see võib saada uue diabeediravimite klassi aluseks.

ALLIKAS

Frias JP, Nauck MA, Van J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. Lancet 2018;392:2180–93.

Kommentaar

See oli uuring, kus ravimiarendus tõeliselt üllatas. Ka teadlaste hulgas, kellel on inkretiinide vastu

spetsiaalne huvi, peeti GIP toimet glükooositaseme ja kehakaalu langevõimele nõrgapoolseks.

Uuring oli väikese patsientide arvuga ja see, millised on lõpuks kliinilisse kasutusse jõudvad ravimiannused, ei ole praegu selge.

Kui GLP-1 retseptori agonistid on kasutuse jooksul näidanud väga head ohutusprofiili, siis topeptmärke lauga ravimite lühi- ja pikaajalist ohutust tuleb alles tõestada ning peale ravitoime võimendamise on ka uute ja ohtlike kõrvaltoimete tekke oht suur. Farmakoteraapia aina tugevnevad efektid kehakaalu langusele annavad alust ootusele, et efektiivsus jõuab samasse suurusjärku bariatriliste protseduuridega ja rasvumise operatiivse ravi roll hakkab vähenema. Arenduses on ka molekulid, mis seonduvad kolme seedetrakti olulise signaalpeptiidi retseptoriga (eelmainituile lisaks glükagoon). Kuigi tulemused uute diabeediravimitega on olnud muljetavaldavad, puuduvad praegu ravimid, mis oleksid võimelised 2. tüüpi diabeedi progresseerumist ära hoidma või haigust välja ravima.



Vallo Volke –
TÜ Kliinikumi
sisekliinik