

Diabetes ja sydämen vajaatoiminta: Uudet lääkkeet herättävät toiveita

JUHANI AIRAKSINEN



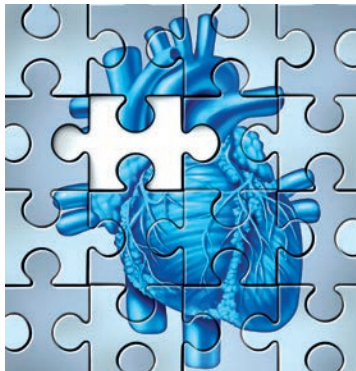
Kirjoittaja on Turun yliopiston kardiologian professori ja TYKS:n Sydänkeskuksen ylilääkäri ja toimialuejohtaja.
juhani.airaksinen@tyks.fi

Sydämen vajaatoiminnan ja diabeteksen yhdistelmä on vaarallinen ja ilmeisesti kaksisuuntainen: vajaatoiminta lisää insuliiniresistenssiä ja vajaatoimintapotilailla ilmenee tavallista useammin diabetesta.

Uudet diabeteslääkkeet herättävät toiveita. Osa niistä saattaa parantaa sydämen vajaatoimintaa sairastavien diabeetikoiden huonoa ennustetta.

Sydänsairaudet ovat diabeetikoiden tärkein kuolinsyy länsimaissa. Ennusteen kannalta tärkein sairaus on sepelvaltimotauti. Diabeettinen autonomisen hermoston sairaus ja sydänlihassairaus voivat myös aiheuttaa sydänoireita, ja ne voivat johtaa sepelvaltimotaudin ohella suurentuneeseen sydämen vajaatoimintataipumuksen. Pienten suonten sairauksista diabeettinen munuaissairaus altistaa myös sydänongelmille.

Diabeetikoilla esiintyy keskimäärin 2–3 kertaa enemmän sydämen vajaatoimintaa kuin muulla väestöllä, eikä suurentunut riski selity pelkästään sepelvaltimotaudin tai verenpainetaudin vaikutuksilla. Diabeteksen keskimääräinen esiintyvyys väestössä on 4–7%. Oireisista sydämen vajaatoimintapotilaista 12–30%:lla on diabetes, ja sairaalahoitoon joutuvista vajaatoimintapotilaista jopa 40%:lla.



Kuva: Shutterstock

Sydämen vajaatoiminnan (hyvä) hoito ACE:n estäjillä (SOLVD-tutkimus), sartaaneilla (CHARM-tutkimus) ja beetasalpaajilla (COMET-tutkimus) on vähentänyt diabeteksen ilmaantumista satunnaistettujen tutkimusten jälkianalyysien mukaan (1).

Hyvä sokeritasapaino vähentää vajaatoiminnan ilmaantumista sekä tyyppin 1 että 2 diabeteksessä (2,3). Ruotsalaisessa laajassa selvityksessä korkea (yli 10,5 %, yli 91 mmol/mol) HbA1c lisäsi vajaatoimintariskin noin nelinkertaiseksi hyvään sokeritasapainoon (HbA1c alle 6,5 %, alle 47,5 mmol/mol) verrattuna. Hyvä verenpaineen hoito vähentää myös vajaatoimintaan sairastumisen vaaraa. Sepelvaltimotaudin tehokas stätiinihoito näyttää vähentävän vajaatoiminnan sairaalahoitajaksoja. Diabeteksen pitkä kesto ja korkea ikä lisäävät vajaatoiminnan kehittymisen vaaraa.

Taustalla diabeettinen sydänlihassairaus?

Suuren vajaatoimintataipumuksen syyksi on esitetty erityistä diabeettista sydänlihassairautta (diabeettinen kardiomyopatia) (4,5). Diabeettisen sydänlihassairauden patogeneesi on epäselvä, mutta metabolisilla muutoksilla on ilmeisesti tärkeä osuus. Rasvahappojen ylenmääräinen käyttö ja varastoituminen samanaikaisesti glukoosin hyödyntämisen heikkenemisen kanssa aiheuttavat sydänlihaksen rasvoittumista, millä on puolestaan epäsuotuisa vaikutus vasemman kammioiden toimintaan.

Diabetes voi aiheuttaa myös häiriötä sydänlihassolujen kalsiumaineenvaihduntaan. Kudosproteiinien glykosylaatio ja näiden glykosylaatiotuotteiden (*advanced glycosylation end-products*, AGE) kertyminen voi myös vaikuttaa sydänlihaksen toimintaan haitallisesti. Diabeetikon sydämessä todetaan lisäksi morfologisia muutoksia: sydänlihassolujen liikkakasvua, lisääntynyttä sidekudoksen kertymistä ja pienten verisuonten sairautta.

Diabetekseen liittyvät sydänlihasmusuutokset johdavat ilmeisesti harvoin itsenäisesti vajaatoimintaan, mutta altistavat vajaatoiminnan kehittymiselle, jos potilaalla on esimerkiksi huonosti hoidettu verenpainetauti, vaikea munuaissairaus tai hän on sairastanut sydäninfarktin. Diabeetikoilla esiintyy endoteelin toimintahäiriöiden ohella suurissa valtimosuonissa mediakerroksen kalkkeutumista eli mediaskleroosia. Verisuonten jäykistyminen myötävaikuttaa sydämen vajaatoiminnan ilmaantumiseen lisäämällä vasemman kammion jälkikuormaa ja aiheuttamalla sydänlihaksen liikkakasvua ja diastolista vajaatoimintaa, vaikka systolinen funktio olisi vielä normaalia.

Autonomisen hermoston sairauteen (autonomiseen neuropatiaan) liittyvä heikentynyt sykkeen ja verenpaineen säätely voi puolestaan vaikeuttaa sydämen vajaatoiminnan oireita huonontamalla verenkiertoelimistön normaaleja kompensatiomekanismeja hemodynaamisten muutosten aikana.

Sydämen ultraäänitutkimuksessa oireettoman diabeetikon vasemman kammion pumppaustoiminta on yleensä normaalia tai jopa hyperkineettistä, ja kammio voi olla hieman tavallista pienempi ja paksuseinäisempi. Sen sijaan lievät diastolisen toiminnan poikkeavuudet sekä herkällä kudos-Doppler-menetelmillä todetut systoliset häiriöt ovat oireettomillakin diabeetikoilla varsin yleisiä. Niiden syynä on pidetty sekä lieviä kammiorelaksaation häiriöitä että fibroottisia muutoksia, jotka jäykistävät kammiota ja huonontavat kammion myötäävyyttä.

Diagnostiikassa ja hoidossa samat periaatteet kuin muillakin

Diabeetikon sydämen vajaatoiminnan diagnostiikka noudattaa tavanomaisia periaatteita. Toistaiseksi ei ole näyttöä siitä, että oireettoman vajaatoiminnan seulonasta olisi hyötyä diabeetikoillekaan. Epänormaali suorituskyvyn heikentyminen tai räsitusshengenahdistuksen ilmaantuminen voivat olla sydämen vajaatoiminnan – tai sepevaltimotaudin – ensioireita ja antavat aiheen natriureettisten peptidien mittaamiselle ja rasiuskokeelle tavallista herkemmin.

Diabeetikon vajaatoimintaa hallitsee alkuvaiheessa diastolinen komponentti, ja vasemman kammion ejektiofraktio (prosenttiosuus verestä, jonka kammio kerralla pumppaa ulos) on levossa useimmiten normaali, mikä hankaloittaa varmaan diagnoosiin pääsyä.

Vaikeammassa vajaatoiminnassa kehittyy myös tavanomaisia pumppaustoiminnan häiriöitä ja kammio alkaa kompensatorisesti laajentua. Tällöin ultraäänitutkimuksen löydökset muistuttavat laajentavaa

kardiomyopatiaa. Vajaatoiminnan muuhun mahdolliseen syysairauteen tulee aina kiinnittää huomiota.

Diabeetikon vajaatoiminnan hoito noudattaa normaaleja käytäntöjä, eikä diabetes ole vasta-aihe millenkään vajaatoimintahoidolle. Lievässä diastolisessa vajaatoiminnassa hoito on oireenmukaista ja hyvän perussairauksien – erityisesti verenpaineen – hoidon merkitys korostuu. Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on diabeetikoilla aktivoitunut, ja niinpä ei olekaan yllätys, että ACE:n estäjien vaikutus vajaatoiminnan oireisiin ja ennusteeseen on diabeetikoilla vähintään yhtä hyvä kuin ei-diabeetikoilla. Mikäli ACE:n estäjät aiheuttavat sivuvaikutuksia, niiden asemasta voidaan käyttää sartaaneja.

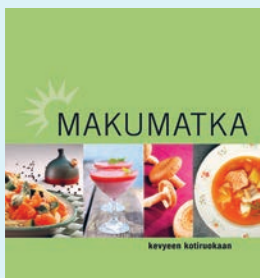
Diabeetikon pulssitaso on usein ilman vajaatoimintaakin hieman normaalia suurempi, minkä vuoksi beetasalpaajien myönteinen vaikutus vajaatoiminnan oireisiin ja ennusteeseen on myös vähintään yhtä hyvä kuin ei-diabeetikoilla. Beetasalpaus saattaa peittää hypoglykemian oireita, minkä vuoksi lääkityksen kanssa tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaan sokeritasapaino heittelehtii. Vaikeassa vajaatoiminnassa voidaan käyttää tavanomaiseen tapaan myös sakubitriliin ja valsartaanin yhdistelmävalmistetta ja spironolaktonia (6).

Hyvä diabeteksen hoito suojaa

Sydänsairaudet eivät vaikuta merkittävästi diabeteksen hoitotavoitteisiin. Diabeteksen hyvä hoito vähentää sydän- ja verisuonisairastuvuutta, mutta pitkään tyypin 2 diabetesta sairastaneilla hyperglykemian tehostettu hoito, jonka tavoitteena on lähes normaali glykohemoglobiinitaso, ei vähennä sydän- ja verisuonitautien ilmaantuvuutta hieman maltillisempiin tavoitteisiin verrattuna.

Hyvä hoitotasapaino näyttää vähentävän sydämen vajaatoiminnan kehittymistä diabeteksen tyypistä riippumatta, mutta iäkkäillä potilailla ja vaikean sydämen vajaatoiminnan jo ilmaannuttua on kiinnitettävä erityistä huomiota hypoglykemioiden välttämiseen. Tällöin diabeteksen hoidon tavoitteina ovat elämänlaadun kohentaminen, omatoimisuuden tukeminen ja oireettomuus HbA1c-pitoisuustavoitteen ollessa yksilöllisesti 7,0–8,5 %:n (53–69 mmol/mol) tasolla.

Eri diabeteslääkkeiden kardiovaskulaariturvallisuutta on tutkittu runsaasti. Peruslääkkeistä metformiini on sydämen kannalta turvallinen ja saattaa vähentää ylipainoisten tyypin 2 diabeetikoiden kuolleisuutta ja makrovaskulaarisairauksia. Munuaisten vajaatoiminnassa, kudoshypoksemiassa tai runsaan alkoholinkäytön yhteydessä sen kertyminen elimistöön voi altistaa



Diabetesliiton keittokirjat

Helppoa halpaa hyvää

- kaikkina vuodenaikoina **22,50 €**

- Hyviä arkiruokia edullisesti ja näpertelemättä. Näillä ohjeilla keuhokin kokki onnistuu.
- 69 vuodenajan mukaan ryhmiteltyä ruokaohjetta, 106 sivua
- Koko A5, kierresidonta

Piiraat pullat pasteijat - Leivonnaisohjeita **20 €**

- Sydäntä helliviä herkkuja, joihin on piilotettu hyviä pehmeitä rasvoja. Leivonnaisissa maistuvat kasvikset, sienet, marjat ja pähkinät.
- Suolaisissa leivonnaisissa kasvis-, kala- ja lihavaihtoehtoja.
- 23 suolaisen ja 15 makean leivonnaisen ohjetta, 52 sivua
- Koko 20 x 20 cm, kierresidonta

Kalaa, kanaa ja kasviksia **26 €**

- Kaikille, jotka haluavat siirtää syömisen painopistettä kasvien suuntaan. Pääruoka- ja jälkiruokaohjeita. Hiilihydraatti- ja energiasisältö sekä proteiinin määrä ja gluteenittomat ohjeet merkitty.
- 125 ohjetta, 107 sivua
- Koko 21 cm x 24 cm, kierresidonta

Makumatka kevyeen kotiruokaan **28 €**

- Laaja ja monipuolinen keittokirja kaikille, jotka haluavat valmistaa maukasta ruokaa ilman turhaa rasvaa ja suolaa.
- Arki- ja juhlaruokia sekä leivonnaisia.
- 225 ohjetta, 157 sivua
- Koko 21 x 24 cm, kierresidonta

Diabetes-lehden ruokavinkit **15 €**

- Diabetes-lehden reseptejä vuosien varrelta.
- 53 ohjetta, 54 sivua
- Koko 20 x 20 cm, kierresidonta

Kirjojen ohjeisiin merkitty energia- ja hiilihydraattisisältö

Tilaukset: p. 050 310 6616 Satu Kiuru,
p. 050 310 6615 Sirpa Qureshi
materiaalitulaukset@diabetes.fi

 diabetesliitto

laktaattiasidoosille. Metformiinin käyttöä tuleekin välttää akuutissa sydämen vajaatoiminnassa, kun potilaalla on kudoksissa hapenniukkuutta ja laktaattia kertyy muutenkin elimistöön.

Kroonisessa vajaatoiminnassa metformiinin käytölle ei ole esteitä, ja lääkkeellä näyttäisi olevan jopa edullista ennustevaikutusta muihin vanhoihin diabeteslääkkeisiin verrattuna (7). Pioglitatonia ei tule käyttää lievissäkään sydämen vajaatoiminnassa sen nesteretentiota aiheuttavan ominaisuuden vuoksi.

Gliptiinit ovat uusimpia diabeteslääkkeitä, joiden sydänturvallisuus on todettu laajoissa tutkimuksissa (8).

Saksagliptiini lisäsi hieman sairaalahoitoon joutumisen vaaraa sydämen vajaatoiminnan takia (SAVOR-TIMI53-tutkimus). Alogliptiinillä todettiin vain vähäinen samansuuntainen trendi (EXAMINE-tutkimus) ja sitagliptiinin tulos oli vajaatoiminnan suhteen neutraali (TECOS-tutkimus). On kuitenkin huomattavaa, ettei gliptiinien turvallisuutta ole vielä riittävästi selvitelty vaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Inkreetiinimimeeteistä liraglutidi paransi laajassa LEADER-tutkimuksessa potilaiden kokonaisennustetta ja vähensi sydäntapahtumien ilmaantumista, mutta ei vähentänyt sydämen vajaatoiminnan hoitajaksoja (9).

Semaglutidin hoitotulokset olivat samansuuntaiset, ja vaikutus sydämen vajaatoiminnan hoitajaksoihin tutkimuksen aikana oli täysin neutraali (SUSTAIN-6-tutkimus). Nykytiedon valossa inkreetiinimimeetit ovat turvallisia sydämen vajaatoimintaa sairastavilla diabeetikoilla.

Vaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla potilailla liraglutidinkin turvallisuudesta on vielä kovin vähän tietoa, ja näyttää joka tapauksessa siltä, ettei lääkeryhmällä ole edullista vaikutusta sydämen vajaatoimintaan.

Empagliflotsiini on natriumglukoosinkuljettaja-proteiini 2:n (SGLT-2) estäjä, jonka sydänturvallisuutta tutkittiin yli 7 000 potilaan EMPA-REG-tutkimuksessa (10). Lääke paransi potilaiden kokonaisennustetta merkittävästi ja vähensi sydäntapahtumien ilmaantumista runsaan kolmen vuoden seurannassa.


Noin 10 % tutkimuspotilaista sairasti sydämen vajaatoimintaa, ja empagliflotsiini vähensi vajaatoiminnan sairaalahoitajaksoja kolmanneksella. Positiivisen tuloksen takia lääke pääsi mukaan uusiin eurooppalaisiin sydämen vajaatoiminnan hoitosuosituksiin ehkäisemään vajaatoiminnan ilmaantumista ja parantamaan sydänpotilaan ennustetta. Lääkeryhmään kohdistuu nyt yleisemminkin odotuksia, ja dapaglif-

lotsiinin sydänvaikutuksia tutkitaan yli 17 000 potilaan neljän ja puolen vuoden seurannassa DECLARE-TIMI58-tutkimuksessa.

Uudet diabeteslääkkeet herättävät toiveita

Sydämen vajaatoiminta on varsin huonoennusteinen tauti. Diabetes lisää vajaatoiminnan ilmaantumista, ja vajaatoiminnan kehittyminen puolestaan lisää diabeetikoiden kuolleisuutta jopa 6–12-kertaiseksi. Diabetes on yleinen vajaatoiminnan seuralainen, ja suurissa 1990-luvun vajaatoiminnan lääketutkimuksissa diabetes lisäsi vajaatoimintapotilaan kuoleman vaaraa 1,3–1,5-kertaiseksi ei-diabeetikoihin verrattuna.

Näiden tutkimusten jälkeen uudet lääkehoidot, kuten sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmä, vajaatoiminta- ja rytmihäiriötahdistinhoito sekä kehitetyt sepelvaltimotaudin hoito ovat parantaneet vajaatoiminnan ennustetta merkittävästi.

On myös ilahduttavaa, että uudet diabeteslääkkeet ovat todistetusti sydänturvallisia ja osa niistä jopa parantaa ennustetta. Empagliflotsiini vähentää myös merkittävästi vajaatoiminnan vaikeutumisasiäitä. Odotettavissa onkin lisää tämän lääkeryhmän erityisesti vajaatoimintapotilaisiin kohdistuvia tutkimuksia. 

Kirjallisuutta

1. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, ym. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008 Jun;29(11):1377-85.
2. Lind M, Olsson M, Rosengren A, ym. The relationship between glycaemic control and heart failure in 83,021 patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012 Nov;55(11):2946-53.
3. Lind M, Bouillon I, Olsson M, ym. Glycaemic control and incidence of heart failure in 20,985 patients with type 1 diabetes: an observational study. *Lancet* 2011 Jul 9;378(9786):140-6.
4. Gilca GE, Stefanescu G, Badulescu O, ym. Diabetic Cardiomyopathy: current approach and potential diagnostic and therapeutic targets. *J Diabetes Res* 2017;2017:1310265.
5. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, ym. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008 May;29(10):1224-40.
6. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, ym. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 May;5(5):333-340.
7. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, ym. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013 May;6(3):395-402.
8. Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists and heart failure in diabetes. *Diabetes Metab* 2017 Apr;43 Suppl 1:2S13-2S19.
9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, ym. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016 Jul 28;375(4):311-22.
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, ym. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.

Empagliflotsiini vähensi vajaatoiminnan sairaalahoitajaksoja kolmanneksella.