

Modificările histopatologice pulmonare întâlnite la pacienții cu DZ sunt: îngroșarea epiteliului alveolar, a laminei bazale a capilarelor; reducerea spațiului alveolar; fibroza; microangiopatia diabetică [17, 18]. Reducerea funcției pulmonare corelează invers cu durata, severitatea și gradul de compensare a diabetului [14, 18]. Dereglările microvasculare, neuropatia autonomă, insulinorezistența și inflamația au un rol esențial în afectarea pulmonară la diabetici [15, 19].

La pacientul prezentat nu au fost depistate disfuncții ventilatorii și nici perturbări ale difuziunii gazelor (volumele pulmonare și DLCO fiind normale), dar menținerea valorilor glicemice mari ar putea duce în timp la modificări morfologice la nivelul patului vascular pulmonar, cu instalarea defectului restrictiv și afectarea răspunsului ventilator. Riscul de infecții, inclusiv fungice, este crescut la pacientul cu DZ, astfel că o compensare proastă a diabetului este un factor de risc suplimentar pentru infecții respiratorii.

Evitarea expunerii la alergene este esențială la persoanele cu AA, în cazul pacientului prezentat alergenul fiind unul dintre cei majori, cu potențial important de severitate. Tratamentul cu antihistaminice, antileucotriene și corticosteroizi inhalatori administrat pe o perioadă de trei luni a remis simptomele, cu diminuarea semnificativă a sindromului de tuse.

Concluzii

Evitarea expunerii la alergene este esențială în alergia alimentară, mai ales dacă alergenele incriminate au potențial de manifestări clinice severe. Manifestările respiratorii, deși rare în alergiile alimentare, sunt prezente la unii pacienți, deci se cere un diagnostic diferențial cu alte patologii pulmonare. Pneumopatia diabetică trebuie luată în considerație la pacienții cu diabet decompensat și manifestări respiratorii.

Bibliografie

- Seo A.D., Lee J.Y., Yang S.I. Food allergic reactions in the community: a questionnaire survey of caregivers. In: *Allergy Asth. Res. Dis.*, 2017, nr. 5, pp. 27-33.
- Adkinson N.F., Busse W.W., and Bochner B.S. *Middleton's Allergy: Principles and Practice. Seventh Edition.* 2009, pp. 592; 1139-1168.
- Matricardi P.M. and Kleine-Tebbe J. *Molecular allergology user's guide.* Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2016. 382 p.
- Sharp M.F. and Lopata A.L. Fish allergy: in review. In: *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2014, nr. 46(3), pp. 258-271.
- Woods R.K., et al. International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994. In: *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2001, nr. 55(4), pp. 298-304.
- Sicherer S.H., et al. Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. In: *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004, nr. 114, pp. 159-165.
- Muraro A., et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. In: *Allergy*, 2014, nr. 69(8), pp. 1008-1025.
- Woo C.K. and Bahna S.L. Not all shellfish "allergy" is allergy! In: *Clin. Transl. Allergy*, 2016, nr. 117(5), pp. 458-461.
- Mourad A.A. and Bahna S.L. Fish-allergic patients may be able to eat fish. In: *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2015, nr. 11, pp. 419-430.
- Tsabouri S., et al. Fish and shellfish allergy in children: review of a persistent food allergy. In: *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2012, nr. 23(7), pp. 608-615.
- Akdis C.A. and Agache I. *Global Atlas of ALLERGY.* Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014. 382 p.
- Irwin R.S., et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. In: *Chest*, 2006, nr. 129(S1), pp. 1-23.
- Perotin J.M., et al. Managing patients with chronic cough: challenges and solutions. In: *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2018, nr. 14, pp. 1041-1051.
- Hsia C.C. and Raskin P. Lung involvement in diabetes: does it matter? In: *Diabetes Care*, 2008, nr. 31, pp. 828-829.
- Pitocco D., Fuso L., and Conte E.G. The Diabetic Lung – A New Target Organ? In: *The Review of diabetic studies*, 2012, nr. 9(1), pp. 23-35.
- Lecube A., et al. Pulmonary Function and Sleep Breathing: Two New Targets for Type 2 Diabetes Care. In: *Endocr. Rev.*, 2017, nr. 38(6), pp. 550-573.
- Roberts T.J., et al. Diagnosis and Significance of Pulmonary Microvascular Disease in Diabetes. In: *Diabetes Care*, 2018, nr. 41(4), pp. 854-861.
- Kaparianos A., Argyropoulou E., and Sampsonas F. Pulmonary complications in diabetes mellitus. In: *Chronic Respiratory Disease*, 2008, nr. 5, pp. 101-108.
- Ofulue A.F. and Thurlbeck W.M. Experimental diabetes and the lung. II. In vivo connective tissue metabolism. In: *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, nr. 138(2), pp. 284-289.
- Cavan D.A., Parkes A., O'Donnell M.J. Lung function and diabetes. In: *Res. Med.*, 1991, nr. 85(3), pp. 257-258.

Victoria Brocovschi,

Departamentul Medicină Internă,

IP USMF Nicolae Testemițanu,

tel.: 079639720,

e-mail: victoria.brocovschi@usmf.md

CZU: 615.252.349.7:616.1

EFECTELE CARDIOVASCULARE ALE CANAGLIFLOZINEI ÎN DIABETUL ZAHARAT DE TIP 2

Irina CABAC-POGOREVICI,

Inessa COJUHARI, Valeriu REVENCO,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu

Rezumat

Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 suferă de morbiditate și mortalitate substanțială din cauza bolilor cardiovasculare și renale. Terapiile curente și modificările în stilul de viață nu sunt suficiente pentru prevenirea afecțiunilor cardiovasculare primare, precum și pentru cele secundare. Canagliflozina este

un inhibitor al receptorului cotransportor de sodiu-glucoză, aprobat pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2. Acest articol de sinteză analizează eficacitatea canagliflozinei în cazul afecțiunilor cardiovasculare și renale. În timpul folosirii canagliflozinei a fost evidențiată o reducere a unor indicatori de risc cardiac și renal, cum ar fi tensiunea arterială, greutatea corporală și albuminuria. Studiul de amploare CANVAS a arătat că canagliflozina a redus riscul cardiovascular de deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic nonfatal sau accident vascular cerebral nonfatal. Programul CANVAS a arătat de asemenea un posibil beneficiu al canagliflozinei pe un compozit renal, în cazul pacienților cu reducerea estimată de 40% a ratei de filtrare glomerulară, cu necesitatea terapiei de substituție renală sau moartea cauzată de probleme renale. Rezultatele studiului CREDENCE au evaluat în continuare siguranța și beneficiile renale potențiale ale canagliflozinei la pacienții cu nefropatie diabetică stabilă. În general, canagliflozina este un medicament antidiabetic eficient, cu beneficii renale, cardiovasculare și cu un profil de siguranță general bine tolerat.

Cuvinte-cheie: canagliflozină, CANVAS, CREDENCE, cardiovascular, renal, diabet zaharat de tip 2

Summary

The cardiovascular effects of canagliflozin in type 2 diabetes

Patients with type 2 diabetes suffer from high morbidity and mortality due to cardiovascular and renal disease. Current therapies and lifestyle interventions are not sufficient, with relative and absolute increased risks observed for both primary and secondary cardiovascular events. This article reviews the efficacy of canagliflozin in cardiovascular and renal events. Canagliflozin is a sodium-co-transporter glucose receptor-inhibitor approved for the treatment of type 2 diabetes. During the administration of canagliflozin an improvement of some cardiac and renal risk indicators has been reported, such as blood pressure, body weight and albuminuria. The large-scale study CANVAS showed that canagliflozin reduces cardiovascular risk consisting of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke. The CANVAS program has also shown a possible benefit of canagliflozin on a kidney composite in patients with sustained of 40% reduction in the estimated glomerular filtration rate, the need for renal replacement therapy, or death due to renal causes. Thus, the results of the CREDENCE trial further evaluated the safety and potential renal benefits of canagliflozin in patients with established diabetic nephropathy. Generally, canagliflozin is an effective antidiabetic medicine with renal cardiovascular benefits and a well-tolerated overall safety profile.

Keywords: canagliflozin, CANVAS, CREDENCE, cardiovascular, renal, type 2 diabetes

Резюме

Сердечно-сосудистые эффекты канаглифлозина при сахарном диабете второго типа

Пациенты, болеющие сахарным диабетом второго типа, страдают от высокой заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Текущие методы лечения или изменение образа жизни

недостаточны для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Канаглифлозин является ингибитором натри-глюкозного котранспортера, одобренным для лечения сахарного диабета второго типа. В данной статье рассматривается эффективность канаглифлозина при сердечно-сосудистых и почечных заболеваниях. На протяжении исследований наблюдалось улучшение некоторых показателей сердечных и почечных биомаркеров, таких как артериальное давление, масса тела и альбуминурия. Масштабное исследование CANVAS показало, что канаглифлозин снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний, таких как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт. Программа CANVAS также показала возможную пользу от применения канаглифлозина на почечном композите у пациентов с устойчивым снижением скорости клубочковой фильтрации на 40% или у пациентов с необходимостью замены функции почек. Результаты исследования CREDENCE дополнительно оценили безопасность и потенциальную почечную пользу канаглифлозина у пациентов с установленной диабетической нефропатией. Как правило, канаглифлозин является эффективным антидиабетическим лекарственным средством с ренально-сердечно-сосудистыми преимуществами, имеющим высокую степень переносимости

Ключевые слова: канаглифлозин, CREDENCE, CANVAS, сердечно-сосудистые заболевания, почечная недостаточность, сахарный диабет второго типа

Introducere

Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 suferă de morbiditate și mortalitate substanțială din cauza bolilor cardiovasculare și renale. Terapiile curente și intervențiile în stilul de viață nu sunt suficiente, apărând riscuri mari, relative sau absolute, atât pentru afecțiuni cardiovasculare primare, cât și pentru afecțiuni secundare. Până în anul 2030, se estimează că circa 440 milioane de persoane vor fi afectate de diabet. În prezent, 90% din populație este diagnosticată cu diabet zaharat de tip 2, care se asociază cu o rată mai mare de morbiditate, având în vedere că riscul de apariție a bolilor cardiovasculare este de două ori mai mare la diabetici [6]. Deși cele mai mari beneficii absolute pentru pacienți individuali sunt obținute printre cei cu boală stabilă (prevenirea secundară), numărul mare de persoane cu diabet zaharat fără boli cardiovasculare (prevenție primară) fac efectele terapiilor aplicate afecțiunilor cardiovasculare o prioritate suplimentară [4].

Canagliflozina este utilizată în tratamentul diabetului zaharat de tip 2; ea face parte din clasa inhibitorilor de cotransportori 2 de sodiu-glucoză (sodium-glucose co-transporter-2 – SGLT2). Aceasta acționează prin blocarea proteinei SGLT2 din rinichi,

care, în cursul filtrării sângelui în rinichi, reabsoarbe în sânge glucoza din urină. Prin blocarea acestei acțiuni se produce eliminarea prin urină a unei cantități mai mari de glucoză, reducând astfel nivelul acesteia în sânge [1].

Scopul urmărit a fost studierea eficacității utilizării clasei inhibitorilor de cotransportori 2 de sodiu-glucoză la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în special a efectului asupra complicațiilor cardiovasculare și renale majore, inclusiv decesul, atât de cauză cardiovasculară, cât și de cauză renală.

Materiale și metode

Au fost cercetate datele publicate în studiul de evaluare cardiovasculară a canagliflozinei (CANVAS) și studiul dublu orb CREDENCE. Studiul CANVAS a inclus 10.142 participanți și a fost conceput pentru a evalua siguranța cardiovasculară și eficacitatea canagliflozinei la pacienți cu diabet zaharat. În același timp, studiul randomizat CANVAS a fost efectuat pe pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică, cărora li s-a administrat canagliflozină în doză de 100 mg zilnic sau placebo [3]. Toți pacienții au avut o rată de filtrare glomerulară estimată de la 30 până la <90 ml pe minut și albuminurie (raportul albuminei [mg] la creatinină [g] >300-5000), fiind obligatoriu tratați cu blocanți ai sistemului renină-angiotensină.

Rezultate obținute

Studiul de evaluare cardiovasculară a canagliflozinei (CANVAS) 8 a fost inițiat în decembrie 2009, înainte de aprobarea canagliflozinei de Administrația Medicamentelor și Alimentelor din SUA (Food and Drug Administration – FDA). Programul CANVAS a inclus pacienți din 30 de țări, fiind compus din două trialuri și conceput pentru a determina echilibrul dintre orice beneficii potențiale ale medicamentului și riscurile asociate acestuia, precum infecția genitourinară, cetoacidoza diabetică și fracturile [2]. În baza studiilor efectuate anterior, nu s-a observat o reducere semnificativă a riscului de mortalitate cardiovasculară și a infarcturilor nonfatale, în comparație cu alți agenți ai canagliflozinei [5]. Cu toate acestea, nu au fost disponibile cercetări comparative mari, randomizate controlate, până la publicarea rezultatelor studiului CANVAS. Aceste rezultate au fost încurajatoare: pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boli cardiovasculare sau cu risc înalt de afecțiuni cardiovasculare, care au fost tratați cu canagliflozină, au avut rate semnificativ mai mici de afecțiuni cardiovasculare primare decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo. În cazul evenimentelor majore (deces cauzat de boala cardiovasculară,

infarct miocardic nonfatal sau accident cerebrovascular nonfatal), acesta a avut o incidență de 26,9 în cazul administrării placebo și de 31,5 în cazul canagliflozinei, cu o periodicitate de 1000 pacienți-ani (rata de risc 0,86; 95% CI, 0,75-0,97; $P < 0,001$ pentru noninferioritate; $P = 0,02$ pentru superioritate) [7]. De asemenea, rezultatele au arătat că pacienții tratați cu canagliflozină au avut un risc mai mic de spitalizare din cauza insuficienței cardiace decât cei cărora li s-a administrat placebo [8].

Rezultatele pe termen lung pentru canagliflozină din studiul CANVAS au arătat un beneficiu semnificativ al utilizării substanței la pacienții cu patologii cardiovasculare. Studiul cuprinde un număr mare de cercetări combinate, cu o durată lungă, design randomizat, amplasare a participanților și standard înalt la care s-au desfășurat cercetările [10]. Acestea pot reprezenta un instrument terapeutic suplimentar semnificativ în prevenirea și managementul clinic al morbidității și al mortalității cardiovasculare.

Rezultatele unui alt studiu, CREDENCE, au fost prezentate recent în Melbourne, Australia, în cadrul Congresului Internațional de Nefrologie, fiind publicate simultan în *New England Journal of Medicine*. Este de remarcat că CREDENCE a repartizat aleatoriu participanților canagliflozina sau placebo în combinație cu administrarea blocanților de renină și angiotensină (fiind un criteriu obligatoriu de includere), observându-se o reducere uimitoare de 30% a riscului relativ în stadiul final al bolii cronice renale și în decesul de cauză renală sau cardiovasculară [9]. Pe lângă beneficiile renale statistice semnificative, au fost obținute și efecte clinice importante în cazul infarctului miocardic nonfatal și al decesului de cauză cardiovasculară, cu o reducere semnificativă a lor [3].

Discuții

Ce este nou în perspectivele clinice? Canagliflozina reduce afecțiunile cardiovasculare și cele renale la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Nu au fost găsite date statistice privind eterogenitatea influenței canagliflozinei asupra rezultatelor cardiovasculare și renale la participanții cu afecțiuni cardiovasculare anterioare (prevenție secundară) și la cei fără acestea, dar cu risc crescut (prevenția primară), deși capacitatea de a detecta diferențele a fost limitată. Amputațiile de membre inferioare au fost mai puțin frecvente, însă au crescut în cazul administrării canagliflozinei, fără dovezi statistice de eterogenitate între cohortele de prevenție secundară și prevenție primară.

Care este aplicabilitatea clinică? Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au un risc înalt de dezvoltare a

complicațiilor cardiovasculare și renale. Canagliflozina trebuie luată în considerare în cazul tratamentului diabetului zaharat la acești pacienți, astfel obținând reducerea complicațiilor respective. Sunt necesare studii suplimentare ale efectului canagliflozinei la bolnavii cu diabet zaharat de tip 2 fără afecțiuni cardiace prealabile, pentru a defini mai bine beneficiile preparatului în reducerea decesului de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral. Preparatul trebuie utilizat cu atenție deosebită la pacienții cu risc de amputare [4].

Concluzii

Canagliflozina se consideră o terapie eficientă pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2. Studiul de amploare CREDENCE a demonstrat reduceri importante a deceselor de cauză cardiovasculară, infarct miocardic nonfatal și accident vascular cerebral nonfatal. Au existat de asemenea reduceri semnificative, dar statistic nominale, în spitalizarea pentru insuficiență cardiacă și afecțiuni renale.

Studiul CANVAS constituie încă un rezultat pozitiv, în cadrul acestuia comparându-se efectele canagliflozinei și cele înregistrate în cazul administrării de placebo (de produs inactiv) versus tratamentul-standard la pacienții cu diabet zaharat care au un risc ridicat de apariție a problemelor cardiace. Astfel, se schimbă paradigma liniilor principale din practica clinică spre obiectivul principal de reducere a complicațiilor diabetului zaharat mai degrabă decât să se concentreze doar pe o abordare a glucozei ca țintă.

Bibliografie

- Cherney D.Z. et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. In: *Circulation*, 2014; nr. 129, pp. 587-597.
- Inzucchi S.E. et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. In: *Diabetes care*, 2017; nr. 41, pp. 356-363.
- Jardine M.J. et al. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. In: *Am. J. Nephrol.*, 2017; nr. 46, pp. 462-472.
- Kenneth W. et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events. In: *Circulation*, 2018; nr. 137, pp. 323-334.
- Matsutani D. et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. In: *Cardiovasc. Diabetol.*, 2018, nr. 17, p. 73.
- Neal B. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. In: *N. Engl. J. Med.*, 2017; nr. 377, pp. 644-657.
- Paterno E. et al. Cardiovascular outcomes associated with canagliflozin versus other non-gliflozin antidiabetic drugs: population-based cohort study. In: *BMJ*, 2018; nr. 360, p. 119.
- Perkovic V. et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. In: *N. Engl. Journal Med.*, 2019.
- Schernthaner G. et al. SGLT2 inhibitors in T2D and associated comorbidities – differentiating within the class. In: *BMC Endocrine Disorders*, 2019, nr. 19, p. 64.
- Syed Raza Shah et al. Canagliflozin and Cardiovascular disease – results of the CANVAS trial. In: *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 2018, vol. 8, nr. 5, pp. 267-268.

Inessa Cojuhari,

IP USMF Nicolae Testemițanu,

tel.: 068910443,

e-mail: cojuhari.inessa@gmail.com

CZU: 616.379-008.64-08

PARTICULARITĂȚI ALE MANAGEMENTULUI TERAPEUTIC AL DIABETULUI ZAHARAT DE TIP 2 LA PACIENȚII SPITALIZAȚI

**Valentina CASIAN², Aristia ȘEREMET^{1,2},
Zinaida ALEXA^{1,2}, Dumitru HAREA²,**

¹IMSP Spitalul Clinic Republican *Timofei Moșneaga*,

²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Controlul glicemic adecvat și menținerea acestuia pe o perioadă îndelungată sunt absolut necesare persoanelor cu diabet zaharat (DZ) de tip 2, pentru a preveni dezvoltarea sau progresarea complicațiilor cronice, în special a patologiei cardiovasculare. Medicul-practician trebuie să fie familiarizat cu diferite scheme de tratament existente și trebuie să fie capabil să selecteze cea mai eficientă, sigură și bine tolerată combinație de medicamente. Scopul studiului a fost de a analiza schemele de tratament al persoanelor cu diabet zaharat de tip 2, spitalizați în secția de endocrinologie a IMSP SCR "Timofei Moșneaga" pe parcursul anului 2018. Au fost analizate fișele de observație a 1423 de persoane cu DZ tip 2, cu selectarea datelor privind schemele de tratament aplicate la domiciliu, după care și cele ce au fost recomandate la externare, precum și valorile HbA1c. Circa o treime (31%) din persoanele spitalizate la momentul internării foloseau antidiabetice orale, iar 63% – tratament cu insulină. Din cauza valorilor de HbA1c majorate, a fost intensificat tratamentul hipoglicemiant, astfel încât, la momentul externării, antidiabetice orale luau doar 18% din pacienți, iar tratament cu insulină – circa 78%. Așadar, controlul glicemic precar observat la 75% din pacienți ne vorbește despre existența unor probleme, precum educația insuficientă a pacienților, cunoștințe insuficiente ale medicilor-practicieni sau inerția clinică, ce ține de momentele de