

Srdcové zlyhávanie a diabetes: kde pomáhajú biomarkery?

J. Murín, M. Pernický

Súhrn

Srdcové zlyhávanie i diabetes mellitus 2. typu majú dnes epidemický rozmer výskytu vo svete i u nás. A preto je potrebné sa oboma ochoreniami zapodievať. Vyžaduje si to klinická prax, t.j. liečba diabetikov so srdcovým zlyhávaním. Na našej klinike sú najčastejšie v pohotovostných službách prijímaní pacienti s akútnym srdcovým zlyhávaním, pričom obvykle ide o dekompenzáciu chronického ochorenia. Diabetes je u srdcového zlyhávania významným rizikovým faktorom vývoja i progresie srdcového zlyhávania. Biomarkery (NT-proBNP a hs Troponín T) v sére u pacientov prijatých pre zhoršenie srdcového zlyhávania majú vyššiu sérovú koncentráciu u diabetikov oproti nediabetikom. Preto ich treba intenzívnejšie kardiovaskulárne liečiť, napr. inhibítormi aktivovaných neurohormonálnych systémov (ACE inhibítory, blokátory aldosterónu, betablokátory). Potom zlepšime ich kardiovaskulárnu prognózu.

Kľúčové slová

srdcové zlyhávanie – biomarkery – NT-proBNP – hs Troponín T – liečba srdcového zlyhávania – diabetes mellitus 2. typu

Summary

Heart failure and diabetes: where biomarkers help? Heart failure and type 2 diabetes epidemic proportions now have a presence in the world and in our country. Therefore it is necessary to deal with both diseases. This requires clinical practice, ie treatment of diabetic patients with heart failure. In our department the most frequently admitted patients during emergency services are patients with acute heart failure, usually it is a decompensated chronic heart failure. Diabetes is a significant risk factor for the development and for progression of heart failure. Biomarkers (NT-proBNP and hs Troponin T) in patients admitted for worsening heart failure have higher serum concentrations in diabetic versus in non-diabetic patients. These patients should be more intensively treated with inhibitors of activated neuro-hormonal systems (ACE inhibitors, aldosterone blockers, beta-blockers). Then we can improve their cardiovascular prognosis.

Keywords

heart failure – biomarkers – NT-proBNP – hs Troponin T – heart failure treatment – type 2 diabetes

ÚVOD

Srdcové zlyhávanie (SZ) má dnes epidemický rozmer vo svete i u nás. Významným rizikovým faktorom vývoja a progresie SZ je diabetes a tento faktor má tiež epidemický rozmer výskytu [1]. Liečiť SZ v rozvinutom stave choroby je už neskoro, a preto sa snažíme liečbu spustiť už v asymptomatickom období ochorenia [2]. Práve diabetici sú vhodnou skupinou chorých, kde treba s liečbou SZ začať skôr, zabrániť progresii SZ a tým zlepšiť u chorých kvalitu života a zabrániť neskoršej kardiovaskulárnej (KV) morbidite a mortalite. A pri vyhľadávaní „rizikovejších diabetikov“ pre prítomnosť KV ochorenia či SZ hrajú dôležitú úlohu aj biomarkery,

hlavne nátriuretické peptidy v sére (obvykle v klinickej praxi sérová hladina biomarkeru NT-proBNP, ale aj hladina hs Troponínu T).

ČO NÁM PONÚKAJÚ ÚDAJE Z NAŠEJ AMBULANCIE PRE SZ?

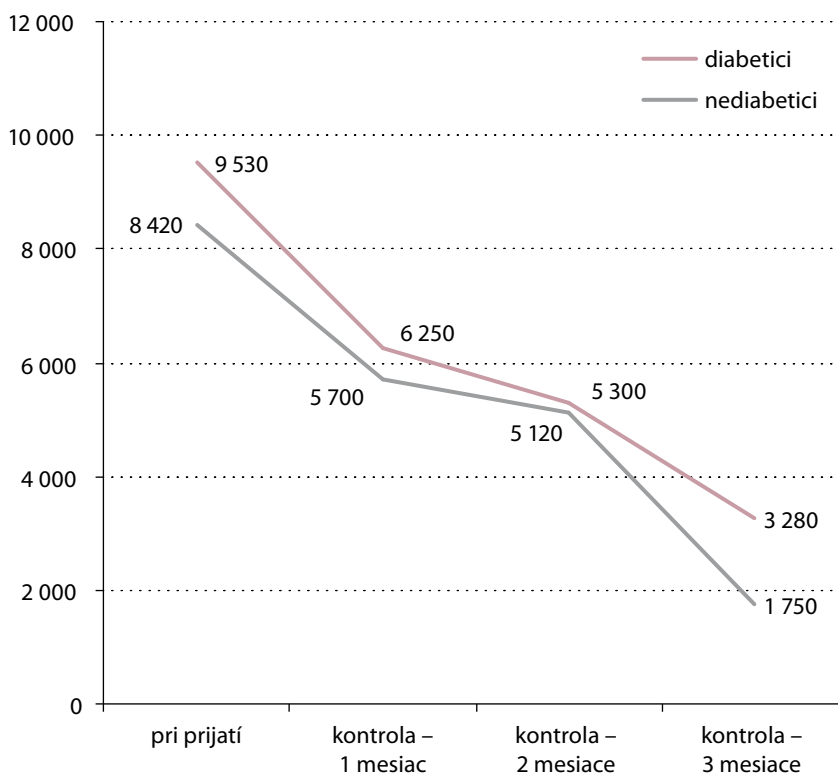
V období troch mesiacov (X – XII v roku 2008) sme v pohotovostných službách našej internej kliniky vyšetrili na centrálnom príjme 1 052 osôb a z nich sme 302 (t.j. 30,1 %) hospitalizovali [3]. Spomedzi 302 prijatých bolo najviac chorých (44 pacientov, 15 %) prijatých pre akútne SZ (štyri pacienti s *de-novo* SZ, zatiaľ čo ostatní s dekompenzáciou chronického SZ) a na druhom mieste bolo

prijatie pre akútny koronárny syndróm (34 chorých, 11 %). To nás prekvapilo, ale súčasne utvrdilo v tom, že SZ (akútnemu i chronickému) treba venovať pozornosť aj v reálnej praxi a v službách interného oddelenia.

Nemenej zaujímavá je i analýza komorbidít prijatých pacientov, pričom v tomto článku sa sústreďujeme hlavne na diabetes (obvykle 2. typu). Výskyt kardiovaskulárnych komorbidít u prijatých (302 chorých) bol nasledovný: hypertenzia (70 %), ischemická choroba srdca (54 %), dyslipidémia (31 %), prekonaný infarkt myokardu (30 %) a prítomná predsieňová fibrilácia (28 %). Medzi ne-kardiovaskulárnymi komorbiditami to boli diabetes (37 %), renálna

Tab. 1. Sérová hladina NT-proBNP u diabetikov a nediabetikov so srdcovým zlyháváním.

	NTproBNP (ng/l)	
	Diabetici	Nediabetici
pri prijatí	9 530 (2 200 – 16 300)	8 420 (1 800 – 14 750)
kontrola		
1 mesiac	6 250 (1 240 – 12 400)	5 700 (1 080 – 10 680)
2 mesiace	5 300 (860 – 10 200)	5 120 (640 – 8 700)
3 mesiace	3 280 (450 – 3 180)	1 750 (240 – 2 800)

**Graf 1. Dynamika zmien sérových hladín NT-proBNP (ng/l) u diabetikov a nediabetikov so srdcovým zlyháváním.**

insuficiencia (27 %) a anémia (21 %) – je pritom možno predpokladať „vzájomné prepojenie“ posledne uvedených troch nekardiovaskulárnych komorbíd, kde diabetes ako primárna ich príčina jasne dominuje.

Analyzovali sme i dynamiku sérových hladín dvoch biomarkerov u prijatých pre SZ (spolu 44 osôb) a sledovaných následne tri mesiace, v mesačných intervaloch (tab. 1, 2; obr. 1, 2). Z tabu-

liek i z obrázkov je zrejmé, že u diabetikov sú vyššie sérové hladiny oboch biomarkerov, a teda u diabetikov ide o ťažšiu formu SZ [4].

DIABETES A KV OCHORENIA, VČÍTANE SZ

Diabetes, zdá sa, je najsilnejší KV rizikový faktor [5]. Asi preto, že diabetici obvykle trpia ťažšou hypertenziou, diabetickou dyslipidémiou, vyvíjajú diabetickú kar-

diomyopatiu, diabetes podporuje vývoj myokardiálnej ischémie a prostredníctvom „renálneho poškodenia“ akceleruje vývoj i progresiu KV ochorenia. I preto v poslednej dobe (asi 5 – 10 rokov) začal záujem o primárnu KV prevenciu u diabetikov [6]. V minulosti dve veľké štúdie sekundárnej KV prevencie u diabetikov 2. typu (STENO-2 a HOPE) preukázali KV benefit liečby – v prvej štúdií globálnym prístupom pomocou riešenia všetkých KV rizikových faktorov a v druhej štúdií liečbou ACE inhibítormi blokujúcimi renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS) [7,8]. Ostatné štúdie v sekundárnej KV prevencii u diabetikov neuspeli. Uvažuje sa, že možno tomu tak bolo preto, že vo väčšine klinických štúdií so sekundárnou KV prevenciou u diabetikov 2. typu boli zaradení „málo“ rizikovní diabetici. No a práve tu sa hľadá pomoc v analýze sérových hladín biomarkerov, osobitne pri hľadaní rizikových diabetikov pre vývoj SZ je to sérová hladina biomarkeru NT-proBNP. Pozrime sa na to bližšie.

ČO ZISTILA ŠTÚDIA PONTIAC?

Štúdia PONTIAC (NT-proBNP selected PreventiOn of cardiac eveNts in a populaTion of dIabetic patients without A history of Cardiac disease) sa zamerala na porovnanie liečby (sekundárnej KV prevencie) diabetikov 2. typu v jednom ramene s pomocou monitorovania sérového NT-proBNP a v druhom ramene bola liečba diabetikov síce tiež štandardná, ale bez kontroly sérovej hladiny NT-proBNP. Dominantnými liekmi boli inhibítory RAAS a inhibítory sympatiku. Do štúdie zaradili 300 diabetikov so vstupnou hodnotou NT-proBNP > 125 pg/ml, ale bez KV ochorenia. Sledovali pacientov dva roky [9].

Charakteristika zaradených diabetikov bola nasledovná: priemerný vek 67 rokov, trvanie diabetu v priemere 15 rokov, žien bolo 42 %. Hypertenziou trpelo 90 % zaradených, fajčiarov bolo 42 %, chronickú obštrukčnú chorobu pľúc malo 5 % osôb, body mass index bol v priemere 31,0. Osoby zaradené

v podskupine s monitorovaním sérovej hladiny NT-proBNP boli intenzívnejšie liečené (teda biomarker našepkával intenzívnejší liečebný prístup) v zmysle nižšej srdcovej frekvencie pacientov a vyššieho dávkovania RAAS inhibítorov. Iná liečba tým ovplyvnená nebola (statíny, aspirín, iné liečivá, antidiabetická liečba).

A čo sa preukázalo?

- Hospitalizácie v priebehu dvoj-ročného sledovania chorých: 77 (t.j. 51 %) osôb zaradených v kontrolnom ramene liečby vs. 58 osôb (39 %) v ramene liečby s monitorovaním séroveho NT-proBNP, rozdiel bol signifikantný, S ($p = 0,02$).
- Výskyt príhod: 18 príhod (12 %) vs. len 7 príhod (5 %) a rozdiel opäť signifikantný.
- Výskyt kardiálnych príhod bol 14 prípadov (9 %) vs. 5 prípadov (3 %) a rozdiel rovnako signifikantný.
- Výskyt prípadov SZ: 7 prípadov (5 %) vs. 1 prípad (1 %) tiež so „S“ rozdielom.

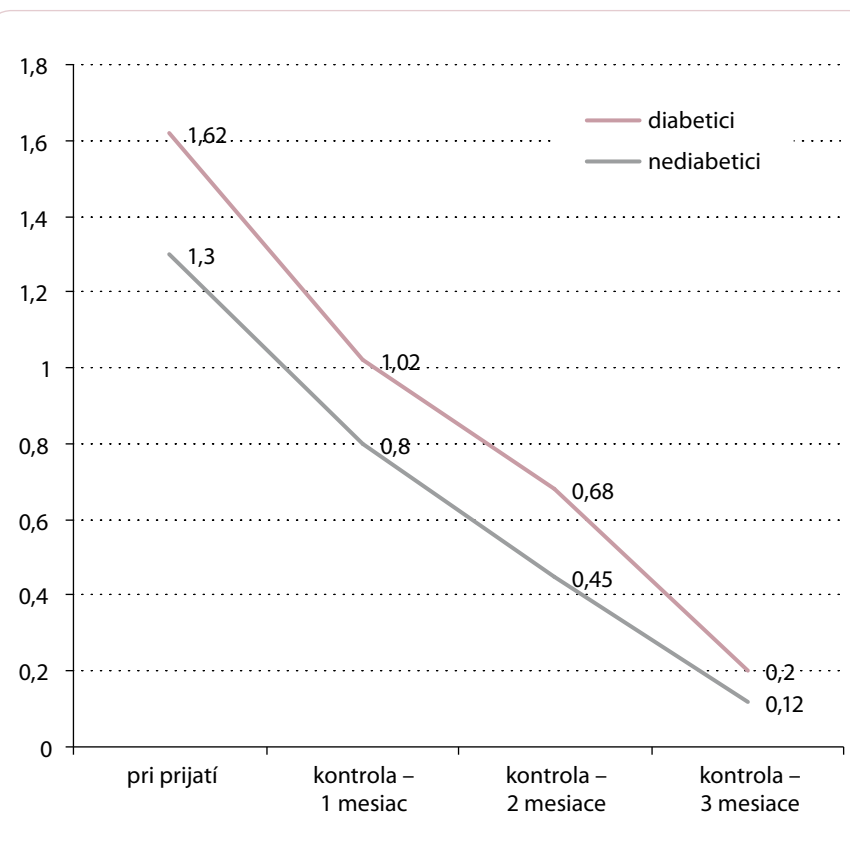
A ČO ZA POSOLSTVO ZO SLEDOVANIA VÝSLEDKOV ŠTÚDIE PONTIAC PRE NÁS VYPLÝVA?

Iste je to konštatovanie, že diabetes je veľmi vážne ochorenie a môžeme súhlasiť i s tým, že je to KV ochorenie [2]. Vypovedajú o tom príhody i hospitalizácie, kde dominantne ide o kardiálne či KV príhody.

Vieme, že sa nám nedarí „antidiabetickou liečbou“ priaznivo ovplyvniť prognózu diabetikov 2. typu. Možno sa domnievať (i podľa štúdie PONTIAC), že s pomocou biomarkerov (asi hlavne monitorovaním sérovej hladiny NT-proBNP, ale pravdepodobne i s pomocou sérovej hladiny hs-cTnT) nájdeme KV rizikovejších diabetikov. A im treba poskytnúť intenzívnejšiu neurohormonálnu (RAAS inhibíciu, inhibíciu sympatiku) liečbu, s dobrou kontrolou všetkých rizikových faktorov (event. KV ochorení, ak ich diagnostikujeme). Potom (včasnejšou liečbou) uspejeme i v zlepšení prognózy diabetikov 2. typu.

Tab. 2. Sérová hladina hsTnT u diabetikov a nediabetikov so srdcovým zlyhávaním.

	hsTnT (ng/ml)	
	Diabetici	Nediabetici
pri prijatí	1,62 (0,6 – 3,2)	1,30 (0,45 – 2,7)
kontrola		
1 mesiac	1,02 (0,208 – 2,04)	0,80 (0,120 – 1,80)
2 mesiace	0,680 (0,08 – 1,4)	0,450 (0,06 – 1,2)
3 mesiace	0,200 (0,01 – 1,1)	0,120 (0,01 – 0,08)



Graf 2. Dynamika zmien sérových hladín hsTnT (ng/ml) u diabetikov a nediabetikov so srdcovým zlyhávaním.

Prevenia KV ochorenia u diabetikov 2. typu je iste lepšia ako liečba KV ochorenia u diabetika. A biomarkery sú tu dobrým „vodítkom“ či „svetielkom“, ako to zabezpečíť.

Literatúra

- Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL et al. Diabetes and cardiovascular disease. *Circulation* 1999; 100(10): 1134–1146.
- Haffner SM, Lehto S, Roennemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in sub-

jects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4): 229–234.

3. Pernický M, Murín J. Pacienti v Ústavnej pohotovostnej službe na Internej klinike. *Cardiology Lett* 2010; 19(4): 201–205.

4. Haffner SJ, Cassells H. Hyperglycemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003; 115 (Suppl 8A): 6S–11S.

5. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in pa-

tients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358(24): 2568–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.

6. Frye RL, August P, Brooks MM et al. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009; 360(24): 2503–2515. doi: 10.1056/NEJMoa0805796.

7. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial Intervention and cardiovascular disease in patients

with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348(5): 383–393.

8. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril in cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICTO-HOPE substudy. Lancet 2000; 355(9200): 253–259.

9. Huelsman M, Neuhold S, Resl M et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events

in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease). J Am Coll Cardiol 2013; 62(15): 1365–1372. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.069.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

MUDr. Miroslav Pernický

I. interná klinika, LFUK a UN Bratislava
jan.murin@gmail.com