

Diabetes mellitus a srdcové zlyhávanie

J. Murín, F. Mikla, S. Kiňová

Súhrn

Diabetes mellitus a srdcové zlyhávanie majú dnes, aj u nás, epidemický rozmer výskytu. Diabetes významne akceleruje vývoj aj progresiu srdcového zlyhávania a klinický stav chorého zhoršuje. Spočiatku sa vyvíja u diabetu „diastolická ľavokomorová dysfunkcia“, neskôr aj „diastolické srdcové zlyhávanie“. Ak sa však pridruží ischemická choroba srdca, hlavne prekonanie infarktu myokardu, tak ide už o systolické srdcové zlyhávanie s ejekčnou frakciou $\leq 50\%$, ale obvykle $\leq 40\%$. Pre systolické srdcové zlyhávanie máme liečbu podľa odporúčaní. Posledné odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre srdcové zlyhávania boli publikované v máji 2016. A v nich sa našlo miesto aj pre nové antidiabetikum, pre empagliflozín. Patrí do skupiny tzv. SGLT2 inhibítorov. Priaznivo ovplyvnil kardiovaskulárnu mortalitu diabetikov a významne redukoval hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie. Benefit preukázal aj liraglutid, čo je GLP-1 receptorový agonista. Spustené sú viaceré štúdie s SGLT2 inhibítormi (dapagliflozin, empagliflozin) u chorých so srdcovým systolickým zlyhávaním. Očakávame, že pomôžu nielen diabetikom, ale i nediabetikom so srdcovým zlyhávaním.

Kľúčové slová

srdcové zlyhávanie – diabetes mellitus 2. typu – SGLT2 inhibítory – liraglutid

Summary

Diabetes mellitus and heart failure. At present, diabetes mellitus and heart failure are diseases with epidemic characteristics. Diabetes significantly accelerates the development and progression of heart failure and deteriorates the patients' clinical status. At the beginning, diabetic patients are diagnosed with "diastolic left ventricular dysfunction", which later develops into "diastolic heart failure". In patients who develop ischaemic heart disease and particularly myocardial infarction, we observe systolic heart failure with ejection fraction of $\leq 50\%$, usually $\leq 40\%$. There is a recommended treatment for systolic heart failure. The latest guidelines published by the European Society of Cardiology in May 2016 include a new anti-diabetic drug – empagliflozin. This drug belongs to SGLT2 inhibitors. In a recently published trial (diabetic patients included) it significantly reduced cardiovascular mortality and hospitalisations for heart failure. In another recent clinical trial, a cardiovascular benefit was demonstrated also for liraglutide, which is a GLP-1 receptor agonist. Several new trials with SGLT2 inhibitors (dapagliflozin, empagliflozin) in heart failure patients are underway. We expect that they will confirm benefit for both diabetic and non-diabetic patients.

Keywords

heart failure – type 2 diabetes mellitus – SGLT2 inhibitors – liraglutide

ÚVOD

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) a chronické srdcové zlyhávanie (SZ) sú dva chorobné stavy s epidemickým rozmerom výskytu. Na Slovensku dnes máme asi 7 % diabetikov a asi 12,5 % prediabetikov (podľa skríningu diabetologickej spoločnosti približne pred 8 rokmi) [1]. Výskyt SZ sa v našej populácii odhaduje asi na 1,5 – 2 %, ale vo veku ≥ 65 rokov je to $> 10\%$ [2]. Tieto čísla skutočne potvrdzujú epidémiu oboch ochorení. Morbidita i mortalita pacientov u oboch ochorení je vysoká, v prípade chorých diabetikov so SZ je ešte vyššia. To stačí k tomu, že sa problémom treba zapodievať.

ČO „MANŽELSTVO DIABETU SO SZ“ ZNAMENÁ PRE CHORÉHO?

Keď diagnostikujeme u chorého diabetes, tak obvykle má asi 50 rokov a súčasne zisťujeme, že je už vážne, hlavne kardiovaskulárne (KV), chorý: trpí obvykle ťažkou hypertenziou (často rezistentnou, vyžadujúcou ≥ 3 antihypertenzíva, t. j. obvykle ACE inhibítor, kalciový blokátor a diuretikum – ale neraz ešte jedno či dve ďalšie antihypertenzíva), trpí diabetickou dyslipoproteíniou (má vysokú koncentráciu malých denzných LDL-c častíc v sére, ktoré sú významne aterogénne, ale trpí i nízkym sérovým HDL-c a zvýšenými sérovými triacylglycerolmi), zvyčajne je obézny (je

to rizikový faktor pre vznik predsieňovej fibrilácie, pre vznik a progresiu inzulínovej rezistencie, podporuje tiež vývoj ďalších sprievodných rizikových faktorov) a obvykle nešportuje [3,4]. Väčšina týchto chorých už trpí ischemickou chorobou srdca (ICHS), ktorá býva často pre prítomnú či rozvíjajúcu sa polyneuropatiu obvykle asymptomatická (často sa v EKG náleze nájde prekonaný „tichý“ infarkt myokardu, niekedy arytmie – napr. už spomínaná fibrilácia predsiení či prejavy ischémie) – a práve kombinácia DM2 s ICHS ohromne podporuje vývoj SZ [5,6]. Mnohí postihnutí majú hypertrofiu ľavej komory (ĽK) pri ťažkej hypertenzii, a to je ďalší významný KV rizikový

faktor, včítane vzniku a progresie SZ. Dlhšie trvajúci DM2 vedie obvykle k diabetickej nefropatii (konštatujeme jej prítomnosť podľa (mikro) albuminúrie/proteinúrie a podľa poklesu renálnej výkonnosti s redukciami glomerulárnej filtrácie ≤ 60 ml/min). Tu treba pripomenúť, že samotná renálna dysfunkcia či insuficiencia je významným rizikovým KV faktorom alebo akceleratorom KV ochorenia – t. j. hypertenzie, ischemie myokardu, zlyhávania ĽK srdca. Diabetes znižuje navyše imunitu postihnutého a podporuje aktiváciu zápalových mechanizmov, no a preto i aktiváciu aterogenézy. Hyperglykémia (dlhodobá) je toxická pre vaskulárne štruktúry. Rozširujú sa nám dnes aj poznatky o prítomnosti diabetickej kardiomyopatie [7,8], kde hrá úlohu okrem zaťaženia KV systému (pôsobením rizikových faktorov, ICHS a obličkovým poškodením) a hyperglykémie (tiež AGEs produkty – Advanced Glycated End-products), aj zápalová aktivácia, tukové preťaženie myocytov (lipotoxicita) a tieto činitele sa spolupodieľajú na vývoji SZ [9,10].

AKÉ JE SZ U DIABETIKOV?

Poznáme dve formy (či dva typy) SZ:

1. Systolické SZ, kde je ejekčná frakcia ≤ 50 %, ale obvykle to v rutínnej praxi býva ≤ 40 %. Európska kardiologická spoločnosť vymedzila v najnovších Odporúčaniach (máj 2016) aj podskupinu chorých s ejekčnou frakciou 40 – 49 %, tzv. midrange ejection fraction, ale táto podskupina chorých tvorí len malú frakciu týchto chorých, len asi 7 – 10 % pacientov. U týchto chorých máme "pravidlá liečby", sú podložené výsledkami klinických štúdií [2]. Diabetici trpia tou formou SZ obvykle po prekonaní infarktu myokardu či pri ťažšej forme ICHS.
2. SZ s normálnou (zachovalou) ejekčnou frakciou (ejekčná frakcia je > 50 %), kde problémom srdca nie je ejekcia krvi ĽK, ale jej plnenie, t. j. porušená je relaxácia ĽK v diastole (preto sa často používa aj termín „diastolická dysfunkcia“ alebo „diastolické SZ“). A vo vývoji

KV ochorenia u diabetika je táto „diastolická forma“ zlyhávania včasnejšia a dominantná [2].

Okrem diabetu mnohí títo chorí trpia i ďalšími komorbiditami – predsieňovou fibriláciou, renálnou dysfunkciou, často i anémiou, ale aj chronickou obštrukčnou chorobou pľúc a inými ochoreniami. U tejto formy SZ nepoznáme dobre liečebný prístup, nakoľko klinické štúdie nepriniesli očakávaný benefit viacerých liekov. U chorého riešime jeho prevodenie diuretikami, liečime ako najlepšie vieme sprievodné komorbidity a hypertenziu – no ale zdá sa, že svetlo „na lepšie časy“ v liečbe diabetu, nakoľko nová lieková antidiabetická skupina, tzv. SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2) inhibítory v klinickej štúdii významne ovplyvnila KV príhody, a osobitne aj SZ.

ČO DOKÁŽU ANTIDIABETIKÁ U SZ?

V minulosti v súvisení s tiazolidín-diónmi sa preukázalo, že liečba diabetikov týmito antidiabetikami viedla k zadržaniu vody v tele a k zhoršeniu prejavov SZ [11,12]. A preto dva veľké regulačné orgány (FDA v USA a EMA v Európe) požiadali výrobcov nových antidiabetík o stanovenie KV bezpečnosti antidiabetickej liečby pred povolením prístupu nového antidiabetika na trh. Viaceré nové antidiabetiká takto v posledných rokoch preukazovali svoju KV bezpečnosť – jednak tzv. DPP-4 inhibítory, potom GLP-1 receptorové agonisty a nakoniec aj SGLT2 inhibítory.

Ale dva lieky nás významne prekvapili a ukázali, že antidiabetická liečba pomáha aj pri KV ochorení – buď ho pozdrží a stabilizuje alebo ho úspešne lieči. A tak sa na to pozrime bližšie. Ohromujúce výsledky priniesol empagliflozín (inhibítory spätnej rezorpcie glukózy v proximálnom tubule obličiek – SGLT2 inhibítory) v štúdii EMPA-REG OUTCOME (v štúdii bolo > 7 000 diabetikov, jestvovali v nej tri ramená liečby diabetikov 2. typu, kde popri štandardnej antidiabetickej liečbe i liečbe prítomného KV ochore-

nia bolo prítomné placebové rameno a dve ramená (10 mg/den a 25 mg/den) liečby empagliflozínom) [13]. Štúdia preukázala:

1. O 14 % (významne) poklesol výskyt „združeného end-pointu“ (KV úmrtie, infarkt myokardu, mozgová porážka) v empagliflozínových ramenách liečby oproti placebovej liečbe.
2. Až o 38 % (významne) poklesol výskyt KV úmrtí.
3. Až o 32 % (významne) poklesol výskyt celkovej mortality.
4. Až o 35% (významne) sa znížil výskyt hospitalizácií pre SZ – benefit bol vždy v ramenách empagliflozínovej liečby [13–15].

Tento efekt na SZ bol aj u chorých (asi 10 %), ktorí v úvode štúdie mali už prejavy SZ. Hlavný KV benefit bol v oblasti redukcie KV mortality a redukcie hospitalizácií pre SZ. Ohromný benefit. Štúdia nepreukázala len KV bezpečnosť, ale aj KV účinnosť. Ale aj iné SGLT2 inhibítory sú podobne testované (napr. dapagliflozín) s očakávaním podobného efektu. Uvidíme, či je to pravda, po dokončení týchto štúdií.

Veľa úsilia sa venuje vysvetleniu benefitu empagliflozínu: mierne znižuje krvný tlak, telesnú váhu, glykémiu. Pozoruhodným zistením bolo preukázanie jeho nefroprotektie u diabetickej nefropatie, kde dominantným efektom je vazokonstrikcia vas afferens glomerulov (aktiváciou tubulo-glomerulárnej spätnej väzby prostredníctvom aktivácie makuly denzy) – čo vedie k poklesu intraglomerulárneho tlaku, čím sa podstatne bráni glomerulárnej deštrukcii. A sú aj hypotézy, že empagliflozín priaznivo zasahuje i do „metabolizmu mitochondrie v myocyte“, kde dovoľuje preferenčne spaľovať ketónové látky (pred spaľovaním voľných mastných kyselín), a tak úspešne produkovať energiu (ATP) pre prácu srdca.

Druhým antidiabetickým liečivom je liraglutid (GLP-1 receptorový agonista) s významným KV benefitom v klinickej štúdii LEADER [16]. V tejto

štúdií (> 9 300 diabetikov, sledovaných 3,5 – 5,0 rokov, všetci mali štandardnú liečbu DM2 a navyše liečbu liraglutidom s.c. 1,8 mg/den vs. placebo) preukázali nasledovné výsledky:

- a) 13% (významný) pokles výskytu primárneho kompozitného cieľa (KV mortality, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej porážky),
- b) 22% (významný) pokles KV mortality,
- c) nevýznamnú (štatisticky) redukciu výskytu nefatálneho infarktu myokardu (o 12 %) a výskytu mozgovej porážky (o 11 %). Aj hospitalizácie pre SZ boli nevýznamne (o 13 %) redukované.

Benefit liraglutidu ide cez redukciu glykémie (o 0,4 % HbA_{1c}), telesnej váhy (o 2,3 kg v priemere), krvného tlaku (o 1,2 mm Hg systolického tlaku). Predpokladá sa tu efekt na arteriálnu tuhosť, na endotelovú dysfunkciu a na iné parametre aterosklerózy. Diabetológia t. č. výsledkami svojich klinických štúdií obohatuje aj kardiológiu – osobitne v liečbe (a v poznávaní) SZ. Začínajú štúdie aj s inými SGLT2 inhibítormi u SZ, nielen u diabetikov, ale i u nediabetikov. Svitá „na lepšie časy“ v tejto oblasti? Zdá sa tak, ale na výsledky štúdií si budeme musieť trochu počkať.

ČO POVEDAŤ ZÁVEROM?

Všetci lekári, t. j. praktici, internisti, diabetológovia i kardiológovia – ale i ostatní (aj chirurgovia), si musia zvýšiť vedomosti o diabete. Je to ochorenie, ktoré ovplyvňuje všetky orgány a tka-

nivá, osobitne obličky a KV systém. SZ je tiež epidemické ochorenie, ako diabetes, pričom obe ochorenia sa významne dopĺňujú a podporujú. U diabetika treba hľadať prítomnosť SZ a patrične ho liečiť. A naopak u SZ treba hľadať prítomnosť diabetu a aj diabetes potom treba patrične liečiť. Dobrou správou dnes však je, že dve nedávno testované antidiabetiká významne preukázali nielen KV bezpečnosť, ale aj KV benefit – a hlavne v oblasti SZ.

Literatúra

1. Mokáň M, Galajda P, Prídavková D et al. Prevalencia diabetes mellitus a metabolického syndrómu na Slovensku. *Diabetes Obes* 2006; 6(12): 10–17.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Iribarren C, Karter AJ, Go AS et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103(22): 2668–2673.
4. Dei Cas A, Fonarow GC, Gheorghiane M et al. Concomitant diabetes mellitus and heart failure. *Curr Probl Cardiol* 2015; 40(1): 7–43. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2014.09.002.
5. Cubbon RM, Adams B, Rajwani A et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10(4): 330–336. doi: 10.1177/1479164112471064.
6. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF trial. *Am Heart J* 2007; 154(2): 277.e1–e8.
7. Bugger H, Abel ED. Rodent models of diabetic cardiomyopathy. *Dis Model Mech* 2009; 2(9–10): 454–466. doi: 10.1242/dmm.001941.

8. Herrero P, Peterson LR, McGill JB et al. Increased myocardial fatty acid metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(3): 598–604.

9. Sharma S, Adrogue JV, Golfman L et al. Intra-myocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. *FASEB J* 2004; 18(14): 1692–1700.

10. Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(12): 1145–1155.

11. Nissen SA, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356(24): 2457–2471.

12. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007; 335(7618): 497–504.

13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

14. Fitchett D, Zinman B, Wanner C et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA/REG OUTCOME trial. *Eur Heart J* 2016; 37(19): 1526–1534. doi: 10.1093/eurheartj/ehv728.

15. DeFronzo RA. The EMPA/REG study: what has it told us? A diabetologist's perspective. *J Diabetes Complications* 2016; 30(1): 1–2.

16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

MUDr. František Mikla

doc. MUDr. Soňa Kiňová, PhD.

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava

jan.murin@gmail.com