

Heart failure and diabetes mellitus. Dangerous association

Srdcové zlyhávanie a diabetes mellitus. Nebezpečné spojenie

Gonçalvesová E

Kardiologická klinika Lekárskej fakulty UK a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Goncalvesova E. **Heart failure and diabetes mellitus. Dangerous association.** Cardiology Lett. 2020;29(1):9–16

Abstract. Increased risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus (DM II) is generally understood in association with the higher incidence of atherosclerotic vascular occlusive events such as myocardial infarction, stroke and atherosclerotic peripheral artery disease. However, one of the most common and serious cardiovascular disorders in patients with diabetes is heart failure (HF). Patients – men with DM II are at more than three times higher risk of developing HF; in women with diabetes the risk is up to five times higher. After the clinical manifestation of HF in a diabetic patient, prognosis is much worse than without HF. Some surveys show that in diabetic patients over 65 years of age, the one-year mortality after HF manifestation is almost nine times higher than in comparable subjects without HF. Arterial hypertension, coronary disease and metabolic disorders resulting from diabetes itself play a role in the development of HF. Thus, we can in general speak of damage to the heart due to diabetes and associated disorders.

The pharmacological treatment of heart failure in patients with DM II is not different in comparison with non-diabetics. Thorough control of blood glucose and other risk factors of cardiovascular disease reduces the risk of developing HF in diabetic patients. In patients with DM II who have already developed HF, the strategy of strict control of DM II no longer reduces the risk of death or other cardiovascular events. In patients with DM II who are at risk of developing HF (patients with hypertension and / or myocardial infarction treatment), treatment with SGLT2 inhibitors reduces the risk of cardiovascular death, incidence and hospitalization for HF. Other antidiabetic drugs have a negative or neutral effect on HF. These unique properties of SGLT2 inhibitors have also been reflected in the 2019 Guidelines of European Society of Cardiology which recognize them as first-line drugs in patients with DM II and atherosclerotic cardiovascular disease, or at very high or high risk of atherosclerotic cardiovascular disease. Fig. 2, Tab.1, Ref. 31, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: heart failure – type II diabetes mellitus – SGLT2 inhibitors

Gonçalvesová E. **Srdcové zlyhávanie a diabetes mellitus. Nebezpečné spojenie.** Cardiology Lett. 2020;29(1):9–16

Abstrakt. Tradičné chápanie zvýšeného rizika výskytu kardiovaskulárnych ochorení pri diabetes mellitus typu 2 (DM II) sa sústreďuje na vyšší výskyt aterosklerotických vaskulo-okluzívnych príhod, ako je infarkt myokardu, mozgová mŕtvica a aterosklerotické ochorenie periférnych tepien. Avšak jednou z najčastejších a najzávažnejších kardiovaskulárnych porúch u pacientov s cukrovkou je srdcové zlyhávanie (SZ). Pacienti – muži s diabetom majú viac ako trojnásobne zvýšené riziko vzniku SZ, u žien diabetičiek je toto riziko až päťnásobné. Po klinickom prejavení SZ u pacienta s diabetom je jeho prognóza dramaticky horšia ako u diabetika bez SZ. Niektoré prieskumy dokumentujú, že u diabetikov starších ako 65 rokov je jednoročná mortalita po prejavení SZ takmer deväťnásobne vyššia ako u porovnateľných subjektov bez SZ. Úlohu pri vzniku SZ zohráva často prítomná artériová hypertenzia, koronárna choroba a metabolické poruchy vyplývajúce zo samotného diabetu. Môžeme tak vo všeobecnej rovine hovoriť o poškodení srdca diabetom.

K farmakologickej liečbe srdcového zlyhávania u diabetikov sa pristupuje dnes rovnako ako u nediabetikov. Dôsledná kontrola glykémie a ostatných rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení znižuje riziko vzniku SZ u diabetikov. U chorých s DM II, ktorí už majú rozvinutý syndróm SZ, stratégia prísnej kontroly diabetu neprináša zníženie rizika úmrtia či iných kardiovaskulárnych príhod. U pacientov s DM II a rizikom vzniku SZ (pacienti s hypertenziou a/alebo prekonaným infarktom myokardu) liečba SGLT2 inhibítormi znižuje riziko úmrtia z kardiovaskulárnych príčin, vzniku a hospitalizácií pre SZ. Ostatné antidiabetiká majú na SZ negatívny, prípadne neutrálny vplyv. Tieto unikátne vlastnosti SGLT2 inhibítorov našli odraz aj v Odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti z roku 2019, ktoré ich uznávajú ako lieky prvej voľby u diabetikov druhého typu s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením alebo veľmi vysokým či vysokým rizikom aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia. Obr. 2, Tab.1, Lit. 31, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: srdcové zlyhávania – SGLT2 inhibítory – diabetes mellitus typ II

Skutočnosť, že diabetes mellitus významne zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárnych príhod a je spojený s vyššou chorobnosťou a úmrtnosťou u chorých, ktorí majú kardiovaskulárne ochorenie, je dobre dokumentovaná a široko akceptovaná. Diabetes mellitus typu II (DM II) zvyšuje riziko vzniku chronických aj akútnych foriem ischemickej choroby srdca, ochorení periférnych tepien, ischemických cievnych mozgových príhod, fibrilácie predsiení a srdcového zlyhávania.

Pozornosť a ostražitosť pri DM II sa tradične sústreďuje na predchádzanie a včasnú diagnostiku aterosklerotických vaskulo-okluzívnych príhod, ako je infarkt myokardu, mozgová mŕtvica a ischemická choroba končatín. Avšak jednou z najčastejších, ak nie vôbec najčastejšou kardiovaskulárnou poruchou u pacientov s cukrovkou je zlyhávania srdca (SZ) (1). Diabetes a SZ majú množstvo styčných bodov na úrovni epidemiológie aj patofyziológie. Spojenie diabetu a SZ má vplyv na vývoj a závažnosť oboch ochorení a je veľkou výzvou na optimalizáciu a individualizáciu liečby. Liečebné postupy treba voliť tak, aby zohľadnili špecifické potreby diabetika so srdcovým zlyháváním.

Cieľom tohto článku je podať prehľadnú informáciu o vzťahu DM II a SZ najmä vzhľadom na špecifiká liečby pacientov, ktorí majú obidve ochorenia.

Epidemiologické vzťahy

Prevalencia DM II v bežnej populácii stále narastá a predpokladá sa, že tento vývoj súvisí predovšetkým s narastaním výskytu obezity. Aktuálne sa prevalencia DM II odhaduje celosvetovo na 8,8 % v populácii 20 – 79-ročných. Vo vekovej skupine 60 – 79-ročných ľudí v krajinách so stredným príjmom je to asi 20 % (2). Súčasné údaje naznačujú stabilnú celkovú prevalenciu SZ 11,8 % (rozsah 4,7 – 13,3 %) vo všeobecnej populácii dospelých starších ako 50 rokov.

Prevalencia SZ u pacientov s DM II je viac ako 10 %. V populácii pacientov s DM II vo veku < 75 rokov bol trojnásobne vyšší výskyt SZ v porovnaní s pacientmi bez DM II (1). Na druhej strane prevalencia diabetu u chorých so SZ je

podstatne vyššia, čo tiež naznačuje prítomnosť etiologického prepojenia medzi DM II a SZ. V nedávno publikovanej analýze prítomnosti DM II u pacientov so SZ a redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (EFLK) zaradených do klinického skúšania PARADIGM sa zistilo, že z 8 274 pacientov malo 35 % známy DM II, u 13 % novodiagnostikovaný DM II a 25 % malo „prediabetes“ (3).

Pacienti s diabetom majú viac ako trojnásobne zvýšené riziko vzniku SZ, pričom podstatne vyššie riziko (až päťnásobné) je u žien diabetičiek (4). Ukazuje sa, že diabetes samotný zodpovedá za 6 % prípadov SZ u mužov, ale až za 12 % prípadov SZ u žien (5). Riziko vzniku SZ sa zvyšuje s hladinou glykovaného hemoglobínu (HbA1c) v sére (6). Znamená to, že snaha o čo najlepšiu kontrolu diabetu môže prispieť k zníženiu rizika vzniku SZ pri DM II. Na druhej strane, ak už dôjde ku klinickému prejavu SZ, prísna kontrola diabetu nezlepšuje prežívanie a riziko KV príhod, naopak ich riziko pri snahe o optimálnu kontrolu glykémie môže byť vyššie.

Asi najdôležitejším faktom, ktorý odráža malý vzťah SZ a DM II je to, že po prvom klinickom prejave SZ u pacienta s diabetom je jeho prognóza dramaticky horšia ako diabetika bez SZ. Niektoré prieskumy dokumentujú, že u diabetikov starších ako 65 rokov je jednoročná mortalita po vzniku SZ takmer deväťnásobne vyššia ako u porovnateľných subjektov bez SZ (7).

Patofyziológia srdcového zlyhávania pri diabete

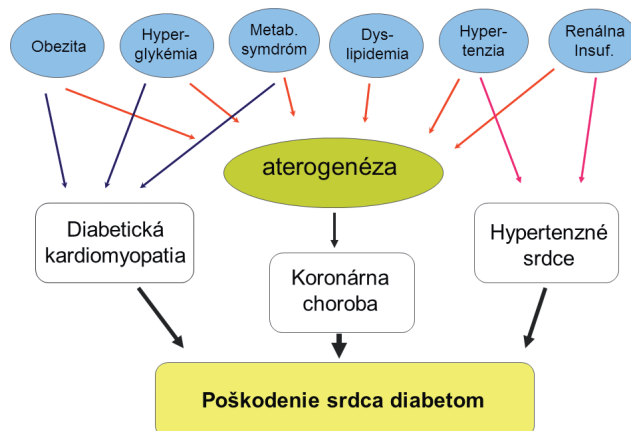
Zvýšené riziko vzniku a progresie SZ u diabetikov má viac príčin. Podiel jednotlivých príčin je u každého diabetika individuálny. Úlohu pri vzniku SZ zohráva často prítomná artériová hypertenzia, koronárna choroba a metabolické zmeny a poruchy vyplývajúce zo samotného diabetu. Môžeme tak vo všeobecnej rovine hovoriť o poškodení srdca diabetom (**obrázok 1**).

Tradičné rizikové faktory pre vznik koronárnej choroby, ako je hypertenzia, dyslipidémia, obezita sa u pacientov s diabetom alebo porušenou glukózovou toleranciou kumulujú.

Významnú úlohu v aterogenéze však zohráva aj samotná hyperglykémia, ktorá priamo iniciuje aterosklerózu, podporuje jej progresiu, ale i jej nestabilitu, t. j. fragilitu a nestabilitu aterosklerotických plakov. Následkom je potom vyššie riziko vzniku akútnych koronárnych príhod u diabetikov (8). Vysoká prevalencia a incidencia SZ u diabetikov však nie je vysvetliteľná len vyšším rizikom vzniku koronárnej choroby a jej dôsledkov. V roku 2013 uznávané odborné spoločnosti definovali diabetickú kardiomyopatiu ako klinický stav komorovej dysfunkcie, ku ktorej dochádza pri absencii koronárnej aterosklerózy a hypertenzie pacientov s DM II (9). V začiatočných štádiách má diabetická kardiomyopatia skryté subklinické obdobie charakterizované prítomnosťou štrukturálnych a funkčných abnormalít myokardu (hypertrofia ľavej komory, porucha jej relaxácie, abnormality celulóvej signalizácie), bez prítomnosti symptómov SZ. Tieto patofyziologické zmeny vedú k srdcovej fibróze a zvýšenej tuhosti myokardu. Rozvíja sa subklinická diastolická dysfunkcia podieľajúca sa na vzniku srdcového zlyhávania s normálnou ejekčnou frakciou a prípadne neskôr dochádza ku vzniku systolickej dysfunkcie a SZ so zníženou ejekčnou frakciou. Kedykoľvek môže do priebehu tohto vývoja diabetickej dysfunkcie myokardu zasiahnuť nekontrolovaná hypertenzia, akútna či chronická koronárna insuficiencia alebo fibrilácia predsiení, ktoré sa môžu stať hlavnými príčinami nastupujúceho SZ (9).

Pri vzniku diabetickej kardiomyopatie majú rozhodujúcu úlohu tri činitele, a to hyperglykémia, zvýšené sérové mastné kyseliny a hyperinzulinémia. Hyperglykémia prispieva k nadmernej tvorbe reaktívnych kyslíkových radikálov (superoxid, peroxynitrát a iné). Tieto reagujú s bunkovými proteínmi a nukleovými kyselinami, a spôsobujú narušenie myocytovej kontrakcie a relaxácie, mitochondriálnej oxidatívnej fosforylácie. Vzniká tak porucha tvorby aj akumulácie energie v myocyte. Zvyšuje sa frekvencia poškodení deoxyribonukleovej kyseliny v myocytoch a s ňou súvisiacej apoptózy. Hyperglykémia podporovaná glykáciou proteínov a tvorba AGEs ďalej poškodzujú myokard a podporujú ďalšiu produkciu voľných kyslíkových radikálov. V interstíciu myokardu zvyšujú priečne spojenia kolagénových vlákien, ktoré ďalej potom zhoršujú kontraktilitu a relaxáciu. Nárast „tuhosti kolagénu“ spôsobuje súčasne väčšiu rezistenciu kolagénu proti matrixovým metaloproteinázam, čo ďalej významne prispieva k diastolickej dysfunkcii (9, 10). U diabetikov je vysoká aktivácia viacerých neurohormonálnych systémov, najmä však RAAS (renín-angiotenzín-aldosterónový systém) a SNS (sympatický nervový systém). Dôsledkom je nepriaznivé ovplyvnenie funkcie srdca fosforyláciou troponínu I a T, ďalších regulačných proteínov a tiež bielkoviny titínu, čo negatívne ovplyvňuje aj kontraktilitu aj relaxáciu.

Zvýšené koncentrácie neesterifikovaných mastných kyselín u diabetikov a ich zvýšená oxidácia zhoršujú inzulínovú rezistenciu. V kardiomyocytoch dochádza k akumulácii toxických produktov mastných kyselín v cytoplazme, pretože je



Obrázok 1 Etiopatogenetické komponenty poškodenia srdca pri diabete

prekročená oxidačná kapacita mitochondrií. Lipotoxicita tiež zhoršuje kontraktilitu myokardu a má aj pro-apoptotické a pro-zápalové účinky, čím ďalej prehľbuje dysfunkciu myokardu (10). Inzulín pôsobí ako rastový faktor a hyperinzulinémia pri DM II prispieva k hypertrofii myokardu, ktorá vzniká nezávisle od hypertenzie. Experimentálne modely diabetu preukázali poruchy v presune kalcia v myocyte pri relaxácii a kontrakcii. Tieto sa zúčastňujú na porušenej funkcii srdca redukciou dostupnosti kalciových iónov pre aktiváciu myofilamentov, ale tiež spomalením odstraňovania týchto iónov vo fáze neskorej systoly, čo porušuje diastolickú relaxáciu. Epikardiálne biopsie od pacientov realizované v čase operácie srdca preukázali, že u diabetikov je prítomná redukcia fyziologicky sa zvyšujúcej kontraktility so vzostupom srdcovej frekvencie, čo tiež súvisí s „kalciovým obehom“ v myocytoch (11).

Diagnostika diabetickej kardiomyopatie je zložitá. Opiera sa predovšetkým o vylúčenie iných možných príčin SZ pri diabete, teda predovšetkým koronárnej choroby, artériovej hypertenzie a u niektorých pacientov poruchy chlopní, primárnych kardiomyopatií či porúch rytmu, najmä fibrilácie. Toto môže byť v klinickej praxi veľmi náročné až nemožné. Z praktického hľadiska je to v súčasnosti aj zbytočné, pretože identifikácia diabetickej kardiomyopatie (asymptomatickej či symptomatickej) nemá v súčasnosti jasné terapeutické konzekvencie (11). Pre individualizáciu liečby diabetika je rozhodujúca prítomnosť rizikových faktorov koronárnej choroby alebo syndrómu srdcového zlyhávania. Sofistikované echokardiografické vyšetrenie (vrátane použitia tkanivového dopplera a analýzy globálneho longitudinálneho strainu) u pacientov s dôsledne vylúčenou koronárnou chorobou, ischémiou a hypertrofiou myokardu môže nájsť znaky dysfunkcie ľavej komory u viac ako 50 % pacientov, pričom diastolická dysfunkcia je typická pre ženy a systolická pre mužov (12).

Manažment srdcového zlyhávania u diabetikov

K farmakologickej liečbe diabetikov so SZ sa pristupuje dnes rovnako ako u nediabetikov. Zásady liečby ChSZ so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory sú podrobne opísané v „Odporúčaniach ESC pre diagnostiku a liečbu srdcového zlyhávania“ (rok 2016) (13), a jeho podrobný rozbor presahuje rámec tejto práce.

Konzervatívna nefarmakologická liečba sa sústreďuje na diétu, kontrolu príjmu tekutín, režimové opatrenia, vrátane fyzického tréningu a dôslednú edukáciu pacientov a príbuzných či opatrovateľov.

Inhibitory renín-angiotenzínového systému sú základným kameňom pri liečbe oboch porúch (DM II a SZ). Zabráňujú vzniku aj progresii nefropatie u pacientov s diabetom. Znižujú riziko kardiovaskulárnej smrti a hospitalizácie. Diabetes nemá vplyv na veľkosť relatívneho prínosu ACE inhibítorov u pacientov so SZ, ale pacienti s diabetom majú väčší absolútny úžitok z podávania ACE inhibítorov.

U pacientov so SZ a redukovanou EFLK spironolaktón/epplerenón aj sacubitril/valsartan znižujú mortalitu o ďalších 20 – 30 %. Dôležité je, že v štúdií s epplerenónom pri miernom SZ mali pacienti s diabetom a/alebo obezitou väčší prínos v zmysle redukcie morbidít a mortality ako pacienti bez poruchy tolerancie glukózy (14). Zdá sa tiež, že pacienti so SZ a DM majú rovnaký prínos z liečby sacubitril/valsartanom, pri znížených rizikách z terapie. Ak pacient dostával v štúdií sacubitril/valsartan namiesto enalaprilu, pacienti s diabetom mali menšiu pravdepodobnosť hypotenzie, než tí bez DM. Pacienti s DM mali tiež väčší prínos z inhibície neprilyzínu pre zachovanie funkcie obličiek (15). Jedným z vysvetlení je, že aldosterón aj aktivita neprilyzínu majú podiel na inzulínovej rezistencii, ako aj na mikrovaskulárnych komplikáciách diabetu (14).

Najúčinnejšie lieky pri liečbe SZ sú beta-adrenergické blokátory. V minulosti boli obavy z používania tejto triedy liekov u pacientov s DM kvôli obavám, že zvyšujú riziko a maskujú príznaky hypoglykémie. S nástupom novších antidiabetík sa znížilo riziko hypoglykémie. Ešte dôležitejšie je, že štúdie ukázali, že u pacientov s DM a SZ použitím betablokátorov sa znižuje morbidita a mortalita rovnako, ak nie viac ako u chorých bez DM. Významný efekt majú aj nízke dávky betablokátorov (16).

V prípade SZ so zachovanou EF (pri tzv. „diastolickom“ SZ) je dnes liečba stále nejasná. Sústreďuje sa na kontrolu rizikových faktorov, dôraznú liečbu komorbidít (hypertenzia, fibrilácia predsiení, dyslipidémia, anémia, obštrukčná choroba pľúc a podobne). Podávajú sa diuretiká na kontrolu symptómov a digoxín pri fibrilácii predsiení. U pacientov so SZ so zachovanou EF je jediným liekom s oporou dôkazov spironolaktón. Pretože mnohí z týchto pacientov sú obézni, dá sa aplikovať zistenie, že spironolaktón znižuje morbiditu a mortalitu u obéznych pacientov so SZ a zachovanou ejekč-

nou frakciou ľavej komory (EFLK) (17). Určítym sklamaním boli výsledky štúdie PARAGON, ktorá skúmala efekt použitia sacubitril/valsartanu u pacientov s SZ a zachovanou EFLK (EFLK ≥ 45 %). Neukázalo sa zníženie kardiovaskulárnej mortality ani hospitalizácií pre SZ medzi použitím enalaprilu alebo sacubitril/valsartanu. Zdá sa však, že je prítomný prínos liečby sacubitril/valsartanom u žien a pacientov s nižšou EFLK (< 60 %) (18).

Tri SGLT-2 inhibítory (empagliflozín, canagliflozín a dapagliflozín), ktoré sa v klinických skúškach podávali diabetikom s potvrdeným kardiovaskulárnym ochorením alebo s jeho vysokým rizikom, konzistentne a významne znížili riziko hospitalizácií pre SZ. Na základe toho možno SGLT2 inhibítory odporúčať na zníženie rizika hospitalizácie pre SZ u pacientov s DM II a vysokým kardiovaskulárnym rizikom (19).

Manažment diabetu pri srdcovom zlyhávaní

Pri liečbe DM II u pacientov so SZ sa otvárajú dva problémy. Prvým je problém, či u diabetikov so SZ zvoliť stratégiu „prísnej“ kontroly glykémie alebo bežnej či menej striktné kontroly. Problém „prísnej“ či tzv. „voľnej“ kontroly glykémie sa rieši aj klinicky už dlhšie a venovali sa mu viaceré klinické štúdie. V ramenách prísnej kontroly glykémie sa zistilo zlepšenie parametrov mikrovaskulárnych komplikácií, ale na druhej strane to neovplyvnilo makrovaskulárne komplikácie (infarkt myokardu, cievne mozgové príhody) diabetu. Dokonca v ramene prísnej kontroly glykémie bola významne vyššia mortalita. Nedošlo tiež k redukcii incidencie SZ (20).

V súčasnosti prevládajú názory, že postačuje menej prísna, či voľná kontrola glykémie.

Druhou zásadnou otázkou je voľba antidiabetík tak, aby nezvyšovali riziko vzniku SZ u diabetikov a aby u chorých s už diagnostikovaným SZ nezhoršovali jeho symptómy a prognózu. Vzťah medzi závažnosťou DM II v zmysle dlhodobu nedostatočne kontrolovanej hyperglykémie a rizikom vzniku SZ je zrejmý. Ako už bolo uvedené, pacienti s nedostatočne kontrolovaným diabetom majú väčšie riziko SZ. Táto asociácia však nemusí byť pri DM II podmienená primárne hyperglykémiou, ale možno ju vysvetliť nežiaducimi účinkami hyperinzulinémie a inzulínovou rezistenciou. Nie všetky liečebné postupy, ktoré akýmkoľvek mechanizmom znižujú glykémiu, majú priaznivý vplyv na riziko SZ (20). Naopak, mnohé antidiabetiká, napriek tomu, že zlepšujú glykemickú kontrolu, zvyšujú riziko vzniku a zhoršenia SZ. Klasickým príkladom sú tiazolidindióny, ktoré v kontrolovaných klinických štúdiách zvýšili riziko vzniku alebo zhoršenia SZ. Sú preto u pacientov so SZ kontraindikované a u chorých s rizikom SZ na neodporúčajú.

S istou dávkou zjednodušenia možno povedať, že liečebné postupy, ktoré zvyšujú hladinu inzulínu, sú sprevádzané zvýše-

ným rizikom SZ. Dopad inhibítorov dipeptidyl peptidázy 4 na riziko SZ nie je jasný, avšak saxagliptín a alogliptín sa spájajú so zvýšeným rizikom vzniku srdcového zlyhania (21). Pokiaľ ide o sekretagogy na základe inkretínu, liraglutid zvyšoval klinickú nestabilitu pacientov so súčasným SZ (22). Existujú tiež správy, že riziko vzniku SZ pri použití sulfonylurey môže byť porovnateľné s tiazolidíndiónmi (23).

Vplyv liečby inzulínom na priebeh SZ a remodeláciu ľavej komory je kontroverzný, pretože protizápalový vplyv inzulínu a jeho priaznivý vplyv na energetický metabolizmus myocytu by mohli byť prospešné, ale naopak hyperinzulinémia prispieva k hypertrofii komôr. Niektoré pozorovania preukázali, že diabetici na inzulíne majú častejšie SZ ako diabetici bez tejto liečby, a u osôb s pokročilým SZ bolo podávanie inzulínu spojené s nárastom mortality (24). Ide však o správy z observačných

štúdií, kde je skreslenie spôsobené tým, že diabetici, čo užívajú inzulín, majú ťažšie formy SZ ako diabetici bez inzulínu. V každom prípade sa však nezdá, že by liečba inzulínom mala u diabetikov so SZ priaznivý vplyv na mortalitu (25).

Zaujímavé je, že iba dve triedy liekov, ktoré zmierňujú hyperinzulinémiu (metformín a inhibítory SGLT2) sú tiež jedinými dvoma triedami antidiabetických liekov, ktoré zrejme znižujú riziko SZ a jeho nepriaznivé následky (26, 27). Prínos SGLT2 inhibítorov na zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod, hospitalizácií aj úmrtia na SZ bol dokázaný už vo viacerých klinických randomizovaných skúškach. Výsledky týchto štúdií sú uvedené sumárne v **tabuľke 1**.

Podľa správ z registrov organizovaných tak, aby bolo možné porovnávať jednotlivé typy liečby DM II v širokej klinickej praxi, iniciálna liečba empagliflozínom v porovnaní

Tabuľka 1 Prehľad výsledov klinických štúdií s SGLT2 inhibítormi u pacientov s DM typu II

Názov klinickej štúdie	Skúšaný liek	N	Dĺžka sledovania (medián)	Primárny cieľový ukazovateľ	Effekt na primárny cieľový ukazovateľ HR (95 % CI)	Effekt na KV úmrtie alebo hosp. z dôvodu SZ HR (95 % CI)	Effekt na hospitalizácie z dôvodu SZ HR (95 % CI)
EMPA-REG OUTCOME (2015)	Empagliflozín	7 020	3,1 roka	Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny IM alebo nefatálna CMP	0,86 (0,74 – 0,99), $P < 0,001$ pre non-inferiórne; $P = 0,04$ pre superiórne	0,66 (0,55 – 0,79), $P < 0,001$ (okrem fatálnej CMP)	0,65 (0,50 – 0,85), $P = 0,002$
CANVAS (2017)	Canagliflozín	10 142	2,4 roka	Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny IM alebo nefatálna CMP	0,86 (0,75 – 0,97)	0,78 (0,67 – 0,91),	0,67 (0,52 – 0,87)
DECLAIRE TIMI 58 (2019)	Dapagliflozín	17 160	4,2 roka	(1) Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny IM, nefatálna CMP; (2) KV úmrtie alebo hospitalizácia pre SZ	0,93 (0,84 – 1,03) $P = 0,17$ 0,83 (0,73 – 0,95) $P = 0,005$	0,83 (0,73 – 0,95), $P = 0,005$	0,73 (0,61 – 0,88)
CREDENCE (2019)	Canagliflozín	4 401	2,6 roka	Terminálne štádium obličkovej choroby, zdvojnásobenie hodnoty sérového kreatinínu, úmrtie z renálnej alebo KV príčiny	0,70 (0,59 – 0,82) $P = < 0,001$	0,69 (0,57 – 0,83), $P < 0,001$	0,61 (0,47 – 0,80), $P < 0,001$
Podskupina pacientov so SZ na začiatku sledovania							
EMPA-REG OUTCOME (2015)	Empagliflozín	706	3,1 roka	Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny IM alebo nefatálna CMP	–	0,72 (0,50 – 1,04) [KVS (okrem fatálnej CMP)]	0,75 (0,48 – 1,19)
CANVAS (2017)	Canagliflozín	1 461	2,4 roka	Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny IM alebo nefatálna CMP	0,80 (0,61 – 1,05)	0,61 (0,46 – 0,80)	0,51 (0,33 – 0,78)
DECLAIRE TIMI 58 (2019)	Dapagliflozín	1 724	4,2 roka	(1) Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny IM, nefatálna CMP; (2) KVS úmrtie alebo hospitalizácia pre SZ	(1) 1,01 (0,81 – 1,27) (2) 0,79 (0,63 – 0,99)	0,79 (0,63 – 0,99)	0,73 (0,55 – 0,96)
Podskupina pacientov bez SZ na začiatku sledovania							
EMPA-REG OUTCOME (2015)	Empagliflozín	6 314	3,1 roka	Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny IM alebo nefatálna CMP	–	0,63 (0,51 – 0,78) (okrem fatálnej CMP)	0,59 (0,43 – 0,82)
CANVAS (2017)	Canagliflozín	8 681	2,4 roka	Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny IM alebo nefatálna CMP	0,87 (0,76 – 1,01)	0,87 (0,72 – 1,06)	0,79 (0,57 – 1,09)
DECLAIRE TIMI 58 (2019)	Dapagliflozín	15 436	4,2 roka	(1) Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny IM, nefatálna CMP; (2) KV úmrtie alebo hospitalizácia pre SZ	(1) 0,92 (0,82 – 1,02) (2) 0,84 (0,72 – 0,99)	0,84 (0,72 – 0,99)	0,73 (0,58 – 0,92)

CMP – cievná mozgová príhoda, KV – kardiovaskulárny, SZ – srdcové zlyhávanie, HR – hazard ratio, IM – infarkt myokardu

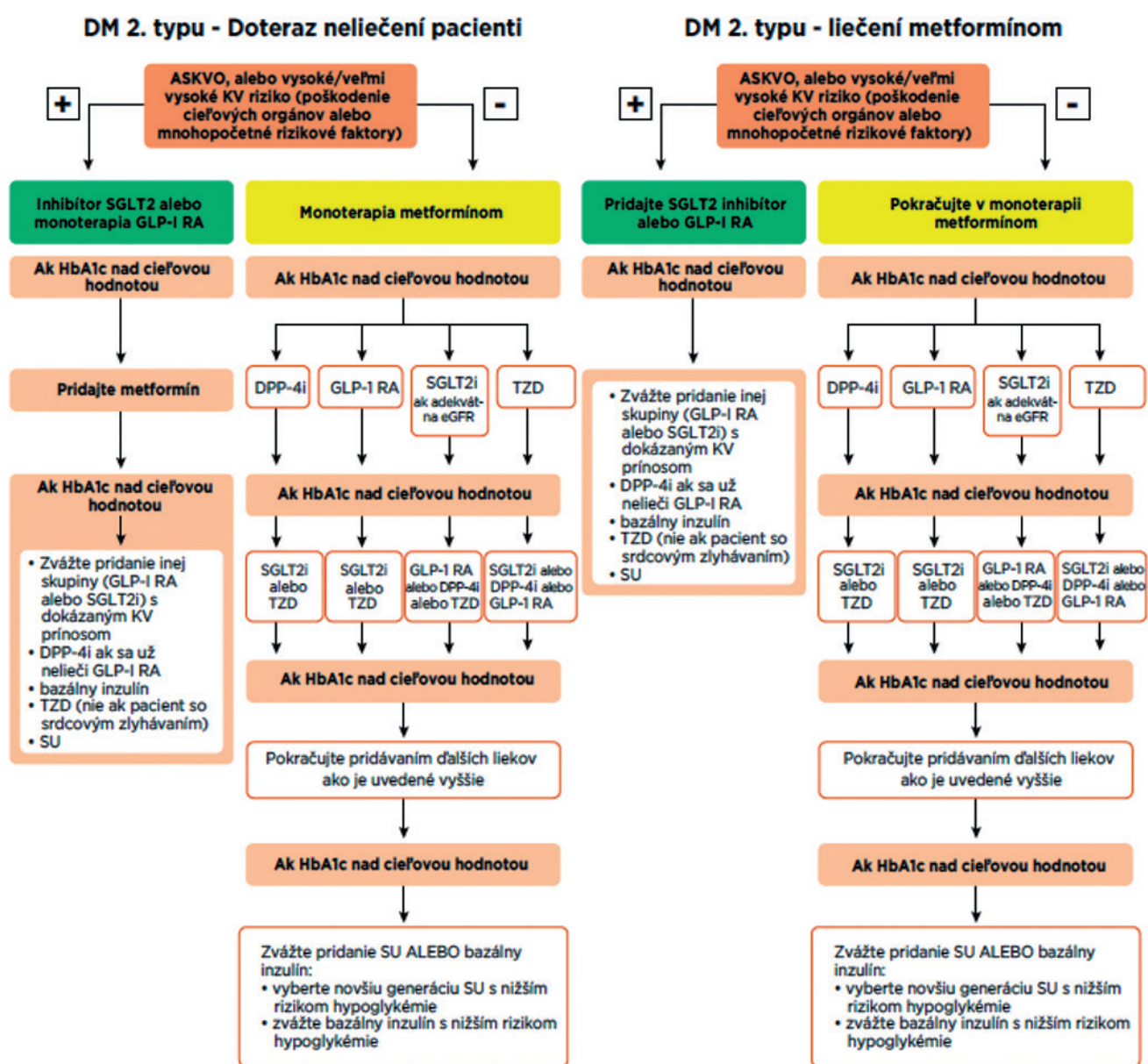
so sitagliptínom znížila v sledovaní dlhom 5,4 mesiaca počet hospitalizácií pre SZ o 49 % (28).

Tieto skutočne prelomové dôkazy o schopnosti SGLT2 inhibítorov redukovať kardiovaskulárnu mortalitu a počet hospitalizácií pre SZ u chorých s rizikom SZ alebo už známym SZ sa odrazili v odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti a Európskej asociácie pre štúdium diabetu z roku 2019. Podľa súčasných poznatkov a dôkazov sú liekmi prvej voľby u doteraz farmakologicky neliečených pacientov s DM typu II, ktorí už majú aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie alebo sú vo vysokom alebo veľmi vysokom riziku jeho

vzniku, SGLT2 inhibítory alebo angonisty receptora GLP-1. U pacientov, ktorí už užívajú metformín, sú liekmi druhej voľby (obrázok 2) (29).

„Antidiabetiká“ a srdcové zlyhávajúanie

Štatisticky a klinicky vysoko významný (a do určitej miery prekvapivý) prínos SGLT2 inhibítorov na kontrolu SZ u diabetikov viedol k úvahám o ich možnom benefite aj u pacientov so SZ bez zreteľa na prítomnosť diabetu. Bolo



Obrázok 2 Schéma liečby diabetu podľa aktuálneho kardiovaskulárneho rizika (podľa 29)

naplánovaných niekoľko klinických štúdií, ktoré testujú dopad SGLT2 inhibítorov na mortalitu, kardiovaskulárne príhody a hospitalizácie pre SZ, a to tak pri SZ s redukovanou, ako aj zachovanou EFLK. V prvej z nich, ktorá bola ukončená a publikovaná, sa podával dapagliflozín alebo placebo symptomatickým pacientom so SZ a EFLK ≤ 40 % (29).

Dapagliflozín pridaný k štandardnej liečbe SZ znížil relatívne riziko KV umrtí a zhoršenia SZ o 26 %, znížila sa aj celková mortalita (RRR-17 %), zlepšila kvalita života. Tieto účinky boli porovnateľné u pacientov s DM II a bez neho. Najčastejším nežiaducim účinkom bola deplécia objemu a zhoršenie renálnych funkcií (30). S napätím sa očakávajú výsledky ďalších štúdií, najmä tých zameraných na SZ so zachovanou EFLK. Už teraz je však jasné, že SGLT2 inhibítory budú mať miesto v algoritme farmakologickej liečby SZ s redukovanou EFLK.

Záver pre klinickú prax

Prevalencia SZ aj DM II stále narastá a tento trend sa bude udržiavať aj ďalšie desaťročie, aj vďaka etiologickému prepojeniu týchto dvoch ochorení. Vzhľadom na tieto vzťahy jednou z najväčších výziev v manažmente pacientov s DM II môže byť včasné odhalenie pacientov s asymptomatickou dysfunkciou ľavej komory a oligosymptomatickým srdcovým zlyhávaním (31).

Dôsledná kontrola glykémie a ostatných rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení znižuje riziko vzniku SZ u diabetikov. U chorých s DM II, ktorí majú rozvinutý syndróm SZ, už stratégia prísnej kontroly diabetu neprináša zníženie rizika úmrtia či iných kardiovaskulárnych príhod. U pacientov s DM II a rizikom vzniku SZ pacienti s hypertenziou a/alebo prekonaným infarktom myokardu liečba SGLT 2 inhibítormi znižuje riziko úmrtia z kardiovaskulárnych príčin, vzniku SZ a hospitalizácií pre SZ. Väčšina ostatných antidiabetík má na SZ negatívny dopad. Výber antidiabetík u týchto pacientov usmerňujú aktuálne odporúčania ESC. Klinickou aplikáciou týchto smerníc pri preskripcii antidiabetík pacientom s vysokým rizikom KV príhod možno účinne predísť vzniku SZ a predchádzať veľkému počtu hospitalizácií. Dôležité je tiež, že tieto rozhodnutia majú okamžitý účinok a zmeny rizika sa zaznamenávajú v priebehu prvých mesiacov od zmien liečby. Tento bezprostredný efekt v poklese rizika vzniku SZ je v protiklade s rokmi terapie potrebnými na to, aby sa dosiahol prínos antidiabetických liekov na vaskulárne komplikácie. Na konci ostáva len smutné konštatovanie, že aktuálne indikačné a preskripčné obmedzenia platné pre SGLT2 inhibítory v SR prakticky znemožňujú liečiť diabetikov s vysokých kardiovaskulárnym rizikom podľa akceptovaných pravidiel medicíny dôkazov. Tento stav by mal byť výzvou pre všetkých zainteresovaných pre podniknutie krokov na nápravu tejto smutnej situácie.

Literatúra

1. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018 May;20:853-872.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-281.
3. Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP, et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jul;6:547-554.
4. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974;34:29-34.
5. Nichols GA, Hillier TA, Erbrey JR, et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care.* 2001;24:1614-1619.
6. Held C, Gerstein HC, Yusuf S, et al. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation.* 2007;115:1371-1375.
7. Bertoni AG, Kirk JK, Goff DC Jr, et al. Excess mortality related to diabetes mellitus in elderly medicare beneficiaries. *Ann Epidemiol.* 2004;14:362-367.
8. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:S35-S422.
9. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res.* 2018 Feb 16;122:624-638.
10. Murtaza G, Virk HUH, Khalid M, et al. Diabetic cardiomyopathy – a comprehensive updated review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019 Mar 25. pii:S0033-0620(19)30051-9
11. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J.* 2015 Jul 14;36:1718-1722.
12. Ernande L, Audureau E, Jellis CL, et al. Clinical implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology.* Oct 2017;70:1704-1716.
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016 Jul 14;37:2129-2200.
14. Packer M. Heart failure: the most important, preventable, and treatable cardiovascular complication of type 2 diabetes diabetes. *Care* 2018;41:11-13.
15. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002560.
16. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are betablockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes

- mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of largescale clinical trials. *Am Heart J* 2003;146:848-853.
17. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383-1392.
18. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1609-1620.
19. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019 Dec 9. doi: 10.1002/ehf.1673. [Epub ahead of print]
20. Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, et al. Intensive glycemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *Am Heart J* 2011;162:938-948.
21. Santamarina M, Carlson CJ. Review of the cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the clinical relevance of the CAROLINA trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Mar 15;19:60-65.
22. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE) a multicentre, double-blind, randomised, placebo controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:69-778.
23. Varas-Lorenzo C, Margulis AV, Pladevall M, et al. The risk of heart failure associated with the use of noninsulin blood glucose-lowering drugs: systematic review and meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:129-135.
24. Nichols GA, Koro CE, Gullion CM, et al. The incidence of congestive heart failure associated with antidiabetic therapies. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:51-57.
25. Wallner M, Eaton DM, von Lewinski D, et al. Revisiting the diabetes-heart failure connection. *Curr Diab Rep*. 2018 Oct 20;18:134-136.
26. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
27. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. 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;6:395-402.
28. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care. *Circulation*. 2019 18;139:2822-2830.
29. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019 Aug 31. pii: ehz486. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. [Epub ahead of print]
30. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
31. Schernthaner G, Lotan C, Baltadzhieva-Trendafilova, et al. Unrecognised cardiovascular disease in type 2 diabetes: is it time to act earlier? *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Nov 21;17:145.