

Heart failure screening and prevention in type 2 diabetes mellitus

Skríning a prevencia srdcového zlyhávania u diabetikov 2. typu

Klabník A¹, Murín J²

¹Kardiologická ambulancia Námestovo, Slovenská republika

Klabník A, Murín J. **Heart failure screening and prevention in type 2 diabetes mellitus.** Cardiology Lett. 2023;32(2):103–114

Abstract. Physicians have traditionally overlooked prevention of heart failure (HF) among patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and considerable effort was focused on ischemic macrovascular complications. Diabetes promotes development of HF through hyperinsulinemia rather than hyperglycemia. Several clinical risk scores can robustly identify high-risk DM patients who may benefit most from earlier HF prevention and innovative therapies. We propose a two-step approach for HF screening using a clinical risk score followed by selective biomarker testing on at least a yearly basis in low or intermediate risk individuals. In addition, open access echocardiography with advanced modalities could be a routine part of HF screening in high risk diabetics and those with elevated biomarkers. It is necessary to decide which screening strategy is the most efficient, and cost-effective. We have conclusive evidence for HF prevention intervention in preventing or delaying the development of manifest HF or in preventing death before the onset of symptoms. Fig. 1, Tab. 2, Ref. 59, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: screening – prevention – heart failure – type 2 diabetes mellitus – clinical risk score

Klabník A, Murín J. **Skríning a prevencia srdcového zlyhávania u diabetikov 2. typu.** Cardiology Lett. 2023;32(2):103–114

Abstrakt. Tradične sa podceňovala prevencia srdcového zlyhávania (SZ) u diabetikov 2. typu (DM) a značné úsilie sa zameriavalo skôr na ischemické makrovaskulárne komplikácie. Diabetes napomáha vývoju SZ skôr hyperinzulinémiou ako hyperglykémiou. Niekoľko klinických skórovacích modelov pomerne spoľahlivo identifikuje diabetikov s vysokým rizikom SZ, ktorí môžu najviac profitovať zo včasnej prevencie SZ a inovatívnej liečby. Navrhujeme dvojstupňový prístup skríningu SZ s použitím klinického rizikového skóre, po ktorom nasleduje selektívne testovanie biomarkerov u jedincov s nízkym alebo stredným rizikom minimálne jedenkrát ročne. Navyše echokardiografia s využitím pokročilých modalít by mohla byť rutinnou súčasťou skríningu SZ u diabetikov s vysokým rizikom SZ alebo eleváciou biomarkerov. Je potrebné rozhodnúť, ktorá

Z ¹Kardiologickej ambulancie Námestovo a ²I. internej kliniky LF UK a UNB, Staré Mesto, Bratislava, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 27. januára 2023; prijaté dňa 17. marca 2023

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Alexander Klabník, Hamuljakova 132/3, 029 01 Námestovo, Slovenská republika, e-mail: klabnik@oralek.sk

skriningová stratégia je najúčinnější a nákladovo najefektívnejšia. Máme presvedčivé dôkazy o preventívnych intervenciách na zabránenie alebo oddialenie rozvoja manifestného SZ alebo na prevenciu úmrtia pred nástupom symptómov. Obr. 1, Tab. 2, Lit. 59, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: skrining – prevencia – srdcové zlyhávanie – diabetes mellitus 2. typu – klinické rizikové skóre

Donedávna sa neprikladal veľký význam riziku vzniku srdcového zlyhávanie (SZ) u diabetikov 2. typu (DM), hoci v súčasnosti SZ považujeme za najzávažnejšie kardiovaskulárne (KV) ochorenie pri cukrovke. V odporúčaniach a klinických štúdiách sa zameriavalo značné úsilie skôr na predikciu a prevenciu KV makrovaskulárnych komplikácií [najmä koronárnej choroby srdca, ischemickej choroby srdca (ICHS), či cievnej mozgovej príhody]. Ale prevencii SZ sa venovala porovnateľne menšia pozornosť napriek tomu, že u diabetikov s adekvátnou kontrolou hlavných KV rizikových faktorov s dosiahnutím cieľových hodnôt bolo významne zvýšené reziduálne riziko hospitalizácie SZ s pomerom rizika (*hazard ratio*) HR 1,45, 95 % CI 1,34 – 1,57 (*confidence interval, interval spoľahlivosti*), avšak riziko aterosklerotického ochorenia nebolo vyššie, keďže bolo porovnateľné s rizikom v bežnej populácii (1).

Výskyt SZ, ale aj DM neustále narastá a dosahuje prevalenciu epidemických rozmerov. Pričom sa očakáva, že v budúcnosti bude tento stúpajúci trend pokračovať celosvetovo, a aj na Slovensku. Koexistencia DM a SZ s redukovanou (HFrEF) alebo zachovanou ejekčnou frakciou (HFpEF) je častá. Zdá sa, že DM je nevyhnutné považovať za kauzálny faktor a častú komorbiditu pri SZ. Prevalencia SZ pri DM je dva- až štyrikrát vyššia ako v bežnej populácii (medzi 9 % až 22 %) a narastá so zvyšujúcim sa vekom (2). Prevalencia SZ sa pri vstupnom zaradovaní do klinických štúdií s DM pohybovala približne medzi 10 % až 40 % (3). Incidencia SZ u diabetikov je dvoj- až trojnásobne vyššia ako u nediabetikov, pričom zvýšenie glykovaného hemoglobínu (HbA1c) bolo spojené s vyšším počtom novozistených prípadov SZ aj u nediabetikov (4).

Presné údaje o incidencii SZ na Slovensku nemáme, keďže ide o syndróm s veľmi nešpecifickými symptómami a diagnóza sa často zistí až pri prvej hospitalizácii pre jeho dekompenzáciu. V registri SLOVASEZ mala štvrtina pacientov de novo SZ a polovica pacientov mala súčasne

DM. Pričom incidencia hospitalizácií pre novozistené SZ bola 120 ročne na 100 000 obyvateľov (5).

Lundbaek už v roku 1954 ako prvý navrhol termín diabetickej kardiomyopatie, špecifického ochorenia myokardu u diabetikov, bez prítomnosti hypertenzie alebo ICHS. Približne polovica pacientov so SZ a DM má HFpEF, ktoré je častejšie u žien vyššieho veku s hypertenziou a často nemusí byť správne diagnostikované kvôli miernym a atypickým symptómom. Zvyčajne je HFpEF klinicky spojené s miernejšími komplikáciami v skorších štádiách DM. Pričom HFrEF je asociované so závažnejšími komplikáciami DM, často v dôsledku difúznej, viacievnej ICHS, ktorá vedie k silentnému infarktu myokardu (6).

Hlavným rozdielom pri DM 2. typu je prítomnosť hyperinzulinémie v dôsledku inzulínovej rezistencie (a teda relatívny nedostatok inzulínu). Príčinou DM 1. typu je naopak absolútny nedostatok endogénneho inzulínu, čo môže vysvetľovať nízku incidenciu SZ počas 7-ročného prospektívneho sledovania, v prípade neprítomnosti hypertenzie alebo ICHS (7).

Pravdepodobnosť vzniku SZ stúpa s narastajúcou hodnotou HbA1c, čo však nesúvisí s nežiaducim vplyvom hyperglykémie, ale skôr so škodlivým účinkom hyperinzulinémie pri DM. Hyperinzulinémia pri prediabetu je tiež spojená so zvýšeným rizikom SZ, aj keď glykémia je len mierne zvýšená. Packer et al. nedávno publikovali prehľadový článok, kde sa podrobne popisujú rozdielne patofyziologické mechanizmy HFpEF a HFrEF súvisiace s DM, ktoré sú pravdepodobne sprostredkované skôr hyperinzulinémiou ako hyperglykémiou. Vo všeobecnosti zvyšujú riziko SZ antidiabetiká, ktoré stimulujú uvoľňovanie inzulínu alebo zvyšujú jeho účinok. Zaujímavé je, že iba dve triedy liekov, ktoré zmierňujú hyperinzulinémiu, sú tiež jedinými antidiabetickými liekmi, ktoré znižujú riziko SZ. Metformín sa v observačných štúdiách spájal so zníženým rizikom SZ a inhibítory sodíkového-glukózového kotransportéra-2 (SGLT2, sodium-glucose

co-transporter 2) redukovali riziko hospitalizácie pre SZ v randomizovaných štúdiách (8).

Klinické prediktory rizika vzniku srdcového zlyhávania u diabetikov

Niekoľko široko dostupných klinických skórovacích modelov spoľahlivo predpovedá absolútne riziko hospitalizácie SZ pri DM, a tak uľahčuje identifikáciu vysokorizikového diabetika, ktorý môže najviac profitovať z prísnejšieho ovplyvnenia iných modifikovateľných rizikových faktorov, včasnej prevencie vzniku SZ a proaktívneho výberu antidiabetika, ktoré znižuje riziko vzniku a progresie SZ. Avšak žiadne rizikové skóre doteraz nebolo začlenené do „Odporúčaní“ a len málo z nich možno využiť v rutinej praxi (dostupné aj ako on-line kalkulačka). Pretože väčšina skórovacích systémov nebola externe validovaná alebo boli odvodené zo selektovanej populácie v rámci klinických štúdií. Iba dva z 15 skórovacích modelov publikovaných v rokoch 2008 až 2021 predikujú novovzniknuté SZ pri DM (tabuľka 1) (9).

QDiabetes rizikové skóre vypočíta absolútne riziko vzniku SZ v priebehu nasledujúcich 1 až 10 rokov u mužov alebo žien s diabetom 1. alebo 2. typu vo veku 25 – 84 rokov a zahŕňa ďalšie rutinne dostupné údaje: fajčenie, fibrilácia predsiení, prítomné KV ochorenie a nefropatia, trvanie DM a hodnota HbA1c (kalkulačka na prepočet hodnôt z % na mmol/mol je dostupná na <https://www.hba1cnet.com/hba1c-calculator/>). Umožňuje odhad rizika aj pri nedostupnosti hodnoty systolického krvného tlaku (TK), indexu telesnej hmotnosti (BMI) a pomeru cholesterol/HDL. Webová kalkulačka aj s názorným grafickým zobrazením rizika SZ je zverejnená na <http://qdiabetes.org/heart-failure/index.php>. Algoritmus nezahŕňa biomarkery SZ, pretože sa bežne nenachádzajú v elektronických zdravotných záznamoch praktických lekárov v Anglicku (10).

WATCH-DM (Weight, Age, hyperTension, Creatinine, HDL-cholesterol, Diabetes control, QRS Duration, MI) rizikové skóre sa vypočíta pomocou ľahko dostupných elektrokardiografických (EKG, trvanie QRS), klinických (anamnéza infarktu myokardu a aorto-koronárneho by-passu, vek, systolický aj diastolický TK, BMI) a laboratórnych parametrov (glykémia nalačno, kreatinín v sére, HDL cholesterol; nevyhnutná premena jednotiek z mmol/l na mg/dl pomocou on-line konvertora <https://unitslab.com/node/1>). Možno ho využiť aj u jedincov s prediabetom (glykémia 5,6 až 6,9 mmol/l, respektíve < 125 mg/dl) na stanovenie rizika hospitalizácie pre SZ. K dispozícii je aj webová kalkulačka na <https://cvriskscores.shinyapps.io/watchdm/>. Najvyššia riziková kategória (≥ 14 bodov) zodpovedá päťročnému riziku prvej hospitalizácie pre SZ blížiacej sa k 20 %, teda u každého piateho diabetika (11).

Skóre WATCH-DM nevyžaduje vyšetrenie biomarkerov, čo môže byť výhodné pre praktických lekárov, ktorí ich, žiaľ, v SR nemôžu indikovať, hoci ide o relatívne lacné vyšetrenie (asi 25 eur). Odhaduje sa, že približne tretina diabetikov v bežnej populácii má vysoké riziko SZ už na základe klinického skóre ≥ 13 bodov (8,4 % riziko vzniku nového SZ počas piatich rokov), bez ohľadu na hodnotu NTproBNP (N-terminálny fragment prohormónu BNP, mozgového nátriuretického peptidu). U dvoch tretín pacientov, ktorí sa iba na základe klinického skóre považujú za osoby s nízkym alebo stredným rizikom SZ (< 13 bodov), sa však dokázala inkrementálna hodnota pridania biomarkerov: päťročná incidencia SZ bola 8,2 % pri elevácii NTproBNP porovnaním s 1,4 % pri nezvýšenej hodnote (12).

TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Risk Score for Heart Failure in Diabetes (TRS-HF_{DM}) je najjednoduchším klinickým rizikovým skóre (0 – 7 bodov) na predikciu rekurentnej hospitalizácie pre SZ, zahŕňa päť klinických parametrov: anamnéza SZ (2 body), ICHS (1 bod), fibrilácia predsiení (1 bod), glomerulárna fil-

Tabuľka 1 Vybrané charakteristiky dvoch skórovacích modelov pre riziko novovzniknutého srdcového zlyhávania u diabetikov

Klinické skóre (citácia)	Zdroj údajov	Počet DM / prípadov SZ	Sledovanie (roky)	Priemerný vek (roky)	ICHS (%)
QDiabetes (10)	elektronické zdravotné záznamy	437 806 / 274	15	60	17,4
WATCH-DM (11)	štúdia ACCORD	8 756 / 319	4,9	62,7	35,2

ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

trácia < 60 ml/min/1,73 m² (1 bod) a pomer albumínu a kreatinínu v moči (UACR, *urine albumin-creatinine ratio*): 30 – 300 mg/deň mikroalbuminúria, stredne zvýšená albuminúria (1 bod) alebo > 300 mg/deň, makroproteinúria, závažne zvýšená albuminúria (2 body). Súčasne pomáha identifikovať diabetikov, ktorí budú najviac profitovať z liečby pomocou SGLT2 inhibítora v DECLARE-TIMI 58 štúdií. Rizikové kategórie nízke (0 bodov), stredné (1 bod), vysoké (2 body) aj veľmi vysoké (≥ 3 body) mali však podobné relatívne zníženie rizika SZ (HR 0,66 – 0,75), ale absolútna redukcia rizika SZ bola väčšia vo veľmi vysokom riziku (0,3 %, 0,6 %, 1,5 % a 2,7 %), čo zodpovedá počtu 303, 172, 65, respektíve iba 36 pacientov potrebných liečiť (number needed to treat, NNT) dapagliflozínom versus placebom, aby sa zabránilo jednej hospitalizácii pre SZ počas štyroch rokov (13).

Rizikové skóre ABC (Health Aging, and Body Composition) bolo validované u diabetikov na odhad rizika SZ v štúdií EMPA-REG OUTCOME. Na jeho výpočet je potrebné zadať okrem glykémie aj hodnotu albumínu a kreatinínu v sére, vek, systolický TK a pulz, prítomnosť ICHS, hypertrofiie LK a fajčenia. Pri ABC skóre ≥ 10 sa odhaduje päťročné riziko vzniku SZ na viac ako 20 %, avšak liečba empagliflozínom redukovala riziko hospitalizácie pre SZ v tejto vysokorizikovej skupine o 45 %: HR 0,55, 95 % CI 0,30 – 1,00 (14).

Na určenie ABC skóre nie sú potrebné biomarkery, či echokardiografické (ECHO) parametre, ktoré neboli dostupné v štúdií EMPA-REG OUTCOME. V observačnej štúdií CHS (Cardiovascular Health Study) v skupine s nízkym predikovaným rizikom SZ (pod 5 % počas piatich

rokov, ABC skóre ≤ 2) a ani v kategórii s veľmi vysokým rizikom SZ (nad 20 %, ABC skóre ≥ 10) nebol prídavný benefit použitia NTproBNP a ani ECHO v zlepšení odhadu rizika vývoja SZ. Klinicky relevantný prínos bol však zistený v skupine s priemerným rizikom vzniku SZ (5 – 10 %, ABC skóre 3 – 5 bodov) a najvyšší pri vysokom riziku SZ (10 – 20 %) s ABC skóre 6 až 9 bodov. Na spresnenie odhadu rizika SZ sa navrhla modifikácia ABC skóre na základe známej hodnoty NTproBNP nasledovne: ku skóre sa pripočítajú 2 body pri 151 – 280 pg/ml, 4 body pri 281 – 520 pg/ml, 6 bodov pri 521 – 950 pg/ml a 8 bodov nad 950 pg/ml alebo dokonca pri hodnote NTproBNP pod 80 pg/ml sa odpočítajú 2 body (15).

Subklinické srdcové zlyhávajúce u diabetikov

V konečnej fáze môžu do vzniku SZ vyústiť viaceré kardiálne ochorenia. Vývoj a progresia SZ môžu byť hodnotené rôznymi klasifikačnými schémami (**tabuľka 2**). Americké kardiologické spoločnosti navrhli štyri štádiá priebehu SZ s cieľom zdôrazniť progresívny vývoj a možnú preventabilitu SZ, pretože je dôležité včas rozpoznať SZ a zavčas začať liečbu ešte asymptomatických pacientov s vysokým rizikom pre vznik SZ (štádium A a B), a tak zabrániť progresii do symptomatického štádia C a D. Všetci pacienti s diabetom alebo prediabetom môžu byť automaticky zaradení do štádia A. Morbach et al. v bežnej populácii zaradili 42 % alebo 17 % obyvateľov do štádia A alebo B. Naviac identifikovali doteraz nepopísanú skupinu „B-ale nie-A“, kedy až u 31 % jedincov zaradených do štádia B (najčastejšie

Tabuľka 2 Štádiá progresie srdcového zlyhávania

Štádium SZ	Popis
Štádium A alebo pacienti v riziku („at risk“) vzniku SZ	rizikové faktory (všetci diabetici , hypertonici, fajčiari) s rizikom vývoja SZ, ale bez súčasných alebo predchádzajúcich symptómov/príznakov SZ a bez štrukturálnych zmien srdca alebo zvýšených biomarkerov
Štádium B alebo stav „pred-srdcového zlyhávania“	prekurzor srdcového zlyhávania, ale bez súčasných alebo predchádzajúcich symptómov/príznakov SZ s dôkazom jednej z nasledujúcich subklinických abnormalít: 1. elevácia biomarkerov (nátriuretických peptidov alebo troponínu), najmä pri expozícii kardiotoxínom (napríklad počas chemoterapie): prahové hodnoty NTproBNP 125 pg/ml a BNP 35 pg/ml; 2. asymptomatická systolická alebo diastolická dysfunkcia LK (nielen redukovaná ejekčná frakcia); 3. štrukturálne postihnutie srdca: chlopňové chyby, hypertrofia LK, dilatácia srdcových oddielov (LK, ľavej predsene), porušená kontraktilita stien LK, prekonaný infarkt myokardu, či edém alebo fibrotizácia myokardu zistená magnetickou rezonanciou
Štádium C a D alebo SZ a pokročilé SZ	súčasný alebo predchádzajúce symptómy, či príznaky SZ v dôsledku subklinickej kardiálnej abnormality a/alebo zvýšených hladín biomarkerov

s dilatovanou ľavou komorou) chýbal akýkoľvek rizikový faktor typický pre štádium A (16).

Nová univerzálna definícia navrhla podobné štádiá SZ, pričom berie do úvahy kľúčovú úlohu biomarkerov pri identifikácii jedincov so subklinickým poškodením srdca (17).

Pokročilejšie ECHO modality na hodnotenie systolickej dysfunkcie ľavej komory (LK) použitím tkanivového dopplera (globálna longitudinálna systolická dysfunkcia LK definovaná ako $S' \leq 6$ cm/s) alebo pomocou "speckle-tracking" ECHO (redukovaný globálny longitudinálny strain, GLS < 16 %) nie sú akceptované ako ekvivalenty štádia B, hoci sú užitočné v predikcii SZ u diabetikov (18). Iba 5 % účastníkov v populačnej štúdii ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) bolo „zdravých“ vzhľadom na riziko vývoja SZ (štádium 0), 52 % bolo kategorizovaných do štádia A, 30 % do štádia B, 7 % do štádia C1, respektíve 6 % do štádia C2 (SZ bez, respektíve s predchádzajúcou hospitalizáciou pre SZ). Začlenenie GLS a diastolickej dysfunkcie do definície štádia B reklasifikovalo 14 % populácie zo štádia A do štádia B, pričom poskytli inkrementálnu prognostickú hodnotu nad rámec konvenčných ECHO meraní pri identifikácii osôb s rizikom hospitalizácie alebo úmrtia pre SZ (19). Na aktualizáciu smerníc pre skrining SZ pomocou novších ECHO techník je potrebný ďalší klinický a technologický výskum (20, 21).

Skrining srdcového zlyhávania u diabetikov

Viac ako jeden z piatich diabetikov nad 65 rokov trpí SZ a až u polovice diabetikov sa môže v priebehu života rozvinúť SZ. Vznik nového SZ pri DM má závažné prognostické dôsledky, keďže počas nasledujúcich päť rokov od zistenia SZ skrakuje život diabetika priemerne o 12 až 25 mesiacov (22). To zvýrazňuje dôležitosť skorého zistenia neznámych prípadov SZ u diabetikov a naopak.

Skrining je potrebný pre veľmi vysoké zastúpenie neodhaleného SZ (asi u každého piateho diabetika, 22,9 % nezistených prípadov bolo HFpEF a 4,8 % HFrEF) vo vzorke 581 diabetikov starších ako 60 rokov v holandskej observačnej štúdii. Pričom častejšie tak bolo u žien (31 %) ako u mužov (24,8 %), u obéznych (38,7 % oproti 23,4 % u neobéznych) a u pacientov, ktorí sa sťažovali na dýchavicu (46,6 % oproti 13,3 %

bez dyspnoe) alebo na únavu (45,6 % oproti 16,1 % pacientom netrpiacim únavou). Ďalších 11,2 % malo izolovanú systolickú dysfunkciu s ejekčnou frakciou LK 45 – 55 % a štvrtina pacientov (25,1 %) mala aj diastolickú dysfunkciu (23). Počas priemerného sledovania 4,4 rokov pacienti so HFrEF, respektíve aj tí so HFpEF odhaleným počas skriningu mali vyššiu mortalitu (HR 4,5), respektíve (HR 1,0) ako osoby bez prítomnosti SZ (24).

Vysoká prevalencia predtým nezisteného SZ môže byť spôsobená tým, že pacienti so symptómami SZ nenavštívia lekára alebo že sa lekári pacienta na tieto symptómy cielene nepýtajú alebo ich nerozpoznávajú. Ťažná identifikácia a interpretácia symptómov a prejavov SZ je u seniorov, u obéznych a u pacientov s chronickým ochorením pľúc. Samotné príznaky a symptómy majú obmedzenú hodnotu pri predikcii SZ, pretože sú spojené so závažnejším SZ a veľké množstvo prípadov SZ s miernymi alebo atypickými symptómami môže uniknúť pozornosti. Hoci s vysokou pravdepodobnosťou (tzv. likelihood ratio, LR) možno stanoviť diagnózu SZ pri paroxyzmálnom nočnom dyspnoe (LR 35,5), pri ortopnoe (LR 39,1) a pri dyspnoe počas chôdze po rovine (LR 25,8), ale je si treba uvedomiť, že tieto prejavy nie sú časté v primárnej starostlivosti a majú teda nízku senzitivitu (< 36 %). Podobne aj príznaky SZ nie sú častým fyzikálnym nálezom v bežnej populácii so senzitivitou < 10 % (25): opuchy dolných končatín (LR 130,3), tachykardia nad 110 pulzov za minútu (LR 26,7), galopový rytmus (LR 30,0) a krepitácie počas auskultácie pľúc (LR 23,3).

Na druhej strane približne tretina pacientov v primárnej starostlivosti môže mať falošne pozitívnu diagnózu SZ, kedy u 17,3 % pacientov bola takáto predbežná diagnóza SZ vylúčená špecialistom (26). Lekári často nadmerne predpisujú kľúčkové diuretiká u pacientov s dýchavicou a opuchmi nôh, aj bez potvrdenia diagnózy SZ, čím im zhoršujú prognózu vzhľadom na riziko maskovania správnej diagnózy SZ v budúcnosti, a teda najmä nepoužitím adekvátnej liečby (27).

Predzvest'ou SZ môžu byť aj mikrovaskulárne komplikácie DM. Rutinný skrining retinopatie môže okrem štandardnej starostlivosti o zrak pri DM sprostredkovať aj dôslednejšie sledovanie diabetika zamerané na prevenciu vzniku SZ. V populačnej štúdii ARIC bola diabetická retinopatia nezávislým prediktorom novovzniknutého SZ u 1 021 diabetikov (HR 2,71, 95 % CI 1,46 – 5,05) porov-

naním s diabetikmi bez retinopatie. Počas deväťročného sledovania mali diabetici s retinopatiou asi 2,5-násobne vyššie riziko SZ ako bez nej s kumulatívnou incidenciou SZ 21,6 % pri retinopatii oproti 8,5 % bez nej (28). Podobne aj kardiálna autonómna neuropatia počas päťročného sledovania u 7 160 účastníkov štúdie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) zvyšovala 2,5-násobne riziko vzniku SZ s adjustovaným HR 2,65, 95 % CI 1,57 – 4,48 (29). Liečba gabapentinom a pregabalinom môže podľa retrospektívnej analýzy počas piatich rokov liečby bolesti pri diabetickej neuropatii spôsobovať retenciu tekutín a následne podporiť rozvoj SZ s HR 1,2, 95 % CI 1,11 – 1,3 (30).

Normálny EKG nález alebo röntgen hrudníka má približne štvrtina pacientov so SZ (31). Vo všeobecnosti sa predpokladá, že normálne EKG prakticky vylučuje diagnózu SZ. Navyše EKG umožňuje skríning nerozpoznaného infarktu myokardu (IM). Podľa Olesena et al. systolická dysfunkcia LK (ejekčná frakcia, EF < 40 %) významne súvisí s fibriláciou predsiení, s rytmom komorového kardiostimulátora, s prítomnosťou Q kmitov (sviedčiacimi pre nerozpoznaný IM alebo ICHS), s kompletným blokom ľavého Tawarovho ramienka a s trvaním QRS $\geq$ 120 ms (32).

Stanovenie nátriuretických peptidov sa pre ich vysokú negatívnu prediktívnu hodnotu primárne odporúča na vylúčenie prítomnosti SZ a nie na diagnostiku SZ, pretože často bývajú zvýšené aj pri iných (ne)kardiálnych stavoch. V roku 2019 Európska kardiologická spoločnosť (ESC) a Európska asociácia pre štúdium diabetu (EASD) ešte neodporúčala (trieda III odporúčaní, úroveň dôkazov B) rutinné stanovenie biomarkerov za účelom KV rizikovej stratifikácie pri asymptomatickom DM (33). Avšak v roku 2022 Americká diabetologická asociácia (ADA) odporúča u každého diabetika vyšetrenie nátriuretických peptidov alebo vysokosenzitívneho troponínu aspoň raz ročne s cieľom identifikovať včasné štádiá SZ a implementovať preventívne stratégie na zabránenie prechodu z asymptomatického B štádia do symptomatického C štádia SZ (34). Podobne univerzálna definícia SZ charakterizuje štádiá SZ podľa zvýšenia nátriuretických peptidov, a preto odporúča rutinné hodnotenie NT-proBNP (17). Avšak bez použitia klinického rizikového skóre majú nátriuretické peptidy aj ECHO nedostatočnú výpovednú hodnotu v stratifikácii rizika SZ v populácii (12, 15): sú prínosné najmä pri DM s nízkym alebo stredným

WATCH-DM skóre (< 13 bodov), prípadne so stredným ABC skóre (6 až 9 bodov).

Vyššiu prognostickú hodnotu ako jednorazové vyšetrenie má opakované hodnotenie sérových biomarkerov s odstupom šiestich mesiacov na posúdenie dynamiky NTproBNP pri DM. Potvrdilo sa to v klinickej štúdii EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) s alogliptínom (35) a podobne aj u seniorov s odstupom troch rokov testovania v observačnej štúdii CHS (36).

V observačných štúdiách ARIC, DHS (Dallas Heart Study) a MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) bolo u 6 799 účastníkov s pre-diabetom (66,8 %) alebo DM (33,2 %) stanovené maximálne štvorbodové skóre na základe prítomnosti EKG kritérií svedčiacich pre hypertrofiu LK (1 bod) a elevácie troch biomarkerov: NTproBNP $\geq$ 125 pg/ml (1 bod), vysokosenzitívny troponín T (TnT) $\geq$ 6 ng/l (1 bod), vysokosenzitívny C-reaktívny proteín (CRP) $\geq$ 3 mg/l (1 bod). Päťročné riziko vzniku SZ pri skóre $\leq$ 1 bolo porovnateľné ako u nediabetikov (0,78 %), najvyššie riziko bolo pri skóre $\geq$ 3 (12 % u diabetikov a 7,8 % pri pre-diabete). Pri vysokorizikovom skóre $\geq$ 3 body by sa zabránilo až 44 príhodám srdcového zlyhávania (NNT) na 1 000 diabetikov liečených inhibítorom SGLT2 počas piatich rokov, ale iba štyrom príhodám SZ pri nulovom skóre. Vysokorizikové skóre ($\geq$ 3 body) mal približne iba každý desiaty diabetik, ale bolo zodpovedné za 35 % všetkých príhod SZ počas ich päťročného sledovania. A teda pomohlo identifikovať diabetikov, u ktorých možno očakávať najvýznamnejší prínos z agresívnejšieho liečebného prístupu k prevencii SZ, ktorý by mohol zahŕňať nasadenie nákladnejšej liečby pomocou SGLT-2 inhibítorov (37).

Zvýšenie galektínu-3 (Gal-3), ako markera a mediátora fibrózy a zápalu v myokarde, bolo v Framinghamskej štúdii počas sledovania 11,2 roka spojené s 23 % nárastom rizika rozvoja SZ. Avšak chýbajú randomizované štúdie, ktorých výsledky by mohli posilniť triedu (iba IIb) amerických odporúčaní pre predikciu rizika SZ. Teda Gal-3 v dohľadnej dobe nenahradí úlohu NTproBNP, ktorý je zlatým štandardom. V kombinácii s inými biomarkermi však môže pomôcť identifikovať vysokorizikových pacientov, u ktorých bude potrebná intenzifikácia alebo modifikácia personalizovanej liečby DM a iných rizikových faktorov SZ (38). U 8 569 účastníkov v štúdii PREVENT (Prevention of Vascular and Renal Endstage

Disease) v bežnej populácii Gal-3 predikoval novovzniknuté SZ, najmä typu HFrEF, ale iba u vysokorizikových pacientov. Pričom najlepšia bola kombinácia troch biomarkerov: NTproBNP, TnT a UACR (39). V observačnej štúdii Diast-CHF u 1 386 pacientov s aspoň jedným rizikovým faktorom pre SZ (napríklad DM, hypertenzia, aterosklerotické ochorenie) bola schopnosť Gal-3 (pri sérovej koncentrácii nad 13,57 ng/ml) v predikcii novovzniknutého HFpEF počas 10-ročného sledovania lepšia ako v prípade použitia NTproBNP (40). V observačnej štúdii DHS bol Gal-3 asociovaný s novovzniknutým DM pravdepodobne prostredníctvom zápalovej dráhy, ktorá prispieva k fibróze β -buniek pankreasu a následnému zhoršeniu sekrécie inzulínu. Pretože Gal-3 je biomarkerom fibrózy nielen myokardu, ale aj pankreasu, obličiek a pečene (41).

Pre všeobecných lekárov a diabetológov navrhujeme dvojstupňový prístup ku skriningu SZ s použitím klinického rizikového skóre, po ktorom nasleduje selektívne testovanie biomarkerov najmä u jedincov s nízkym alebo stredným rizikom. Rýchlo dostupná echokardiografia aj s pokročilými technickými modalitami by mohla byť rutinnou súčasťou skriningu SZ, najmä pri vysokom klinickom rizikovom skóre alebo u pacientov s dokázanou eleváciou biomarkerov (**obrázok 1**).

Podľa dostupných klinických charakteristík môže lekár vybrať empiricky alebo na základe validovaného klinického skóre najrizikovejších diabetikov, ktorí vyžadujú odoslanie na ECHO k potvrdeniu SZ. Čím dosiahneme zníženie nákladov na zdravotnú starostlivosť o nízkorizikových diabetikov, ktorí ešte nepotrebujú ECHO a ani vyšetrenie u špecialistu a zároveň ich neohrozili nedostatočnou diagnostikou SZ.

Je potrebné preukázať, ktorá skriningová stratégia SZ je najúčinnjšia a aj nákladovo najefektívnejšia vzhľadom na zdravotnícku politiku. Skrining SZ v štádiu C bol cenovo-efektívny u diabetikov starších ako 60 rokov, ktorí boli sledovaní všeobecnými lekármi v Holandsku. Každoročná kontrola elektronických zdravotných záznamov na prítomnosť rizikových faktorov SZ, ktorá bola spojená so zhodnotením prítomnosti symptómov potencionálne svedčiacich pre SZ a nasledovaná ECHO u pacientov s vypočítaným rizikovým skóre pre vývoj SZ nad 20 % (42). Ekonomická analýza štúdie STOP-HF (St Vincent's Screening TO Prevent Heart Failure) z Írska vypočítala náklady na prevenciu jedného prípadu SZ vo

výške 18 398 euro. Cena za prevenciu jedného prípadu novodiagnostikovaného SZ alebo asymptomatickej systolickej ($EF < 50 \%$), či diastolickej (pomer $E/E' > 15$) dysfunkcie LK bola 9 683 euro. Číže sa ukázala ako nákladovo efektívna pri hranici ochoty zaplatiť 30 000 euro. Je nevyhnutné však zdôrazniť, že nemožno očakávať priamy prenos priaznivých výsledkov aj do zdravotníckych systémov v iných krajinách (43).

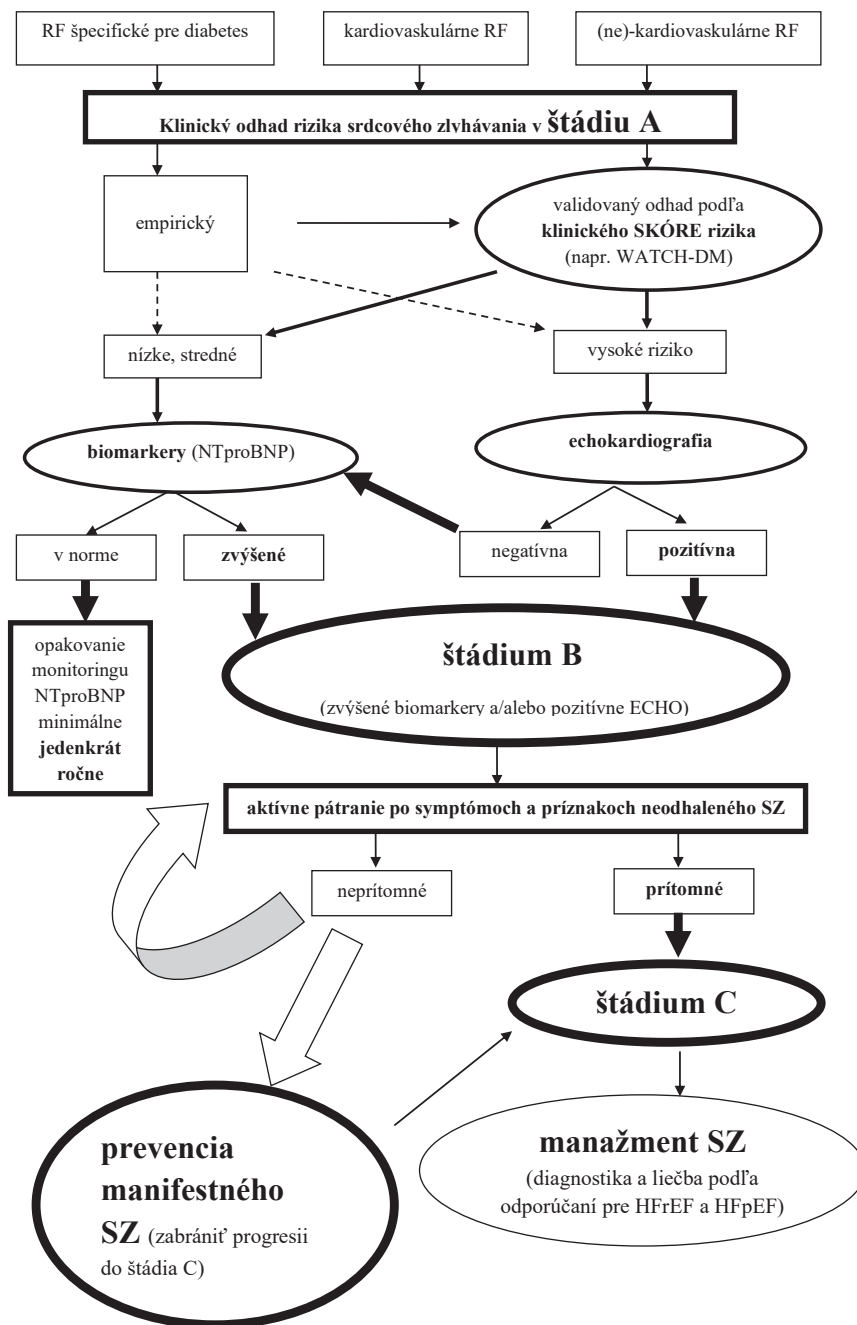
Prevencia srdcového zlyhávania u diabetikov

Pri prevencii SZ je potrebné najskôr pomocou skriningu identifikovať diabetikov s najvyšším rizikom vývoja SZ ešte vo včasnom predklinickom štádiu, u ktorých sa očakáva najväčší absolútny prínos účinných preventívnych intervencií, ktoré pri implementácii v rutinnej praxi môžu zmeniť prirodzený priebeh ochorenia u týchto pacientov.

Vzhľadom na to, že SZ je syndrómom, do ktorého vyúsťujú mnohé ochorenia srdca, vo všeobecnosti sa prevencia SZ prekrýva s prevenciou KV ochorení. Optimálna kontrola tradičných KV rizikových faktorov s dosiahnutím stanovených cieľov však nedokáže pri DM znížiť riziko hospitalizácie pre SZ, hoci redukuje riziko aterosklerotických KV príhod na úroveň porovnateľnú s nediabetikmi (1).

V post-hoc analýze dánskej štúdie Steno-2 u malého počtu (iba 160) diabetikov s mikroalbuminúriou (teda empiricky s veľmi vysokým rizikom vývoja SZ) sa preukázalo, že porovnaním s „bežnou“ multifaktoriálnou liečbou hypertenzie (pomocou ACE inhibítora alebo sartanov, ktoré sú úplne etablované v prevencii aj liečbe SZ), dyslipidémie, zahrňajúcou kyselinu acetylsalicylovú, modifikáciu životného štýlu s nefajčením, redukcii hmotnosti a zvýšeniu pohybovej aktivity, či zlepšeniu kompenzácie DM redukuje včasná intenzifikovaná (s dosiahnutím prísnejších cieľov) intervencia v trvaní iba osem rokov (a následne obe skupiny mohli pokračovať v intenzifikovanej liečbe počas celkovo 21-ročného sledovania) riziko vývoja manifestného SZ s potrebou hospitalizácie až o 70 % (HR 0,30, 95 % CI 0,14 – 0,64). Pričom vzostup NTproBNP počas prvých dvoch rokov štúdie bol spojený s novovzniknutým SZ (44). Výsledky tejto štúdie treba interpretovať s opatrnosťou, ale môžu naznačovať, že komplexná, intenzívna a včasná intervencia zameraná na rizikové faktory vývoja SZ môže v dlhodobom horizonte

Návrh algoritmu skríningu srdcového zlyhávania v štádiu A a B u diabetikov 2. typu



Obrázok 1 Návrh algoritmu skríningu srdcového zlyhávania v štádiu A a B u diabetikov 2. typu

Upravené podľa konsenzu Americkej diabetologickej asociácie (34) a Univerzálnej definície a klasifikácie srdcového zlyhávania (17). rizikové faktory (RF) špecifické pre diabetes (DM): prítomné mikrovaskulárne komplikácie (retinopatia a pod.), dlhé trvanie DM (nad 10 rokov), neoptimálna kontrola DM ($HbA_{1c} \geq 7\%$), riziková liečba DM (rosiglitazón, inzulín, DDP-4 inhibítory)

RF kardiovaskulárne: prekonaný infarkt myokardu, koronárna choroba srdca, fibrilácia predsiení, hypertenzia, fajčenie, dyslipidémia

RF (ne)-kardiovaskulárne: vek, dia-bezita, nefropatia, obštrukčné spánkové apnoe a iné RF

Elevácia biomarkerov (nátriuretických peptidov alebo troponínu): prahové hodnoty NTproBNP 125 pg/ml a BNP 35 pg/ml

pozitívne echokardiografické nálezy svedčiacie pre štádium B: asymptomatická systolická alebo diastolická dysfunkcia LK (nielen redukovaná ejekčná frakcia) alebo iné štrukturálne postihnutie srdca: chlopňové chyby, hypertrofia LK, dilatácia srdcových oddielov (LK, ľavej predsene), porušená kontraktilita stien LK, prekonaný infarkt myokardu, či edém alebo fibrotizácia myokardu na magnetickej rezonancii srdca

priniesť benefity, ktoré významne prevyšujú pozitívny efekt SGLT2 inhibítorov pri prevencii SZ. Správny výber antidiabetickej liečby so zreteľom na ovplyvnenie rizika vzniku SZ samozrejme ostáva veľmi dôležitý, ale vzhľadom na aktuálne platné indikačné obmedzenia nemôžeme SGLT2 inhibítory používať na prevenciu SZ.

V štúdií Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) intenzívna modifikácia životného štýlu u obéznych diabetikov neznižovala riziko vzniku SZ, pokiaľ sa výraznejšie nezlepšila súčasne aj kardiorepiračná telesná kondícia, zdatnosť (45).

V užšom zmysle slova prevencia SZ spočíva v opatreniach na zabránenie alebo oddialenie rozvoja manifestného SZ (v štádiu C) alebo zabránenie úmrtia pred nástupom symptómov (v štádiu A a B). V štádiu A je prevencia SZ zameraná na optimálnu kontrolu všetkých rizikových faktorov s dosiahnutím čo najprísnejších cieľov. V štádiu B sa odporúča nasadenie kardioprotektívnej medicíny, ktorá na základe presvedčivých dôkazov preukázala, že nástup symptomatického SZ možno oddialiť alebo mu úplne zabrániť.

V randomizovanej štúdií PONTIAC (NT-proBNP selected PreventiOn of cardiac eveNts in a populaTion of diabetic patients without A history of Cardiac disease) u 300 vysokorizikových diabetikov (priemerný vek 68 rokov, trvanie DM priemerne 15 rokov, 63 % žien) so vstupnou hodnotou NTproBNP > 125 pg/ml bolo dvojročné sledovanie v kardiologickom ramene (s intenzívnejšou a urýchlenou up-titráciou cieľovej dávky ACE inhibítorov a betablokátorov na základe monitorovania NTproBNP) pozoruhodne účinné v primárnej prevencii porovnaním so štandardnou liečbou u viedenských diabetológov. Dosiahla sa 65 % redukcia primárneho ukazovateľa hospitalizácie alebo úmrtia z kardiálnych príčin: HR 0,351, 95 % CI 0,127 – 0,975, $p = 0,044$ (46).

Írska štúdia STOP-HF randomizovala 1 374 asymptomatických jedincov z bežnej populácie starších ako 40 rokov s najmenej jedným KV rizikovým faktorom do skupiny sledovanej iba obvodnými lekármi alebo do „biomarkerového“ ramena, v ktorom sa v rámci každoročného skriningu vyšetrovala hladina BNP a pri hodnote BNP > 50 pg/ml sa doplnila kardiologická konzultácia sprevádzaná agresívnejšou úpravou rizikových faktorov a častejšou liečbou ACE inhibítormi. Počas sledovania 4,2 roka sa vyskytol primárny ukazovateľ asymptomatickej dysfunkcie LK alebo novoznिकnutého

SZ častejšie u 8,7 % pacientov v kontrolnej skupine ako u 5,3 % pacientov v intervenčnej skupine (pomer šancí, *odds ratio*, OR 0,55, 95 % CI 0,37 – 0,82, $p = 0,003$). V kontrolnej skupine vzniklo SZ u 2,1 % porovnaním s 1,0 % v intervenčnej skupine: OR 0,48, 95 % CI 0,20 – 1,20, $p = 0,12$ (47).

Murtagh et al. v podskupine 543 diabetikov zo štúdie STOP-HF zistili signifikantne ($p = 0,048$) častejší výskyt štádia B srdcového zlyhávania oproti nediabetikom (22,2 % oproti 16,4 %). Ale pri dôslednej kontrole KV rizikových faktorov a častejšom používaní kardioprotektívnej liečby u diabetikov sa nezistila vyššia prevalencia diabetickej kardiomyopatie v štádiu B (48).

Randomizovaná štúdia PARABLE u 250 pacientov starších ako 40 rokov (priemerne 72 rokov, 62 % muži) s DM a/alebo liečenou hypertenziou a súčasne eleváciou BNP 20 – 280 pg/ml alebo NTproBNP 100 – 1000 pg/ml a patologickým indexom objemu ľavej predsieni (left atrial volume index, LAVI nad 28 ml/m²) pomocou magnetickej rezonancie preukázala, že sakubitril/valsartan redukoval NTproBNP o 17,6 % porovnaním s nárastom o 8,5 % pri samotnom valsartane. Čo bolo spojené počas 17 mesiacov sledovania so signifikantnou zmenou indexu objemu LK na konci diastoly (7,1 ml/m² oproti 1,4 ml/m²). Primárnym ukazovateľom bola väčšia zmena maximálneho LAVI 6,7 ml/m² v ramene so sakubitril/valsartanom oproti 0,5 ml/m² s valsartanom (49).

V randomizovanej štúdií HOMAGE (Heart OMics in AGEing) spironolaktón v dávke 25 až 50 mg denne porovnaním s bežnou starostlivosťou u 527 pacientov starších ako 60 rokov (40 % diabetikov a/alebo 71 % po infarkte myokardu, 26 % žien) a súčasným zvýšením NTproBNP 125 až 1 000 ng/l alebo BNP 35 až 280 ng/l, ale ešte bez anamnézy SZ (teda v štádiu B) počas deviatich mesiacov ovplyvnením markerov fibrózy myokardu redukoval objem ľavej predsieni a NTproBNP, a tak by mohol prispievať k spomaleniu alebo dokonca zabrániť progresii do symptomatického SZ v štádiu C (50). Spironolaktón súčasne nezávisle od zmien NTproBNP alebo EF signifikantne skracoval trvanie QRS komplexu na EKG o -2,8 ms ($p = 0,003$), pričom rozšírený QRS sa považuje za prejav intraventrikulárnej dyssynchronie (51).

V štúdií TAS-ELF (Tasmanian Study of Echocardiographic Detection of Left Ventricular Dysfunction) bolo 618 asymptomatických seniorov nad 65 rokov (priemerný vek 71 rokov) v bežnej populácii randomizovaných do inter-

venčnej skupiny, v ktorej sa počas skríningu pomocou pokročilých ECHO modalít zistila prítomnosť parametrov štádia B u 219 pacientov a následne mali všeobecní lekári iniciovať liečbu ACE inhibítorom ramiprilom a betablokátorom metoprololom. Počas 13-mesačného sledovania sa neodlišovala incidencia SZ medzi bežnou starostlivosťou a intervenčným ramenom, pravdepodobne kvôli tomu, že iba u 43 % pacientov sa začala odporúčaná liečba a iba 9 % dosiahlo cieľové dávky. Avšak po zohľadnení adherencie k liečbe preukázala preventívna starostlivosť riadená na základe ECHO pokles primárneho ukazovateľa novovzniknutého SZ a úmrtia z KV príčin o 77 %: HR 0,23, 95 % CI 0,06 – 0,98, $p = 0,047$ (52).

Na včasné odhalenie SZ v ľahšie liečiteľnom štádiu na Slovensku je potrebné umožniť aj obvodným lekárom testovanie biomarkerov so zabezpečenou úhradou zdravotnými poisťovňami aj v primárnej starostlivosti. U asymptomatických seniorov (bez ohľadu na prítomnosť DM) musia mať po potvrdení zvýšenej hladiny NTproBNP (> 400 pg/ml) alebo MESA rizikového skóre vývoja SZ počas piatich rokov (≥ 10 bodov) možnosť odoslať ich na kardiologickú konzultáciu, vrátane ECHO s využitím pokročilých modalít. Porovnaním s pokračujúcou bežnou starostlivosťou u všeobecných lekárov pre dospelých (VLD) bola randomizácia k prospektívnemu sledovaniu regionálnym kardiológom vo vidieckych oblastiach spojená s vysadením kľúčkových diuretík u 90 % pacientov a zvýšením použitia ACE inhibítorov o 98 % a betablokátorov o 82 %. Počas päťročného sledovania sa odhalila globálna systolická dysfunkcia LK ($EF \leq 50$ %) signifikantne menej často v kardiologickej ako vo VLD skupine (23 % oproti 7 %), hoci na začiatku sledovania bol porovnateľný výskyt (5 %, respektíve 5,4 %). Podobne systolická dysfunkcia LK hodnotená pomocou tkanivového dopplera ($S' \leq 6,0$ cm/s) sa objavila na začiatku u 14 %, respektíve 15 %, avšak po piatich rokoch bola významne častejšia u VLD pacientov ako u kardiológa (38 % oproti 21 %). Redukovaný globálny longitudinálny strain ($GLS < 16$ %) sa zistil na začiatku pomerne často v oboch skupinách (20 %, asi u každého piateho), ale signifikantne menej po piatich rokoch sledovania v kardiologickej skupine ako vo VLD (29 % oproti 51 %). Po priemerne 54 ± 4 -mesačnom sledovaní sa vyvinulo novozistené SZ u 3 % pacientov v kardiologickom ramene (1 % HFmrEF, 2 % HFpEF) v porovnaní s 19 % pacientov vo VLD (3 % HFrEF,

7 % HFmrEF, 9 % HFpEF). Najsilnejším prediktorom novovzniknutého HFmrEF bol redukovaný GLS: HR 3,5, 95 % CI 3,1 – 3,9 (53).

Výber antidiabetickej liečby vzhľadom na riziko vzniku srdcového zlyhávania

Porovnaním s nediabetikmi narastá riziko vývoja SZ spoločne s dĺžkou trvania cukrovky. Najvyššie riziko bolo pri trvaní DM ≥ 15 rokov (HR 2,82, 95 % CI 2,25 – 3,63). Zaradenie trvania DM do klinického skóre odhadu rizika SZ spresňuje výber vysokorizikových jedincov s dlhým trvaním diabetu, ktorí môžu mať najväčší absolútny benefit z kardioprotektívnej liečby (54). Kontrola glykémie bola dlhodobou primárnym cieľom v liečbe DM, ale metaanalýza štúdií s prísnou kontrolou glykémie nepreukázala ani po 10-ročnom sledovaní zníženie rizika SZ, či KV príhod porovnaním so štandardnou liečbou (55). V prevencii SZ je pravdepodobne nevyhnutná nielen včasná intenzívna kontrola DM (od začiatku stanovenia diagnózy DM), ale aj dlhodobá glykemická kontrola počas celého trvania DM (meraná ako priemerná hodnota HbA1c), pretože vstupná, či posledná hodnota HbA1c môžu podhodnocovať vplyv glykemickej kontroly na riziko SZ (56). V štúdii ACCORD 365 účastníkov s epizódou závažnej hypoglykémie malo o 68 % vyššie relatívne riziko novovzniknutého SZ (HR 1,68, 95 % CI 1,06 – 2,66) porovnaním s diabetikmi, ktorí nikdy nezažili hypoglykemickú príhodu (57).

Diabetológovia môžu zabrániť mnohým novým prípadom SZ starostlivým zvážením výberu liekov používaných na dosiahnutie glykemickej kontroly. Iba metformín a inhibítory SGLT2 preukázateľne znižujú riziko vývoja SZ. Dôležité je, že SGLT2 inhibítory majú takmer okamžitý účinok na prevenciu SZ (už počas prvých mesiacov liečby), čo kontrastuje s potrebou dlhoročnej liečby na prevenciu mikrovaskulárnych komplikácií DM alebo na zabránenie progresie aterosklerózy. Na druhej strane rosiglitazón zvyšuje riziko vzniku alebo zhoršenia SZ, a preto je kontraindikovaný u pacientov so známym SZ a neodporúča sa u chorých s rizikom vzniku SZ. Inhibítory dipeptidyl peptidázy-4 saxagliptín a alogliptín sa spájajú so zvýšeným rizikom vzniku SZ. Liraglutid ako agonista GLP-1 (glucagon-like peptide-1) zvyšoval klinickú nestabilitu pacientov so SZ. Podrobnejšie sa

vplyvom antidiabetickej liečby na riziko SZ zaoberali viacerí slovenskí autori (58, 59).

PodĎakovanie

Práca bola v roku 2015 podporená grantom Slovenskej kardiologickej spoločnosti „Selektívny skrining pacientov so srdcovým zlyháváním (štádium B až D) v regionálnej kardiologickej ambulancii“.

Literatúra

1. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633-644.
2. 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;20:853-872.
3. Greene SJ, Vaduganathan M, Khan MS, et al. Prevalent and incident heart failure in cardiovascular outcome trials of patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1379-1390.
4. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, et al. The association of hemoglobin A1c with incident heart failure among people without diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2010;59:2020-2026.
5. Gonçalvesová E, Danková M, Lesný P, et al. Demografické a klinické charakteristiky pacientov hospitalizovaných pre srdcové zlyhávanie na Slovensku. Register SLOVASEZ II. *Cardiology Lett*. 2017;26:269-275.
6. McHugh K, DeVore AD, Wu J, et al. Heart failure with preserved ejection fraction and diabetes: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:602-611.
7. Konduracka E, Cieslik G, Galicka-Latala D, et al. Myocardial dysfunction and chronic heart failure in patients with long-lasting type 1 diabetes: a 7-year prospective cohort study. *Acta Diabetol*. 2013;50:597-606.
8. Packer M. Differential pathophysiological mechanisms in heart failure with a reduced or preserved ejection fraction in diabetes. *JACC Heart Fail*. 2021;9:535-549.
9. Razaghizad A, Oulousian E, Randhawa VK, et al. Clinical prediction models for heart failure hospitalization in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e024833.
10. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction equations to estimate future risk of heart failure in patients with diabetes: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2015;5:e008503.
11. Segar MW, Vaduganathan M, Patel KV, et al. Machine learning to predict the risk of incident heart failure hospitalization among patients with diabetes: The WATCH-DM Risk Score. *Diabetes Care* 2019;42:2298-2306.
12. Segar MW, Khan MS, Patel KV, et al. Incorporation of natriuretic peptides with clinical risk scores to predict heart failure among individuals with dysglycaemia. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:169-180.
13. Berg DD, Wiviott SD, Scirica BM, et al. Heart failure risk stratification and efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;140:1569-1577.
14. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al.; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2018;39:363-370.
15. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, deFilippi CR, et al; Cardiovascular Health Study. Echocardiography, natriuretic peptides, and risk for incident heart failure in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:131-140.
16. Morbach C, Gelbrich G, Tiffe T, et al.; STAAB consortium. Prevalence and determinants of the precursor stages of heart failure: results from the population-based STAAB cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:924-934.
17. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Cardiac Fail*. 2021;27:387-413.
18. Klabník A, Murin J. Stage B predictors of non-ischemic heart failure in type 2 diabetes mellitus (P2636). *Eur Heart J*. 2019; 40 (Suppl 1): ehz748.0957, dostupné na <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz748.0957>
19. Shah AM, Claggett B, Loefer LR, et al. Heart failure stages among older adults in the community: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Circulation*. 2017;135:224-240.
20. Gong FF, Campbell DJ, Prior DL. Noninvasive cardiac imaging and the prediction of heart failure progression in preclinical stage A/B subjects. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:1504-1519.
21. Dúbrava J. Indikácie speckle tracking echokardiografie v rutinnej praxi. *Cardiology Lett*. 2022;31:112-119.
22. Zareini B, Blanche P, D'Souza M, et al. Type 2 diabetes mellitus and impact of heart failure on prognosis compared to other cardiovascular diseases: a nationwide study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13:e006260.
23. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:2154-2162.
24. Boonman-de Winter LJ, Hoes AW, Cramer MJ et al. Prognosis of screen-detected heart failure with reduced and preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol*. 2015;185:162-164.
25. Fonseca C, Morais H, Mota T, et al.; EPICA Investigators. The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:795-800, 821-2.
26. Valk MJ, Mosterd A, Broekhuizen BD, et al. Overdiagnosis of heart failure in primary care: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract*. 2016;66:e587-e592.
27. Maggioni AP. Audits of clinical practice should be encouraged. Use of loop diuretics in patients without a diagnosis of heart failure should be discouraged. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:289-290.

28. Cheung N, Wang JJ, Rogers SL, et al. Diabetic retinopathy and risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1573–1578.
29. Kaze AD, Yuyun MF, Erqou S, et al. Cardiac autonomic neuropathy and risk of incident heart failure among adults with type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:634–641.
30. Pan Y, Davis PB, Kaebler DC, Blankfield RP, Xu R. Cardiovascular risk of gabapentin and pregabalin in patients with diabetic neuropathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 Sep 1;21:170.
31. Fonseca C, Mota T, Morais H, et al; EPICA Investigators. The value of the electrocardiogram and chest X-ray for confirming or refuting a suspected diagnosis of heart failure in the community. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:807–812.
32. Olesen LL, Andersen A. ECG as a first step in the detection of left ventricular systolic dysfunction in the elderly. *ESC Heart Fail.* 2016;3:44–52.
33. 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.* 2020;41:255–323.
34. Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, et al. Heart failure: an underappreciated complication of diabetes. A consensus report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2022;45:1670–1690.
35. Jarolim P, White WB, Cannon CP, et al. Serial measurement of natriuretic peptides and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes in the EXAMINE trial. *Diabetes Care* 2018;41:1510–1515.
36. deFilippi CR, Christenson RH, Gottdiener JS, et al. Dynamic cardiovascular risk assessment in elderly people. The role of repeated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:441–450.
37. Pandey A, Vaduganathan M, Patel KV, et al. Biomarker-based risk prediction of incident heart failure in pre-diabetes and diabetes. *JACC Heart Fail.* 2021;9:215–223.
38. Huňavý M, Gášpár P, Gonsorčík J. Prognostický význam adrenomedulínu, galektínu-3 a solubilného ST2 pri srdcovom zlyhavaní. *Cardiology Lett.* 2017;26:247–253.
39. Brouwers FP, van Gilst WH, Damman K, et al. Clinical risk stratification optimizes value of biomarkers to predict new-onset heart failure in a community-based cohort. *Circ Heart Fail.* 2014;7:723–731.
40. Trippel TD, Mende M, Düngen HD, et al. The diagnostic and prognostic value of galectin-3 in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction: results from the DIAST-CHF study. *ESC Heart Fail.* 2021;8:829–841.
41. Vora A, de Lemos JA, Ayers C, et al. Association of galectin-3 with diabetes mellitus in the Dallas Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:4449–4458.
42. van Giessen A, Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, et al. Cost-effectiveness of screening strategies to detect heart failure in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:48.
43. Ledwidge MT, O'Connell E, Gallagher J, et al. Cost-effectiveness of natriuretic peptide based screening and collaborative care: a report from the STOP-HF (St Vincent's Screening TO Prevent Heart Failure) study. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:672–679.
44. Oellgaard J, Gæde P, Rossing P, et al. Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study. *Diabetologia.* 2018;61:1724–1733.
45. Pandey A, Patel KV, Bahnson JL, et al.; Look AHEAD Research Group. Association of intensive lifestyle intervention, fitness, and body mass index with risk of heart failure in overweight or obese adults with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the Look AHEAD Trial. *Circulation.* 2020;141:1295–1306.
46. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected PreventiOn of cardiac eveNts in a populaTiOn of dlabetic patients without A history of Cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1365–1372.
47. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA.* 2013;310:66–74.
48. Murtagh G, O Connell J, O Connell E, et al. Importance of risk factor management in diabetic patients and reduction in Stage B heart failure. *QJM.* 2015;108:307–314.
49. Ledwidge MT, Dodd J, Ryan F. et al. Sacubitril-valsartan in pre-clinical heart failure with preserved ejection fraction; a randomised, controlled, double-blind, double-dummy, active-comparator, clinical trial. American Heart Association Scientific Sessions 2021. Abstract FS.03. Presented November 14, 2021.
50. Cleland JGF, Ferreira JP, Mariotoni B, et al.; HOMAGE Trial Committees and Investigators. The effect of spironolactone on cardiovascular function and markers of fibrosis in people at increased risk of developing heart failure: the heart ,OMics' in AGEing (HOMAGE) randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2021;42:684–696.
51. Ferreira JP, Cleland JGF, Girerd N, et al. Effect of spironolactone on QRS duration in patients at risk for heart failure (from the HOMAGE Trial). *Am J Cardiol.* 2023;191:39–42.
52. Yang H, Negishi K, Wang Y, et al. Imaging-guided cardioprotective treatment in a community elderly population of stage B heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10:217–226.
53. Klabnik A, Murin J. Primary care screening and prevention of heart failure coordinated by cardiologist in rural areas. *Eur Heart J.* 2022; 43 (Suppl 2): ehac544.1043, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.1043>
54. Echouffo-Tcheugui J, Zhang S, Florido R, et al. Duration of diabetes and incident heart failure: The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study. *J Am Coll Cardiol: Heart Failure,* 2021;9:594–603.
55. 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.e2.
56. Skrtic S, Cabrera C, Olsson M, et al. Contemporary risk estimates of three HbA1c variables in relation to heart failure following diagnosis of type 2 diabetes. *Heart.* 2017;103:353–358.
57. Echouffo-Tcheugui JB, Kaze AD, Fonarow GC, Dagogo-Jack S. Severe hypoglycemia and incident heart failure among adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:e955–e962.
58. Murín J, Bulas J, Wawruch M. Ako sa mení liečba diabetikov s cieľom redukcie kardiovaskulárneho rizika? *Cardiology Lett.* 2019;28:33–40.
59. Goncalvesova E. Srdcové zlyhávania a diabetes mellitus. Nebezpečné spojenie. *Cardiology Lett.* 2020;29:9–16.