

# Diabetes mellitus a srdeční selhání

M. Kubíčková, A. Šmahelová

III. interní gerontometabolická klinika, FN Hradec Králové

## Souhrn

Diabetes mellitus zvyšuje riziko vzniku srdečního selhání nezávisle na ischemické chorobě srdeční a hypertenzi a může způsobovat syndrom označovaný jako diabetická kardiomyopatie. Diabetická kardiomyopatie je definována jako dysfunkce srdečních komor u diabetiků, která vzniká nezávisle na známých příčinách, jako jsou koronární ateroskleróza, chlopenní vady nebo hypertenze. Projevuje se systolickou a/nebo diastolickou dysfunkcí.

## Klíčová slova

srdeční selhání – diabetická kardiomyopatie – dysfunkce srdečních komor

## Heart failure and diabetes mellitus

### Abstract

Diabetes mellitus increases the risk of heart failure independent of coronary heart disease and hypertension and may cause diabetic cardiomyopathy. Diabetic cardiomyopathy has been defined as ventricular dysfunction that occurs in diabetic patients independent of recognised causes (coronary heart disease, valve defects, hypertension). Left ventricular dysfunction is manifested by systolic and/or diastolic dysfunction.

### Keywords

heart failure – diabetic cardiomyopathy – left ventricular dysfunction

## Úvod

Prevalence diabetes mellitus stále narůstá. V roce 2011 touto nemocí trpělo v Evropě 53 milionů osob. Ve více než 95 % případů se jedná od diabetes mellitus (DM) 2. typu.

Hlavní příčinou mortality a morbidity u nemocných s DM jsou kardiovaskulární onemocnění. Navíc diabetici mají ve srovnání s nediabetiky horší prognózu již vzniklých kardiovaskulárních příhod. Prevalence srdečního selhání v obecné populaci je 1–4 %, přičemž 0,3–0,5 % pacientů má zároveň srdeční selhání i DM 2. typu. Mezi nemocnými se srdečním selháním je asi 12–30 % osob s DM 2. typu [1].

## Srdeční selhání u diabetiků

Diabetes mellitus zvyšuje riziko vzniku srdečního selhání nezávisle na ischemické chorobě srdeční a hypertenzi a může způsobovat syndrom označovaný jako diabetická kardiomyopatie (DKM) [2].

Diabetická kardiomyopatie byla poprvé popsána Rublerem et al v roce 1972 jako srdeční selhání u diabetiků bez postižení koronárních tepen. Dnes je již zřejmé, že dlouhotrvající hyperglykemie může nepříznivě ovlivňovat myokard a vést k jeho dysfunkci. Časnou

známkou DKM je snížení poddajnosti levé srdeční komory. K nepříznivému vlivu chronické hyperglykemie se přidává vliv často přítomné hypertenze. Patogenetické mechanismy zahrnují hromadění pokročilých produktů glykace v myokardu, tvorbu kolagenu a intersticiální fibrózu. Tyto změny vedou k abnormalitám homeostázy kalcia a abnormální myokardiální inzulinové signalizaci. To má za následek zvýšení tuhosti myokardu a snížení jeho poddajnosti. Časným projevem DKM je diastolická dysfunkce levé srdeční komory. U části diabetiků se naopak DKM projevuje systolickou dysfunkcí a obrazem dilatační kardiomyopatie [2].

Diabetická kardiomyopatie je definována jako dysfunkce srdečních komor u diabetiků, která vzniká nezávisle na známých příčinách, jako jsou koronární ateroskleróza, chlopenní vady nebo hypertenze [3].

Souvislost mezi DM a srdečním selháním odhalila již Framinghamská studie, která zachytila DM u vysokého procenta nemocných, u nichž došlo k rozvoji srdečního selhání. Přítomnost diabetu zvyšovala riziko srdečního selhání 2,4x u mužů a 5x u žen [4].

Vztah ale může být i obrácený, u části nemocných bez DM se srdečním selháním může

dojít následkem chronické aktivace sympatiku ke vzniku inzulinové rezistence. Ta je důležitým faktorem zvýšeného rizika rozvoje DM 2. typu u nemocných se srdečním selháním.

V OPTIMIZE-HF registru zahrnujícím 48 612 pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání mělo 42 % diabetes [5].

V současnosti je známa celá řada rizikových faktorů pro rozvoj srdečního selhání u diabetiků, které jsou uvedeny v tab. 1.

Přesné údaje o výskytu DKM u diabetiků 1. ani 2. typu nejsou známy. Zdá se, že u diabetiků 1. typu v důsledku intenzivní inzulinové léčby s cílem dosažení trvalé normoglykemie

Tab. 1. Rizikové faktory pro vznik srdečního selhání u diabetiků.

- věk
- trvání diabetu
- inzulinoterapie
- vysoká hladina HbA<sub>1c</sub>
- obezita
- ICHS
- hypertenze
- neuropatie, retinopatie
- albuminurie, proteinurie

Tab. 2. Rizikové faktory a prevence vzniku DKM [10].

životní styl	zdravá strava, pravidelná fyzická aktivita, zanechání kouření
úprava glykemie	HbA <sub>1c</sub> 48–53 mmol/mol v prevenci KVO, individuálně HbA <sub>1c</sub> do 60 mmol/mol
léčba hypertenze	cílový TK do 140/85 mm Hg, preference ACEI, kombinační léčba
léčba dyslipidemie	statiny, cílový LDL pod 2,5 mmol/l – nebo pod 1,8 mmol/l dle rizika
protidestičková léčba	ASA 75–160 mg denně v sekundární prevenci

se DKM nemusí vyvinout. To ukázaly výsledky klinické studie s 185 diabetiky 1. typu, kteří byli sledováni průměrně 23 let. U těchto pacientů nebyly nalezeny echokardiografické, biochemické ani morfologické známky přítomné DKM [6].

### Prevence a léčba srdečního selhání u DM

Prevence vzniku DKM a rozvoje srdečního selhání spočívá v přísné kompenzaci DM a léčbě rizikových faktorů (tab. 2) [1].

Léčba srdečního selhání se u diabetiků neliší oproti léčbě u pacientů bez DM. Je založena na podávání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo sartanů (ARB), blokátorů beta adrenergických receptorů a antagonistů mineralokortikoidních receptorů (spironolakton nebo eplerenon). V přítomnosti symptomů se přidávají diuretika. Vzhledem k vyššímu riziku nefropatie je u diabetiků nutno při této léčbě sledovat velmi pozorně renální funkce a hladinu kalium v krvi. Nově je v doporučených postupech léčby srdečního selhání zařazen pro pacienty se sinusovým rytmem a tepovou frekvencí 70 tepů za minutu a více ivabradin. Srdeční resynchronizační léčba je doporučována ke zlepšení symptomů a snížení mortality pro zvláštní skupinu nemocných se srdečním selháním. Jsou to ti, kteří jsou i přes optimální farmakoterapii ve funkční třídě NYHA III-IV, ejekční frakce je 35 % a méně, mají sinusový rytmus a rozšířený komplex QRS na více než 120–130 milisekund. Transplantace srdce je u diabetiků možná jako léčba konečného stadia srdečního selhání. DM je rizikovým faktorem pro snížené desetileté přežívání nemocných (dle analýzy dat z registru pacientů po transplantaci srdce) [1,7,8].

### Antidiabetická léčba u nemocných se srdečním selháním

U diabetiků je nutné kromě samotné léčby srdečního selhání zvolit optimální způsob

antidiabetické léčby. Hlavní zásadou je individuální přístup nejen při volbě vhodného antidiabetika, ale i cílové hodnoty glykemie podle nových doporučení [9]. U diabetiků s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod (zejména starších, s delší dobou trvání DM a proteinurií) je nutno volit méně přísnou hodnotu cílového glykovaného hemoglobinu (60 mmol/mol) [9].

### Metformin

Metformin je antidiabetikum první volby při léčbě DM 2. typu. Jeho podání je indikováno i u pacientů se srdečním selháním ve funkční třídě NYHA I-II, protože jeho podávání bylo v klinických studiích spojeno s nižší mortalitou, nižší četností hospitalizací z libovolné příčiny a nižší četností nežádoucích účinků [1,9]. Dříve byl metformin u nemocných se srdečním selháním kontraindikován z obavy před vznikem laktátové acidózy. V klinické studii, kterou provedli Masoudi et al, nebyl nárůst laktátové acidózy při léčbě metforminem potvrzen. Laktátová acidóza se vyskytla u 2,3 % nemocných léčených metforminem oproti 2,6 % nemocných léčených jinými perorálními antidiabetiky [10].

### Deriváty sulfonylurey

Doporučení týkající se použití léků ze skupiny derivátů sulfonylurey (SU) u diabetiků se srdečním selháním jsou založena pouze na datech z observačních studií, která nejsou jednoznačná. Ve studii UKPDS nebyl u diabetiků mezi léčbou sulfonylureou a srdečním selháním pozorován žádný vztah. Naproti tomu u velké skupiny diabetiků v registru Saskatchewan Health Databáze (n = 12 272) byla během 2,5letého sledování u nemocných léčených deriváty SU pozorována vyšší mortalita oproti těm, kteří byli léčeni metforminem (52 % oproti 33 %), i počet hospitalizací (85 % oproti 77 %). Studie databáze pojištěnců amerického systému Medicare neprokázala souvis-

lost mezi léčbou deriváty sulfonylurey nebo inzulínem a mortalitou [11,12].

### Thiazolidindiony

Thiazolidindiony aktivující receptory PPAR $\gamma$  navozují retenci sodíku a nárůst objemu plazmy, proto nejsou u nemocných se srdečním selháním doporučovány [1].

### Léky ovlivňující inkretinový systém

V současné době probíhá řada klinických studií zkoumajících kardiovaskulární bezpečnost léků ovlivňujících inkretinový systém, mezi něž patří analoga glukagon like peptidu 1 a gliptiny (inhibitory DPP4). V roce 2013 byly publikovány výsledky prvních dvou, a to studie SAVOR-TIMI 53 se saxagliptinem a EXAMINE s alogliptinem.

Do studie SAVOR-TIMI 53 bylo zařazeno 16 492 diabetiků s KV onemocněním nebo vysokým KV rizikem. Inhibitor DPP4 saxagliptin nezvyšoval ani nesnižoval výskyt ischemických příhod (primární sledovaný kompozitní endpoint – součet kardiovaskulárních úmrtí + akutní infarkt myokardu + ischemické cévní mozkové příhody), ale měl trend ke zvýšení hospitalizací pro srdeční selhání. Tento efekt byl překvapující a nemá zatím vysvětlení [13].

Druhá studie EXAMINE s alogliptinem u diabetiků 2. typu po nedávno prodělaném akutním koronárním syndromu dopadla neutrálně. Alogliptin nezvyšoval výskyt velkých kardiovaskulárních příhod (průměrná doba sledování 18 měsíců) [14].

Další velké prospektivní mortalitní klinické studie s gliptiny a GLP1 analogy probíhají (CAROLINA – linagliptin, TECOS – sitagliptin, LEADER – liraglutid, ELIXA – lixisenatid, EXSCEL – exenatid a další).

### Glifloziny

Nově se v terapii DM 2. typu používají inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru SGLT-2, tzv. glifloziny. SGLT-2 se nachází v proximálním tubulu ledvin, který zajišťuje zpětnou resorpci glukózy z ultrafiltrátu do krve. Důsledkem inhibice SGLT-2 je glykosurie. Ztráty glukózy močí pak vedou ke snížení glykemie a poklesu hmotnosti.

Prospektivní mortalitní klinické studie s jednotlivými zástupci gliflozinů probíhají, např. DECLARE (dapagliflozin).

### Inzulín

V retrospektivní kohortové studii zahrnující 16 417 nemocných s DM 2. typu a srdečním

selháním nebyl prokázán vztah mezi inzulinoterapií a mortalitou. Ani informace z databáze pojištěnců systému Medicare neprokázala souvislost mezi terapií inzulinem a mortalitou [1].

Ve studii ORIGIN dostali pacienti s DM 2. typu nebo porušenou glukózovou tolerancí a vysokým kardiovaskulárním rizikem buď inzulin glargin nebo standardní terapii (většinou kombinace metformin + sulfonylurea). Za průměrnou dobu sledování 6,2 roku nebyl zjištěn mezi oběma skupinami rozdíl v počtu hospitalizací pro srdeční selhání [15].

## Prognóza

Diabetes mellitus 2. typu představuje nezávislý prediktor mortality u všech pacientů se srdečním selháním, zejména ischemické etiologie. Tato skutečnost byla popsána ve studii SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction), která zahrnuje celkem 6 791 pacientů, z toho 1 310 diabetiků. Diabetici v porovnání s nediabetiky měli významně vyšší pravděpodobnost hospitalizace pro srdeční selhání (risk ratio 1,6), měli vyšší celkovou mortalitu (32 vs 22 %), KV mortalitu (28 vs 19 %) a mortalitu způsobenou srdečním selháním (11 vs 6 %) [16].

Ve studii DIABHYCAR (Hypertension, Microalbuminuria or Proteinuria, Cardiovascular Events and Ramipril) bylo srdeční selhání hlavní příčinou hospitalizace diabetiků s albuminurií. Současně v této studii vedla kombinace DM 2. typu a srdečního selhání k 12× vyšší mortalitě než u nediabetiků se srdečním selháním (36 vs 3 %) [17].

Ve studii MERIT – HF s betablokátry (metoprolol) měli nemocní se srdečním selháním a DM 2. typu 31 % hospitalizací za rok ve srovnání s 24 % u nediabetiků.

## Závěr

Diabetes mellitus je významný rizikový faktor rozvoje širokého spektra kardiovaskulárních komplikací. Kardiovaskulární onemocnění jsou u diabetiků zodpovědná za více než polovinu všech úmrtí, proto je důsledná léčba diabetu

a intervence všech rizikových faktorů zásadní pro zlepšení jejich prognózy.

## Doporučené postupy

V současné době jsou k dispozici Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání, které vypracovala ESC v roce 2012 (Mc Murray et al 2012) a Doporučené postupy pro péči o nemocné s DM, prediabetem a kardiovaskulárními chorobami vytvořené ve spolupráci ESC a EASD v r. 2013 (Lars Rydén et al).

Českou verzi tohoto dokumentu zpracovala prof. MUDr. Rosolová a byla publikována v Cor et Vasa 56/2014.

## Literatura

1. Rosolová H, Pelikanová T, Motovská Z et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD. Summary of the dokument prepared by the Czech Society of Kardiology. Cor Vasa 2014; 56: e189–e204.
2. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. Am J Cardiol 1972; 30: 595–602.
3. Boudina A, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. Circulation 2007; 115: 3213–3223.
4. Kandel W, Hjortland M, Castelli W. Role of diabetes in congestive heart failure. The Framingham study. Am J Cardiol 1974; 34: 29–34.
5. 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 Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). Am Heart J 2007; 154: 277.e1–8.
6. Konduracka E, Gackowski A, Rostoff P et al. Diabetes-specific cardiomyopathy in type 1 diabetes mellitus: no evidence for its occurrence in the era of intensive insulin therapy. Eur Heart J 2007; 28: 2465–2471.
7. McMurray JV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33: 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
8. Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD:

the task force on diabetes pre-diabetes, and cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC) and developer in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013; 34: 3035–3087. doi: 10.1093/eurheartj/ehs108.

9. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu – aktualizace 2012. Česká diabetologická společnost. [online] Dostupné z: <http://www.diab.cz>

10. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y et al. Thiazolidinediones, metformin and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. Circulation 2005; 111: 583–590.

11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837–853.

12. Gift AK, Halle M, Hanefeld M et al. Should anti-diabetic treatment of type 2 diabetes in patients with heart failure differ from that in patient without? Eur J Heart Fail 2012; 14: 1389–1400. doi: 10.1093/eurjhf/hfs136.

13. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patient with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013; 369: 1317–1326. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.

14. White WB, Canon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369: 1327–1335. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.

15. Gilbert RE, Mann JF, Hanefeld M et al. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial. Diabetologia 2014; 57: 1325–1331. doi: 10.1007/s00125-014-3238-4.

16. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studie of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. Am J Cardiol 1996; 77: 1017–1020.

17. Vaur L, Gueret P, Lievre M et al. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR study. Diabetes Care 2003; 26: 855–860.

Doručeno do redakce: 13. 9. 2014

Přijato po recenzi: 22. 9. 2014

**MUDr. Markéta Kubíčková**  
www.fnhk.cz  
marketa.kubickova@fnhk.cz