

## Srdcové zlyhávanie a diabetes

Ján Murín, Jozef Bulas

I. interná klinika LF UK a Nemocnica Staré Mesto, UNB, Bratislava, prednostka doc. MUDr. Soňa Kiňová, PhD.

### Abstrakt

Diabetes mellitus a srdcové zlyhávanie patria dnes podľa výskytu k tzv. epidemickým ochoreniam. Diabetes súčasne poháňa epidémiu srdcového zlyhávania. Čím ťažšia je klinická forma srdcového zlyhávania, tým vyššia je aj prítomnosť diabetu. Nezávisí na tom, či ide o systolické alebo diastolické srdcové zlyhávanie. V patofyziológii srdcového zlyhávania u diabetikov sa uplatňuje myokardiálna ischémia, metabolické zmeny a diabetická kardiomyopatia. Zdá sa, že aj aktivácia renín-angiotenzín-aldosterónového systému je dôležitá, najmä alternatívna dráha s enzýmom ACE2. Autor diskutuje i klinické prejavy a manažment ochorenia. Všíma si úlohu prísnej či voľnej kontroly sérovej glykémie a farmakologickú liečbu diabetu, vrátane pohľadu na jej kardiovaskulárnu bezpečnosť. Téma je dôležitá pre prax a našepkáva, ako k srdcovému zlyhávaní pristupovať u diabetikov. Prevencia je lepšia ako liečba.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus – srdcové zlyhávanie – diabetická kardiomyopatia – antidiabetiká

## Heart failure and diabetes

### Abstract

Diabetes mellitus and heart failure are nowadays both diseases of epidemic characteristics. Diabetes seems to be an engine of heart failure development. More severe heart failure forms have more frequently presence of diabetes. This is true for both systolic and diastolic heart failure types. In the pathophysiology of heart failure in diabetics there is an influence of myocardial ischaemia, of metabolic (lipidic and diabetic) serum changes and of diabetic cardiomyopathy. Also activation of renin-angiotensin-aldosterone system is important, mainly the alternative pathway where enhanced activity of ACE2 enzyme seems to be present. Author presents clinical signs of heart failure here and also management of heart failure in diabetics. He is discussing the problem of strict versus of normal control of serum glycaemia and also pharmacologic treatment of diabetes, mostly from safety points of view. The topic is important for clinical practice and points to the management of heart failure in diabetics. The prevention is here better than the treatment.

**Key words:** diabetes mellitus – heart failure – diabetic cardiomyopathy – antidiabetics

## Úvod a epidemiológia

Obe ochorenia v nadpise článku stúpajú kontinuálne vo výskyte a súčasne sú aj vzájomne prepojené v patogenéze. A práve tomuto ich vzájomnému prepojeniu sa venuje tento článok.

Začiatkom 70-tych rokov bolo u nás asi 3,5 % diabetikov a nedávno v prieskume diabetologickej spoločnosti z roku 2006 to bolo už 7 % [1]. Teda za obdobie života jednej generácie je to nárast o 100 %. Výskyt prediabetu v tomto prieskume (t.j. osoba s pozitívnym orálnym glukózo-tolerančným testom – oGTT) bol 12,5 %, a teda spolu potom máme u nás takmer 20 % (pre)diabetikov.

Framinghamská štúdia ako prvá kvantifikovala zvýšené riziko pre vznik srdcového zlyhávania (SZ) u diabetikov. Bolo dvakrát zvýšené u mužov, ale až päťkrát vyššie u žien diabetičiek oproti nediabetičkám [2]. Tento vzostup rizika vzniku SZ nezávisel od súčasnej

prítomnosti ischemickej choroby srdca (ICHS) a ani hypertenzie [3–5] a platil pre oba typy diabetu, t.j. pre typ 1 i typ 2. V nedávnej publikácii [4] z Framinghamskej štúdie sa konštatuje, že diabetes samotný je zodpovedný za 6 % prípadov SZ u mužov, ale až za 12 % prípadov SZ u žien.

V klinických štúdiách u pacientov s chronickým SZ bol výskyt diabetikov vysoký, cca 10–40 % [6–8], a to podľa intenzity SZ (viac prípadov u pacientov s ťažšou formou SZ). Výskyt bol podľa spomínaných štúdií podobný u systolického aj u diastolického SZ. V prípade klinických štúdií u pacientov s akútnym SZ bol výskyt diabetikov o niečo vyšší (35–45 %), ale tu išlo obvykle o ťažšie formy SZ a obvykle o akútne dekompenzácie chronického srdcového zlyhávania. Riziko vzniku SZ, ale aj riziko hospitalizácie pre SZ, pozitívne korelujú s hladinou glykovaného hemoglobínu (HbA<sub>1c</sub>) v sére [9,10].

Diabetes prispieva nezávisle k riziku vývoja SZ aj komplikovaním akútneho infarktu myokardu práve kardiálnou dekompenzáciou, a to nezávisle od veľkosti infarktového ložiska [11,12]. Diabetes prispieva aj k progresii a k mortalite rozvinutého SZ [12–15]. Diabetičky so SZ majú horšiu prognózu ako diabetici muži [16–18]. Rozsah vzostupu glykémie má u pacientov so SZ podiel i na vzniku ďalších KV-príhod [19].

### Prečo u diabetu vzniká srdcové zlyhávanie?

Zvýšené riziko vzniku a progresie SZ u diabetikov je multifaktoriálne.

Najprv treba spomenúť súvis **ischemickej choroby srdca** (ICHS) s diabetom. Tradičné rizikové faktory pre vznik ICHS, ako je hypertenzia, dyslipidémia, obezita a podobne, sa významne zhromažďujú alebo kumulujú u pacientov s porušenou glukózovou toleranciou či s diabetom. Každý tento faktor ovplyvňuje alebo podporuje proces aterogenézy, ale významné pôsobenie tu má aj samotný (pre)diabetes [20,21].

Patofyziologickými mechanizmami **vaskulárneho poškodenia** pri dlhodobej hyperglykémii je endotelová dysfunkcia, vaskulárne poškodenie spôsobené tzv. AGEs (Advanced Glycation End-products), poškodenie vyvolané cirkulujúcimi voľnými masnými kyselinami (VMK) a poškodenie spôsobené nadmernou systémovou inflamáciou. K nim treba priradiť ešte ďalšie poškodenia, a to z hypoglykémie (ktorá je častou komplikáciou sprievodnej diabetickej liečby, hlavne pri podávaní inzulínu), z porušenej autonómnej nervovej dysregulácie v dôsledku diabetickej autonómnej neuropatie, a je to nakoniec aj samotné pôsobenie (hyper)inzulinémie [22].

Ďalším faktorom sú **metabolické zmeny** pri diabete. Charakteristická je tzv. diabetickej dyslipidémia, pri ktorej nachádzame nízku sérovú hladinu HDL-C, normálnu či len ľahko zvýšenú sérovú hladinu LDL-C, vysoké sérové triacylglyceroly, vysokú sérovú hladinu nízko-denzných LDL-C častíc, ale aj ďalšie kvalitatívne zmeny sérových lipidov. Všetky spomínané zmeny významne podporujú u diabetikov aterogenézu [23].

U diabetikov jestvuje trombobotický stav v cirkulácii. Zúčastňujú sa na ňom mnohé abnormality koagulácie a fibrinolýzy. Patrí sem zvýšená sérová hladina antitrombínu III a proteínu C, ďalej sú to súčasne prítomné abnormality funkcie trombocytov, t.j. ich aktivácie, ich agregácie, ich morfológie a funkcie. Spoločne tieto zmeny podporujú jednak progresiu aterogenézy, ale prispievajú i k vzniku KV-príhod, a to podporou ďalšej fázy „aterogenézy“, ktorou je trombogenéza [24]. Diabetes charakterizuje vo vaskulárnom systéme aj zvýšená systémová zápalová aktivita, ktorá zhoršuje aterogenézu.

U diabetikov býva dozretý aterosklerotický plak viac naplnený lipidmi, obsahuje tiež viac zápalových buniek, má vyšší obsah tkanivového faktora a má tiež vyššiu expresiu receptorov pre AGEs (t.j. receptor pre AGE, R-AGE). Takéto plaky sú potom zraniteľnejšie,

t.j. nestabilnejšie, postihujú koronárne ale i karotické a cerebrovaskulárne, či periférne vaskulárne riečiská, a ľahšie podľahnú erózií či ruptúre so vznikom akútnej KV-príhody [25].

Nakoniec je to **myokardiálna dysfunkcia** (t.j. diabetickej kardiomyopatia). Najčastejším dôsledkom diabetu v oblasti myokardiálnej funkcie je diastolická dysfunkcia. Diabetes prispieva nezávisle k vývoju SZ aj pri akútnom infarkte myokardu, bez ohľadu na veľkosť infarktového ložiska [11,15]. Diabetes je silnejším rizikovým faktorom pre vývoj SZ u žien a ženy so SZ a DM súčasne majú horší klinický priebeh ochorenia, než je tomu u mužov diabetikov [16,17,18].

Diabetes mellitus je zložitá ochorenia, ale zdá sa, že pri vzniku diabetickej kardiomyopatie majú rozhodujúcu úlohu tri činitele, a to hyperglykémia, zvýšené sérové masné kyseliny a hyperinzulinémia [26,27,28]. Zdá sa však, že diabetes vedie k myokardiálnej dysfunkcii a k srdcovému zlyhávaniu v spolupráci s komorbiditami, akými sú hlavne ischemická choroba srdca, hypertenzia a obezita a možno aj ďalšie. A ťažko je oddeliť jednotlivé účinky diabetickej kardiomyopatie od vplyvov spomínaných komorbidít pri vzniku SZ.

Ešte treba pripomenúť aj pôsobenie **renín-angiotenzín-aldosterónového systému**. Aktivácia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) je účastná pri vzniku i progresii vývoja srdcového zlyhávania, nakoľko angiotenzín II vyvoláva vazokonstrikciu (zvyšuje afterload), retenciu vody a soli, stimuluje hypertrofiu kardiomyocytov, produkciu extracelulárnej matrix v srdcových fibroblastoch spolu s podporou produkcie ďalších rastových hormónov, a tak vzniká/progreduje remodelácia srdca [29,30]. Veľké klinické štúdie s podávaním ACE-inhibítorov/sartanov [31,32] potvrdili účasť RAAS v patogeneze SZ. Nedávno bola identifikovaná ako dôležitá v oblasti KV-ochorení ďalšia RAAS alternatívna dráha, kde hrá úlohu tzv. enzým ACE2 [28].

### Ktoré faktory vyvolávajú symptómy srdcového zlyhávania u diabetikov?

Rizikových faktorov vyvolávajúcich SZ je niekoľko, tu uvádzame tri najdôležitejšie.

Na prvom mieste je to samotná **diabetickej kardiomyopatia**. Ak je nález koronárnej angiografie negatívny, tak obvykle uvažujeme o prítomnosti diabetickej kardiomyopatie. Ak sú prejavy SZ a echokardiograficky je prítomná normálna či zachovalá ejekčná frakcia ľavej komory, teda ide o tzv. diastolické SZ, tak obvykle u pacienta preukážeme súčasne aj prítomnosť hypertenzie a/alebo ICHS. Vysoká incidencia vzniku SZ po prekonaní infarktu myokardu u diabetikov súvisí asi s prítomnou diabetickej kardiomyopatiou, ale často tu preukážeme i prítomnosť pôsobenia ďalších rizikových faktorov.

Ďalším rizikovým faktorom je diabetickej kardiomyopatia spojená s **diastolickou dysfunkciou**. Asi 30–40 % diabetikov 2. typu bez prítomnej hypertenzie, bez ICHS alebo iného KV-ochorenia má prítomnú diastolickú dysfunkciu podľa neinvazívneho vyšetřovania



## Závery pre klinickú prax

Výskyt SZ a diabetu (2. typu) stále stúpa a bude stúpať. Je preto potrebné sa obom ochoreniam venovať. Diabetes pokladáme nielen za rizikový faktor vzniku SZ, ale diabetes je účastný významne aj v patogenéze vzniku a progresie SZ. U oboch ochorení je lepšia prevencia ako ich liečba.

U pacientov s prekonaným infarktom tiež treba pátrať po prítomnosti diabetu a riešiť takého pacienta i z pohľadu prevencie či včasnej liečby SZ. Antiremodelačná

liečba je tu na mieste aj pred vznikom SZ (ACE-inhibítory, betablokátory, event. i aldosterónové blokátory).

Dôležitý je i výber farmakologickej liečby diabetu. Výhodným liekom je metformín, neindikované či kontraindikované sú tiazolidindióny, možno (ak treba) použiť sulfonylureové látky, inzulín a nádejné sa t.č. ukazujú inkretíny.

Problém diabetu a SZ je však veľký a treba do neho zapojiť celú spoločnosť.

## Literatúra:

- Mokáň M, Galajda P, Prídavková D et al. Prevalencia diabetes mellitus a metabolického syndrómu na Slovensku. *Diabetes a obezita* 2006; 6(12): 10–16.
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34(1): 29–34.
- Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(6): 1628–1637.
- Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001; 24(9): 1614–1619.
- Arnold JM, Yusuf S, Young J et al. Prevention of heart failure in patients in the heart outcomes prevention evaluation (HOPE) study. *Circulation* 2003; 107(9): 1284–1290.
- MERIT – HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 1999; 353(9169): 2001–2007.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European trial (COMET). *Lancet* 2003; 362(9377): 7–13.
- Cohn JN, Tognoni A. A randomized trial of the angiotensin – receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl. J Med* 2001; 345(23):1667–1675.
- Iribarren C, Karter AJ, Go AS et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103(22): 2668–2673.
- 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(11): 1371–1375.
- Jaffe AS, Spadaro JJ, Schechtman K et al. Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1984; 108(1): 31–37.
- Aguilar D, Solomon SD, Kober L et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial. *Circulation* 2004; 110(12): 1572–1578.
- Das SR, Drazner MH, Yancy CW et al. Effects of diabetes mellitus and ischemic heart disease on the progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure: a retrospective analysis from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) prevention trial. *Am Heart J*; 2004; 148(5): 883–888.
- Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(5): 914–922.
- From AM, Leibson CL, Bursi F et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med* 2006; 119(7): 591–599.
- Hellerman JP, Jacobsen SJ, Gersh BJ et al. Heart failure after myocardial infarction: a review. *Am J Med* 2002; 113(4): 324–330.
- Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(5): 771–777.
- Pijna IL, Buchter C. Heart failure in women. *Cardiol Rev* 2003; 11(6): 337–344.
- Murarka S, Movahed MR. Diabetic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2010; 16(12): 971–979.
- Saunders J, Mathewkutty S, Drazner MH, McGuire DK. Cardiomyopathy in type 2 diabetes: update on pathophysiological mechanisms. *Herz* 2008; 33(3): 184–190.
- Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(Suppl 5): S35–S42.
- Rask-Madsen C, King GL. Mechanisms of disease: Endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3(1): 46–56.
- Khera A, McGuire DK. Management of diabetic dyslipidemia: need for reappraisal of the goals. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5(2): 83–91.
- Mathewkutty S, McGuire DK. Platelet perturbations in diabetes: Implications for cardiovascular disease risk and treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(5): 541–549.
- Lindsey JB, Cipollone F, Abdullah SM, McGuire DK. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE). Cardiovascular implications. *Diab Vasc Dis Res* 2009; 6(1): 7–14.
- Poormina IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circulation* 2006; 98(5): 596–605.
- Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007; 115(25): 3213–3223.
- Pernický M, Karabová M, Murín J. Diabetes významne ovplyvňuje akútne srdcové zlyhanie a akútne koronárny syndróm. *Cardiology letters* 2012; 21(1): 86.
- Villarreal FJ, Kim NN, Ungab GD et al. Identification of functional angiotensin II receptors on rat cardiac fibroblasts. *Circulation* 1993; 88(6): 2849–2861.
- Dostal DE, Baker KN. The cardiac renin-angiotensin system: conceptual, or a regulator of cardiac function? *Circ Res* 1999; 85(7): 643–650.
- Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* 1995; 91(10): 2573–2581.
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362(9386): 772–776.
- Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(8): 1548–1551.
- Poirier P, Bogaty P, Philippon F et al. Preclinical diabetic cardiomyopathy: relation of left ventricular diastolic dysfunction to cardiac autonomic neuropathy in men with uncomplicated well-controlled type 2 diabetes. *Metabolism* 2003; 52(8): 1056–1061.
- Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y et al. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(2): 328–335.

36. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J et al. Serum levels of advanced glycation end-products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(7): 1186–1190.
37. Bertoni AG, Goff DC jr, D'Agostino RB jr. Diabetic cardiomyopathy and subclinical cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2006; 29(3): 588–594.
38. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and Treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(8): 803–869.
39. Swedberg K, Komajda M, Boehm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376(9744): 875–885.
40. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 709–717.
41. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1309–1321.
42. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS). *Lancet* 1998; 352(9131): 854–865.
43. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560–2572.
44. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2553.
45. Nichols GA, Koro CE, Gullion CM et al. The incidence of congestive heart failure associated with antidiabetic therapies. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(1): 51–57.
46. Smoke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005; 149(1): 168–174.
47. Massoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y et al. Thiazolidinediones, metformin and outcomes in older patients with diabetes and heart failure. *Circulation* 2005; 111(5): 583–590.
48. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356(24): 2457–2471.
49. Komajda M, McMurray JJV, Beck-Nielsen et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010; 31(7): 824–831.

**prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC**

✉ [jan.murin@sm.unb.sk](mailto:jan.murin@sm.unb.sk)

*I. interná klinika LF UK a Nemocnica Staré Mesto, UNB, Bratislava*

[www.fmed.uniba.sk](http://www.fmed.uniba.sk)

[www.unb.sk](http://www.unb.sk)

**doc. MUDr. Jozef Bulas, CSc.**

*Doručené do redakcie 20. novembra 2012*

*Prijaté do tlače po recenzii 11. marca 2013*