

Diabetes mellitus a pľúcna artériová hypertenzia

Diabetes mellitus and pulmonary arterial hypertension

Bibiána Kafková

I. kardiologická klinika LF UPJŠ v Košiciach a VÚSCH a.s., Košice

✉ MUDr. Bibiána Kafková | bkafkova@vuschi.sk | www.vuschi.sk

Doručené do redakcie 17. 3. 2021

Prijaté po recenzii 15. 4. 2021

Abstrakt

Pľúcna artériová hypertenzia je progresívne ochorenie charakterizované patologickou remodeláciou cievneho riečiska a abnormálnym zvýšením tlaku v pľúcnej cirkulácii, ktoré postupne vedie k zlyhávaniu pravej komory a smrti. Hyperglykémia a inzulínová rezistencia majú negatívny vplyv na patogenézu pľúcnej artériovej hypertenzie, vývoj dysfunkcie pravej komory, a tým aj prognózu pacienta. Modifikácia rizikových faktorov pre diabetes mellitus a jeho dôsledná liečba môžu oddialiť progresiu pľúcnej artériovej hypertenzie a zlepšiť kvalitu života chorých.

Kľúčové slová: diabetes mellitus – pľúcna artériová hypertenzia – pravá komora – srdcové zlyhávanie

Abstract

Pulmonary arterial hypertension is a progressive disorder characterized by pathological remodeling of the pulmonary vasculature, abnormally elevated pressure in pulmonary circulation, leading to right ventricular failure and death. Glucose intolerance and insulin resistance are increasingly thought to influence pathogenesis of pulmonary arterial hypertension, development of right ventricular dysfunction and prognosis of the patient. Modification of risk factors for diabetes and targeted treatment of diabetes mellitus if it develops, may delay the progression of pulmonary arterial hypertension and improve patient quality of life.

Key words: diabetes mellitus – heart failure – pulmonary arterial hypertension – right ventricle

Úvod

Pľúcna artériová hypertenzia (PAH) je progresívne ochorenie charakterizované patologickou remodeláciou cievneho riečiska a abnormálnym zvýšením tlaku v pľúcnej cirkulácii, ktoré postupne vedie k zlyhávaniu pravej komory a smrti. Je všeobecne známa úloha diabetu v patogenéze systémovej mikro- a makroangiopatie, ako aj hypertrofiie a dysfunkcie ľavej komory. Existuje však čoraz viac dôkazov, že hyperglykémia a inzulínová rezistencia majú vplyv aj na patogenézu pľúcnej artériovej hypertenzie, afterload pravej komory, progresiu fibrózy, dysfunkcie pravej komory, a tým aj prognózu pacienta.

Pľúcna hypertenzia, pľúcna artériová hypertenzia: aktuálna klasifikácia a liečba

Pľúcna hypertenzia (PH) je definovaná ako zvýšenie stredného tlaku v pľúcnici > 20 mm Hg [1]. Je spoločným nálezom pri rôznych ochoreniach. Aktuálna klasifikácia pľúcnej hypertenzie zahŕňa 5 skupín: 1. pľúcna artériová hypertenzia, 2. PH pri postihnutí ľavého srdca,

3. PH pri postihnutí pľúc alebo hypoxii, 4. PH pri obštrukcii pľúcnice, 5. PH s nejasným alebo multifaktoriálnym mechanizmom (tab).

Pľúcna artériová hypertenzia (PAH) je ochorenie postihujúce dominantne pľúcne arterioly muskulárneho typu s priemerom 500–700 μm [2], charakterizované ich progresívnou obliteráciou – nadmernou vazokonstrikciovou, proliferáciou endotelových a svalových buniek, fibrózou intimy a adventície, ako aj trombózou. Ochorením sú v rôznej miere postihnuté aj kapilárne riečisko a postkapilárne venózne riečisko. Hemodynamicky ide o prekapilárnu pľúcnu hypertenziu s pľúcnou vaskulárnou rezistenciou ≥ 3 Woodovej jednotky a normálnymi plniacimi tlakmi ľavej komory (tlak v zaklínení PAWP ≤ 15 mm Hg) [1].

Do tejto skupiny patrí predovšetkým idiopatická PAH (IPAH), hereditárna PAH (HAPH), PAH indukovaná liekmi a toxínmi a asociované formy – najčastejšie s ochoreniami spojiva, HIV-infekciou, portálnou hypertenziou a vrodenými ochoreniami srdca. Hlavným patogenetickým mechanizmom je endotelová dysfunkcia a relatívna nadprodukcia faktorov s účinkami vazokonstričnými,

rastovými a trombogénnymi oproti faktorom s účinkami vazodilatačnými, antiproliferačnými a antitrombotickými.

Tento proces vedie postupne k zmenšeniu celkového prievitu pľúcneho artériového riečiska, vzostupu pľúcnej vaskulárnej rezistencie a spolu so zvýšenou tuhosťou veľkých elastických artérií (hlavných, lobárnych, segmentálnych) k zvýšeniu afterloadu pravej komory. Tlakové preťaženie pravej komory spôsobuje jej hypertrofiu, dilatáciu, neskôr jej zlyhanie a smrť pacienta. Prognóza pacienta závisí najmä od schopnosti pravej komory dlhodobo tolerovať zvýšený afterload.

Liečba PAH ovplyvňuje tri dôležité biochemické cesty. Inhibítory fosfodiesterázy PDE5 a agonisti solubilnej guanýlátcyklázy vedú k zvýšeniu cyklického guanozínmonofosfátu (GMP) a následnej vazodilatácii. Antagonisti endotelínových receptorov blokujú vazokonstričný účinok endotelínu. Analógy prostacyklínu (prostanoidy) a agonisti prostacyklínového receptoru majú vazodilatačný a antiproliferačný účinok (schéma).

Klinický význam diabetes mellitus u pacientov s PAH

Aktuálna populácia pacientov s PAH je v porovnaní s kohortami v 80. a 90. rokoch 20. storočia staršia a má viac komorbidít. V súčasnom registri REVEAL je priemerný vek 53,1 roka [3] oproti priemeru 36 rokov v NIH registri v 90. rokoch [4]. Výskyt diabetes mellitus (DM) u staršej populácie je logicky významne vyšší [5]. Viaceré menšie

štúdie poukazujú na horšiu prognózu chorých s DM a PAH. V jednej z nich bola hodnota glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) < 5,7 % nezávislým prediktorom prežívania ($p < 0,002$) [6], v ďalšej štúdii diabetici s PAH mali signifikantne nižšie 10-ročné prežívanie v porovnaní s pacientmi bez DM ($p = 0,04$) [7].

DM ovplyvňuje patogenézu PAH na úrovni postihnutia pľúcnej vaskulatury (malé arterioly, kapilárne venózne riečisko, veľké artérie elastického typu), ako aj štruktúry a funkcie pravej komory.

Diabetes mellitus a pľúcna vaskulatúra

Pľúcna artériová hypertenzia je ochorením postihujúcim dominantne malé arterioly muskulárneho typu. Je charakterizovaná proliferáciou endotelových a svalových buniek, vedúcou k zúženiu prievitu až obliterácii ciev a zvýšeniu pľúcnej vaskulárnej rezistencie. Hlavným patogenetickým mechanizmom je relatívna nadprodukcia faktorov s účinkami vazokonstričnými, rastovými a trombogénnymi oproti faktorom s účinkami vazodilatačnými, antiproliferačnými a antitrombotickými.

Dôležitými vazodilatačnými a antiproliferačnými mediátormi, ktorých hladiny sú znížené pri PAH, sú oxid dusnatý (NO), prostacyklín a PPR γ (peroxizome proliferator-activated receptor gamma) – antiproliferatívny a antiapoptotický transkripčný faktor, ktorý bráni nadmernej endoteliálnej proliferácii. Naopak nadmerná je expresia vazokonstričného a mitogénneho endotelínu, TGF β

Tab | Klinická klasifikácia PH. Upravené podľa [1]

PAH	idiopatická	
	hereditárna	
	indukovaná liekmi a toxínmi	
	asociovaná s	ochoreniami spojiva
		infekciou HIV
		portálnou hypertenziou
		vrodenými chybami srdca
		schistosomiázou
	PAH s dlhodobou odpoveďou na kalciové blokátory	
	s črtami venózneho alebo kapilárneho postihnutia	
perzistujúca pľúcna hypertenzia novorodencov		
PH pri postihnutí ľavého srdca	pri srdcovom zlyhávaní so zachovalou ejekčnou frakciou ľavej komory	
	pri srdcovom zlyhávaní so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory	
	chlopňové chyby	
	vrodené/získané stavy vedúce k pľúcnej hypertenzii	
PH pri ochorení pľúc alebo hypoxii	obštrukčné choroby pľúc	
	reštrikčné choroby pľúc	
	iné choroby so zmiešaným obrazom reštrikcie a obštrukcie	
	hypoxia bez ochorenia pľúc	
	vývojové chyby pľúc	
PH pri obštrukcii pľúcnice	chronická tromboembolická choroba pľúc	
	iné obštrukcie pľúcnice	
PH s nejasným alebo multifaktoriálnym mechanizmom	hematologické choroby	
	systémové a metabolické choroby	
	iné	
	komplexné vrodené chyby srdca	

(Transforming Growth Factor Beta) a IGLF1 (Insulin Like Growth Factor 1), ktorých lokálna up-regulácia vedie k proliferácii hladkej svaloviny arteriol [8].

Hyperglykémia ovplyvňuje všetky uvedené patofyziologické cesty. Inhibuje endotelovú NO-syntázu (eNOS), a tým znižuje produkciu NO [9], navyše reaktívne formy kyslíka znižujú biodostupnosť NO nezávisle na eNOS [10]. Aktivácia proteinkinázy C (PKC) pri hyperglykémii vedie k zníženej syntéze NO, zvyšuje hladiny endotelínu, TGFβ a mediátorov zápalu [11] a inhibuje vazodilatačný efekt prostacyklínu [12]. Inzulínová rezistencia takisto znižuje hladiny antiproliferatívneho PPRy [13].

Regionálna hyperglykémia a oxidatívny stres zvyšujú permeabilitu pľúcnych kapilár [14], čím spôsobujú ďalšie poškodenie pľúcnej vaskulatury.

Pľúcna vaskulárna rezistencia predstavuje cca 75 % celkového afterloadu pravej komory. Približne 25 % celkového afterloadu predstavuje tzv. pulzatilná zložka, tuhosť (stiffness) a. pulmonalis. Pravostrannou katetrizáciou môžeme merať kapacitanciu a elastanciu. Kapacitanciu určíme podľa vzorca:

$$\frac{SV}{STK - DTK \text{ v a. pulmonalis}}$$

Elastanciu určíme podľa vzorca:

$$\frac{STK \text{ a. pulmonalis}}{SV}$$

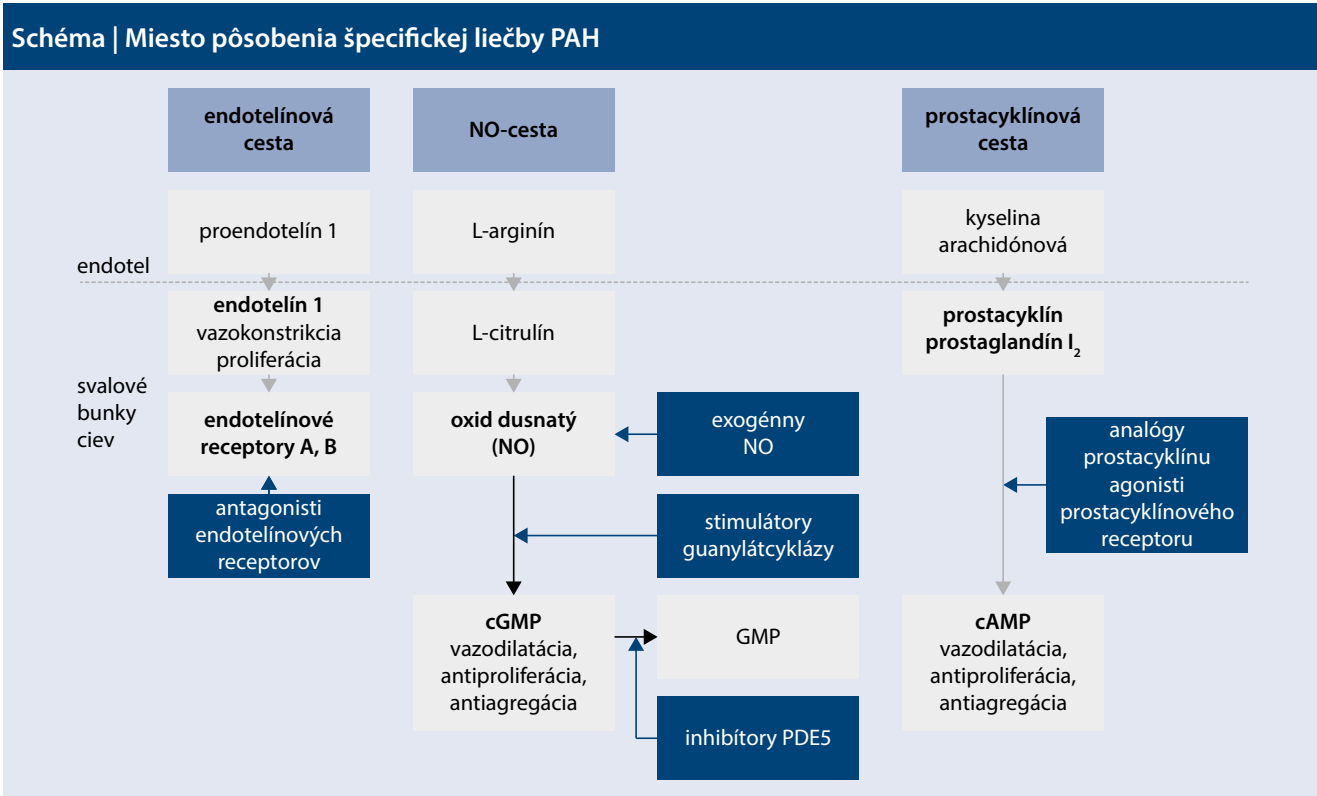
DTK – diastolický tlak krvi STK systolický tlak krvi SV – vývrhový objem/ Stroke Volume

U pacientov s DM a PAH nachádzame známky zvýšenej tuhosti a. pulmonalis – zníženie kapacitancie, zvýšenie elastancie [15], ktoré zhoršujú tlakové preťaženie pravej komory nad rámec zvýšenej pľúcnej vaskulárnej rezistencie a môže byť jednou z príčin horšej funkcie pravej komory, a tým aj prognózy u diabetikov s PAH.

Diabetes mellitus a pravá komora

Prognóza pacienta s PAH závisí od schopnosti pravej komory tolerovať tlakové preťaženie spôsobené pľúcnou hypertenziou. Adaptácia pravej komory na tlakové preťaženie je kontinuum od adaptívnej remodelácie charakterizovanej zvýšenou masou pravej komory s jej miernou dilatáciou, zachovaným vývrhovým objemom (Stroke Volume – SV), systolickou funkciou a normálnymi plniacimi tlakmi – po maladaptívnu remodeláciu (dilatovaná pravá komora so zníženým SV, zníženou systolickou funkciou a zvýšením plniacich tlakov) [16]. Na zvýšenie afterloadu pravej komory reaguje pravá komora zvýšením kontraktility a hypertrofiou svaloviny. V neskorších štádiách v záujme zachovať srdcový výdaj pravá komora dilatuje, zvyšuje sa srdcová frekvencia, posun komorového septa doľava negatívne ovplyvňuje tiež plnenie a funkciu ľavej komory. Zvyšujú sa metabolické nároky svalových buniek a spotreba kyslíka. Typická je redukcia oxidácie mastných kyselín a prevaha glykolýzy. Vysoké metabolické nároky a progresívny pokles srdcového výdaja sú terminálnym štádiom zlyhania pravej komory pri pľúcnej hypertenzii [17].

Viacero zobrazovacích a hemodynamických štúdií dokumentuje negatívny vplyv DM na pravú komoru. Echokardiograficky nachádzame u chorých s DM a PAH menší



cAMP – cyklický adenozínmonofosfát cGMP – cyklický guanozínmonofosfát GMP – guanozínmonofosfát PDE5 – fosfodiesteráza typu 5

end-diastolický rozmer pravej komory [18] a nižší SV, horšiu systolickú aj diastolickú funkciu pravej komory, ako aj parametre deformácie pravej komory a pravej predsieni [19] nezávisle na pľúcnej vaskulárnej rezistencii. Takisto pri vyšetrení hemodynamiky majú diabetici v porovnaní s pacientmi bez DM horšiu funkciu pravej komory: nižší RVSWI (Right Ventricular Stroke Work Index) [20] a vyšší tlak v pravej predsieni [21]. V štúdii AMBITION mali diabetici takisto horší 6-minútový test chôdzou, čo je rovnako parametrom funkcie pravej komory.

Fibróza pravej komory pri tlakovom preťažení je menšia ako fibróza ľavej komory napríklad pri aortálnej stenóze, čo vysvetľuje reverzibilitu dysfunkcie PK po transplantácii pľúc u pacientov s PAH [22]. U pacientov s DM však nachádzame vyšší stupeň fibrózy v porovnaní s ostatnými pacientmi [23]. DM predisponuje k fibróze, hypertrofii a ischémii pravej komory rôznymi biochemickými cestami.

Chronická hyperglykémia indukuje tvorbu reaktívnych foriem kyslíka (ROS – Reactive Oxygen Species), ktoré spúšťajú viaceré biochemické kaskády: aktivácia produktov pokročilej glykácie (AGEs – Advanced Glycation Endproducts), hexosaminovú a polyolovú cestu, aktiváciu PCK. AGEs vedú k akumulácii kolagénu v cievnej stene a v myokarde. ROS navyše zhoršujú endotelovú funkciu, vedú k nadmernej expresii rastových faktorov (PDGF, TGF β) a zápalových cytokínov. Aktivácia PKC prispieva k fibróze myokardu, naopak v experimentálnych štúdiách inhibícia PKC redukuje hypertrofiu kardiomyocytov, ukládanie kolagénu, a tým diastolickú dysfunkciu.

Ďalšími patofyziologickými mechanizmami sú alterácia kalciovej homeostázy, abnormálny metabolizmus voľných mastných kyselín, dysregulácia miRNA, dysregulácia exozómov [24]. Hyperglykémia vplyva na aktiváciu endotelínu 1 s potentným vazokonstrikčným a profibrotickým účinkom [25].

Záver

Zvyšujúci sa vek pacientov s PAH znamená aj vyššie zastúpenie rôznych komorbidít (arteriálnej hypertenzie, obezity, diabetes mellitus, ischemickej choroby srdca, spánkového apnoe, chronickej obštrukčnej choroby pľúc, depresie). Mnoho z nich môžu maskovať symptómy PAH, sťažovať diagnostiku aj liečbu pacienta, ale môžu aj ovplyvniť priebeh a prognózu základného ochorenia [26].

Diabetes mellitus je významnou komorbiditou u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou. Hyperglykémia a inzulínová rezistencia negatívne ovplyvňujú patogenézu aj prognózu ochorenia. Mnohé menšie štúdie dokumentujú vplyv DM na známe patogenetické mechanizmy PAH (vazokonstrikciu, proliferáciu endotelových a svalových buniek cievnej steny). Diabetes navyše zvyšuje tuhosť veľkých elastických artérií, čo zvyšuje afterload pravej komory nad rámec zvýšenia pľúcnej vaskulárnej rezistencie. Hyperglykémia a inzulínová rezistencia prispieva k zhoršenej funkcii pravej komory v porovnaní s populáciou bez DM akceleráciou jej hypertofie, fibrózy a ischémie.

Pľúcna artériová hypertenzia je napriek pokrokom v liečbe progredujúce nevyliciteľné ochorenie. Diabetici s PAH majú signifikantne nižšie 10-ročné prežítie, preto je diabetes mellitus z hľadiska prognózy pacienta klinicky významnou komorbiditou. Pacienti s PAH by mali byť edukovaní o modifikovateľných rizikových faktoroch DM a pravidelne na prítomnosť DM testovaní. Samozrejmosťou je adekvátna liečba diabetes mellitus v rámci multidisciplinárnej starostlivosti o pacienta s PAH. Identifikácia a včasná liečba všetkých komorbidít môže zlepšiť kvalitu života aj prognózu pacienta.

Literatúra

1. Simmoneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2019; 53(1): 1801913. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>>.
2. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 1801887. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01887-2018>>.
3. Hoeper M, Gibbs S. The changing landscape of pulmonary arterial hypertension and implication for patient care. *Eur Resp J* 2014; 23(134): 450–457. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00007814>>.
4. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107(2): 216–223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-107-2-216>>.
5. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Resp Crit Care Med* 2012; 186(8): 790–796. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201203-0383OC>>.
6. Gómemez A, Bialostozky D, Zajarias A et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Card* 2001; 38(4): 1137–1142. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01496-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01496-6)>.
7. Benson L, Brittain EL, Pugh ME et al. Impact of diabetes on survival and right ventricular compensation in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2014; 4(2): 311–318. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1086/675994>>.
8. Grinnan D, Farr G, Fox A et al. The Role of Hyperglycemia and Insulin Resistance in the Development and Progression of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 2481659. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/2481659>>.
9. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97(17): 1695–1701. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.97.17.1695>>.
10. Callaghan MJ, Ceradini DJ, Gurtner GC. Hyperglycemia-induced reactive oxygen species and impaired endothelial progenitor cell function. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7(11–12): 1476–1482. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/ars.2005.7.1476>>.
11. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414(6865): 813–820. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/414813a>>.
12. Kizub IV, Klymenko KI, Soloviev AI. Protein kinase C in enhanced vascular tone in diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2014; 174(2): 230–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.117>>.
13. West J, Niswender KD, Johnson JA et al. A potential role for insulin resistance in experimental pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2013; 41(4): 861–871. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00030312>>.

14. Clemmer JS, Xiang L, Lu S et al. Hyperglycemia-mediated oxidative stress increases pulmonary vascular permeability. *Microcirculation* 2016; 23(3): 221–229. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/micc.12267>>.
15. Whitaker ME, Vineet N, Shripad S et al. Diabetes mellitus associates with increased right ventricular afterload and remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Med* 2018; 131(6): 702.e7–702.e13. Dostupné z DOI: <[10.1016/j.amjmed.2017.12.046](http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.12.046)>
16. Vonk NA, Chin KM, Haddad F et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 1801900. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01900-2018>>.
17. Vonk NA, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(2): 236–243. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.047>>.
18. Widya RL, Van der Meer RW, Smit JW et al. Right ventricular involvement in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2013; 36(2): 457–462. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0474>>.
19. Tadic M, Celic V, Cuspidi C et al. Right heart mechanics in untreated normotensive patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: a two- and three-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28(3): 317–327. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.11.017>>.
20. Benson L, Brittain EL, Pugh ME et al. Impact of diabetes on survival and right ventricular compensation in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2014; 4(2): 311–318. <<http://dx.doi.org/10.1086/675994>>.
21. Abernethy AD, Stackhouse K, Hart S et al. Impact of diabetes in patients with pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2015; 5(1): 117–123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1086/679705>>.
22. Vonk NA, Haddad F, Chin KM et al. Right Heart Adaptation to Pulmonary Arterial Hypertension: Physiology and Pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D22–D33. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.027>>.
23. Nunoda SI, Genda A, Sugihara N et al. Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus. *Heart Vessels* 1985; 1(1): 43–47. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF02066486>>.
24. Kang Y, Wang S, Huang J et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2019; 316(1): H113–H122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00440.2018>>.
25. Hua H, Goldberg HJ, Fantus IG et al. High glucose-enhanced mesangial cell extracellular signal-regulated protein kinase activation and $\alpha 1(\text{IV})$ collagen expression in response to endothelin-1: role of specific protein kinase C isozymes. *Diabetes* 2001; 50(10): 2376–2383. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.50.10.2376>>.
26. Lang IM, Palazzini M. The burden of comorbidities in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2019; 21(Suppl K): K21–K28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/suz205>>.