

Diabetes mellitus 2. typu a srdeční selhání

Aleš Linhart, Jan Bělohávek

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Diabetes mellitus 2. typu je spojen s výrazným nárůstem rizika rozvoje srdečního selhání. Mechanismus vzniku této komplikace je komplexní a zahrnuje kromě ischemické choroby srdeční i změny navozené hypertenzí, zvýšenou aortální tuhostí, poruchami srdečního rytmu, renální nedostatečností a v neposlední řadě i metabolickým poškozením myokardu, tzv. diabetickou kardiomyopatií. Na rozvoji srdečního selhání mohou mít podíl i některé léky užívané v terapii diabetu. Tento přehled diskutuje dostupnou evidenci o přínosech a rizicích antidiabetické léčby ve vztahu k srdečnímu selhání ve světle výsledků posledních randomizovaných studií. Zvýšené riziko je vyjádřeno při podávání derivátů sulfonyleurey, glitazonů a u některých inhibitorů DPP4. Naproti tomu výrazná redukce rizika srdečního selhání byla prokázána ve studii EMPA-REG OUTCOME s použitím empagliflozinu.

Klíčová slova: antidiabetická léčba – aortální tuhost – diabetes mellitus 2. typu – diabetická kardiomyopatie – hypertenze – ischemická choroba srdeční – poruchy srdečního rytmu

Type 2 diabetes mellitus and heart failure

Summary

Type 2 diabetes mellitus is associated with a substantial increase in the risk of development of heart failure. The mechanisms causing this complication are complex and include coronary heart disease, myocardial changes induced by hypertension, increased aortic stiffness, arrhythmias, renal failure and last but not least by direct metabolic alterations causing diabetic cardiomyopathy. The heart failure could be induced by several drugs used for diabetes therapy. This review debates the current evidence of harms and benefits of diabetes treatment related to heart failure in the light of results of recent randomized trials. An increased risk of heart failure was reported with sulphonylureas, glitazones and some DPP4 inhibitors. In contrast a considerable risk reduction was demonstrated in the EMPA-REG OUTCOME trial using empagliflozin.

Key words: aortic stiffness – arrhythmias – coronary heart disease – diabetes treatment – diabetic cardiomyopathy – hypertension – type 2 diabetes mellitus

Úvod

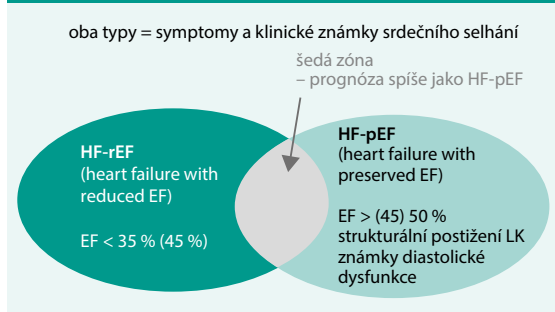
Diabetes mellitus patří mezi nejzávažnější kardiovaskulární rizikové faktory. Většina nemocných s diabetem 2. typu trpí některým z kardiovaskulárních onemocnění a dominantní příčinou úmrtnosti u diabetiků dlouhodobě zůstává ischemická choroba srdeční, srdeční selhání a cerebrovaskulární onemocnění [1].

Jednou z opomíjených patologií, která je s diabetem poměrně silně spojena, je vznik srdečního selhání [2]. Je třeba připomenout, že srdeční selhání nemusí být nutně způsobeno systolickou dysfunkcí levé komory s poklesem ejekční frakce (EF; HF-rEF – heart failure with reduced EF). Stále větší poměrná část nemocných trpí projevy srdečního selhání s EF v normálním rozmezí nebo jen lehce sníženou. V těchto případech se hovoří o srdečním selhání se zachovalou EF a je používána anglická zkratka HF-pEF (heart failure with preserved EF), schéma 1. Prognóza nemocných s HF-pEF je sice o něco málo lepší než u nemoc-

ných s HF-rEF, ale i tak je velmi neblahá [3]. Echokardiografický nález normální EF by nás proto neměl uspokojit. U symptomatických nemocných by měla být věnována velká pozornost analýze diastolické funkce levé komory a hladinám natriuretických peptidů. Asi třetina nemocných se srdečním selháním trpí diabetem a tato proporce je podobná jak u HF-rEF tak u HF-pEF [4].

U diabetiků je riziko srdečního selhání hodně závislé na tom, v jakém stadiu rozvoje diabetu se nacházejí. Incidence diabetu ve velkých studiích s antidiabetickou léčbou (ADVANCE, ACCORD) se pohybuje kolem 1 % ročně, jedná se však o velice selektované soubory a nemocní s již manifestní dysfunkcí nebo selháním těžšího stupně jsou zpravidla ze sledování a priori vyřazeni. Ve studiích nemocných s diabetickou nefropatií (RENAAL, IDNT) byla incidence diabetu zpravidla 3–4krát vyšší a ve studiích (SAVE, VALIANT) nemocných po infarktu myokardu (IM) dokonce až 10krát vyšší [4].

Schéma 1. Hlavní fenotypy srdečního selhání podle hodnoty ejekční frakce (EF).
Upraveno podle [35]



Incidence manifestního srdečního selhání je však jen vrcholkem ledovce, neboť řada nemocných má nespecifické symptomy (únavnost, dušnost), které často nevedou ke komplexnímu vyšetření. Mimo to je nepochybné, že zejména nemocní s HF-pEF nejsou často nazíráni jako pacienti se selháním právě proto, že jejich lékaři tuto diagnózu v případě normální EF považují za vyloučenou. Přitom právě poměrná část nemocných s HF-pEF neustále narůstá [4].

Riziko srdečního selhání ve vztahu k diabetu hodnotila post-hoc analýza studie VALUE, v níž se ukázalo, že nemocní s diabetem známým na začátku studie měli vyšší riziko přijetí do nemocnice pro srdeční selhání než riziko vzniku infarktu myokardu (IM). Oproti nemocným bez diabetu bylo pak riziko vzniku selhání 2,5krát vyšší. Vyšší incidenci srdečního selhání než IM ukázala i řada dalších prací. Je také známo, že diabetik, u nějž dojde k rozvoji srdečního selhání, má velmi neblahou prognózu s roční mortalitou překračující i 30 %. Obecně je ale mortalita diabetika se srdečním selháním asi 4–6krát vyšší, než pokud se u něj tato komplikace nerozvine [2].

Příčiny srdečního selhání u diabetiků

Možné příčiny rozvoje srdečního selhání u diabetu jsou poměrně různorodé a jsou shrnuty, stejně jako agravující faktory vzniku srdečního selhání přehledně ve výčtu níže.

Srdeční selhání

- v důsledku koronární makroangiopatie – ischemická choroba srdeční s postižením velkých epikardiálních koronárních tepen
- v důsledku koronární mikroangiopatie
- navození hypertenzí
- v důsledku zvýšené tepenné tuhosti (porucha ventrikuloarteriálního couplingu)
- navozené renální poškozením při diabetu (ev. v kombinaci s hypertenzí)
- v důsledku metabolického poškození myokardu (diabetická kardiomyopatie)
- v důsledku diabetické neuropatie/autonomní dysfunkce
- provokované poruchami srdečního rytmu při DM
- v důsledku antidiabetické léčby

Ischemická choroba srdeční

Ischemická choroba srdeční (ICHS) vyvolaná aterosklerotickým postižením koronárních tepen, které diabetes akceleruje, je pravděpodobně dominantní příčinou. Pacienti trpící diabetem mají více a difúzněji postižené koronární tepny. Aterosklerotické pláty bývají u diabetiků bohatší na lipidové složky a zánětlivé elementy, snáze se destabilizují, a vedou tak k vysoké incidenci akutních koronárních příhod. Ty pak mívají u diabetiků horší průběh a rovněž výsledky revaskularizace myokardu jsou u diabetiků významně horší než u pacientů, kteří diabetem netrpí [5]. Nicméně k rozvoji dysfunkce myokardu dochází i bez přítomnosti ICHS. To názorně ukázala studie zahrnující 2 400 nemocných vyšetřených SPECT, která prokázala, že diabetes je nezávislým prediktorem přítomnosti dysfunkce myokardu i po adjustaci rozsahem ischemie [6].

Arteriální hypertenze

Významným vyvolávajícím faktorem srdečního selhání je arteriální hypertenze, která se u diabetiků vyskytuje častěji, velmi často v rámci komplexního metabolického syndromu. Hypertenze indukuje remodelaci levé komory. Hypertrofie je vždy spojena s rozvojem fibrotických změn intersticia, plnění hypertrofické a dokonce i jen koncentricky remodelované levé komory je vždy horší a vede i samo o sobě k projevům srdečního selhání. Ve studiích primárně zaměřených na léčbu hypertenze (VALUE – Val-sartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation a LIFE – Losartan Intervention For Endpoints) byla incidence selhání vždy vyšší, pokud byli pacienti randomizováni do větví bez použití blokátorů systému renin-angiotenzin.

Zvýšení tepenné tuhosti

Jednou z relativně nově diskutovaných příčin HF-pEF je zvýšení tepenné tuhosti. K němu u diabetu dochází velmi časně. Kromě aterosklerózy se hojně diskutuje vliv pokročilých produktů glykace a změna složení a vlastností kolagenních vláken ve stěně tepen. Významným faktorem, který proces akceleruje, je krom samotného diabetu i hypertenze a případný rozvoj renální insuficience. Zvýšená tuhost aorty vyžaduje větší práci myokardu. Na ní se krom ztráty kompliance aorty podílí i zvýšená rychlost propagace pulzové vlny, při níž odražená vlna vracející se z periferie dále augmentuje systolické tlaky v centrální části oběhu. Zvýšená práce myokardu a zvýšení kontraktility, které je nutné k překonání strmého vzestupu tlaku v průběhu systoly, vedou k druhotnému navýšení diastolických plnicích tlaků levé komory. Ty jsou dány jednak opožděním relaxace přetíženého myokardu, sekundárně se na nich může podílet i rozvoj intersticiální fibrózy a ztráta compliance srdečního svalu [7].

Poruchy srdečního rytmu

U části nemocných se na rozvoji srdečního selhání může podílet vznik poruch srdečního rytmu, zejména fibrilace síní. Diabetes je totiž známým rizikovým faktorem jak jejího vzniku, tak zejména tromboembolických

komplikací, které jsou s ní spojeny [8]. Délétrvající fibrilace síní s rychlejší komorovou odezvou vede snadno k vyčerpání energetických rezerv myokardu a k selhání systolické funkce (ekvivalent tachykardií indukované kardiomyopatie), až polovina nemocných s fibrilací síní má projevy srdečního selhání [9].

Renální insuficience

Dalším vyvolávajícím faktorem srdečního selhání může být renální insuficience, která v rámci kardiorenálního syndromu zejména 4. a 5. typu zvyšuje nároky na myokard a zhoršuje jeho metabolismus. Jak již bylo uvedeno, ze všech studií sledujících diabetiky byla incidence selhání nejvyšší v těch, které se primárně zaměřily na nemocné s nefropatií (RENAAL, IDNT). Již počáteční stadia rozvoje diabetické nefropatie spojená s hyperfiltrací mohou vést ke zvýšené retenci natria a vody a k jisté retenci tekutin [10].

Diabetická kardiomyopatie

Pro diabetes specifickým postižením je rozvoj tzv. diabetické kardiomyopatie [11]. O rozsahu a významu této jednotky se stále vedou poměrně vášnivé diskuse. Obecně se má za to, že dominantní manifestací je právě HF-pEF, avšak metabolické poškození myokardu má podíl i na rozvoji systolické dysfunkce. Experimentální i klinická data svědčí pro to, že myokard diabetiků skutečně trpí komplexní metabolickou poruchou (schéma 2). Akumulace volných mastných kyselin v myokardu zhoršuje využití energie, zvyšuje oxidativní stres, zhoršuje mitochondriální funkci a nakonec může vyústit v poruchu relaxace i kontrakce myokardu. Podíl na rozvoji poruchy může mít i glukotoxicity a aktivace různých metabolických procesů působením hyperinzulinemie (z exogenně podávaného inzulínu nebo endogenně vyššími hladinami u inzulín-rezistentních diabetiků 2. typu). Na rozvoji diabetické kardiomyopatie se může podílet mimo jiné i lokální aktivace systému renin-angiotenzin. Zvýšená tuhost myokardu (ale i cévn

stěny) může být ovlivněna vznikem pokročilých produktů glykace s alterací kolagenu a depozity kolagenu I a III zejména v perivaskulárních prostorech. Na poškození myokardu se může podílet i snížení IGF1, nebo naopak zvýšení hladin TNF α [12]. Někteří autoři dokonce zvažují, že diabetická kardiomyopatie může být dána i zánětlivým poškozením srdečního svalu se vznikem autoprotilátek proti sarkolemě, endoteliím a kolagenu. Přesný mechanismus tohoto případného autoimunitního procesu ale dostatečně prozkoumán není [13]. Z faktorů přímo vyvolaných diabetem je popisována diabetická mikroangiopatie myokardu. Srdeční selhání zhoršuje i přítomnost autonomní dysfunkce a diabetické neuropatie myokardu.

Vliv srdečního selhání na rozvoj diabetu

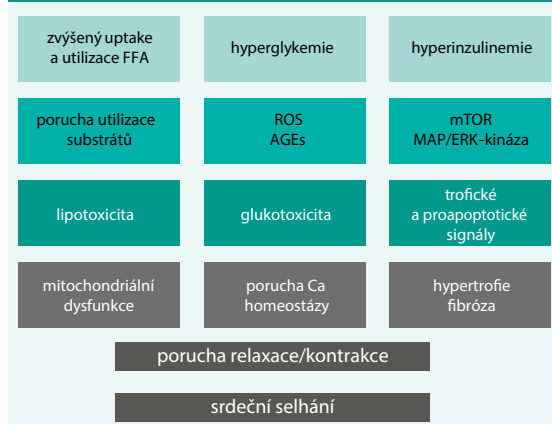
Riziko pro rozvoj nebo dekompenzaci diabetu představuje naopak i samotné srdeční selhání. Rozhodující vliv má snížení fyzické aktivity s rozvojem inzulínové rezistence. Na ní se může podílet i snížená perfuze kosterních svalů při poklesu srdečního výdeje a absolutní úbytek svalové tkáně při srdečním selháním indukované sarkopenii [14]. Na poruše využití glukózy se podílí i aktivace sympatiku a systému renin-angiotenzin, k níž u srdečního selhání prakticky vždy dochází [15]. Nezanedbatelnou úlohu v rozvoji poruchy glukoregulace však mohou hrát i léky, které jsou obligátní součástí terapie srdečního selhání, zejména pak diuretika a betablokátory.

Riziko vzniku srdečního selhání ve vztahu k antidiabetické terapii

Agresivní vs konzervativní léčebné strategie

Je prokazatelné, že existuje vztah mezi dosaženými hodnotami glykovaného hemoglobinu a incidencí srdečního selhání u diabetiků. Křivka má tvar písmene J s minimální incidencí okolo 6–7 % (DCCT standardu). Nižší hodnoty jsou spojeny s paradoxním nárůstem incidence selhání. Možným vysvětlením je nárůst epizod hypoglykemie při příliš agresivní léčbě. Ta může být spojena s nárůstem sympatoadrenálního tonu a sama o sobě vést k alteraci jak elektrické stability myokardu, tak myokardiální funkce. K dispozici jsou 3 rozsáhlé randomizované studie, které srovnávaly standardní léčebné strategie s agresivnější kontrolou glykemie – studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation) a VADT (Veterans' Administration Diabetes Trial). Ani jedna z těchto studií nepřinesla doklady o přínosu agresivní léčby na kardiovaskulární příhody či mortalitu. Avšak zároveň ani jedna ze studií neukázala, že by agresivní terapie byla spojena s nárůstem incidence srdečního selhání. Ve studii ACCORD byla incidence selhání 3,0 % vs 2,4 %, HR 1,18 % (0,93–1,49 %), ve studii ADVANCE 3,9 % vs 4,1 %, RR -5 % (-14–21 %) a ve studii VADT 10 % vs 11 %, HR 0,91 % (0,67–1,25 %) [16–18]. Možným vysvětlením je, že agresivní strategie sice mohla u části nemocných vlivem epizod hypoglykemie riziko zvýšit, naopak konzervativní strategie mohla ponechat část nemocných ve vysokém

Schéma 2. Možné patogenetické mechanismy diabetické kardiomyopatie



AGEs – pokročilé produkty glykace, FFA – volné mastné kyseliny, ROS – reaktivní kyslíkové radikály

riziku nedostatečnou kompenzací – výsledný efekt pak zůstal srovnatelný.

Perorální antidiabetika

Deriváty sulfonylurey

Deriváty sulfonylurey byly použity v nesčetném množství studií, avšak srdečnímu selhání se zpravidla věnovala jen minimální pozornost. Observační data naznačují, že podávání sulfonylurey je oproti metforminu spojeno se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních komplikací. Systematická metaanalýza z roku 2014 došla na základě dostupných publikovaných dat k závěru, že podávání derivátů sulfonylurey ve srovnání s jinými strategiemi (převážně s metforminem) je spojeno s relativním rizikem vzniku srdečního selhání 1,17 (95% CI 1,06–1,29) [19]. Avšak data ze studií, v nichž byly deriváty sulfonylurey použity jako základ agresivní léčby, pro vysoké riziko nesvědčí – ve studii ADVANCE bylo prvním krokem přidání gliklazidu s modifikovaným uvolňováním, ve studii VADT byl jedincům s BMI < 27 podáván glimepirid s rosiglitazonem. Je samozřejmě, že i v kontrolních větvích byly deriváty sulfonulrey podávány (např. ve studii ADVANCE dostávalo jiný derivát sulfonylurey než gliklazid 57 % nemocných v konzervativní větvi) [17,18]. Celkově se však zdá, že riziko navození srdečního selhání při terapii sulfonylureou je jen lehce zvýšeno.

Metformin

Jak bylo uvedeno výše, ve srovnání s deriváty sulfonylurey se metformin jeví bezpečnější i z hlediska rizika vzniku srdečního selhání. Metaanalýza dat 34 504 diabetiků s již manifestním srdečním selháním ukázala, že podávání metforminu je i u této skupiny nemocných spojeno se snížením celkové mortality o 20 % (RR 0,80, 95% CI 0,74–0,87) ve srovnání s jinými léčebnými strategiemi (zpravidla sulfonylureou). Ani obavy z možnosti navození laktátové acidózy u nemocných s dysfunkcí levé komory se neukázaly jako opodstatněné [20].

Glitazony

Retence tekutin patří k dobře známým negativním účinkům léčby glitazony. Není tedy překvapující, že glitazony mohou riziko srdečního selhání zvýšit. Studie PROACTIVE (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) s pioglitazonem sice ukázala snížení rizika kombinované kardiovaskulární morbidity a mortality, ale data o srdečním selhání do tohoto cílového ukazatele nebyla započtena. Srdeční selhání se vyskytlo u 11 % nemocných léčených pioglitazonem ve srovnání s 8 % v placebové skupině ($p < 0,0001$) [21]. Incidence fatálního selhání byla stejná v obou skupinách. Relativní riziko srdečního selhání ve studii RECORD s rosiglitazonem bylo až dvojnásobné [22]. Srovnání pioglitazonu s rosiglitazonem vyznělo v neprospěch posledně jmenovaného s relativním rizikem vzniku selhání 1,16 (95% CI 1,05–1,28). Podávání glitazonů u nemocných s již prokázaným srdečním selháním se ukázalo rovněž spojeno s nárůstem počtu dekompenzací [19].

DPP4 inhibitory

Od podávání DPP4 inhibitorů se očekávalo mnohé, zejména s ohledem na jejich příznivý bezpečnostní profil a fyziologický mechanismus účinku. Ve vztahu k riziku srdečního selhání se jevil příslibem i efekt DPP4 inhibitorů na degradaci natriuretického peptidu typu B, který by mohl potencovat jeho natriuretické a vazodilatační účinky. Také metaanalýzy účinnostních studií slibovaly potenciální ovlivnění kardiovaskulárního rizika. Avšak žádná z dosud dokončených velkých randomizovaných studií s DPP4 inhibitory příznivě ovlivnění kardiovaskulárních komplikací neukázala [23]. Naopak ve studii SAVOR TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus –Thrombolysis in Myocardial Infarction 53) saxagliptin signifikantně zvýšil riziko hospitalizací pro srdeční selhání (HR 1,27; 95% CI 1,07–1,51; $p = 0,007$) [24]. Studie EXAMINE (EXamination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome) s alogliptinem však ukázala jen trend (HR 1,19; 95% CI 0,90–1,58; $p = 0,22$) a riziko selhání se neprokázalo ve studii TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) se sitagliptinem (HR 1,00; 95% CI 0,83–1,20) [25,26].

Pokud se jedná o reálné zvýšení rizika hospitalizací pro srdeční selhání při léčbě saxagliptinem ve studii SAVOR TIMI 53, bylo sice v relativních číslech statisticky významné (nárůst o 27 %), v absolutních číslech však tento nárůst představuje 0,7 % (3,5 % vs 2,8 %) během střední doby sledování 2,1 let. Jako významné prediktory vzniku srdečního selhání se ukázala anamnéza předchozího selhání, odhadnutá glomerulární filtrace a poměr albumin/kreatinin. Riziko se zvýšilo především na začátku terapie, v jejím dalším průběhu pak již rozdíl mezi oběma větvemi nenarůstal. Prediktorem rizika hospitalizace pro srdeční selhání byly rovněž vyšší hodnoty bazálního NT-proBNP. Nemocní bez těchto rizikových faktorů zvýšené riziko srdečního selhání při léčbě saxagliptinem neměli. Je pozoruhodné, že hodnoty NT-proBNP během studie narůstaly v obou léčených skupinách, ale lehce více u pacientů léčených placebem. Zajímavé je, že saxagliptin také nevedl ke zvýšenému výskytu edémů [24].

V jiné studii s vildagliptinem u nemocných s již manifestním srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí sice došlo k nárůstu objemu levé komory, ale hodnoty EF se nesnížily [27].

Mechanismus, kterým DPP4 inhibice může exacerbovat srdeční selhání a proč je zvýšen právě a prakticky jedině výskyt klinicky závažných forem selhání vyžadujících hospitalizaci, a nikoli hladiny markerů selhání obecně, zůstává v čistě hypotetické rovině a není dosud jednoznačně objasněn.

Velmi pozoruhodná data přinesla analýza databáze anglických praktických lékařů obsahující data téměř 470 000 nemocných. Paradoxně právě předpisy léčiv, která jsou suspektní ze zvýšení rizika srdečního selhání – tedy glitazonů a gliptinů (samotných nebo v kombi-

naci s metforminem a nebo i sulfonylureou) – byla spojena s nižším vznikem vzniku srdečního selhání (14% snížení rizika selhání při preskripci gliptinů a 26% snížení při preskripci glitazonů). Tato data mohou být kritizována pro svoji observační povahu, avšak naznačují, že dobře vedená komplexní léčba diabetu je přínosná i přes výše uvedená data z randomizovaných studií. Vysvětlením jevu je skutečnost, že ve studiích randomizované povahy bývají obě větve léčeny velmi dobře, zatímco data z reálné praxe de facto posuzovala nemocné, kteří jsou léčeni komplexně s těmi, kteří dostávali buď pouze deriváty sulfonylurey, nebo naopak s nemocnými, kteří již vyžadovali podávání inzulinu [28].

Glifloziny

Mechanismus účinku gliflozinů by mohl být pro ovlivnění rizika srdečního selhání zvláště výhodný, a to zejména díky navození relativně šetrné osmotické diurézy s minimálními ztrátami iontů a také díky jejich vlivu na krevní tlak a minimálnímu riziku navození hypoglykemie. To se prokázalo ve studii EMPA-REG OUTCOME (EMPAgliflozin Cardiovascular OUTCOME Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) s empagliflozinem. Redukce rizika hospitalizace pro srdeční selhání o 35 % (HR 0,65; 95% CI 0,50–0,85) byla důležitým hnacím motorem celkově prokázaného benefitu léčby, který zahrnoval dokonce 38% snížení celkové mortality [29]. Tento mimořádný úspěch studie je někdy připisován pouze diuretickému efektu empagliflozinu. Ten je nepochybně významný. Podávání empagliflozinu mimo jiné snížilo a oddálilo potřebu nasazení kličkových diuretik a vedlo ke zvýšení hematokritu. Avšak diuretický efekt není nutně jediným vysvětlením pozorovaného benefitu. Empagliflozin prokázal i významný nefroprotektivní účinek a snížení rizika renálního poškození může velmi významně redukovat renálně indukované dekompenzace latentního selhání u diabetiků [30]. Další čistě hypotetická vysvětlení lze hledat i v samotném zlepšení metabolického stavu myokardu [31]. Podobný trend k redukci selhání naznačila i metaanalýza dosud provedených studií s dapagliflozinem – počty příhod hospitalizací pro srdeční selhání v této metaanalýze však nebyly vysoké a na definitivní potvrzení benefitu dalších gliflozinů budeme muset vyčkat až na skončení běžících randomizovaných studií (např. DECLARE-TIMI58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events – Thrombolysis in Myocardial Infarction 58) právě s dapagliflozinem nebo CANVAS (CANagliflozin cardiovascular Assessment Study) s kanagliflozinem [32].

Parenterální léčba

Inzulinoaterapie

Existuje poměrně velké množství observačních studií, které prokazují, že prognóza inzulinem léčených diabetiků je horší než nemocných bez inzulinoterapie, a to i s ohledem na riziko srdečního selhání. Zásadní slabinou je, že léčba inzulinem ani zdaleka nemusí být kauzální příčinou rizika nebo zhoršení selhání, tou je spíše pokročilé stadium diabetu vyžadující podávání inzu-

linu. Výsledků randomizovaných studií podávání inzulinu proti standardní léčbě je málo. Největší studie ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) s inzulinem glargine zvýšené riziko srdečního selhání neprokázala – hospitalizace pro srdeční selhání byly sníženy nesignifikantně o 10 % (HR 0,90; 95% CI 0,77–1,05) [33].

Agonisté GLP1 receptorů

Randomizovaná data byla dosud zveřejněna ve studiích s lixisenatidem (ELIXA – Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) a liraglutidem (LEADER – Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results). Na rozdíl od neutrálního efektu lixisenatidu prokázal liraglutid významnou redukci kardiovaskulárních komplikací i celkové mortality (HR 0,85; 95% CI 0,74–0,97). Hospitalizace pro srdeční selhání byly v tomto případě sníženy jen nesignifikantně (HR 0,87; 95% CI 0,73–1,05) a efekt byl spíše dán pozitivním ovlivněním velkých aterosklerotických kardiovaskulárních příhod [34]. Příznivý výsledek byl předběžně oznámen i se semaglutidem, avšak jejich rozbor nebyl v době zveřejnění tohoto článku znám.

Závěr

Diabetes je nepochybně spojen s vysokým rizikem srdečního selhání, které má u diabetiků velmi závažnou prognózu. Podíl podávané antidiabetické léčby na rozvoji selhání je však zjevně přeceňován. Je však škoda, že řada studií nezařadila srdeční selhání mezi sledované primární cílové ukazatele, což by při jeho vysoké incidenci i smrtelnosti bylo nepochybně správné. Data z běžné klinické praxe naznačují, že i léky, které v randomizovaných studiích riziko hospitalizací pro srdeční selhání lehce zvýšily, pokud jsou používány indikovaně a s rozmyslem, celkové riziko naopak spíše snižují [28]. Za zásadní je nutno považovat efekt empagliflozinu – ten je Evropskou kardiologickou společností považován za natolik významný, že ve svých posledních doporučeních pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání se silou doporučení IIa a evidence B konstatuje, že „empagliflozin by měl být zvážen u diabetiků 2. typu k zabránění nebo oddálení vzniku srdečního selhání a k prodloužení života“ [35]. Také příznivé ovlivnění kardiovaskulárního rizika liraglutidem a nejspíše i semaglutidem ukazuje, že snížení kardiovaskulárních komplikací léčbou diabetu je možné a dosažitelné, avšak prakticky vždy vyžaduje komplexní přístup [36].

K dosažení optimálního výsledku léčby diabetu je tedy nutno riziko srdečního selhání brát velmi vážně. To by mělo vést k těsnější spolupráci zejména diabetologů a kardiologů tak, aby bylo možno léčbu optimalizovat a včas zabránit dekompenzacím srdečního selhání, které prognózu nemocných vždy výrazně zhoršuje.

Literatura

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. [The Emerging Risk Factors Collaboration]. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration,

- and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733): 2215–2222. Erratum in *Lancet* 2010; 376(9745): 958. Hillage, H L [corrected to Hillege, H L].
2. 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.
 3. [Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC)]. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1750–1757.
 4. Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355(3): 251–259.
 5. Naito R, Kasai T. Coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: Recent treatment strategies and future perspectives. *World J Cardiol* 2015; 7(3): 119–124.
 6. Ehl NF, Kühne M, Brinkert M et al. Diabetes reduces left ventricular ejection fraction irrespective of presence and extent of coronary artery disease. *Eur J Endocrinol* 2011; 165(6): 945–951.
 7. Prener SB, Chirinos JA. Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2015; 238(2): 370–379.
 8. Aksnes TA, Schmieder RE, Kjeldsen SE et al. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial). *Am J Cardiol* 2008; 101(5): 634–638.
 9. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ et al. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013; 167(5): 1807–1824.
 10. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007; 335(7618): 497.
 11. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res* 2006; 98(5): 596–605.
 12. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007; 115(25): 3213–3223.
 13. Maisch B, Alter P, Pankuweit S. Diabetic cardiomyopathy – fact or fiction? *Herz* 2011; 36(2): 102–115.
 14. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ et al. Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. *Am J Med* 2003; 114(4): 271–275.
 15. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29(10): 1224–1240.
 16. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. [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): 2545–2559.
 17. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. [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.
 18. Rodney A, Hayward MD, Peter D et al. [VADT Investigators]. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372(23): 2197–2206.
 19. Varas-Lorenzo C, Margulis AV, Pladevall M et al. The risk of heart failure associated with the use of noninsulin blood glucose-lowering drugs: systematic review and meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 129. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2261-14-129>>.
 20. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013; 6(3): 395–402.
 21. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG et al. [PROactive Investigators]. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007; 30(11): 2773–2778.
 22. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H 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.
 23. Son JW, Kim S. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Tale of Three Studies. *Diabetes Metab J* 2015; 39(5): 373–383.
 24. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. [SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators]. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326.
 25. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. [EXAMINE Investigators]. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1327–1335.
 26. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. [TECOS Study Group]. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–242.
 27. McMurray J. Effect of vildagliptin on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and congestive heart failure. Paper presented at: Heart Failure Congress 2013; May 25–28, 2013; Lisbon, Portugal.
 28. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. *BMJ* 2016; 354: i3477. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i3477>>.
 29. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. [EMPA-REG OUTCOME Investigators]. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128.
 30. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. [EMPA-REG OUTCOME Investigators]. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323–334.
 31. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL et al. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia* 2016; 59(7): 1333–1339.
 32. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 37. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-016-0356-y>>.
 33. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. [ORIGIN Trial Investigators]. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319–328.
 34. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. [LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators]. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322.
 35. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. [Authors/Task Force Members; Document Reviewers]. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016 May 20. pii: ehv128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ehf.592>>.
 36. Low Wang CC, Hess CN. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation* 2016; 133(24): 2459–2502.

prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

✉ alinh@lf1.cuni.cz

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 15. 7. 2016

Přijato po recenzi 2. 8. 2016