

# Diabetes mellitus a chronické srdeční selhání

Jindřich Špinar<sup>1,3</sup>, Lenka Špinarová<sup>2,3</sup>, Jiří Vítovec<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

<sup>2</sup>I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>3</sup>Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC) FN u sv. Anny v Brně

## Souhrn

Diabetes mellitus je jeden z významných rizikových faktorů mnoha kardiovaskulárních onemocnění, především ischemické choroby srdeční a srdečního selhání. U nemocných se srdečním selháním je výskyt diabetes mellitus 3–4krát vyšší než u nemocných bez srdečního selhání a udává se až okolo 40 %. Diabetická kardiomyopatie je pojem, který vyjadřuje vztah mezi diabetes mellitus a onemocněním srdce. V léčbě srdečního selhání nemocných s diabetes mellitus platí obecné zásady léčby srdečního selhání. Efekt ACE inhibitorů byl ve většině studií větší u diabetiků než u nediabetiků, efekt betablokátorů srovnatelný, či spíše menší. Diabetici 2. typu se srdečním selháním z důvodů zhoršené resorpce a metabolismu budou častěji potřebovat inzulín než diabetici bez srdečního selhání. Z nových lékových skupin se u srdečního selhání neosvědčily DPP4 inhibitory ani GLP1 agonisté, velmi slibné se ale jeví SGLT2 inhibitory, které mají pravděpodobně i antihypertenzní a diuretický efekt a zlepšují prognózu srdečního selhání.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus – prognóza – SGLT2 – srdeční selhání

## Diabetes Mellitus and Chronic Heart Failure

### Summary

Diabetes mellitus is one of the major risk factors for many cardiovascular diseases, primarily ischemic heart disease and heart failure. In patients with heart failure, the incidence of diabetes mellitus is 3–4 times greater than in non-cardiac patients and is reported to be about 40%. Diabetic cardiomyopathy is a term that expresses the relationship between diabetes mellitus and heart disease. Regarding the treatment of heart failure in patients with diabetes mellitus, the general principles of heart failure therapy apply. In most studies, the effect of ACE inhibitors was greater in diabetics than in non-diabetics, the effect of beta-blockers was comparable or rather minor. Type 2 diabetics with heart failure due to impaired resorption and metabolism will need insulin more often than diabetics without heart failure. Of the new drug groups, DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists have not proved efficient for heart failure, but SGLT-2 inhibitors which are likely to have antihypertensive and diuretic effects and improve prognosis of heart failure, are very promising.

**Key words:** diabetes mellitus – heart failure – prognosis – SGLT2

## Úvod

V první čtvrtině 20. století Banting a Best učinili průlom v léčbě diabetes mellitus (DM) I. typu objevením inzulínu a jeho zavedením do praxe [1]. Délka života diabetiků 1. typu byla do roku 1922 průměrně 2–3 roky od stanovení diagnózy. Zavedení inzulínu prodloužilo život diabetiků 1. typu na desítky let, ale současně také umožnilo rozvoj chronických komplikací. Inzulín se postupně začal zavádět i do léčby diabetes mellitus 2. typu (DM2T), v níž doplňuje stále účinnější perorální antidiabetika, což opět znamená významné prodloužení života s oddálením některých komplikací, ale současně s možností manifestace jiných. Posledních 10 let je ve znamení rozvoje nových antidiabetik k léčbě DM2T, a to pioglitazony, GLP1 agonisté, DPP4 inhibitory a především SGLT2

blokátoři [2] (graf 1). Pozdní komplikace DM jsou cévního charakteru a mají za následek zvýšenou morbiditu a mortalitu diabetiků ve srovnání s nediabetickou populací.

DM zasahuje do metabolismu cukrů, tuků i proteinů. Protože metabolismus probíhá ve všech živých buňkách organismu, jsou jeho poruchou ovlivněny prakticky všechny orgány. Vzhledem k nepříznivému vlivu DM na srdečně-cévní komplikace je diabetes stavěn do těsné souvislosti s kardiovaskulárními chorobami. Ve studii The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) vzestup glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ ) o 1 % byl doprovázen zvýšeným výskytem infarktu myokardu o 14 %, rizikem CMP o 12 % a zvýšeným výskytem chronického srdečního selhání o 16 % [3,4].

## Diabetes mellitus a hypertenze

Arteriální hypertenze je problémem jak u pacientů s DM1T, tak u pacientů s DM2T. Klinické a populační studie prokázaly 2–3krát vyšší prevalenci hypertenze u populace diabetiků 1. i 2. typu než v nediabetické populaci. Podle různých pramenů se vyskytuje hypertenze u 40–80 % nemocných cukrovkou a její výskyt roste s věkem. U pacientů s DM1T je nejčastější příčinou hypertenze diabetická nefropatie (nejčastěji po 5–10 letech trvání DM) u pacientů s DM2T má dominantní postavení esenciální hypertenze přítomná často už v době diagnózy DM.

Hypertenze zvyšuje morbiditu a mortalitu na mikroangiopatické i makroangiopatické komplikace diabetu. Předpokládá se, že 30–75 % komplikací diabetu je způsobeno hypertenzí. Uvedená fakta vyjadřují jednoznačně, proč je třeba terapii hypertenze u diabetiků věnovat náležitou pozornost.

U obou typů diabetu jsou častější endokrinní příčiny hypertenze než v nediabetické populaci a také častější ledvinová onemocnění jako příčina hypertenze než u nediabetiků.

Hypertenze představuje zároveň druhou nejčastější příčinu chronického srdečního selhání, proto je u diabetiků kladen velký důraz na kontrolu hypertenze, přičemž za cílovou hodnotu je zde považován TK 130/80 mm Hg a méně. Ve farmakologických doporučeních jsou na prvé místo kladeny ACE inhibitory (ACEI) u DM1T a AIIA antagonisté (AIIA) u DM2T [5]. ACEI či AIIA jsou rovnocenným a prvním lékem volby u DM a hypertenze i podle posledních evropských a českých doporučení [6–10]. Jako optimální lék do kombinace se jeví kalciové blokátory dihydropyridinového typu, které jsou metabolicky neutrální, a jsou proto doporučovány u nemocných s DM a hypertenzí. Mohly by být prospěšné především u nemocných s DM, hypertenzí a srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí, ale klinické studie v této oblasti nejsou.

## Diabetická kardiomyopatie

Specifické změny srdečního svalu u DM (diabetickou kardiomyopatií) popsala poprvé v roce 1972 S. Rublerová et al ve studii 17 diabetiků 1. typu a s trváním diabetu 5–20 let, kteří zemřeli na chronické srdeční selhání a kteří neměli ani srdeční vadu, hypertenzi, ischemickou chorobu srdeční či jinou příčinu způsobující kardiomyopatii, kromě DM [11,12]. Rublerová popsala dilataci srdečních dutin, hypertrofií a myokardiální fibrózu postiženého myokardu. Nález se velmi podobal dilatační kardiomyopatii a vyvolal velký zájem a další výzkum diabetického postižení srdečního svalu.

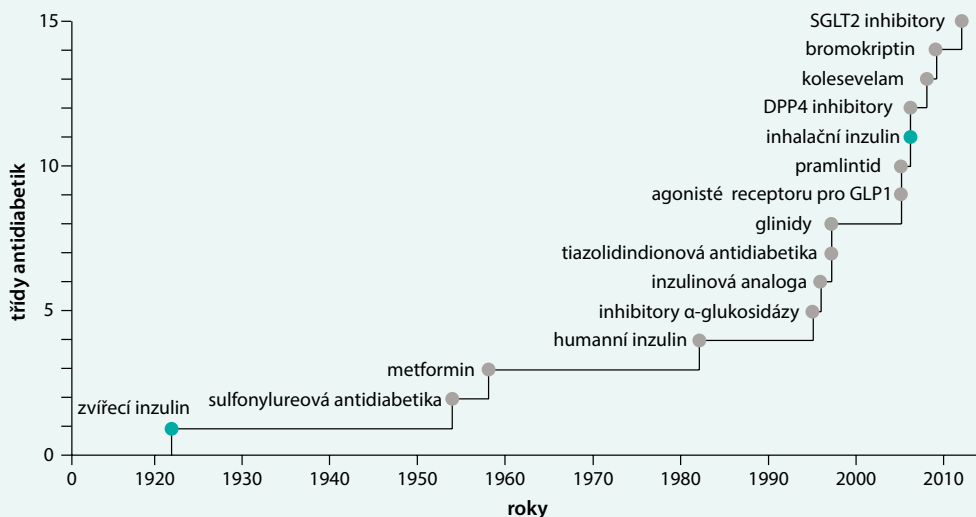
Postižení srdečního svalu u DM zahrnuje nejenom patologii vlastních myokardiálních buněk, ale také intersticiální pojivové tkáně, kardiálních nervů a cév. Na poruchách krevního zásobení srdečního svalu mají podíl i abnormity hemokoagulace.

Vliv DM na srdeční sval ukazuje [schéma 1](#).

V polovině 90. let minulého století byly provedeny rozsáhlé práce se sekčním nálezem u diabetiků [13,14]. Nejčastějším nálezem byla hypertrofie myocytů, depozita glykoproteinů s PAS (Periodic Acid-Schiff), intersticiální edém, akumulace extracelulární matrix a ztráta myocytů. Byly nalezeny vaskulární abnormality, především ztlustění arteriální intimy a ztlustění kapilár. Žádná z nalezených abnormalit však nebyla specifická pro DM a změny se značně podobaly nálezům hypertenzních srdcí. Autoři konstatují, že diabetická kardiomyopatie je spíše funkční než morfologický pojem a podobnost s hypertenzními změnami vysvětluje význam co nejtěsnější kontroly hypertenze u diabetiků.

Přes výše uvedené zvláštnosti diabetického postižení srdce epidemiologické ani klinické studie diabetickou kardiomyopatií nezmiňují, a je proto pravděpodobné, že diabetická kardiomyopatie bez ischemické choroby srdeční a bez hypertenze bude příčinou chronického srdečního selhání jen ve velmi malém procentu.

Graf 1. Vývoj léků na DM2T



## Diabetes mellitus a chronické srdeční selhání

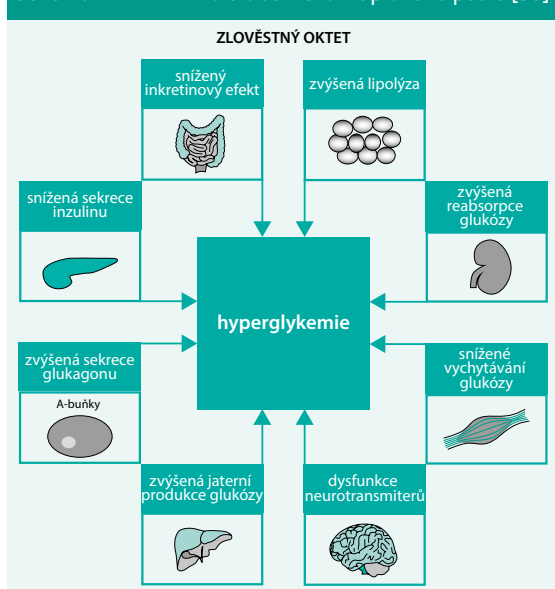
Souvislost mezi DM a srdečním selháním odhalila již Framinghamská studie, která zachytila DM u vysokého procenta nemocných, u nichž došlo k rozvoji srdečního selhání. Přítomnost diabetu zvyšovala riziko srdečního selhání 2,4krát u mužů a 5krát u žen [15].

Vztah ale může být i obrácený, u části nemocných bez DM se srdečním selháním může dojít následkem chronické aktivity sympatikou ke vzniku inzulinové rezistence. Ta je důležitým faktorem zvýšeného rizika rozvoje DM2T u nemocných se srdečním selháním. V OPTIMIZEHF (organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure) registru zahrnujícím 48 612 pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání mělo 42 % diabetes [16]. V Českém registru AHEAD (Acute Heart Failure Database) u 5 846 nemocných hospitalizovaných s akutním srdečním selháním byl výskyt DM 43,6 % u žen a 38,7 % u mužů [17].

### Léčba srdečního selhání u diabetes mellitus

Léčba srdečního selhání se u diabetiků neliší oproti léčbě u pacientů bez DM. Je založena na podávání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo sartinů (AIIA), 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 kalia v krvi. Nově je v doporučených postupech léčby srdečního selhání zařazen pro pacienty se sinusovým rytmem a tepovou frekvencí  $\geq 70$  tepů/min ivabradin. Srdeční resynchronizační léčba je doporučována ke zlepšení symptomů a snížení mortality pro zvláštní skupinu nemocných se srdečním selháním.

Schéma 1. Vliv DM na srdeční sval. Upraveno podle [30]



ním. Jsou to ti, kteří jsou i přes optimální farmakoterapii ve funkční třídě NYHA IIIIV, ejekční frakce je 35 % a méně, mají sinusový rytmus a rozšířený komplex QRS na  $> 120$ –130 ms. Transplantace srdce je u diabetiků možná jako léčba konečného stadia srdečního selhání. DM je rizikovým faktorem pro snížené 10leté přežívání nemocných (dle analýzy dat z registru pacientů po transplantaci srdce) [8,10].

Přímé srovnání ACEI a AIIA bylo dosud provedeno ve 2 mortalitních studiích ELITE II (Evaluation of Losartan in the Elderly II) a OPTIMAAL (OPTimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan), v obou byl účinek srovnatelný. Ve studii OPTIMAAL byl kaptopril na hranici statistické významnosti účinnější u nediabetiků, naopak losartan byl mírně účinnější u diabetiků [18].

Druhou základní lékovou skupinou jsou betablokátory, ze kterých byly dlouho obavy u nemocných s DM (nepříznivý vliv na lipidy, maskování efektu glykemie atd.). Velké klinické studie však prokázaly efekt betablokátorů u nemocných se srdečním selháním s i bez DM [19]. Ve studii MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) však vliv metoprololu na mortalitu u diabetiků nedosáhl statistické významnosti a byl menší než u nediabetiků. Pokles kombinovaného cíle (mortalita + morbidita) byl 31 % u nediabetiků a 27 % u diabetiků, v absolutních číslech z 19,6 % na 13,6 % u nediabetiků a z 29,2 % na 21,6 % u diabetiků, což opět ukazuje na obecně horší prognózu diabetiků s o něco menším efektem betablokátorů [20]. Proto u diabetiků dvojnásobně platí, že lékem prvé volby jsou ACEI nebo AIIA, ke kterým betablokátory přidáváme.

Diuretika jsou indikována u retence tekutin, tiazidová diuretika ve vyšších dávkách mohou zhoršovat metabolické parametry, proto se nedoporučuje používat dávky vyšší než 25 mg a raději zvolit diuretika kličková nebo kombinaci nižší dávky tiazidového a kličkového diuretika. Spironolakton a látky podobné (eplerenon) jsou doporučeny pro těžší pacienty – NYHA III-IV.

Digoxin má jako hlavní indikaci fibrilaci síní nebo symptomy srdečního selhání přes léčbu ACEI/AIIA, betablokátory a diuretika. Antiagregační a antikoagulační léčba se řídí obecnými zásadami pro léčbu srdečního selhání [8,10].

### Léčba diabetes mellitus u chronického srdečního selhání

Nebyla provedena žádná klinická studie, podle které by bylo možno stanovit optimální léčbu DM u chronického srdečního selhání. Pro terapii DM1T je inzulínová terapie substituční léčbou a platí obecně zásada, že intenzifikovaná inzulínová léčba má přednost před konvenční inzulínovou terapií.

Předmětem diskuse je tedy léčba DM2T. Nejpodstatnější na léčbě je, aby se snížilo riziko makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací, tzn. optimální kontrola hypertenze a glykemie, a méně významný je výběr preparátu. Ve studii UKPDS (United Kingdom Prospective

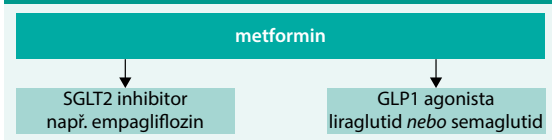
Diabetes Study) pro prognózu nemocného měla zásadní význam normalizace krevního tlaku a optimální kompenzace diabetu (měřená  $HbA_{1c}$ ), méně podstatný již byl výběr léčkové skupiny.

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) [21].

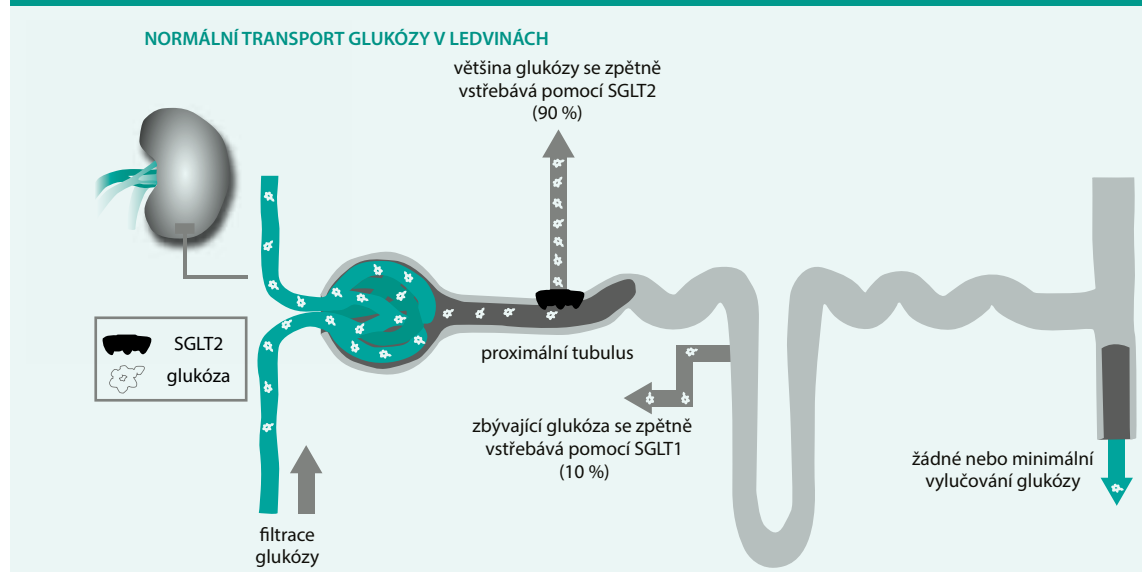
U nemocných s DM2T a prokázaným kardiovaskulárním onemocněním by výběr farmakoterapie diabetu měl být založen na výsledcích klinických studií fáze III, případně postmarketingových registrech. Jednoduché schéma klade na první místo metformin, ke kterému přidáváme SGLT2 inhibitor (pravděpodobně skupinový efekt), případně GLP1 agonistu liraglutid nebo semaglutid (schéma 2).

Již v roce 2008 Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration – FDA) vydala prohlášení, v němž konstatuje, že kardiovaskulární bezpečnost při podávání perorálních antidiabetik je významnějším cílem než snížení glykemie, což byl začátek rozsáhlý program klinických studií s perorálními antidiabetiky a kardiovaskulárními cíli. V roce 2016 pak doporučení pro kardiovaskulární prevenci a pro srdeční selhání zdůrazňují především pozitivní kardiovaskulární účinky SGLT2 inhibitorů, které mají indikaci IIa.

### Schéma 2. Výběr antidiabetik



### Schéma 3. Mechanismus účinku SGLT2 inhibitorů



SGLT – sodíko-glukózový kotransportér

V roce 2018 jsou prezentovány 2 významné dokumenty Evropské kardiologické společnosti tzv. position statement o nových antidiabetických a kardiovaskulárních onemocněních obecně a speciálně o ovlivnění srdečního selhání [22,23].

I v těchto nových doporučeních je na prvním místě uveden metformin s výjimkou nemocných NYHA III-IV.

Z nových léčkových skupin jsou v popředí zájmu především 3 léčkové skupiny – GLP1 agonisté, DPP4 inhibitory a především SGLT2 inhibitory, které mají první pozitivní data u nemocných s DM2T a srdečním selháním.

### SGLT2 inhibitory

SGLT2 inhibitory působí tak, že blokuji sodíko-glukózový kotransportér (SGLT) v proximálním tubulu, a tím způsobují glykosurii. Působí tedy nejen jako antidiabetika, ale taktéž jako diuretika a antihypertenziva (schéma 3) [24].

Ve studii EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) byl zkoumán účinek empagliflozinu (2 různé dávky) u nemocných se stabilním kardiovaskulárním onemocněním – 76 % nemocných mělo prokázanou ischemickou chorobou srdeční. Vylučovacím kritériem byla glomerulární filtrace < 30 ml/min. Primární cíl – nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda (CMP) a úmrtí z kardiovaskulárních příčin – byl signifikantně snížen (graf 2) [25]. Výskyt příhod byl 12,1 % vs 10,5 %, počet nemocných potřebných léčit (NNT – Number Needed to Treat) byl 61. Výsledek byl především dán snížením úmrtí z kardiovaskulárních příčin o 38 % (NNT = 45), ale i celkových úmrtí o 32 % (NNT = 39). Jako nežádoucí účinky byly popsány genitální infekce; NNH – Number Needed to Harm – byl 22. Na tuto studii navázal program CANVAS (Canagliflo-

zin Cardiovascular Assessment Study), resp. CANVAS-R (Study of the Effects of Canagliflozin on Renal Endpoints in Adult Subjects with T2DM), který analyzoval 10 142 nemocných léčených malou nebo střední dávkou kanagliflozinu. Primární cíl – nefatální infarkt myokardu, nefatální CMP a úmrtí z kardiovaskulárních příčin – byl opět signifikantně snížen, a to o 14 (9,5 % vs 8,1 %), NNT = 72. V této studii však nebyla snížena celková mortalita, a navíc léčba kanagliflozinem byla doprovázena zvýšeným výskytem amputací dolních končetin (NNH = 115) a opět genitálními infekcemi (NNH = 14) [26,27].

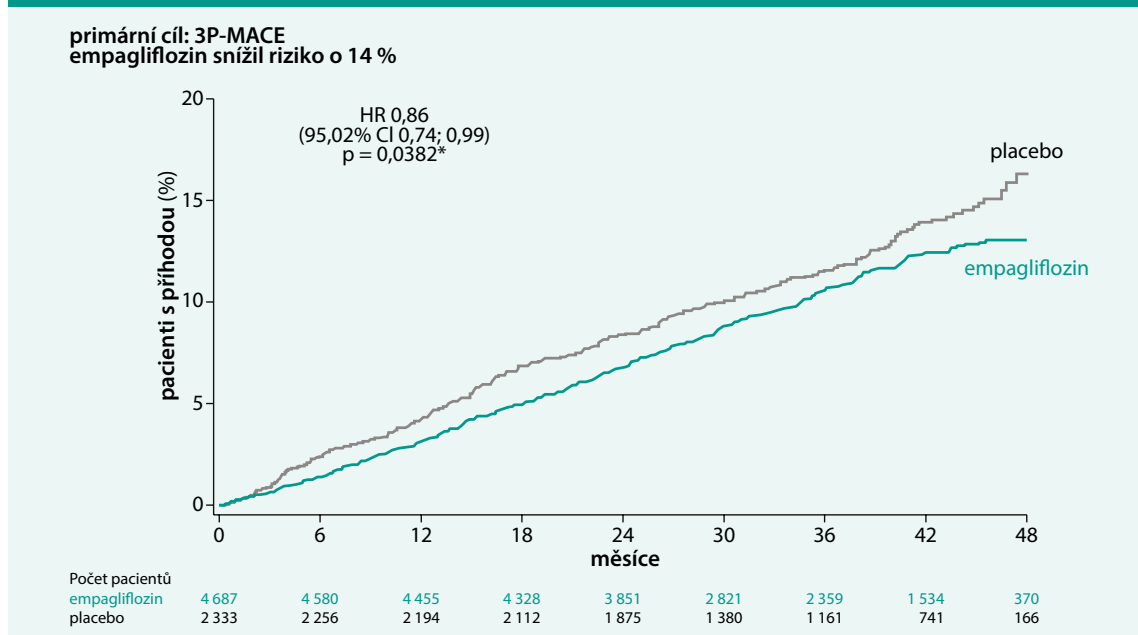
Evropská léková agentura (European Medicines Agency – EMA) vydala prohlášení, že riziko komplikací s objemovým snížením pomocí SGLT2 vzrůstá s věkem. Dále pak doporučila přerušení léčby SGLT2 v případě většího chirurgického zákroku. Retrospektivní data – real world data – pak ukazují, že snížení úmrtnosti a snížení hospitalizací pro srdeční selhání by mohl být skupinový efekt všech SGLT2 inhibitorů. Toto potvrdila i velká studie DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) s dapagliflozinem, prezentovaná na AHA v listopadu 2018 [31]. V současnosti probíhá studie VERTIS CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy abd safety Cardiovascular outcomes) s s ertugliflozinem.

### GLP1 agonisté

Glucagon like peptid 1 (GLP1), receptorový agonista liraglutid podávaný subkutánně 1krát denně byl testován oproti placebu u 9 340 nemocných ve věku nad 60 let

a 81 % s prokázanou ICHS ve studii LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results). Primární kompozitní cíl úmrtí – z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu (IM) a nefatální CMP – byl snížen o 13 % za 3,8 roku (14,9 % vs 13,0 %), NNT = 55; úmrtí z kardiovaskulárních příčin bylo sníženo o 22 % (NNT = 79), celková mortalita o 15 % (NNT = 71). Výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný, ale velké procento nemocných ukončilo aktivní léčbu pro gastrointestinální obtíže (NNH = 79) a pro žlučové kameny (NNH = 85). Účin na výskyt srdečního selhání byl neutrální. Jiný GLP1 agonista semaglutid, který se podává 1krát týdně ve studii SUSTAIN-6 (n = 3 297 nemocných) snížil kombinovaný cíl z 8,9 % na 6,6 % během 3,8 let (NNT = 43). Největší byl pokles v nefatální CMP. Efekt byl tím větší, čím větší byl pokles glykovaného hemoglobinu. Při podávání semaglutidu bylo pozorováno častěji zhoršení renálních funkcí a opět gastrointestinální obtíže (NNH = 66). Ve studii EXSCEL (EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering) byl testován GLP1 agonista exenatid u 14 753 nemocných, kterým byl podáván 2krát týdně. Kompozitní cíl byl snížen pouze hraničně (p = 0,06, celková mortalita byla snížena o 14 % (ze 7,9 % na 6,9 %, NNT = 100). Překvapivé bylo zjištění zvýšeného výskytu rakoviny štítné žlázy – absolutní čísla jsou ale nízká (10 vs 4). U nemocných s akutním koronárním syndromem a DM2T nebyl pozorován žádný pozitivní efekt ve studii ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) s lixisenatidem.

Graf 2. Výsledky studie EMPA-REG OUTCOME



— kumulativní incidence funkce

MACE – velké kardiovaskulární příhody/Major Adverse Cardiovascular Event HR – poměr rizik/Hazard Ratio

\* byly provedeny oboustranné (two-sided) testy pro superioritu (za statisticky signifikantní byla považována hodnota p ≤ 0,0498)

tidem a opět větší počet nemocných ve skupině s aktivní léčbou ukončil studii pro gastrointestinální obtíže v průměrném sledování 2,1 roku (NNH = 27).

### Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4)

První velká klinická studie se zástupcem inhibitorů dipeptidylpeptidázy 4 saxagliptinem měla název SAVOR-TIMI 53 a probíhala u 16 492 nemocných s DM2T a s ICHS v anamnéze či velkým rizikem jejího vzniku. Studie ukázala noninferioritu (ne však superioritu) nefatálního IM, nefatální CMP či úmrtí z kardiovaskulárních příčin po dobu 2,1 let [28]. Významně však byly zvýšeny hospitalizace pro srdeční selhání o 27 %, z 2,8 % na 3,5 % (NNH = 140). Tento zvýšený výskyt byl zaznamenán především v 1. roce sledování. Další zástupce inhibitorů DPP4 alogliptin byl testován ve studii EXAMINE (EXamination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin) u 5 380 nemocných s DM2T a čerstvě po akutním koronárním syndromu [29]. Primární cíl – celkové úmrtí, nefatální IM a nefatální CMP – opět prokázal noninferioritu, ne ale superioritu za 18 měsíců sledování. Sitagliptin byl testován ve studii TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) u 14 671 nemocných s DM2T a prokázanou ICHS po dobu 3 let a opět byla prokázána pouze noninferiorita, ne však superiorita. Studie EXAMINE a TECOS nepotvrdily zvýšený výskyt hospitalizací pro srdeční selhání jako následek podávání inhibitorů DPP4. V současné době probíhá klinická studie CAROLINA (CARDiovascular Outcome study of LINAgliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes) s linagliptinem, který je srovnáván se sulfonylureu glimepiridem. Další zástupce inhibitorů DPP4 vildagliptin plánovanou mortalitní studii nemá.

### Tiazolidindiony

Pioglitazon, zástupce tiazolidindionu, byl srovnáván s placebem u nemocných se stabilní ischemickou chorobou srdeční a DM2T u 5 238 nemocných ve studii PROACTIVE (PROspective pioglitAZone). Kombinovaný cíl se skládal z celkové mortality, nefatálních IM, nefatálních CMP a periferních cévních komplikací a nebyl aktivní léčbou snížen. Sekundární cíl – celková mortalita a nefatální IM či CMP – byl snížen o 16 % z 13,6 % na 11,6 % (NNT = 49). O 40 % byly ale zvýšeny hospitalizace pro srdeční selhání ze 4,1 % na 5,7 % (NNH = 62) a nejčastější nežádoucí účinek byly otoky bez srdečního selhání (NNH = 12). Podobné výsledky ukazuje i studie IRIS (Insulin Resistance Intervention After Stroke) u 3 876 nemocných s prokázanou inzulinovou rezistencí, u nichž pioglitazon snížil nefatální CMP a IM o 24 % (11,8 % vs 9,0 %), ale zvýšil výskyt otoků (NNH = 9,3) a zlomenin kostí (NNH = 53).

### Závěr

Diabetes mellitus a srdeční selhání se vyskytují velmi často společně a někdy je obtížné určit, co je příčina a co následek. Jedna zásada platí pro léčbu srdečního selhání i DM společně. Tito nemocní mají velmi často 5 a více lékových skupin a s počtem užívaných tablet klesá kompli-

ance nemocného. Proto, je-li to možné, vybíráme ty zástupce jednotlivých skupin, kteří mají co nejjednodušší systém dávkování, pokud možno 1krát denně (1krát týdně?), v poslední době se objevuje mnoho preparátů, které obsahují v jedné tabletce 2 účinné léky (fixní kombinace) a vždy zvažujeme, zda nemocnému nemůžeme některé léky vysadit – méně je někdy více!

### Literatura

1. Perušičová J. Diabetické makroangiopatie a mikroangiopatie. Galen: Praha 2003. ISBN 80–7262–187–4.
2. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Nová antidiabetika z pohledu kardiologa. *Acta Medicinæ* 2018; 6(8): 12–14.
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405–412.
4. Murín J, Mikla F, Kiňová S. Diabetes mellitus a srdcové zlyhávanie. *Súč Klin Pr* 2017; 1: 27–29.
5. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. [LIFE Study Group]. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoints reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311): 995–1003. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08089-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08089-3)>.
6. Widimský J, Filipovský J, Cífková R et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2018 (7; suppl): 2–22.
7. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Diabetes mellitus a kardiovaskulární onemocnění. *Kardiol Rev Int Med* 2018; 20(2): 118–125.
8. Špinar J, Hradec J, Špinarová L et al. [Česká kardiologická společnost]. Souhrn doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016. *Cor et Vasa* 2016, 58(5):e530-e568.
9. Pipoli MF, Hoes AV, Egevall SS et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315–2381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>>.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 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 Heart J* 2016; 37(27): 2129–2200. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>>.
11. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu Y et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30(6): 595–602.
12. Kubičková M, Šmahelová A. Diabetes mellitus a srdeční selhání. *Kardiol Rev Int Med* 2014; 16(5): 352–354.
13. Hardin N. The myocardial and vascular pathology of diabetic cardiomyopathy. *Coron Artery Disease* 1996; 7(2): 99–108.
14. Shehadeh A, Regan TJ. Cardiac consequences of diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 1995; 18(6): 301–305.
15. Kandel W, Hjortland M, Castelli W. Role of diabetes in congestive heart failure. The Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34(1): 29–34.
16. 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 (OPTIMIZEHF). *Am Heart J* 2007; 154(2): 277.e1–8. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2007.05.001>>. Erratum in *Am Heart J* 2007; 154(4): 646.

17. Špinar J, Parenica J, Vítovec J et al. The prognosis of patient hospitalised with acute heart failure on departments with 24 hour cath lab service – Acute HEART Database (AHEAD) main registry. *Eur J Heart Failure. Supplements* 2011; 10(suppl 1).
18. Dickstein K, Kjekshus J. [OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group]. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet* 2002; 360(9335): 752–760.
19. Cleland JGF, Cohen-Solal A, Aguilar JC et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme) – an international survey. *Lancet* 2002; 360(9346): 1631–1639.
20. Bartnik M, Malmberg K, Ryden L. Managing heart disease. Diabetes and the heart: compromised myocardial function – a common challenge. *Eur Heart J* 2003; 5(Suppl 3): B33–B41.
21. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu - aktualizace 2012. Česká diabetologická společnost. *DMEV* 2012; 15(4): 235–243.
22. Niessner A, Tamargo J, Koller L et al. Non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with established cardiovascular disease: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J* 2018; 39(24): 2274–2281. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx625>>.
23. Seferovic PE, Petrie MC, Filipatos GS et al. [Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy]. Type 2 diabetes mellitus and Heart failure: a position paper of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20(5):853–872. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1002/ejhf.1170>>.
24. Špinar J, Vítovec J, Špinarová L. Diabetes mellitus a srdeční selhání: úloha inhibitorů SGLT2. *AtheroRev* 2018; 3(1): 40–45.
25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22) :2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
26. Radholm K, Figtree G, Perkovic V et al. Canagliflozin and Heart failure in type 2 diabetes mellitus. Results from the CANVAS program. *Circulation* 2018; 138(5): 458–468. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222>>.
27. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Canagliflozin – kardiovaskulární a renální vliv u diabetes mellitus 2. typu. *Acta Medicinæ* 2018; 6(8): 68–70.
28. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>>.
29. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1327–1335. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>>.
30. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58(4): 773–795. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db09-9028>>.
31. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1056/NEJMoa1812389>>.

**prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC**

✉ [jindrich.spinar@gmail.com](mailto:jindrich.spinar@gmail.com)

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

[www.fnbrno.cz/ikk](http://www.fnbrno.cz/ikk)

*Doručeno do redakce 30. 8. 2018*

*Přijato po recenzi 31. 1. 2019*