

Diabetes mellitus a možnosti včasnej prevencie srdcového zlyhávania

Diabetes mellitus and options for early prevention of heart failure

Andrej Dukát, Peter Jackuliak, Juraj Payer
V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Súhrn

Chronickému srdcovému zlyhávaniu u pacientov s diabetes mellitus (DM), napriek jeho častej klinickej manifestácii, sa včasná cielená pozornosť zatiaľ celkom nevenovala. Pritom u celej pätiny pacientov s DM sa vyvinie manifestné srdcové zlyhávanie s prognosticky nepriaznivým priebehom. Je to 3- až 4-násobne viac v skupine pacientov s oboma typmi DM v porovnaní s pacientmi nediabetikmi. Pacienti s DM teda predstavujú prognosticky veľmi rizikóvu populáciu, u ktorej srdcové zlyhanie môže byť celkom prvou kardiovaskulárnou komplikáciou. Z tohto dôvodu komisia expertov Americkej diabetologickej asociácie pred 4 mesiacmi publikovala odporúčania na včasnú diagnostiku a liečbu v tejto skupine pacientov zameranú na možnosti prevencie tejto závažnej komplikácie.

Kľúčové slová: chronické srdcové zlyhávanie – diabetes mellitus – prevencia

Summary

Despite often clinical manifestation of chronic heart failure among patients with diabetes mellitus, had not been carefully targeted yet. Even one fifth of patients with diabetes mellitus manifest heart failure will develop to an unfavorable prognostic outcome. It is 3 to 4 times more in the group of both types of diabetes mellitus comparing to nondiabetic group of patients. Thus diabetic patients represent prognostically high risk population, where heart failure may be even the first ever cardiovascular complication. For this reason experts of the American Diabetes Association four months ago brought their new guideline for early diagnosis and treatment of these patients for the prevention of this severe complication.

Key words: chronic heart failure – diabetes mellitus – prevention.

✉ prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP | andrej.dukat@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie | Received 23. 3. 2023

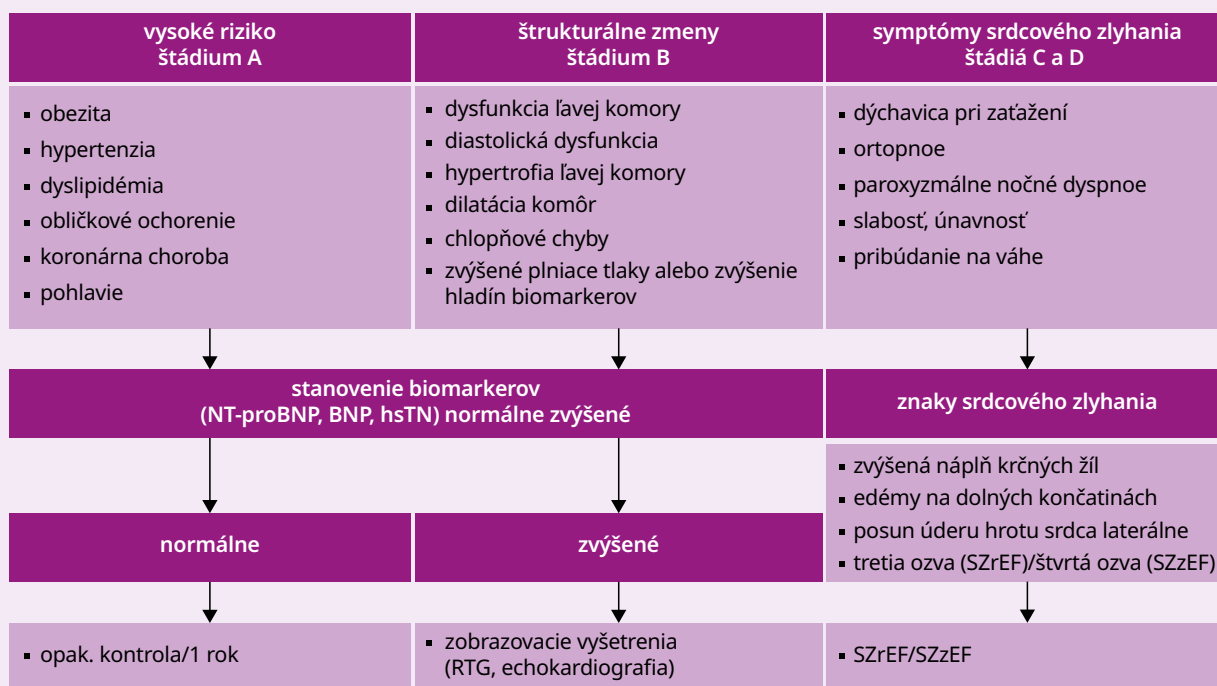
Prijaté po recenzii | Accepted 11. 4. 2023

Úvod

Pred niekoľkými mesiacmi publikovala Americká diabetologická asociácia (ADA) zásadný konsenzus v otázke možností prevencie srdcového zlyhávania u pacientov s diabetes mellitus [1,2]. Podobné európske odporúčania v tejto problematike zatiaľ chýbajú. Hlavnou úlohou tohto nedávno publikovaného konsenzu je usmerniť manažment pacientov s diabetes mellitus (DM) na spomalenie priebehu a predídenie do štádia chronického srdcového zlyhávania [1,3]. Cieľom publikovaných prístupov je zavedenie špecifických postupov na včasné

rozpoznanie vysoko rizikového pacienta a na jeho komplexný manažment v rámci sekundárnej kardiovaskulárnej (KV) prevencie. Ku srdcovému zlyhaniu dochádza u 22 % pacientov s DM, čo je takmer 4-násobne viac, ako je tomu u nediabetických pacientov [4,5]. Na mikro- a makrovaskulárnom postihnutí sa spolupodieľa viaceré rizikových faktorov, ako sú trvanie DM, zlá glykemická kontrola, nekontrolovaná hypertenzia, dyslipidémia, mikroalbuminúria a renálna dysfunkcia, obezita a koronárna choroba srdca s periférnym artériovým postihnutím [6,7]. Tesná asociácia medzi DM a srdcovým zlyháva-

Schéma | Algoritmus pre skrining, diagnostiku a liečbu podľa nového konsenzu ADA. Upravené podľa [1]



ADA – American Diabetes Association/Americká diabetologická asociácia BNP – Brain Natriuretic Peptide/mozkový natriuretický peptid
 hsTN – high sensitive Troponins/vysoko senzitivne troponíny NT-proBNP – natriuretický peptid proBNP RTG – rentgenogram
 SZrEF – srdcové zlyhávanie s redukovanou ejekčnou frakciou SZzEF – srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou

	štádium A	štádium B	štádium C	štádium D
klinické vyšetrenia	<ul style="list-style-type: none"> anamnéza fyzikálne vyšetrenie periodické vyšetrenia (NT – proBNP/BNP a hsTN) 	<ul style="list-style-type: none"> anamnéza fyzikálne vyšetrenie echokardiografia periodické vyšetrenia (NT – proBNP/BNP a hsTN) 	<ul style="list-style-type: none"> anamnéza fyzikálne vyšetrenie echokardiografia možné invazívne vyšetrenia periodické vyšetrenia (NT – proBNP/BNP) 	<ul style="list-style-type: none"> anamnéza fyzikálne vyšetrenie echokardiografia periodické vyšetrenia (NT-proBNP/BNP) invazívne vyšetrenia
farmakologická liečba	<ul style="list-style-type: none"> ACEi/AT_{1b} optimalizácia krvného tlaku a kontrola lipidov optimalizácia kontroly glukózy (SGLT2i, GLP1–RA a metformín) 	<ul style="list-style-type: none"> ACEi/AT_{1b} SGLT2i (± GLP1-RAa, metformín, inzulín/ alternatívy) optimalizácia krvného tlaku a kontrola lipidov vyhnúť sa liečbe: DPP4i, TZD, sulfonylurea 	<ul style="list-style-type: none"> ARNi/ACEi/AT_{1b} betablokátor MRA SGLT2i diuretikum iná glykémiu modifikujúca liečba podľa potreby CRT/ICD: vyhnúť sa liečbe DPP4i, TZD, sulfonylurea 	<ul style="list-style-type: none"> diuretikum iná glykémiu modifikujúca liečba podľa potreby CRT/ICD možná transplantácia/ systémy komorovej asistovanej liečby

ACEi – Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor/inhibitor angiotenzín konvertujúceho enzýmu ARNi – Angiotensin Receptor blocker and Nephrylsin inhibitor/inhibitory angiotenzinového receptora a neprilyzínu AT_{1b} – angiotensin II type-1/angiotenzín II typ 1
 BNP – Brain Natriuretic Peptide/mozkový natriuretický peptid CRT/ICD – Cardiac Resynchronisation Therapy/Implantable Cardioverter-Defibrillator/srdcová resynchronizačná terapia/implantabilný kardioverter – defibrilátor
 DPP4i – DiPeptidyl Peptidase 4 inhibitors/inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 GLP1-RA – Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists/receptorové agonisty pre glukagónu podobný peptid 1 hsTN – high sensitive Troponins/ vysoko senzitivne troponíny
 NT-proBNP – natriuretický peptid proBNP SGLT2i – Sodium-GLucose coTransporter 2 inhibitors/inhibitory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 TZD – tiazolidíndióny

ním je aj po adjustácii na vek a relevantné komorbidity aj u pacientov s novozisteným DM, či pri mladšom veku [8]. Viac ako 60 % pacientov so srdcovým zlyháváním má inzulínovú rezistenciu a novovzniknutý DM je u nich veľmi častým nálezom, pričom dysglykémia má vysokú prevalenciu od 20 % do 47 % [8]. Na druhej strane, srdcové zlyhávanie sa môže vyvinúť u pacienta s DM, aj ak nie sú prítomné tradičné rizikové faktory, čo poukazuje na prognosticky veľmi rizikovú populáciu týchto pacientov. Klinicky dôležité je, že srdcové zlyhanie môže byť celkom prvou KV-komplikáciou u pacientov s DM 1. aj 2. typu (DM1T, DM2T).

Klinický význam včasnej diagnostiky na zníženie rizika

Srdcové zlyhávanie predstavuje kontinuum štruktúrnych abnormalít srdca a jeho dysfunkcie, spojenej s vysokým KV-rizikom [9,10,11]. Klasifikačné schémy odborných kardiologických spoločností boli vlani redefinované vo forme univerzálnej definície a klasifikácie [12,13]. V súčasnosti sa zdôrazňuje diagnostika už včasných štádií ochorenia (štádium A – vysoké riziko srdcového zlyhávania a štádium B – asymptomatické, ale prítomné buď štrukturálne a funkčné abnormality, alebo zvýšené hladiny biomarkerov natriuretických peptidov, alebo troponínov). Na základe včasnej diagnostiky je potom možné zahájenie včasnej intervencie progresie do rozvinutých štádií srdcového zlyhávania u pacientov s DM. V štádiách C a D už nemožno očakávať benefit z včasného diagnostického prístupu, nakoľko je už ochorenie manifestné s rozvinutou symptomatológiou. Včasná echokardiografia môže identifikovať pacientov s remodeláciou ľavej komory srdca, jej rutínne použitie však nie je efektívne z hľadiska ceny, a preto sa ani v uvedených včasných štádiách ani u diabetikov bežne nevyužíva [14]. Na druhej strane ale relatívne lacnejšie stanovenie biomarkerov v štandardnej liečebnej starostlivosti je významným prínosom v predikcii rizika srdcového zlyhávania u pacientov s DM. Každý pacient s diagnózou DM a s rizikovými faktormi je klasifikovaný už v štádiu A srdcového zlyhávania, ako ukazuje **schéma**. Stanovenie biomarkerov – natriuretických peptidov a vysoko senzitivného troponínu predikuje progresiu do symptomatického srdcového zlyhávania, alebo úmrtia naň už veľmi zavčasu [12,15]. Už aj jednotlivé meranie prináša dôležitú prognostickú informáciu, ale v štúdií EXAMINE sa ukázalo, že sériové merania prinášajú ešte významnejší benefit a umožnia klasifikovať pacientov diabetikov aj do jednotlivých rizikových tried [16,17].

Prínos kardiobiomarkerov pre včasnú diagnostiku rizikových pacientov

Posledné odporúčania odborných spoločností indikujú realizovať skrining pacientov s DM ešte v presymptomatickom štádiu ochorenia každý rok. Ukázal sa totiž ako významný faktor pre prevenciu symptomatického štádia srdcového zlyhávania. Skrining významným spôsobom zlepšil prognózu zlyhania srdca v skupine pacientov s DM, nakoľko umožnil včasný manažment rizikových pacientov. Je dokázaný významný prínos stanovenia biomarkerov, ako sú predovšetkým natriuretické peptidy (NT-proBNP), ale aj vysoko senzitivné troponíny (hsTN – high sensitive Troponines). Ako už je horeuvedené, dnes je už tento prístup prevencie zakotvený aj v posledných platných odporúčaní ADA aj Americkej kardiologickej spoločnosti (AHA – American Heart Association). Diabetická kardiomyopatia so spoluprítomnými funkčnými a štruktúrными zmenami je dnes samostatnou diagnostikovanou nozologickou jednotkou [18]. Dôležitou pre kliniku je, že srdcové zlyhanie môže byť celkom prvou KV-komplikáciou u pacientov s DM oboch typov [19]. Preto sa tak zdôrazňuje včasná diagnostika týchto vysokorizikových pacientov [20], lebo včasne zahájená terapeutická intervencia podstatne zlepšuje ich nepriaznivú následnú prognózu [21,22]. Stanovenie biomarkera NT-pro BNP v klinickej praxi všeobecného lekára pre dospelých je dostupné a poisťovňami je hradené. V súčasnosti sú dnes k dispozícii možnosti na predikciu srdcového zlyhávania aj priamo v ambulancii praktického lekára (systém Elecsys NT-proBNP), ktoré umožňuje lekárovi rýchle, presné a včasné zhodnotenie pacientov s manifestným srdcovým zlyháváním. Veľmi prínosná by bola táto možnosť diagnostiky aj priamo v diabetologickej ambulancii. U pacientov s DM2T je možné týmto spôsobom ich zistiť už 6 mesiacov pred potrebnou hospitalizáciou pre manifestné srdcové zlyhanie. Včasnou analýzou natriuretických peptidov v tejto skupine pacientov tak lekár už pomocou bed-side analýzy môže usmeriť včasný manažment rizikových pacientov ešte pred vývojom KV-remodelácie [23]. Pre klinickú prax sa do skupiny užitočných biomarkerov zaraďujú dnes aj ďalšie biomarkery [24]. Sú zavedené do klinickej praxe už aj v susedných krajinách (napr. Rakúsko a Česko). Očakáva sa preto, že aj ďalšie nové biomarkery sa môžu perspektívne uplatniť v definovaní KV-rizikového pacienta s DM [25].

Záver

Nová klasifikácia srdcového zlyhávania v štádiu A zahŕňa rizikových pacientov, čo je v podstate každý pacient s DM. V štádiu B sú to už pacienti s presymptomatickým srdcovým zlyháváním. Majú už zistiteľné štruk-

turalne postihnutie srdca, abnormálnu funkciu a zvýšené hladiny natriuretických peptidov a troponínov. Rizikovní pacienti (majú preexistujúce srdcové ochorenie sú už v štádiu B zlyhania srdca) majú zvýšené hladiny NT-proBNP a troponínov. U nich je včasná diagnostika pomocou stanovenia biomarkerov prevenciou nutných hospitalizácií pre srdcové zlyhávania a zníženie rizika rozvoja dysfunkcie ľavej komory srdca. Preto je klinicky potrebné nečakať až na objavenie sa príznakov manifestného srdcového zlyhávania, ale je potrebné zavčas realizovať test na stanovenie biomarkerov. Posledné publikované odporúčania pre pacientov s DM ukazujú, že každoročne stanovovaný biomarker natriuretických peptidov má u nich podstatný prognostický význam. Dokáže zavčas pomôcť lekárovi identifikovať pacientov a zahájiť tak u nich včasnú liečbu. Hraničné hladiny natriuretických faktorov pre prax sú určené pre BNP 50 pg/ml a pre NT-proBNP 125 pg/ml. U takto zistených pacientov je následne potrebné vyšetriť echokardiografiu a potom podľa jej výsledku začať primeranú liečbu podľa súčasných platných odporúčaní.

Literatúra

1. Popbusui R, Januzzi JL, Bruemmer D et al. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetic Association. *Diabetes Care* 2022; 45(7): 1670–1690. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc22-0014>>.
2. [American Diabetes Association. Professional Practice Committee]. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl 1): S144-S174. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc22-S010>>.
3. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl 1): S1-S2. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc22-Sint>>.
4. Kenny HC, Abel ED. Heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circ Res* 2019; 124(1): 121–141. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311371>>.
5. Leung AA, Eurich DT, Lamb DA et al. Risk of heart failure in patients with recent-onset type 2 diabetes: population-based cohort study. *J Card Fail* 2009; 15(2): 152–157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.10.004>>.
6. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34(1): 29–34. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(74\)90089-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(74)90089-7)>.
7. He J, Ogden LG, Bazzano LA et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women. NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001; 161(7): 996–1002. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.161.7.996>>.
8. Brunvand L, Fugelseth D, Stensaeth KH et al. Early reduced myocardial diastolic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a population-based study. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 103. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12872-016-0288-1>>.
9. Goncalvesová E (ed) et al. Zlyhávania srdca. Pro Litera: Bratislava 2015. ISBN 978–80–89668–03–8.
10. Park JJ. Epidemiology, Pathophysiology, diagnosis and treatment of heart failure in diabetes. *Diabetes Metab J* 2021; 45(2): 146–157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2020.0282>>.
11. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia* 2014; 57(4): 660–671. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-014-3171-6>>.
12. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 2021; 27(1): 9164(21)00050–6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022>>.
13. Birtcher KK, Allen LA, Anderson JL et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Integrating Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Multimorbidity Treatment: A Framework for Pragmatic, Patient-Centered Care: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*; 81(3): 292–317. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.754>>.
14. Dukát A (ed), Gajdošík J, Payer J et al (eds). *Epidemiológia srdcového zlyhávania na Slovensku*. Facta Medica: Brno 2017. ISBN 978–80–88056–04–1.
15. Pandey A, Vaduganathan M, Patel KV et al. Biomarker-based risk prediction of incident heart failure in pre-diabetes and diabetes. *JACC Heart Fail* 2021; 9(3): 215–223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2020.10.013>>.
16. Jarolim P, White WB, Cannon CP et al. Serial measurement of natriuretic peptides and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes in the EXAMINE trial. *Diabetes Care* 2018; 41(7): 1510–1515. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-0109>>.
17. Dukát A, Payer J, Kyselovič J et al. Čo priniesol nový konsensus odborných spoločností pre pacientov s diabetes mellitus s komplikáciou vývoja do srdcového zlyhávania. *Lek Obzor* 2022; 71(12): 526–533.
18. Gaggin HK, Januzzi JL. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(12): 2442–2450. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.12.014>>.
19. Braunwald E. Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1(1): 1–20. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2012.10.002>>.
20. Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(18): 1881–1889. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.072>>.
21. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO et al. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(19): 1943–1950. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.037>>.
22. Maisel AS, McCord J, Nowak RM et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(11): 2010–2017. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00405-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00405-4)>.
23. Dukát A, Payer J, Šimko F. GDF-15: Nový prediktívny biomarker pre diabetes mellitus 2. typu v klinickej praxi. *Diab Obez* 2020; 20(40): 7–11.
24. Dukát A, Payer J, Gajdošík J et al. Miesto biomarkerov pri rutínom manažmente pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním a ich diagnostický a prognostický význam. *Lek Obzor* 2020; 69(7–8): 261–263.
25. Huelsmann M. NT-proBNP Selected Prevention of Cardiac Events in Diabetic Patients. Dostupné z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02817360>>.