

# Diabetes mellitus a chronické srdcové zlyhávanie

## Diabetes mellitus and chronic heart failure

Tomáš Bolek, Matej Samoš, Jakub Benko, Jakub Jurica, Martin Jozef Péč, Marek Cingel, Marián Mokáň

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ MUDr. Tomáš Bolek, PhD. | ato.bolek@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie 27. 7. 2021

Prijaté po recenzii 30. 8. 2021

### Abstrakt

Pacienti s diabetes mellitus (DM) majú 2- až 4-krát vyššie riziko rozvoja srdcového zlyhávania, pričom bolo preukázané, že zvýšenie glykovaného hemoglobínu ( $HbA_{1c}$ ) o 1 % zvyšuje riziko srdcového zlyhávania o 8–36 %. Bolo preukázané, že až u 60 % pacientov so srdcovým zlyháváním sa vyvinula inzulinová rezistencia. Z uvedeného dôvodu je problematika DM a srdcového zlyhávania častokrát prepojená. Bolo publikovaných veľké množstvo prác o liečbe pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním s redukovanou systolickou funkciou (HFrEF). Liečba inhibítormi SGLT2 (SGLT2i) priniesla jednoznačný benefit u diabetikov s HFrEF, ale aj u pacientov bez DM. V súčasnosti je ale relatívne malé množstvo publikovaných štúdií, ktoré by hodnotili účinnosť liečby u diabetikov s chronickým srdcovým zlyháváním so stredne redukovanou (HFmrEF) a zachovanou systolickou funkciou (HFpEF) ľavej komory. V tomto článku chceme poukázať na tzv. evidence gap v problematike srdcového zlyhávania u pacientov s DM.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus – chronické srdcové zlyhávanie

### Abstract

Patients with diabetes mellitus (DM) have 2–4 times higher risk to develop heart failure, and a 1 % increasing in glycosylated hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ) increases the risk of heart failure by 8–36 %. There is evidence that more than 60 % of patients with heart failure have developed insulin resistance. Therefore, DM and heart failure is often linked. There were many studies related to treatment in patients with chronic heart failure with reduced systolic function (HFrEF). Moreover, therapy with sodium-glucose-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) has brought a clear benefit in diabetics with HFrEF, but also in patients without DM. However, nowadays, there are a relatively small number of published studies that would evaluate the efficacy of treatment in diabetics with chronic heart failure with moderate reduced (HFmrEF) and preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF). In this article, we would like to review the “evidence gap” in the issue of heart failure in patients with DM.

**Key words:** chronic heart failure – diabetes mellitus

### Úvod

Aktuálne prežívame pandémiu ochorenia COVID-19, ktorá nás núti sústrediť takmer všetku našu pozornosť na výskum a diskusie ohľadom tejto problematiky. Niekedy ale preto zabúdame na svetovú, stále zhoršujúcu sa pandémiu obezity a diabetu. V súčasnosti približne 1 miliarda svetovej populácie trpí obezitou, 3,1 miliardy nadváhou, približne 500 miliónov osôb sa lieči na diabetes mellitus. Vo svete ročne zomrie celkovo 55 miliónov ľudí, pričom 4,7 milióna umrie v súvislosti s obezitou a 1,5 miliónov v súvislosti s diabetom [1]. Na druhej strane približne 822 miliónov jedincov trpí hladom a štatistiky uvádzajú, že približne 9,2 milióna zomrie na hlad [2]. Tento extrémny fenomén ľudstva ale nebudeme ďalej

komentovať a sústredíme sa na jednu z komplikácií diabetu, a to na srdcové zlyhávanie (SZ). V tomto prehľadovom článku sa budeme venovať základnej patofyziológii vzniku SZ, jednotlivým podtypom SZ u pacientov s diabetes mellitus (DM) a tiež chceme poukázať na tzv. evidence gap v problematike liečby týchto podskupín pacientov. Táto problematika je veľmi komplexná a v súčasnosti je možné na ňu pozeráť zo strany diabetológa alebo zo strany kardiológa. V tomto článku vám predstavujeme kardiologický pohľad na danú problematiku a chceme poukázať najmä na manažment chronického srdcového zlyhávania u pacientov s DM.

## Patofyziológia chronického srdcového zlyhávania u pacientov s diabetes mellitus

Pacienti s DM majú 2- až 4-krát vyššie riziko rozvoja srdcového zlyhávania [3], pričom bolo preukázané, že zvýšenie glykovaného hemoglobínu ( $HbA_{1c}$ ) o 1 % zvyšuje riziko SZ o 8–36 %. V literatúre sa tiež popisuje, že SZ potencuje rozvoj inzulínovej rezistencie. Bolo preukázané, že až u 60 % pacientov so SZ sa vyvinula inzulínová rezistencia [3]. V štúdiách CHARM a EMPHASIS-HF bola incidencia DM približne 2-krát vyššia v porovnaní s populáciou s podobným vekom bez SZ [4,5]. Diabetes mellitus negatívne pôsobí na myokard viacerými cestami. Jednou z nich je tzv. ischemické alebo trombotické poškodenie, pri ktorých DM potencuje rozvoj aterosklerózy, spôsobuje endoteliálnu dysfunkciu, potencuje hyperkoagulačný stav, hyperagregabilitu trombocytov, a teda signifikantne zvyšuje riziko vzniku akútneho koronárneho syndrómu (AKS). Toto tzv. ischemické poškodenie myokardu, často po AKS, vedie primárne k systolickému SZ [6]. Okrem poškodenia na úrovni koronárnych artérií bolo preukázané, že DM poškodzuje aj priamo bunky myokardu a spôsobuje tzv. diabetickú kardiomyopatiu. Tento termín popisali už v roku 1972 Rubler et al, ktorí preukázali post mortem kardiomegáliu u pacientov s DM bez poškodenia koronárnych artérií [7]. Diabetická kardiomyopatia je definovaná ako prítomnosť diastolickej alebo systolickej dysfunkcie myokardu u pacientov s DM bez predchádzajúcej príčiny, ako je hypertenzia, valvulopatia, alebo koronárna choroba srdca. Za rozvojom diabetickej kardiomyopatie stojí viacero mechanizmov, ako je inzulínová rezistencia s hyperinzulinizmom, ktoré spôsobujú hypertrofiu kardiomyocytov. Pri hypertrofii myokardu dochádza k poškodeniu plnenia ľavej komory a k rozvoju diastolickej dysfunkcie [6]. Hyperglykémia vedie ku glykácii koncových produktov,

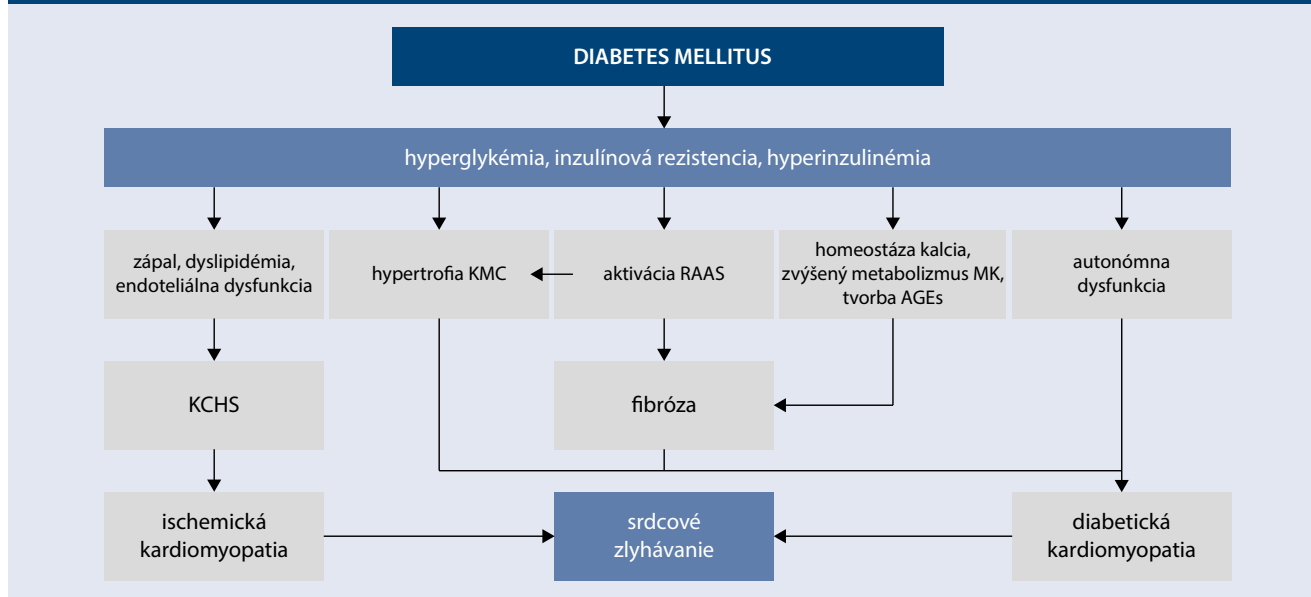
čo vedie k fibróze a svalovina myokardu sa stáva menej poddajná, čo vedie tiež k rozvoju diastolickej dysfunkcie [6,8]. Hyperglykémia vedie k aktivácii systému renín-angiotenzín-aldosterón, čo vedie k nadprodukcii angiotenzínu II a aldosterónu, ktoré indukujú hypertrofiu myokardu a jeho fibrózu, čo tiež vedie k diastolickej dysfunkcii. U pacientov s DM dochádza k poškodeniu využitia glukózy, a preto je využitý viac metabolizmus voľných mastných kyselín, čo je energeticky náročný proces a môže dôjsť k poškodeniu kardiomyocytov, čo môže potencovať ďalšiu dysfunkciu myokardu. Ďalším mechanizmom rozvoja diabetickej kardiomyopatie je tzv. kardiovaskulárna autonómna neuropatia, pri ktorej dochádza v úvode k poškodeniu parasimpatikovej inervácie s následným poškodením aj sympatikovej inervácie. U diabetikov je tiež poškodená kalciová homeostáza, ktorá môže tiež prispievať k fibróze kardiomyocytov [7–9]. Patofyziologické zmeny zhrnuje schéma 1.

V súčasnosti podľa odporúčaní ESC pre SZ klasifikujeme SZ podľa ejekčnej frakcie (EF) ľavej komory do 3 kategórií: srdcové zlyhávanie s redukovanou systolickou funkciou (HFrEF): EF  $\leq$  40 %; srdcové zlyhávanie so stredne redukovanou systolickou funkciou (HFmrEF): EF 40–49 % a srdcové zlyhávanie so zachovalou systolickou funkciou (HFpEF): EF  $\geq$  50 % [10].

## Diabetes mellitus a chronické srdcové zlyhávanie s redukovanou systolickou funkciou (HFrEF)

Problematika HFrEF je jednoznačne najviac prebádanou podskupinou a väčšina doposiaľ publikovaných štúdií, ktoré sa venovali problematike DM a srdcového zlyhávania, bola zameraná práve na podskupinu pacientov HFrEF [10]. Vo všeobecnosti sa v súčasnosti u pacientov s HFrEF postupuje podľa známych a v klinickej praxi po-

Schéma 1 | Patofyziológia vzniku srdcového zlyhávania u pacientov s diabetes mellitus



AGEs – Advanced Glycation End products/koncové produkty pokročilej glykácie KCHS – koronárna choroba srdca KMC – kardiomyocity MK – mastné kyseliny RAAS – systém renín-angiotenzín-aldosterón

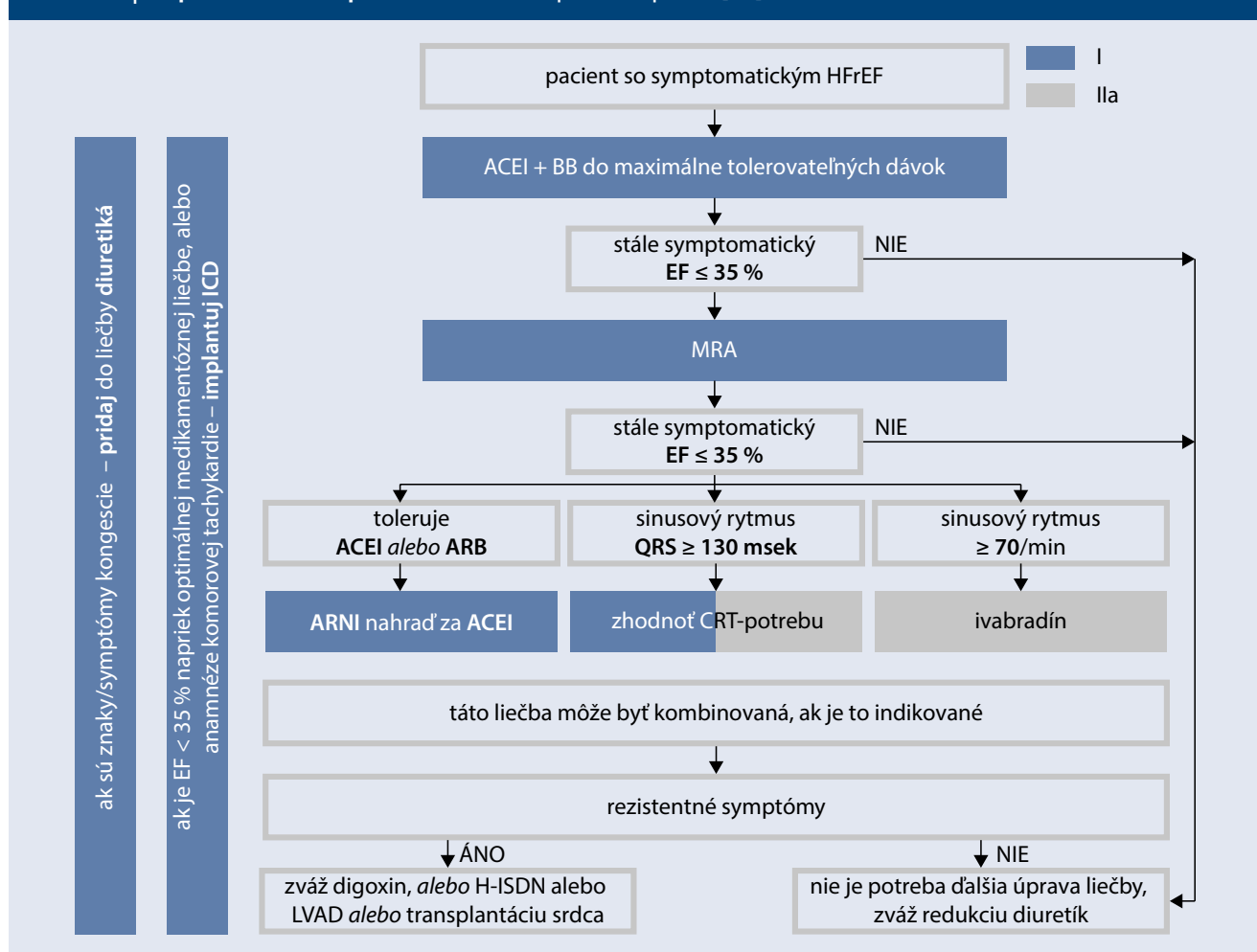
užívaných odporúčaní ESC pre liečbu chronického srdcového zlyhávania z roku 2016 (poznámka autora: v čase písania článku ešte neboli predstavené guidelines ESC pre liečbu akútneho a chronického srdcového zlyhávania 2021). Tieto známe odporúčania sumarizuje **schéma 2**.

V podskupine pacientov s DM a HFrEF bolo preukázané v metaanalýze, že títo pacienti na liečbe ACEi majú signifikantne nižšiu morbiditu aj mortalitu [11]. Podobné výsledky boli preukázané aj u pacientov na liečbe ARB, vrátane štúdie CHARM, v ktorej efekt kandesartanu na kardiovaskulárnu (KV) mortalitu a morbiditu nebol ovplyvnený prítomnosťou DM [12]. Rovnako subanalýza štúdie PARADIGM-HF preukázala benefit ARNi u pacientov s DM [13]. Antagonisty aldosteronových receptorov (MRA – Mineralocorticoid Receptor Antagonists) podobne preukázali konzistentný benefit liečby u pacientov s DM [14]. Liečba betablokátormi signifikantne znižovala u pacientov s DM a HFrEF mortalitu, avšak lepšie výsledky boli preukázané u pacientov bez DM [15]. Liečba ivabradínom signifikantne znižovala KV-mortalitu a znižovala počet rehospitalizácií pre SZ u pacientov s DM [16]. Benefit liečby implantovateľným defibrilátorom (ICD –

Implantable Cardioverter Defibrillator) a resynchronizačnou terapiou (CRT – Cardiac Resynchronization Therapy) bol porovnateľný u pacientov s DM aj bez DM [17]. Na základe uvedeného možno povedať, že odporúčaný algoritmus ESC pre liečbu HFrEF je použiteľný aj u pacientov s DM [10].

Doposiaľ sme sa pri antidiabetickej liečbe zaoberali najmä jej kardiovaskulárnou (KV) bezpečnosťou. S príchodom sodíkovno-glukózových kontransportér 2 inhibítorov (SGLT2i) začínáme hovoriť o KV-benefite. V štúdiu EMPAREG-Outcome liečba empagliflozínom signifikantne znižovala KV-mortalitu a u pacientov s DM znížila počet hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie o 35 % [18]. Benefit v redukcii hospitalizácií bol preukázaný aj u pacientov bez DM, u ktorých liečba empagliflozínom signifikantne znižovala počet hospitalizácií pre SZ (13,2 % vs 18,3 %; HR 0,69; 95% CI 0,59–0,81) [19]. Liečba kanagliflozínom v porovnaní s placebom u pacientov s DM znížila riziko hospitalizácií pre SZ o 33 % [20]. Ďalším z rodiny SGLT2i je dapagliflozín, ktorý bol testovaný v štúdiu DAPA-HF u pacientov s redukovanou systolickou funkciou a preukázal signifikantnú redukciu KV-mortality a redukciu de-

**Schéma 2 | Odporúčania ESC pre liečbu HFrEF. Upravené podľa [10]**



ACEi – Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors/inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu ARB – Angiotensin II Receptor Blockers/blokátory AT<sub>1</sub> receptora (sartany) ARNi – angiotenzín receptor neprylizín inhibítory BB – betablokátor CRT – Cardiac Resynchronization Therapy/srdcová resynchronizačná terapia EF – ejekčná frakcia H-ISDN – hydralazín-izosorbid dinitrát ICD – Implantable Cardioverter Defibrillator/implantovateľný defibrilátor LVAD – podporný systém ľavej komory MRA – Mineralocorticoid Receptor Antagonists/antagonista aldosteronových receptorov

kompenzácie SZ, tiež redukcii výskytu rekurentného SZ a zlepšenie symptómov v porovnaní s placebom [21]. KV-benefit preukázali aj ďalšie zo skupiny SGLT2i, ako je ertugliflozín a sotagliflozín. Práve pre uvedený skupinový efekt liečby boli SGLT2i implementované do odporúčaní Kanadskej kardiologickej spoločnosti (CCS – Canadian Cardiology Society) pre liečbu SZ. CCS odporúča SGLT2i u pacientov s HF<sub>r</sub>EF u pacientov s alebo bez DM na zlepšenie symptómov, kvality života, redukcie rizika hospitalizácie pre SZ alebo zníženie KV-mortality [22]. Schému tohto najnovšieho guidelinee ukazuje schéma 3.

### Diabetes mellitus a srdcové zlyhávanie so stredne redukovanou systolickou funkciou (HF<sub>r</sub>EF)

V súčasnosti je veľmi limitované množstvo dát o liečbe pacientov s HF<sub>r</sub>EF a DM. Doposiaľ publikované štúdie u pacientov so srdcovým zlyhávaním boli primárne zamerané na pacientov s HF<sub>r</sub>EF, pričom ďalšie podtypy srdcového zlyhávania boli sledované len okrajovo. U pacientov s HF<sub>r</sub>EF môže byť náročnejšia diagnostika, pričom sa odporúča v prípade redukovanej EF ĽK (40–49 %) doplniť vyšetrenie tkanivovým dopplerovským vyšetrením, vyšetrením globálneho longitudinálneho strainu alebo doplniť 3D-echokardiografiu [23]. Liečba je pomerne li-

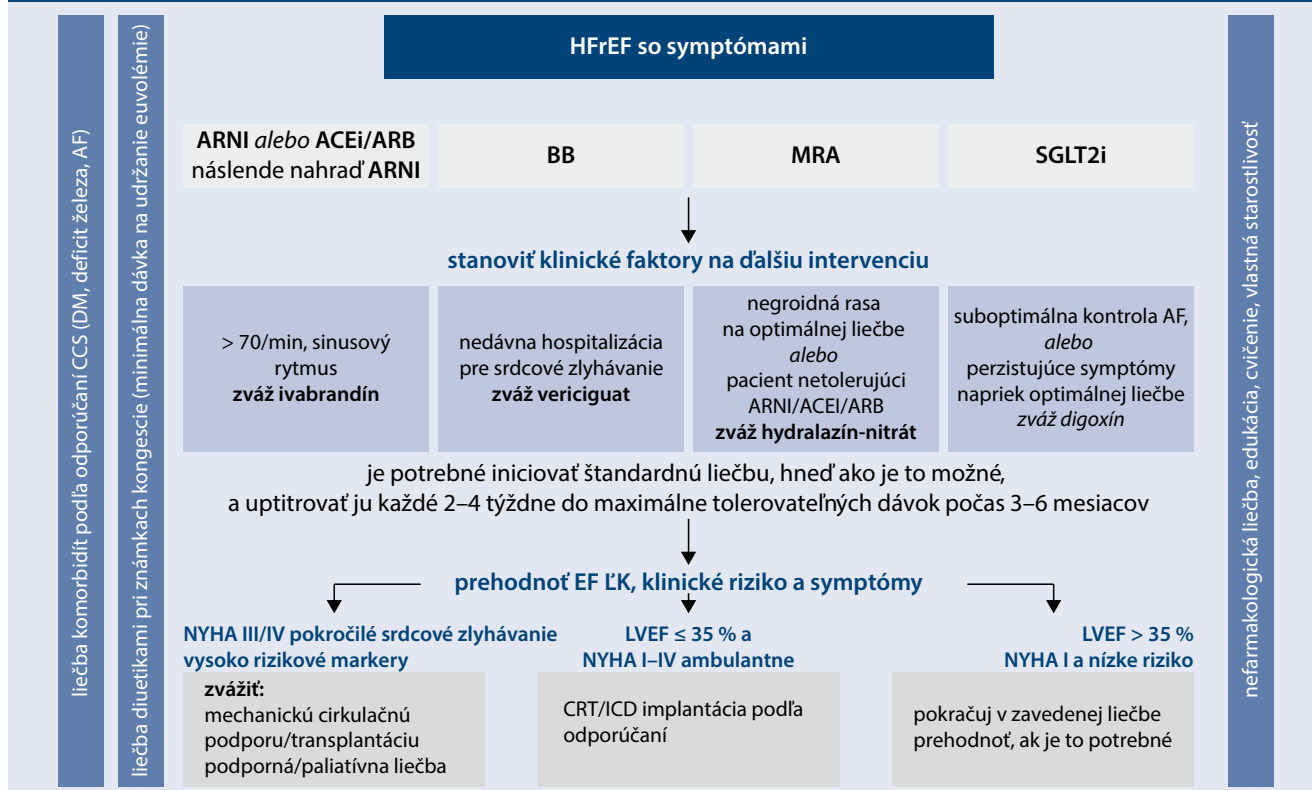
mitovaná, pretože nie sú doposiaľ publikované prospektívne štúdie, ktoré by špecificky hodnotili efekt farmakologickej liečby u pacientov s HF<sub>r</sub>EF a DM. Doposiaľ publikované odporúčania vychádzajú len z post-hoc analýz štúdií, ktoré len čiastočne zahŕňali aj pacientov s HF<sub>r</sub>EF [24].

Účinnosť liečby ARB bol u pacientov s HF<sub>r</sub>EF okrajovo hodnotený v štúdiu CHARM-PRESERVED, pričom subanalýza tejto štúdie, ktorá zahŕňala len 17 % zo všetkých pacientov z tejto štúdie, preukázala signifikantnú redukciu KV-mortality alebo hospitalizácií pre SZ u pacientov s HF<sub>r</sub>EF [25]. Pacienti s DM a HF<sub>r</sub>EF neboli špecificky v tejto subanalýzach hodnotení.

Ďalšou skupinou liekov, ktorá bola testovaná u pacientov s HF<sub>r</sub>EF, sú ARNI. Tie v metaanalýze, ktorá zahŕňala > 5 500 pacientov, neznižili celkovú KV-mortalitu, ale znížili počet hospitalizácií pre symptomatické SZ a tiež zlepšenie klinických symptómov u pacientov s HF<sub>r</sub>EF [26]. Podobne aj v multicentrickej prospektívnej štúdiu PARALLAX bolo preukázané, že liečba ARNI signifikantne znížila počet hospitalizácií (o 51 %) a tiež mortalitu (o 36 %) v porovnaní s placebom [27]. Pacienti s DM a HF<sub>r</sub>EF neboli špecificky sledovaní.

Viacere práce potvrdili benefit liečby spironolaktómom u pacientov s HF<sub>r</sub>EF. Metaanalýza 11 štúdií, ktorá zahŕňala > 4 500 pacientov, preukázala, že liečba spiro-

Schéma 3 | CCS/CHFS odporúčania 2021 pre liečbu chronického srdcového zlyhávania. Upravené podľa [22]



ACEi – Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors/inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu AF – Atrial Fibrillation/fibrilácia predsiení ARB – Angiotensin II Receptor Blockers/blokátory AT<sub>1</sub> receptora (sartany) ARNI – angiotenzín receptor neprylizín inhibítory BB – betablokátor CCS – Canadian Cardiovascular Society/Kanadská kardiologická spoločnosť CSHF – Canadian Society of Heart Failure/Kanadská spoločnosť pre srdcové zlyhávanie CRT – Cardiac Resynchronization Therapy/srdečná resynchronizačná terapia EF – ejekčná frakcia H-ISDN – hydralazín-izosorbid dinitrát ICD – Implantable Cardioverter Defibrillator/implantovateľný defibrilátor MRA – Mineralocorticoid Receptor Antagonist/antagonista aldosteronových receptorov SGLT2i – sodíkovno-glukózový kotransportér 2 inhibitor

nolaktómom redukovala počet hospitalizácií, koncentrácie NT-proBNP, funkčnú triedu u pacientov s HFmrEF ale aj HFpEF [28]. Predpokladá sa, že spironolaktón znižuje progresiu fibrózy myokardu u pacientov s HFmrEF [29]. Pre uvedené výhoda je liečba spironolaktómom v odporúčaní AHA na liečbu HFmrEF (IIb) [30]. U pacientov s DM a HFmrEF nie sú dostupné dáta.

Betablokátory nepreukázali benefit u pacientov s HFmrEF v registrovej štúdii OPTIMIZE-HF [31]. Naopak v štúdii CHART-2 bola liečba betablokátormi asociovaná s redukciami KV-mortality [32]. Metaanalýza 11 štúdií preukázala, že liečba betablokátormi bola asociovaná so zlepšením EF ĽK, ale len u pacientov so sínusovým rytmom, kým u pacientov s AF nezlepšila prognózu [33]. ESC neodporúča zatiaľ vo svojich odporúčaní z roku 2016 liečbu betablokátormi u pacientov s HFmrEF [10]. U diabetikov nie sú dostupné dáta.

Diuretiká sú liekom, ktorý sa odporúča u pacientov HFmrEF pri známkach kongescie aj u diabetikov [10]. Zosumarizované možnosti liečby a ich kľúčové štúdie uvádza tab. 1.

O SGLT2i u pacientov s HFmrEF ešte zatiaľ len prebiehajú štúdie (EMPEROR-Preserved, DELIVER a PRESERVED-HF), u ktorých sa očakáva, že na základe ich výsledkov budú SGLT2i liekom voľby u pacientov s HFmrEF a DM [24].

U pacientov s DM a HFmrEF sú doposiaľ len veľmi obmedzené možnosti medikamentózne liečby, bude potrebná realizácia ďalších štúdií, ktoré sa budú tejto problematike viac venovať.

## Diabetes mellitus a srdcové zlyhávanie so zachovalou systolickou funkciou (HFpEF)

Väčšina pacientov s DM je prezentovaná práve HFpEF, práve preto je dôležité poznať optimálnu medikamentóznú liečbu. Podobne ako v podskupine HFmrEF je veľmi limitované množstvo dát aj u pacientov s HFpEF.

U pacientov s DM a HFpEF nebola doposiaľ publikovaná žiadna štúdia, ktorá by hodnotila účinnosť liečby ACEi alebo ARB. Štúdia CHARM zahŕňala aj pacientov s HFpEF a približne 28 % pacientov s DM bolo zaradených v oboch ramenách štúdie. Subanalýza štúdie u pacientov s DM nie je doposiaľ publikovaná. V tejto štúdii mali pacienti na liečbe **kandesartanom** nižší počet hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, nebol ale zistený rozdiel v KV-mortalite [25].

Ďalšou potencionalne použiteľnou liekovou skupinou u pacientov s HFpEF sú **ARNI**. Liečba ARNI v 2. fáze klinického testovania viac redukovala biomarkery SZ ako samotná liečba valsartanom [34]. V randomizovanej klinickej štúdii PARAGON-HF, ale nebola potvrdená účinnosť ARNI u pacientov s HFpEF. Táto štúdia randomizovala 4 822 pacientov so HFpEF, pričom 42,2 % malo DM. Liečba ARNI nevedla k signifikantnému poklesu KV-mortality ani nevedla k zníženiu hospitalizácií z dôvodu SZ [35]. Subanalýza u pacientov s DM žiaľ nebola publikovaná.

U blokátorov aldosterónových receptorov (MRA – Mineralocorticoid Receptor Antagonists) bolo publikovaných viacero štúdií, ktoré priniesli kontroverzné výsledky. Deswal et al v randomizovanej štúdii u pacientov s HFpEF preukázali, že liečba eplerenonom viedla k zlepšeniu diastolickej funkcie ľavej komory [36]. Ďalšia publikovaná štúdia bola randomizovaná klinická štúdia TOPCAT, ktorá celkovo zaradila 3 445 pacientov s HFpEF, pričom 32,5 % malo DM. Pacienti na liečbe spironolaktómom mali v porovnaní s liečbou placebo porovnateľnú KV-mortalitu, avšak mali nižšiu incidenciu hospitalizácií pre SZ (12,0 % vs 14,2 %;  $p = 0,04$ ) [37]. Na základe výsledkov tejto štúdie ACC (American College of Cardiology) odporúča zväziť u vybraných pacientov s HFpEF podanie MRA za účelom zníženia rehospitalizácií pre SZ [38]. Okrem toho u pacientov s DM bolo preukázané, že liečba eplerenonom bola asociovaná s redukciami objemu ľavej komory a redukciami NT-proBNP [39].

**Kľúčové diuretiká** sú odporúčané na redukcii znakov a symptómov kongescie u pacientov s HFpEF [10], avšak ich efekt na mortalitu a morbiditu nebol doposiaľ v randomizovaných štúdiách sledovaný.

Účinnosť liečby **betablokátormi** u pacientov s HFpEF nebola doposiaľ jednoznačne potvrdená. V štúdii SENIORS bola liečba nebivololom asociovaná so znížením rehospitalizácií pre SZ, avšak v tejto štúdii bolo za HFpEF považovaná EF ľavej komory  $\geq 35\%$  [40]. Na druhej strane v japonskej štúdii nepriniesla liečba karvedilolom zlepšenie prognózy u pacientov s HFpEF [41]. Žiadna zo štúdií nebola zameraná na diabetikov s HFpEF, preto nemožno jednoznačne povedať o benefite liečby u týchto pacientov.

Ďalším bradykardizujúcim liekom testovaným u pacientov s HFpEF bol **ivabradín**. Liečba ivabradínom v klinickej, randomizovanej, placebo kontrolovanej štúdii

Tab. 1 | Možnosti medikamentózne liečby u pacientov s HFmrEF

typ liečiva	kľúčové štúdie
betablokátory	ESC zatiaľ neodporúča, ESC guidelines 2016 Cleland et al, 2018 metaanalýza <b>zníženie mortality</b> Montenegro et al, 2019 <b>zníženie mortality</b>
ARB (sartany)	jediná štúdia: CHARM PREVERTED (Candesartan in heart failure with preserved ejection fraction) Lunf L et al, 2018, zníženie hospitalizácií o 50 %
aldosterónový blokátor	spironolaktón <b>redukcii hospitalizácií, NTproBNP, myokardiálnej fibrózy, a zlepšenie NYHA</b> : Xiang Y et al, 2019 (metaanalýza), Solom et al, 2016 (TOPCAT štúdia)
sakubitril/valsartan	nie sú dáta, metaanalýza 5 štúdií: zníženie hospitalizácií, zlepšenie triedy NYHA v porovnaní s ACEi a ARB (Nie D et al, 2021)
SGLT2i	nie sú dáta

EDIFY (liečba ivabradínom u pacientov s chronickým SZ so zachovanou systolickou funkciou ľavej komory). Účinnosť liečby ivabradínom bola porovnateľná s placebom [42]. Subanalýza u pacientov s diabetom nebola doposiaľ publikovaná.

Liečba SGLT2i preukázala jednoznačný klinický benefit u pacientov s HFrEF, avšak štúdie u pacientov s HFpEF stále prebiehajú. Jednou z nich je štúdia EMPEROR-Preserved (EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction), ktorá plánuje zaradiť približne 5 750 pacientov s HFpEF s ale aj bez DM, ktorí budú randomizovaní na liečbu placebom alebo empagliflozínom [43]. Ďalšou prebiehajúcou štúdiou u pacientov s HFpEF s DM, ale aj bez DM je randomizovaná klinická štúdia DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure), ktorá plánuje zaradiť 6 263 pacientov, ktorí budú rozdelení na liečbu dapagliflozínom v dávke 10 mg/denne alebo placebom [44]. Výsledky týchto štúdií môžu odpovedať na otázku, či liečba SGLT2i je účinnou u diabetikov s HFpEF.

## Záver

Chronické srdcové zlyhávanie u pacientov s DM je veľmi komplexnou záležitosťou a v súčasnosti je publikovaných relatívne malé množstvo štúdií, ktoré by sa tejto problematike špecificky venovali. Diabetici s HFrEF by mali byť iniciálne liečení SGLT2i, ktoré ukázali jednoznačný benefit aj u pacientov bez DM. Liečba pacientov s HFmrEF a DM je v súčasnosti málo preštudovaná a v rámci zníženia rehospitalizácií pre SZ sa zdá byť účinná liečba kandesartanom. U pacientov s HFpEF a DM so známami kongescie sa odporúča liečba kľúčkovými diuretikami, na zváženie je liečba kandesartanom a perspektívne možno liečba SGLT2i.

## Konflikt záujmov

Tomáš Bolek, Matej Samoš, Jakub Benko, Jakub Jurica, Martin Jozef Pěč, Marek Cingel, Marián Mokáň nemajú žiadny konflikt záujmov.

*Práca bola podporená projektom v rámci operačného programu „Výskum a inovácie Európskeho fondu regionálneho rozvoja“ ITMS2014+313011V344 „Dlhodobý strategický výskum prevencie, intervencie a mechanizmov obezity a jej komorbidít“.*

## Literatúra

- Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG et al. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med* 2017; 5(7): 161. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.21037/atm.2017.03.107>>.
- Banerjee S, Radak T, Khubchandani J et al. Food Insecurity and Mortality in American Adults: Results From the NHANES-Linked Mortality Study. *Health Promot Pract* 2021; 22(2): 204–214. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1524839920945927>>.
- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* 2019; 140(7): e294–e324. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000691>>.
- MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F et al. [CHARM Investigators]. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008; 29(11): 1377–1385. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn153>>.
- Zannad F, McMurray M, Krum H et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364(1): 11–21. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>>.
- Dokken BB. The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids. *Diabetes Spectrum* 2008; 21(3): 160–165. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diaspect.21.3.160>>.
- Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30(6): 595–602. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(72\)90595-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(72)90595-4)>.
- Bulas J, Murin J. Diabetes mellitus a srdcové zlyhávanie. *Intern Med* 2013; 15(6–7): 220–224.
- Mokáň M, Galajda P, Martinka E. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia, Vydavateľstvo P+M 2008. ISBN 978–80–969713–9-8.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. [ESC Scientific Document Group]. 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>>.
- Shekelle PG, Rich MW, Morton SC et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(9):1529–1538. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00262-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00262-6)>.
- MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F et al. [CHARM Investigators]. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008; 29(11): 1377–1385. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn153>>.
- Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS et al. [PARADIGM-HF Investigators and Committees]. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2016; 9(1): e002560. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560>>.
- Eschaliér R, McMurray JJ, Swedberg K et al. [EMPHASIS-HF Investigators]. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(1):1585–1593. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.086>>.
- Haas SJ, Vos T, Gilbert RE et al. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003; 146(5): 848–853. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00403-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00403-4)>.
- Komajda M, Tavazzi L, Francq BG et al. [SHIFT Investigators]. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail* 2015; 17(12): 1294–1301. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ehfj.347>>.
- Wittenberg SM, Cook JR, Hall WJ et al. [Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial]. Comparison of efficacy of implanted cardioverter-defibrillator in patients with versus without diabetes melli-

- tus. *Am J Cardiol* 2005; 96(3): 417–419. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.03.090>>.
18. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
  19. Packer M, Anker SD, Butler J et al. [EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators]. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(11): 1381–1392. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.033>>.
  20. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. [CANVAS Program Collaborative Group]. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
  21. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. [DAPA-HF Trial Committees and Investigators]. Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction – DAPA-HF. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>>.
  22. McDonald M, Virani S, Chan M et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol* 2021; 37(4):531–546. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2021.01.017>>.
  23. Margonato D, Mazzetti S, De Maria R et al. Heart Failure With Mid-range or Recovered Ejection Fraction: Differential Determinants of Transition. *Cardiac Failure Review*; 2020(6): e28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.15420/cfr.2020.13>>.
  24. Zhou Q, Li P, Zhao H et al. Heart Failure With Mid-range Ejection Fraction: A Distinctive Subtype or a Transitional Stage? *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 678121. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.678121>>.
  25. Lund LH, Claggett B, Liu J et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018; 20(8): 1230–1239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.11>>.
  26. Nie D, Xiong B, Qian J et al. The effect of sacubitril-valsartan in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2020; 30(5): 683–691. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2020.10.012>>.
  27. Wachter R, Shah SJ, Cowie MR et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition versus individualized RAAS blockade: design and rationale of the PARALLAX trial. *ESC Heart Fail* 2020;7(3): 856–864. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.12694>>.
  28. Xiang Y, Shi W, Li Z et al. Efficacy and safety of spironolactone in the heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine* 2019; 98(13): e14967. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000014967>>.
  29. McDiarmid AK, Swoboda PP, Erhayiem B et al. Myocardial effects of aldosterone antagonism in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(1): e011521. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.118.011521>>.
  30. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(6): 776–803. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.025>>.
  31. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(8): 768–777. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.064>>.
  32. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(10): 1258–1269. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.807>>.
  33. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39(1): 26–35. Dostupné z DOI: <<http://10.1093/eurheartj/ehx564>>.
  34. Solomon SD, Zile M, Pieske B et al. [Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failure with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators]. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9851): 1387–1395. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61227-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61227-6)>.
  35. Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS et al. [PARAGON-HF Investigators and Committees]. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(17): 1609–1620. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>>.
  36. Deswal A, Richardson P, Bozkurt B et al. Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction trial (RAAM-PEF). *J Card Fail* 2011; 17(8): 634–642. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.04.007>>.
  37. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF et al. [TOPCAT Investigators]. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370(15): 1383–1392. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>>.
  38. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(6): 776–803. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.025>>.
  39. Brandt-Jacobsen NH, Lav Madsen P, Johansen ML et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonist Improves Cardiac Structure in Type 2 Diabetes: Data From the MIRAD Trial. *JACC Heart Fail* 2021; 9(9): 550–558. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2021.02.016>>.
  40. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M et al. [SENIORS Investigators]. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(23): 2150–2158. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.046>>.
  41. Yamamoto K, Origasa H, Hori M. [J-DHF Investigators]. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail* 2013; 15(1): 110–118. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfs141>>.
  42. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A et al. [pReserveD left ventricular ejection fraction chronic heart failure with ivabradine study (EDIFY) Investigators]. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(11): 1495–1503. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.876>>.
  43. Anker SD, Butler J, Filippatos GS et al. [EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators]. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(10): 1279–1287. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1596>>.
  44. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(7): 1217–1225. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2249>>.