

Homeostáza glukózy, endokrinní funkce pankreatu a prognóza u pacientů s pokročilým srdečním selháním

Melenovský V.¹, Beneš J.¹, Franeková J.², Kovář J.³, Segetová M.¹, Tura A.⁴, Pelikánová T.⁵

¹ *Klinika kardiologie, IKEM, Praha,* ² *Oddělení klinické biochemie, IKEM, Praha,*

³ *Centrum experimentální medicíny, IKEM,*

⁴ *Institute of Neuroscience, CNR, Padova, Italy,*

⁵ *Centrum diabetologie, IKEM, Praha*



Sjezd ČKS Brno 2017
9.5.2017 12:10-12:20

Úvod

Poruchy homeostázy glukózy, jsou u pacientů s ChSS časté a mohou mít vliv na progresi onemocnění

Vliv srdečního selhání na homeostázu glukózy je často ovlivněn koexistencí DM který postihuje až 50% ChSS pacientů

Inzulínorezistence je významným rizikovým faktorem v časných fázích ChSS, její význam v pokročilejších fázích onemocnění je nejasný

Splachnická kongesce při ChSS může postihnout i pankreas a vést k snížení endokrinní funkce pankreatu

Cílem práce bylo posoudit izolovaný vliv srdečního selhání na glykoregulaci a endokrinní funkci pankreatu u non DM pacientů s pokročilým ChSS

Metody

140 pacientů s pokročilým systolickým srdečním selháním (délka trvání > 6 měsíců) referovaným do IKEM k zvažení Tx nebo implantace ICD/CRT, bez známého DM.

21 kontrol podobného pohlaví, věku a body mass indexu.

Pacienti podstoupili složení tělesné kompozice (DEXA, Lunar), komplexní kardiologické vyšetření, echokardiografie, část i hemodynamické vyšetření.

Orální glukózový toleranční test (75g) v 8 h ráno nalačno.

Stanovení **glukózy** v plasmě, **inzulínu**, **glukagonu**, **C-peptidu** (split produkt syntézy inzulínu, ukazatel pankreatické inzulínové sekrece) v 0, 30, 60, 120 min OGTT.

Bazální stanovení **GLP-1**, **BNP** (Abbott Architect), biochemie.

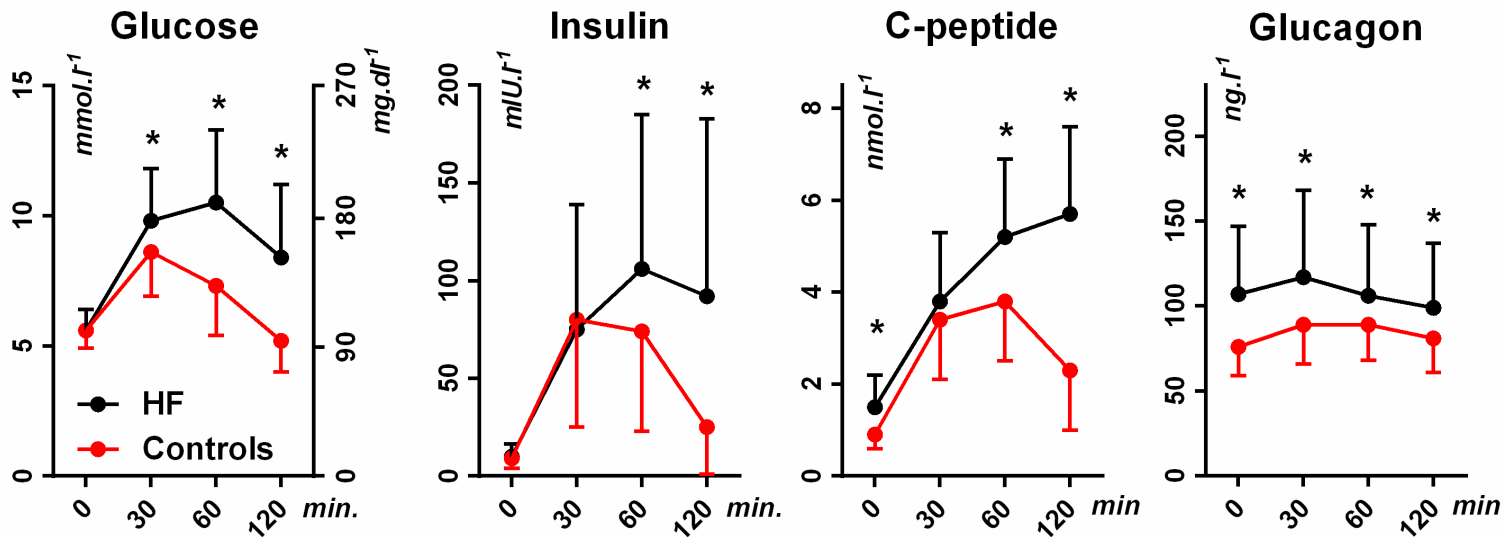
Hodnoty glykémie, inzulínu, C peptidu byly vloženy do matematického modelu určující pankreatickou sekreci inzulínu.

Tura A, Pacini G, Kautzky-Willer A, Gastaldelli A, DeFronzo RA, Ferrannini E, Mari A. Estimation of prehepatic insulin secretion: Comparison between standardized C-peptide and insulin kinetic models. Metabolism. 2012;61:434-443

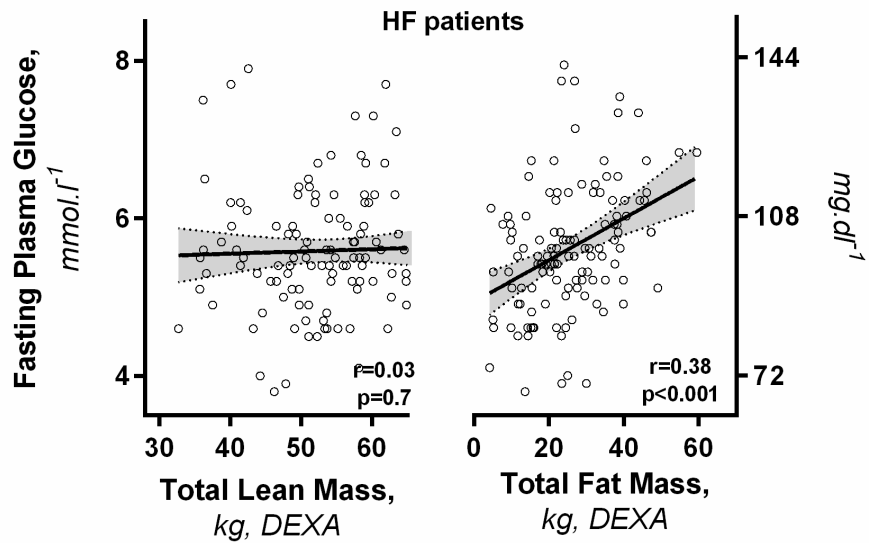
Charakteristiky souboru

	Controls n=21	HF n=140	p
Age, y	54 ± 6.1	56 ± 11	0.2
Male gender	86 %	83 %	0.8
BMI, $kg.m^{-2}$	28 ± 2.0	27 ± 4.6	0.1
Fat mass, DEXA, <i>kg</i>	26 ± 6.5	25 ± 11	0.7
Lean mass, DEXA, <i>kg</i>	59 ± 8.5	54 ± 9.6	<0.04
Body weight, <i>kg</i>	86 ± 8	82 ± 17	0.08
Waist circumference, <i>cm</i>	98 ± 18	98 ± 12	0.8
Weight change in 6 mo, <i>kg</i>	1.5 ± 2.1	- 3.3 ± 8.4	<0.001
Cachexia	0 %	18 %	0.006
GFR, $ml*min^{-1}*1.73m^2$	88 ± 12	70 ± 19	<0.001
BNP, $ng.l^{-1}$	19 ± 9.7	935 ± 948	<0.001
NYHA class	1.0 ± 0	2.8 ± 0.6	<0.001
MLHFQ Score	-	45 ± 25	-
CAD/non-CAD etiology	-	45 % / 55%	-
Furosemide, % , daily dose, <i>mg</i>	-	96%, 104 ± 80	-
Betablocker, % , daily dose, mg^{*}	-	94%, 67 ± 45	-
ACEi-ARB,% , daily dose, $mg^{#}$	-	89%, 3.8 ± 3.4	-
Cardiovascular assessment			
BP systolic, <i>mmHg</i>	121 ± 17	113 ± 19	0.04
LV diastolic diameter, <i>mm</i>	50 ± 5.2	70 ± 9.7	<0.001
LV EF, %	60 ± 1.9	24 ± 7.7	<0.001
RV dysfunction grade (0-3)	0.0 ± 0.0	1.8 ± 1.3	<0.001
Inf.ven. cava diameter, <i>mm</i>	14 ± 3.8	20 ± 6.0	<0.001
Right atrial pressure [§] , <i>mmHg</i>	-	9.7 ± 5.6	-
Mean PA pressure [§] , <i>mmHg</i>	-	33 ± 12	-
PA wedge pressure [§] , <i>mmHg</i>	-	23 ± 9.0	-
Cardiac output [§] , $l.m^{-2}$	-	3.6 ± 1.0	-
Metabolic assessment			
Hemoglobin A ₁ C, $mmol.mol^{-1}$	38 ± 3.1	44 ± 5.8	<0.001
GLP-1 total, $pM.l^{-1}$	44 ± 16	58 ± 37	0.005
FFA, $mmol.l^{-1}$	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.3	0.002
Total cholesterol, $mmol.l^{-1}$	5.3 ± 0.9	4.2 ± 1.1	0.0002
Triglycerides, $mmol.l^{-1}$	1.4 ± 0.8	1.5 ± 0.8	0.6
HOMA-IR	2.3 ± 1.4	2.6 ± 1.8	0.4

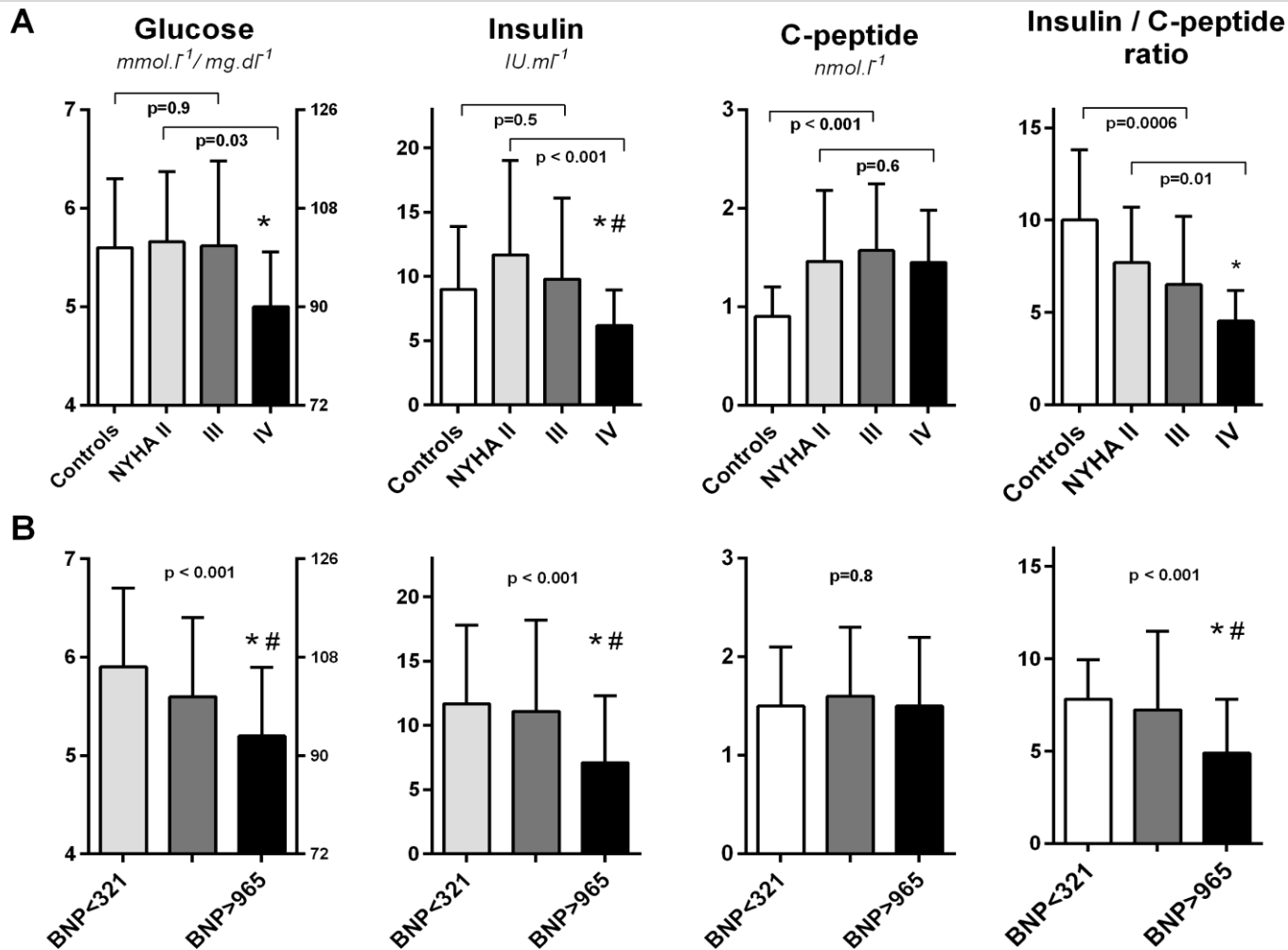
Výsledky



B



Glykémie a inzulin klesá s pokročilostí selhání



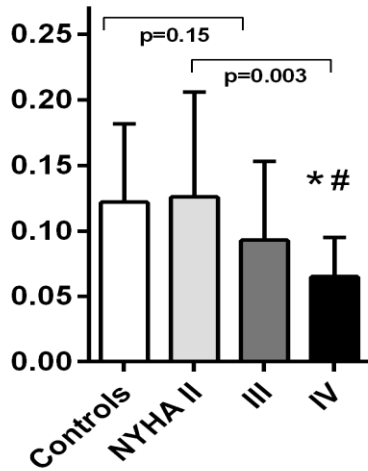
Nejvíce pokročilé selhání: nízká glykémie, nízký inzulin, nízký poměr mezi I/CP (relativně normální sekrece, ale zvýšené odbourávání inzulinu)

Až 50% inzulinu je normálně odbouráno při prvním průchodu játry

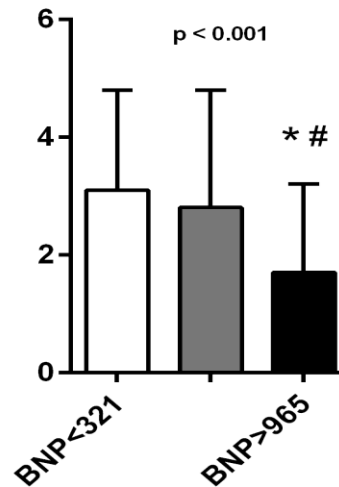
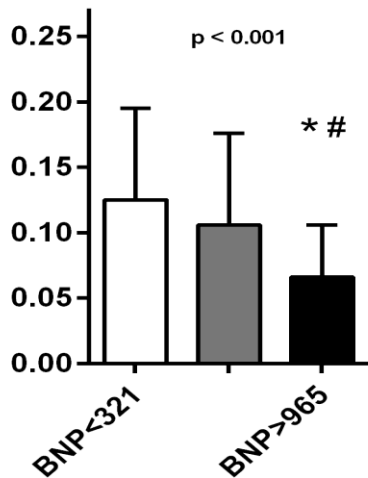
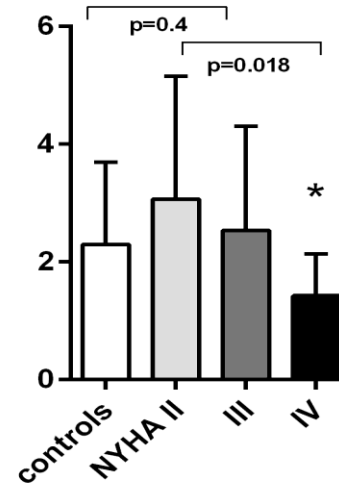
Na rozdíl od inzulinu, C-peptid není v játrech = odráží sekreci inzulinu z beta buněk

Při pokročilém selhání inzulinorezistence klesá metabolický profil hladovění

Insulin/glucagon ratio



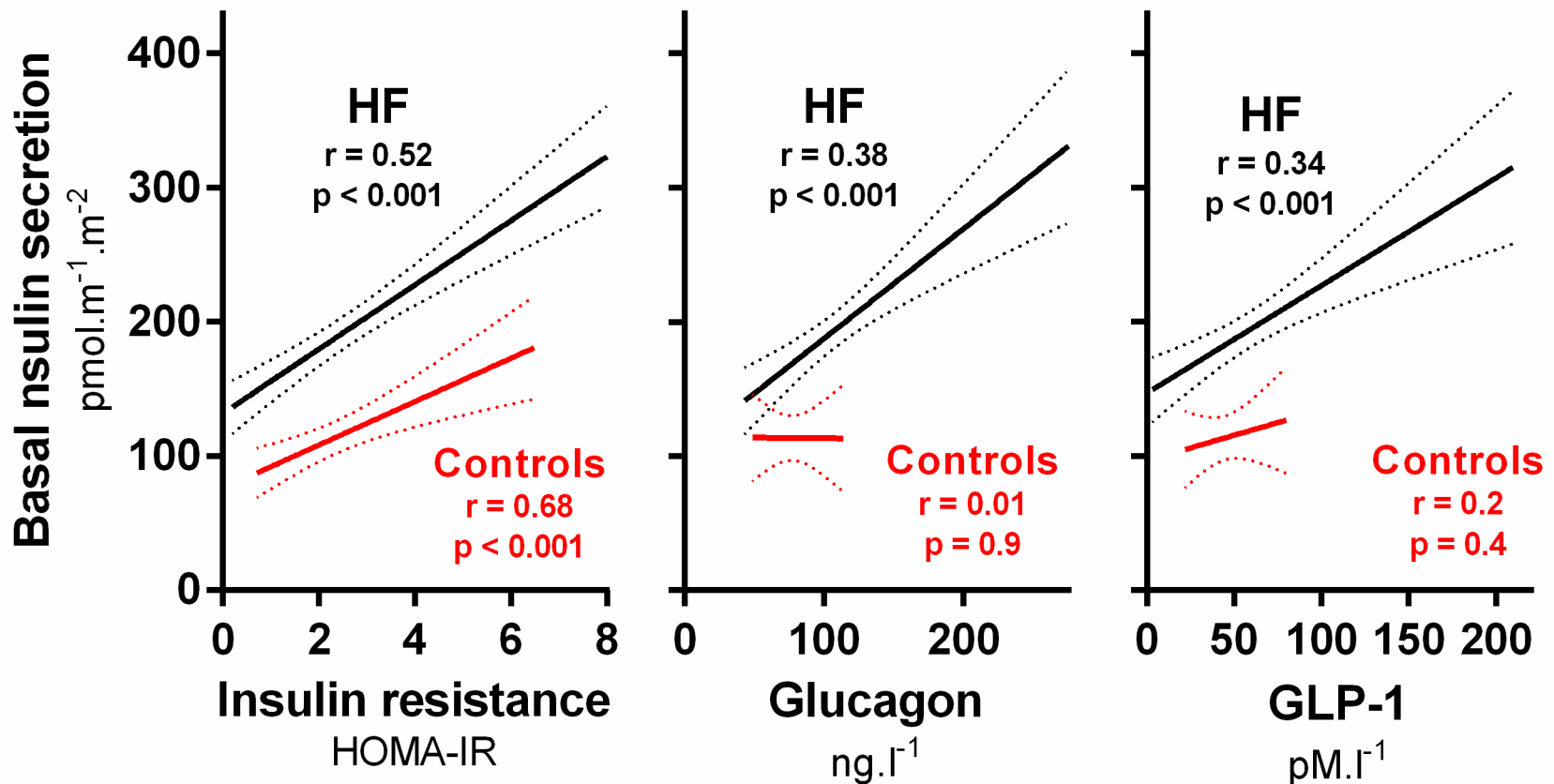
HOMA-IR



Snížený inzulin/glukagon

Katabolický stav - hladovění
Glykogenolýza
glukoneogeneze
Tvorba ketolátek v játrech

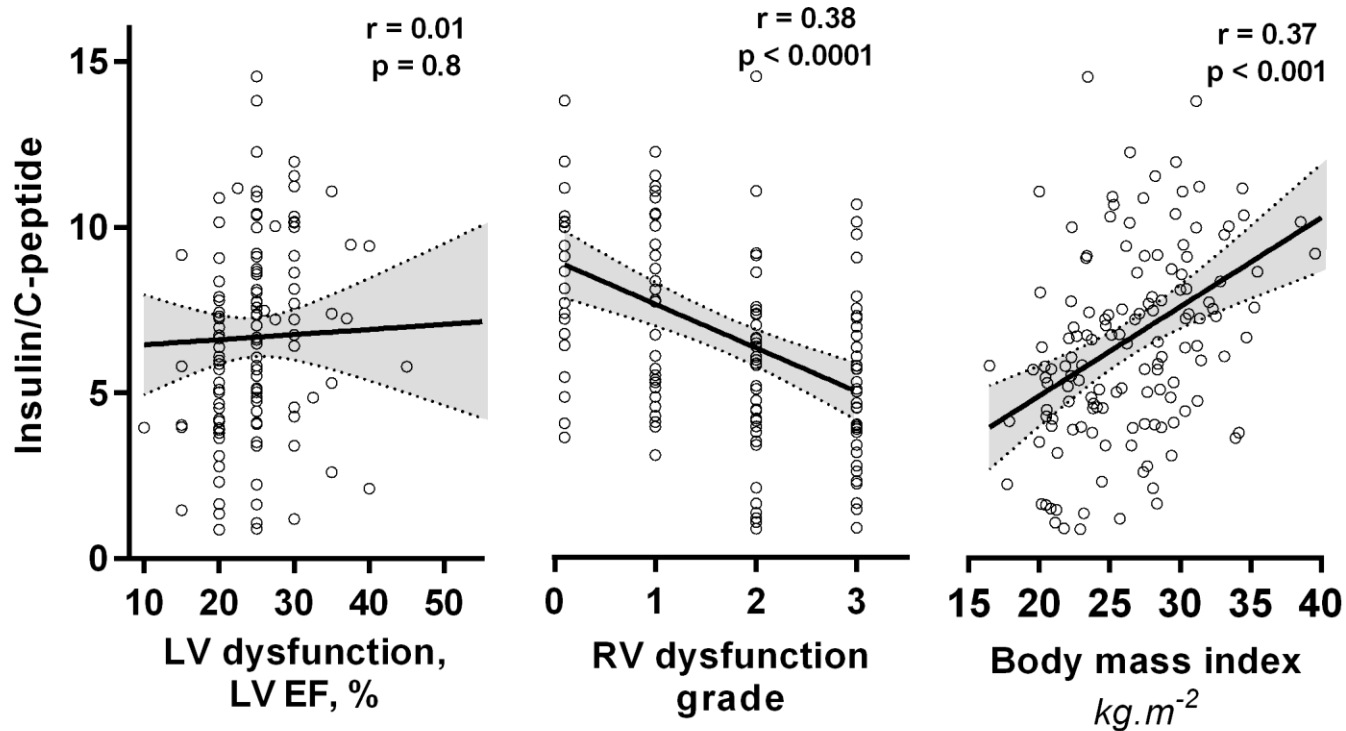
Pankreatická sekrece inzulínu je zachovaná



Sekrece inzulínu z pankreatu u CHSS neměla vztah k hemodynamickému stavu a byla spíše zvýšená

Zvýšená clearance inzulinu souvisí s pravostranným selháním a kachexií

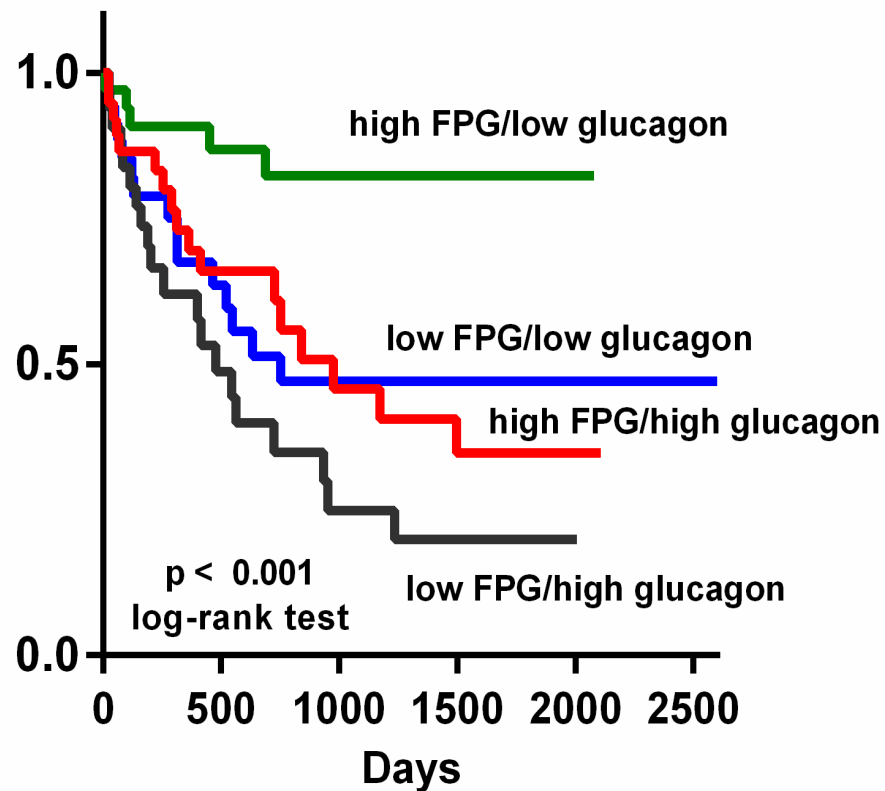
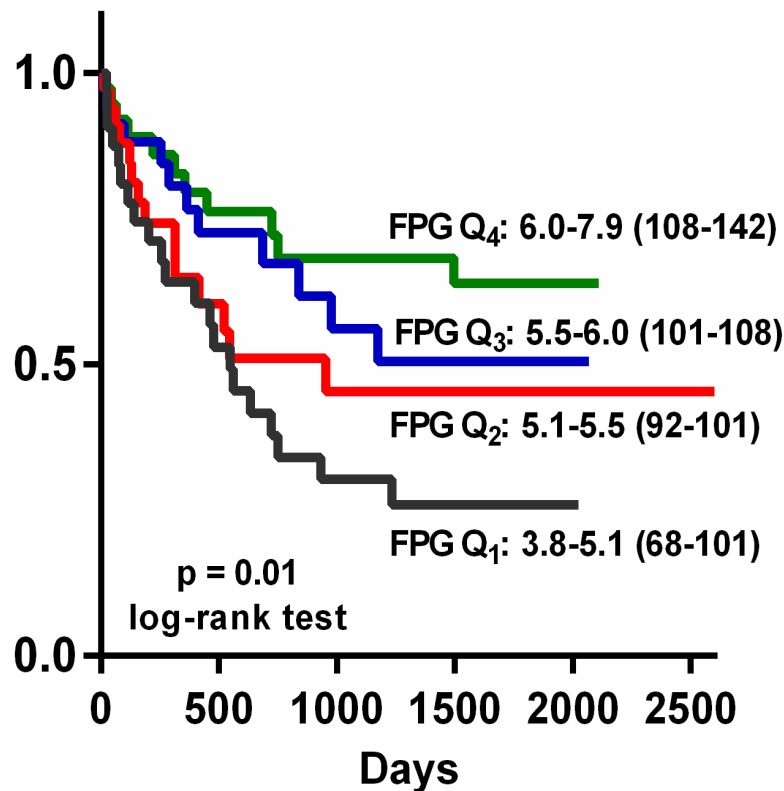
Insulin / C-peptide ratio



Hlavní degradační enzym inzulinu je inzulináza (IDE) v játrech
IDE současně degraduje i natriuretické peptidy

Inzulin je hlavní anabolický hormon v těle, relativní hypoinzulinémie=kachexie

Při pokročilém selhání inzulinorezistence klesá metabolický profil hladovění



Čas do transplantace, LVAD nebo urgentní Tx

Nejsilnějším prediktorem špatné prognózy byla nízká glykémie (strmý gradient rizika) v kombinaci s vysokým glukagonem

Závěry

Nediabetičtí pacienti s velmi pokročilým selháním mají spíše nižší hodnoty inzulínu, a klesající inzulínorezistenci, jejich metabolický profil připomíná **chronické hladovění**

Pankreatická sekrece inzulínu je zachovaná i u pokročilého selhání

Příčinou snížení hladiny inzulínu - zvýšená **clearance v oběhu či v játrech** (korelace s dysfunkcí pravé komory a poruchou funkce jater)

Nízká hladina glukózy a zvýšený glukagon, nikoliv hyperinzulinémie predikují špatnou prognózu u pokročilého nediabetického selhání

Implikace: intervence inzulínorezistence neovlivní průběh pokročilého selhání
prevence hypoglykémie u pokročilého ChSS
riziko ketoacidózy u nediabetických ChSS pacientů léčených SGLT2i ?

Děkuji za pozornost

vojtech.melenovsky@ikem.cz

Podpořeno grantem GA ČR 15 – 142 00S

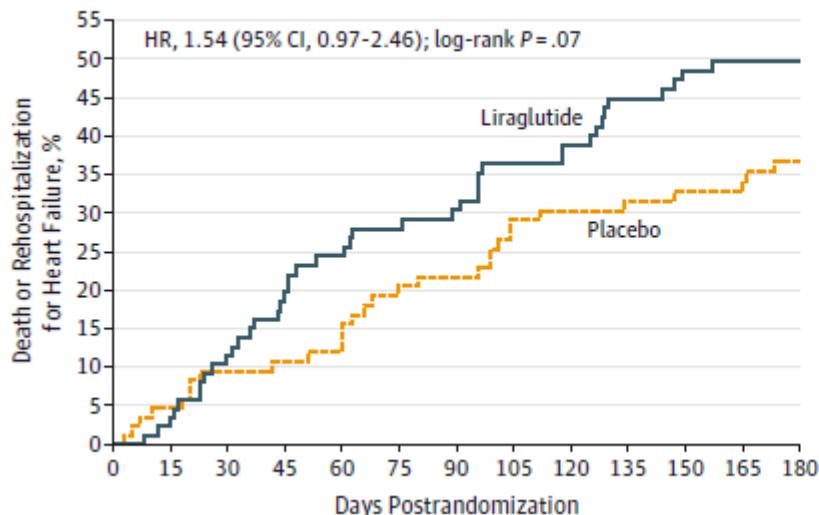
JAHA, in review

GLP-1 agonisté u pokročilého srdečního selhání

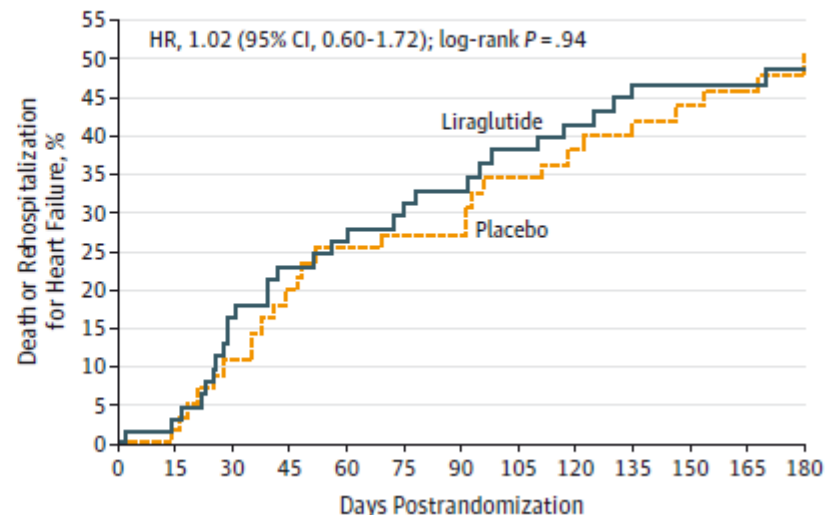
The FIRST trial: Effects of Liraglutide in Clinical Ability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

300 pacientů s ChSS NYHA III-IV, LVEF 25%, NTproBNP 2049 pg/ml, věk 61 let
GLP-1 agonist liraglutid 1.8 mg/d s.c. /placebo, 180 dní

diabetici



nediabetici



Margulies KB, JAMA. 2016;316(5):500-508.

Žádný rozdíl v mortalitě či hospitalizacích

Efekt podobný u DM a non-DM

GLP-1 agonisté jsou asi bezpečné, ale nezlepšují prognózu nad rámec kompenzace DM

Je inzulinorezistence u CHSS „innocent bystander“ ?

Jak srdeční selhání vyvolává diabetes

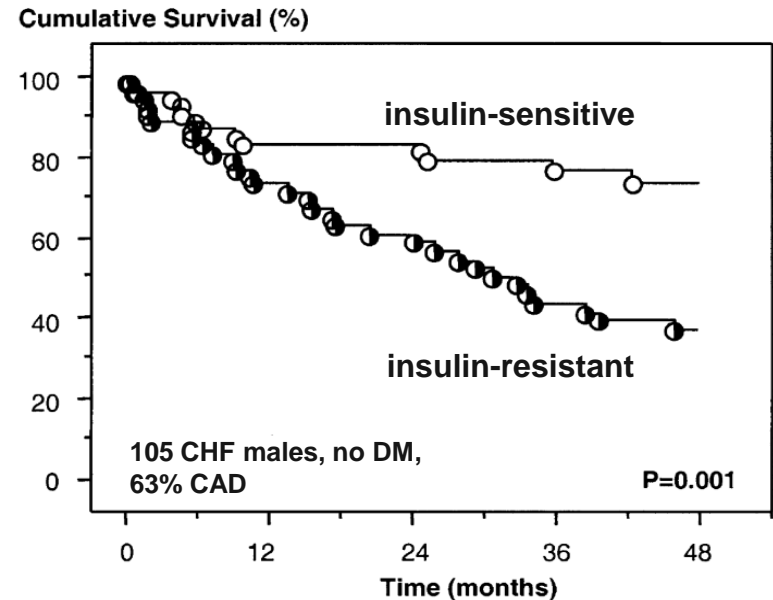
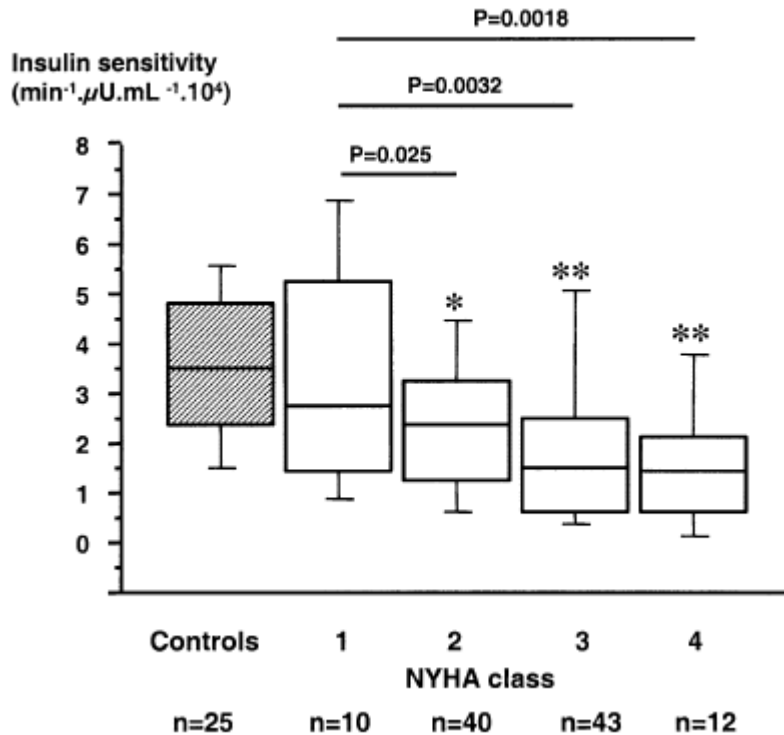
DM

ChSS

neurohumorální aktivace v důsledku CHSS:

↑ kortizol, ↑ noradrenalin, ↑ lipolýza, ↑ FFA → inzulinorezistence (IR)

inzulinorezistence u nediabetického ChSS nezávisle predikuje mortalitu



Doehner W, JACC 2005, 46, 1019-26

inzulinorezistence může přispívat k progresi srdečního selhání ?

