

Diabetická kardiomyopatie

Aleš Linhart

**II. interní klinika
kardiologie a angiologie**

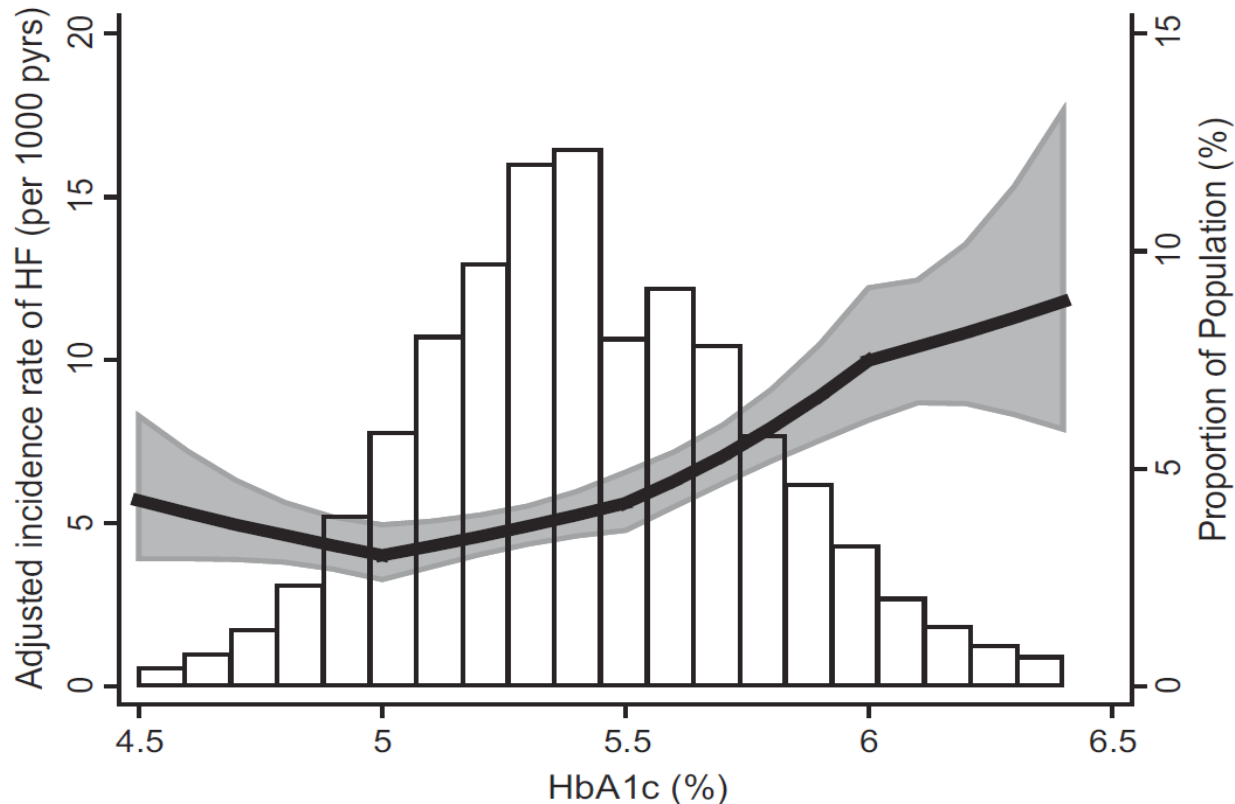
**1. LF UK a VFN
Praha**



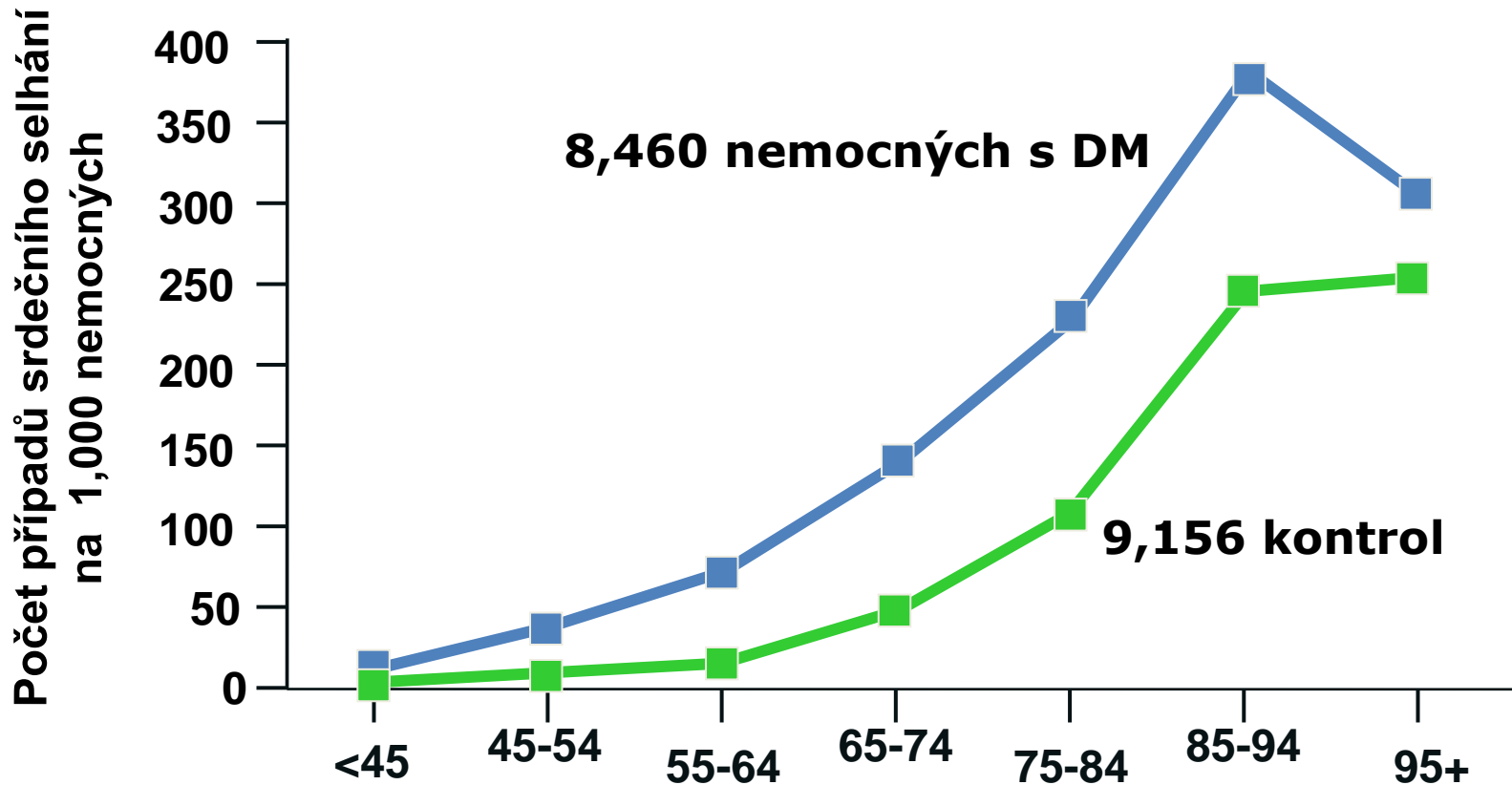
Riziko srdečního selhání u nemocných bez diabetu v závislosti na HbA1c

Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)

- 11 057 nemocných sledováno 14,1 let
- 841 případů nového srdečního selhání



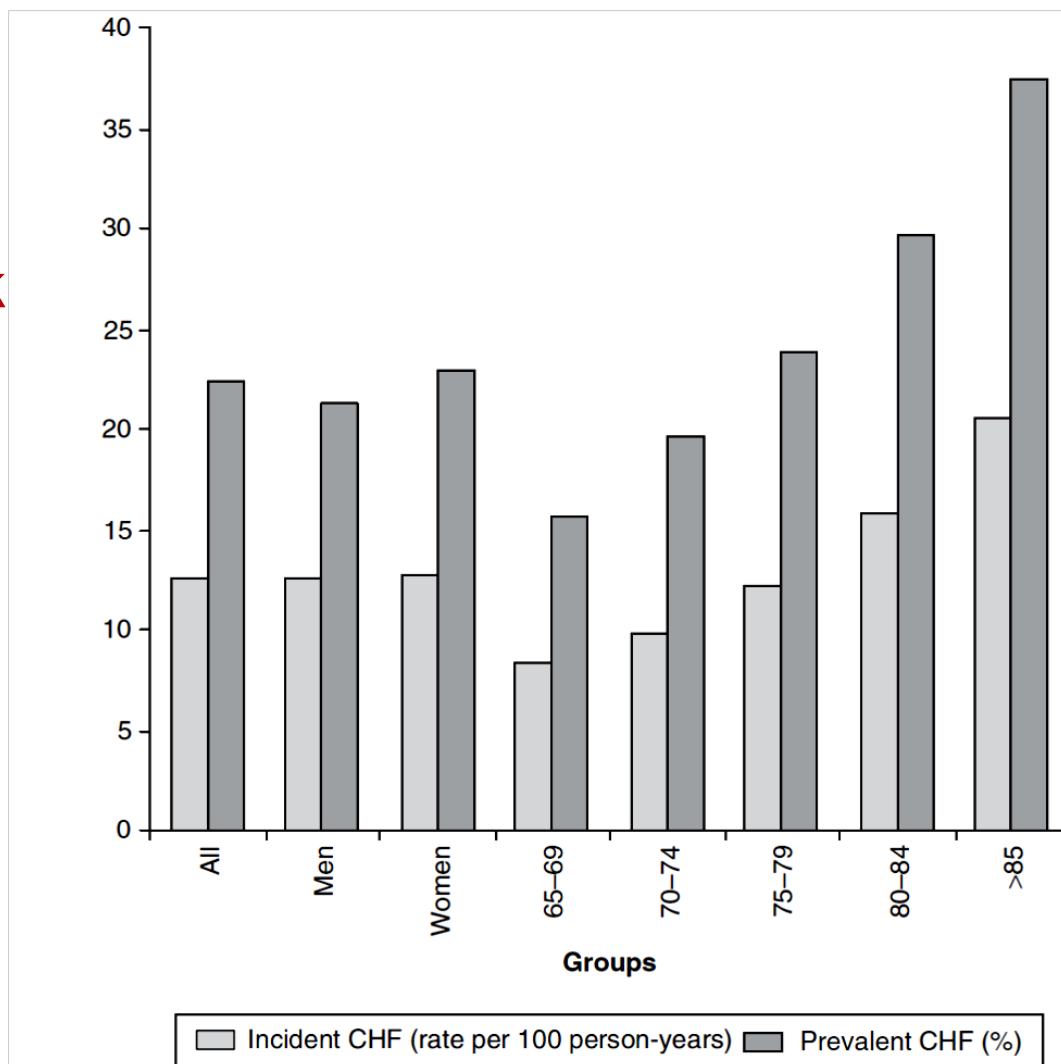
Zvýšená prevalence srdečního selhání u nemocných s DM



Incidence srdečního selhání u diabetiků

Medicare databáze 1994-1999

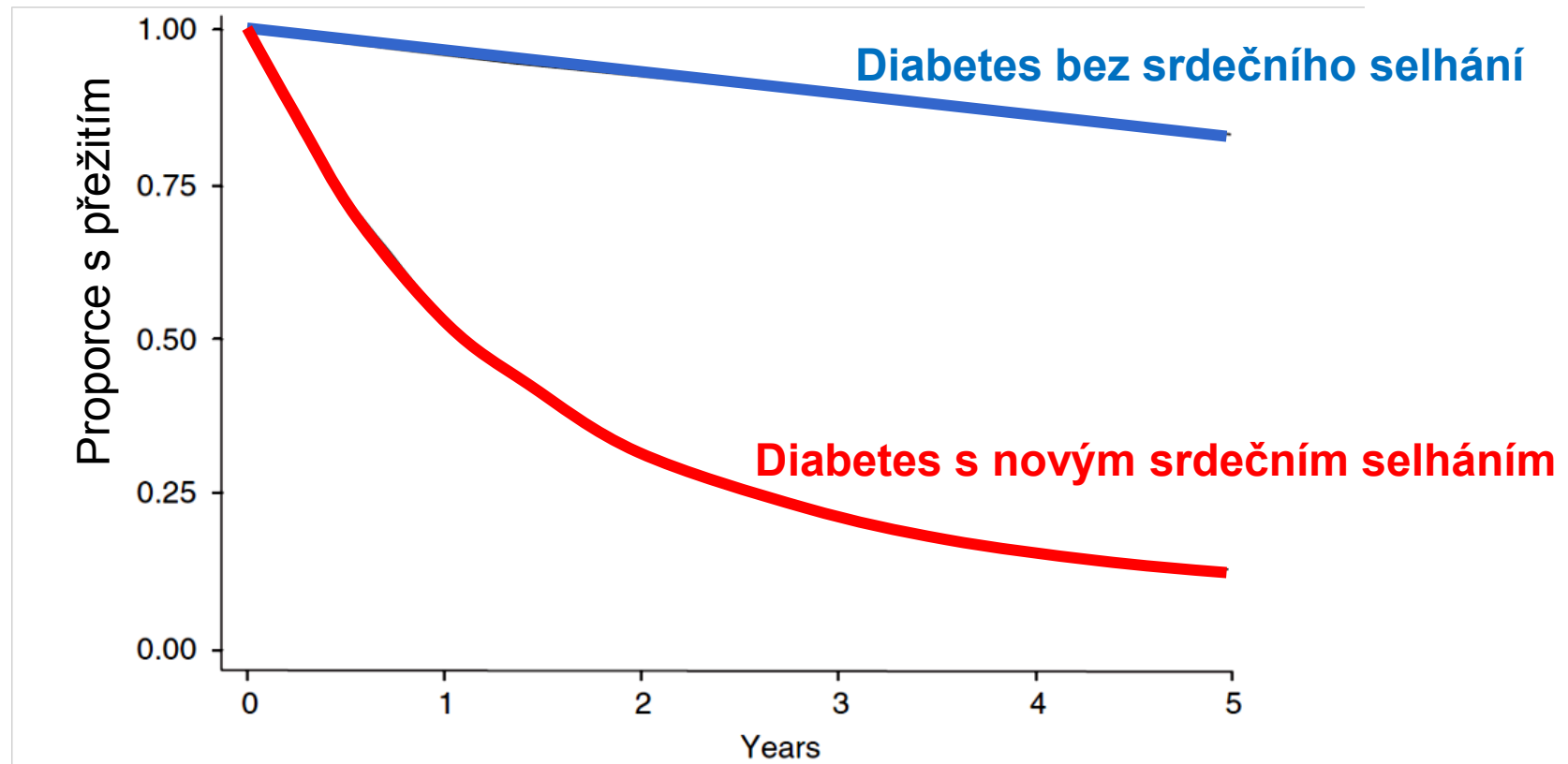
- 151 738 jedinců s diabetem **nad 65 let**
- Incidence **12,6 % / rok**
- Prediktory:
 - ICHS
 - metabolické komplikace DM
 - Nefropatie
 - ICHDK
- Mortalita
 - 32,7% vs. 3,7% / rok



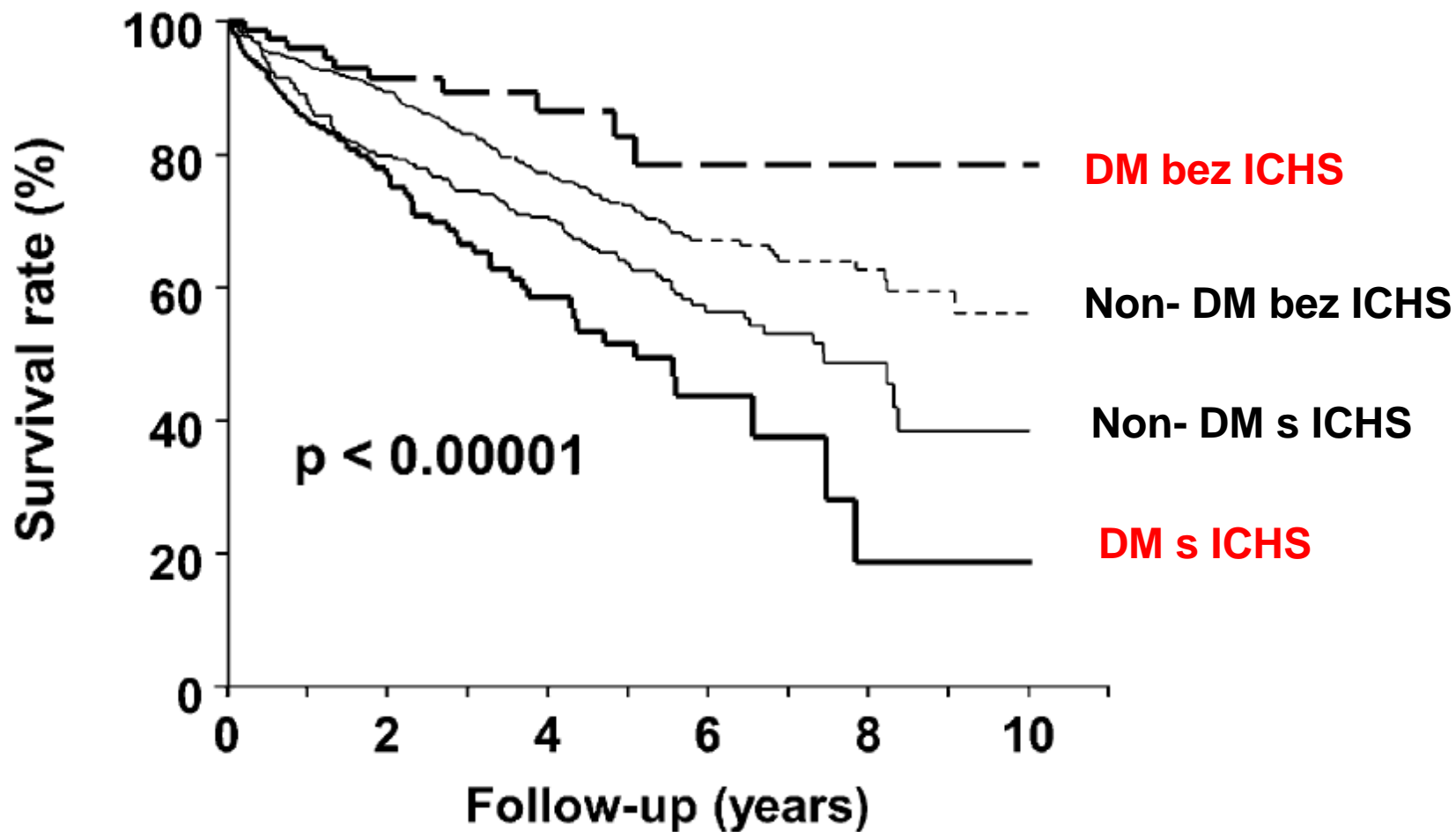
Srdeční selhání u diabetiků - prognóza

Medicare databáze 1994-1999

- 151 738 jedinců s diabetem **nad 65 let**
- Incidence **12,6 % / rok**
- Mortalita 32,7% vs. 3,7% / rok



Dopad DM na přežití nemocných se srdečním selháním v závislosti na etiologii

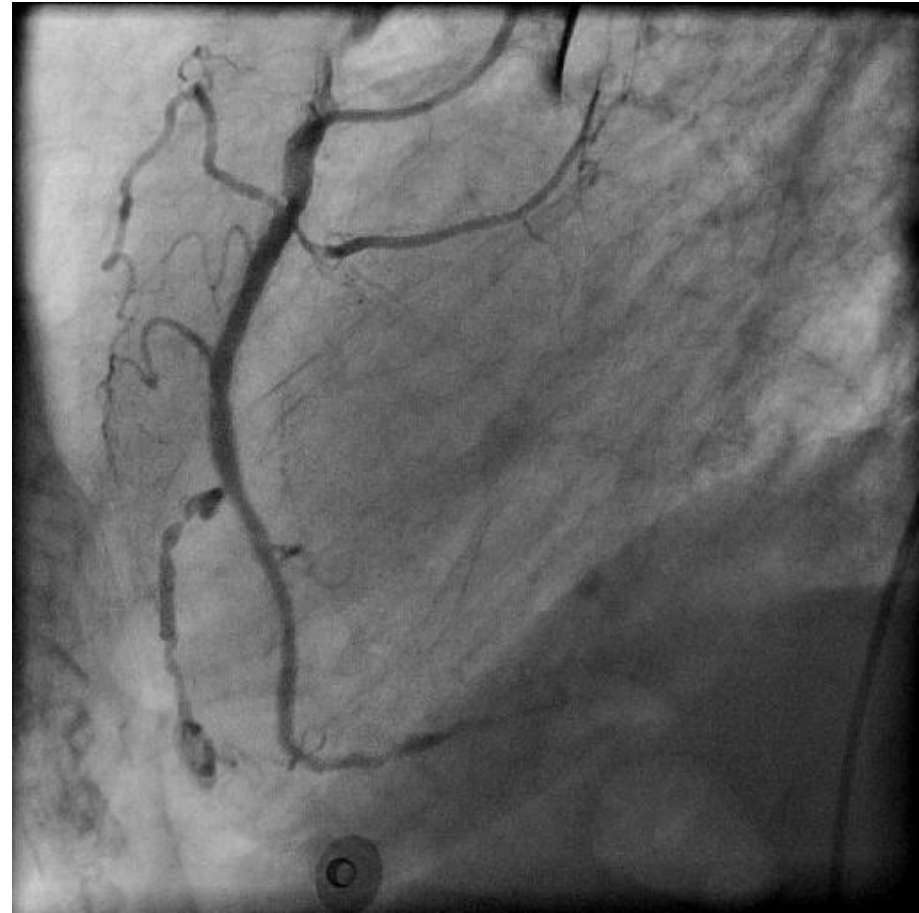
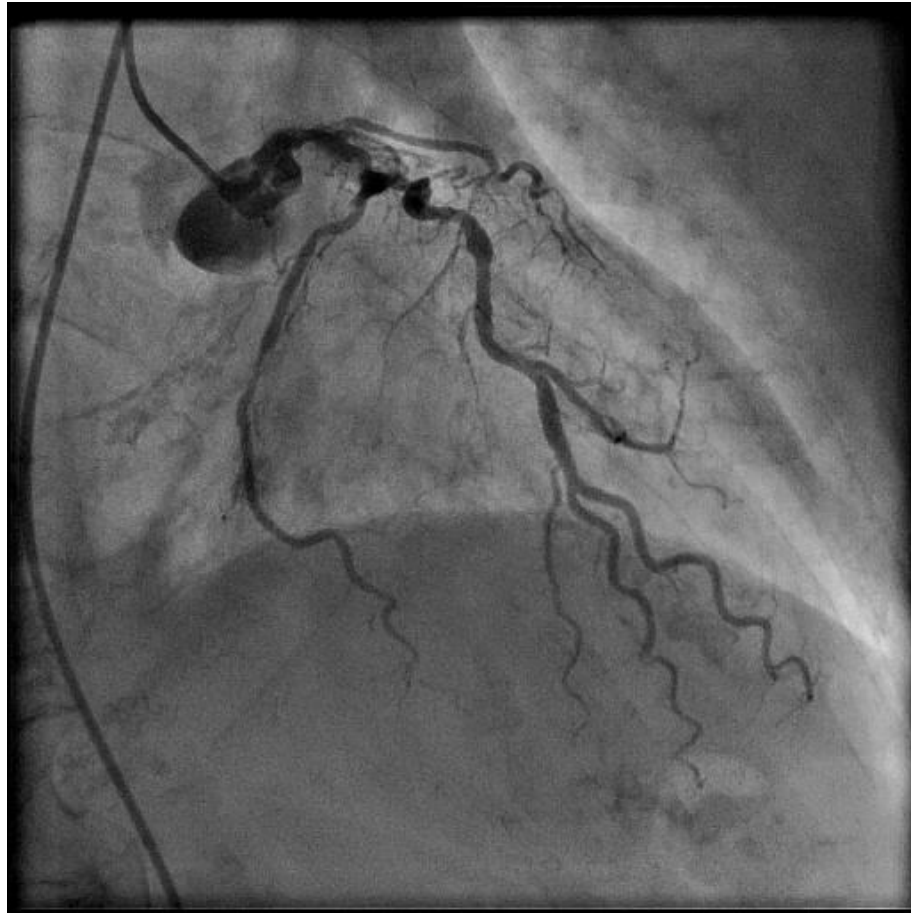


Kontroverze kolem diabetické kardiomyopatie

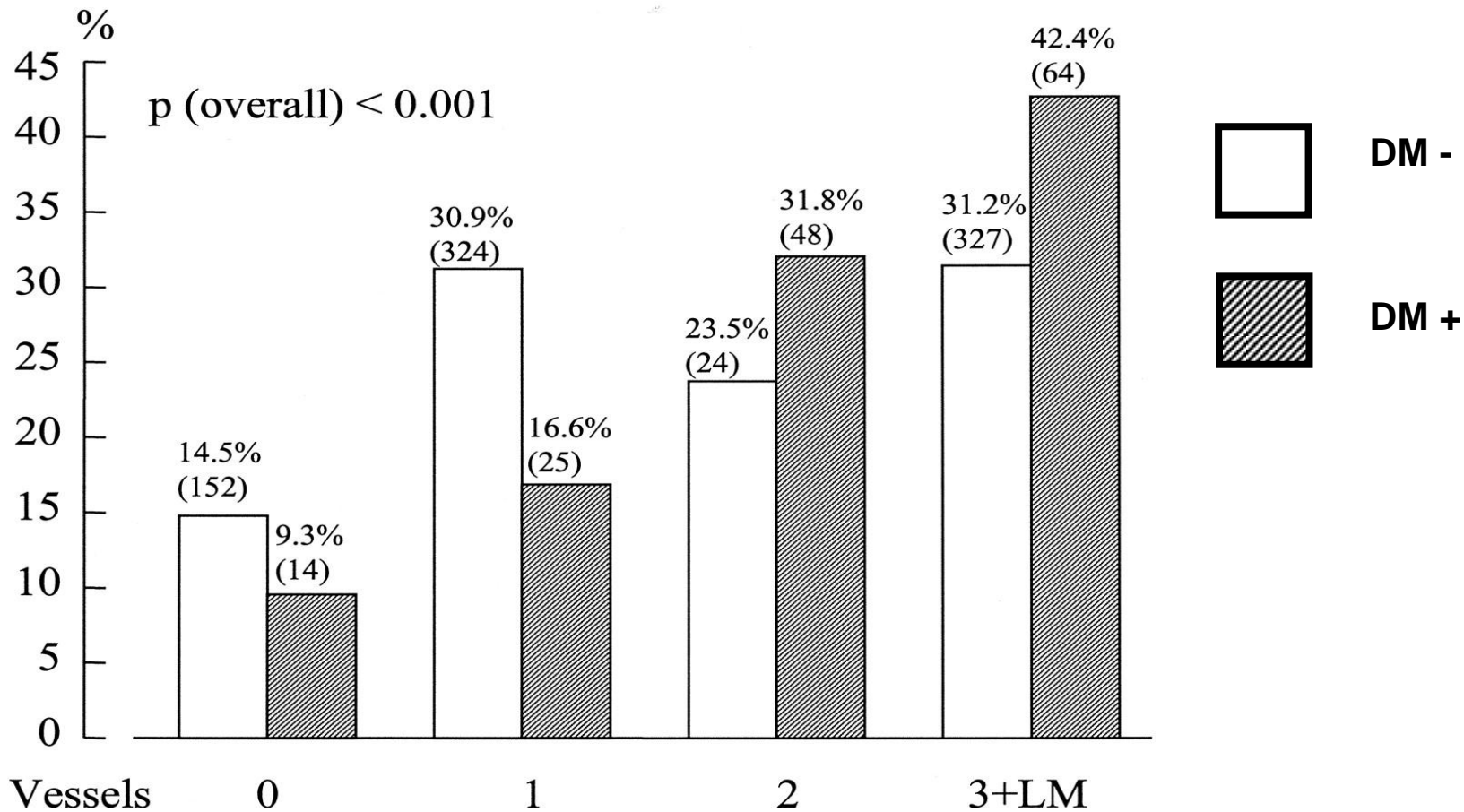
- Srdeční selhání u diabetu (DM)
 - v důsledku koronární makroangiopatie – ICHS
 - v důsledku koronární mikroangiopatie
 - navozené hypertenzí a renálním poškozením u DM
 - v důsledku metabolického poškození myokardu
 - v důsledku DM neuropatie / autonomní dysfunkce
 - provokované poruchami srdečního rytmu při DM
 - v důsledku antidiabetické léčby

DIABETES A ICHS

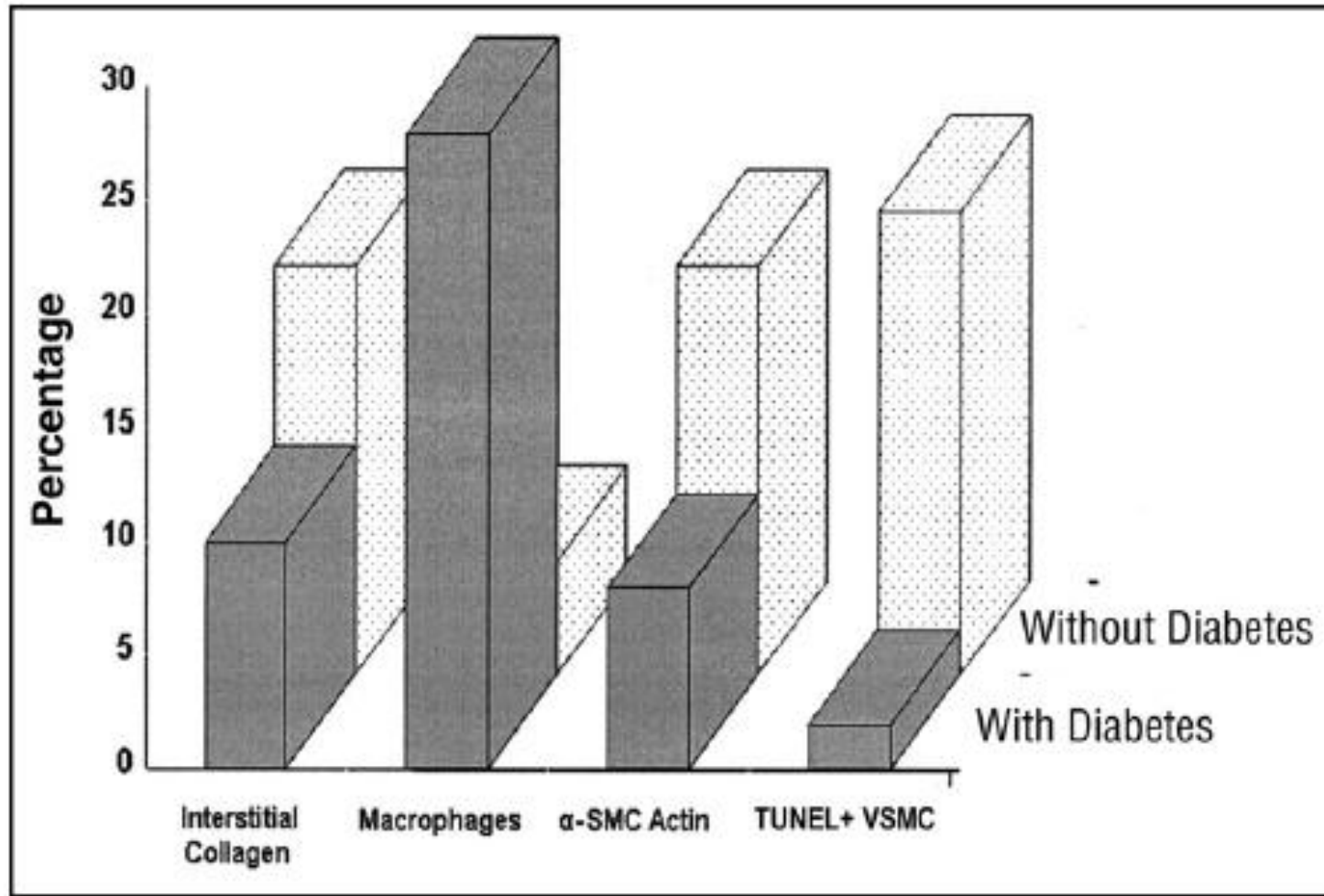
Typický nálezu u nemocného s DM



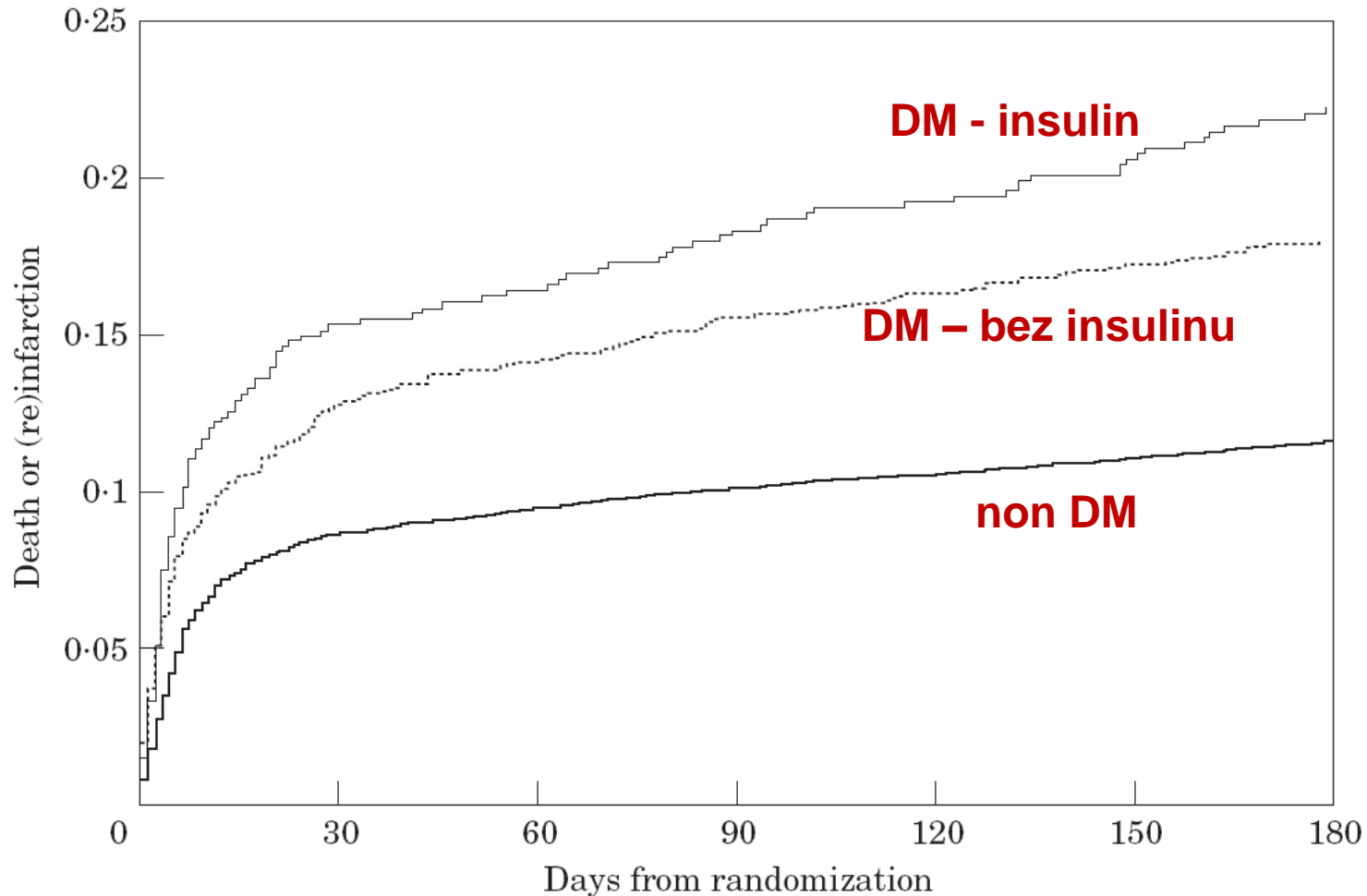
Počet koronárních tepen s významným postižením u nemocných bez DM a s DM



Aterosklerotické léze u nemocných s DM mají charakter nestabilních plátů

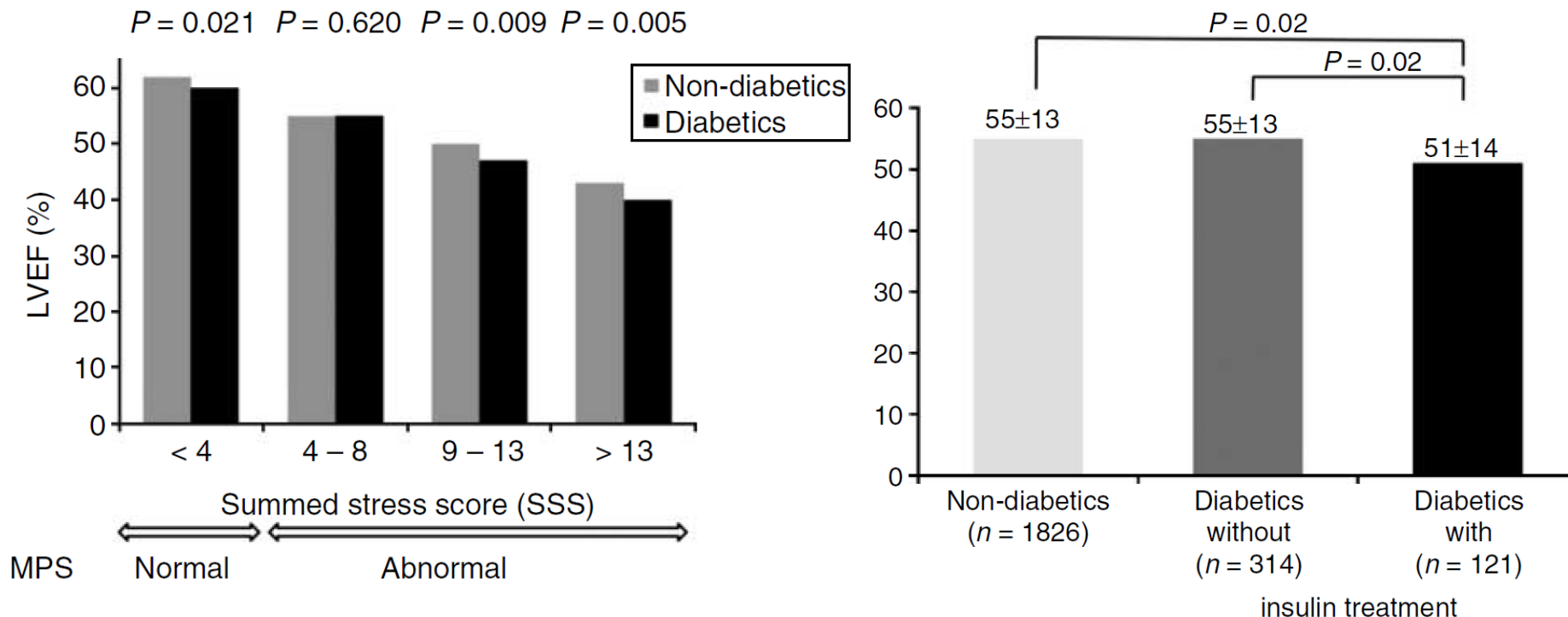


Prognóza 12 142 nemocných s akutním koronárním syndromem v GUSTO-IIb study.



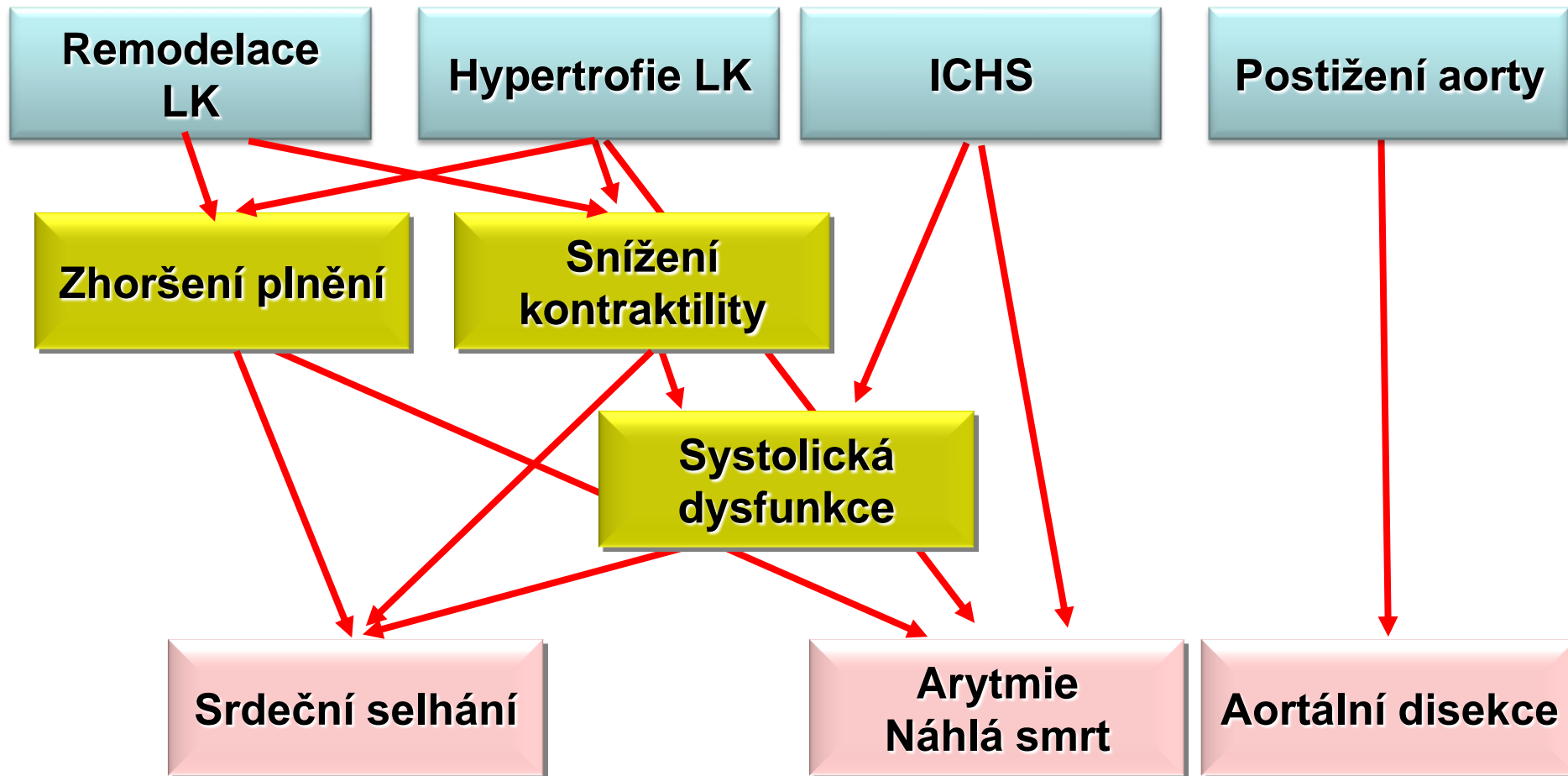
Diabetes snižuje EF bez ohledu na přítomnost ICHS

- 2 400 nemocných s vyšetřením SPECT (64±10 let)
- 24% s DM
- DM nezávislým prediktorem ↓ EF (OR 1,6; 1,2-2,0, p<0,001)
- Pokles EF i po adjustaci rozsahem ischémie

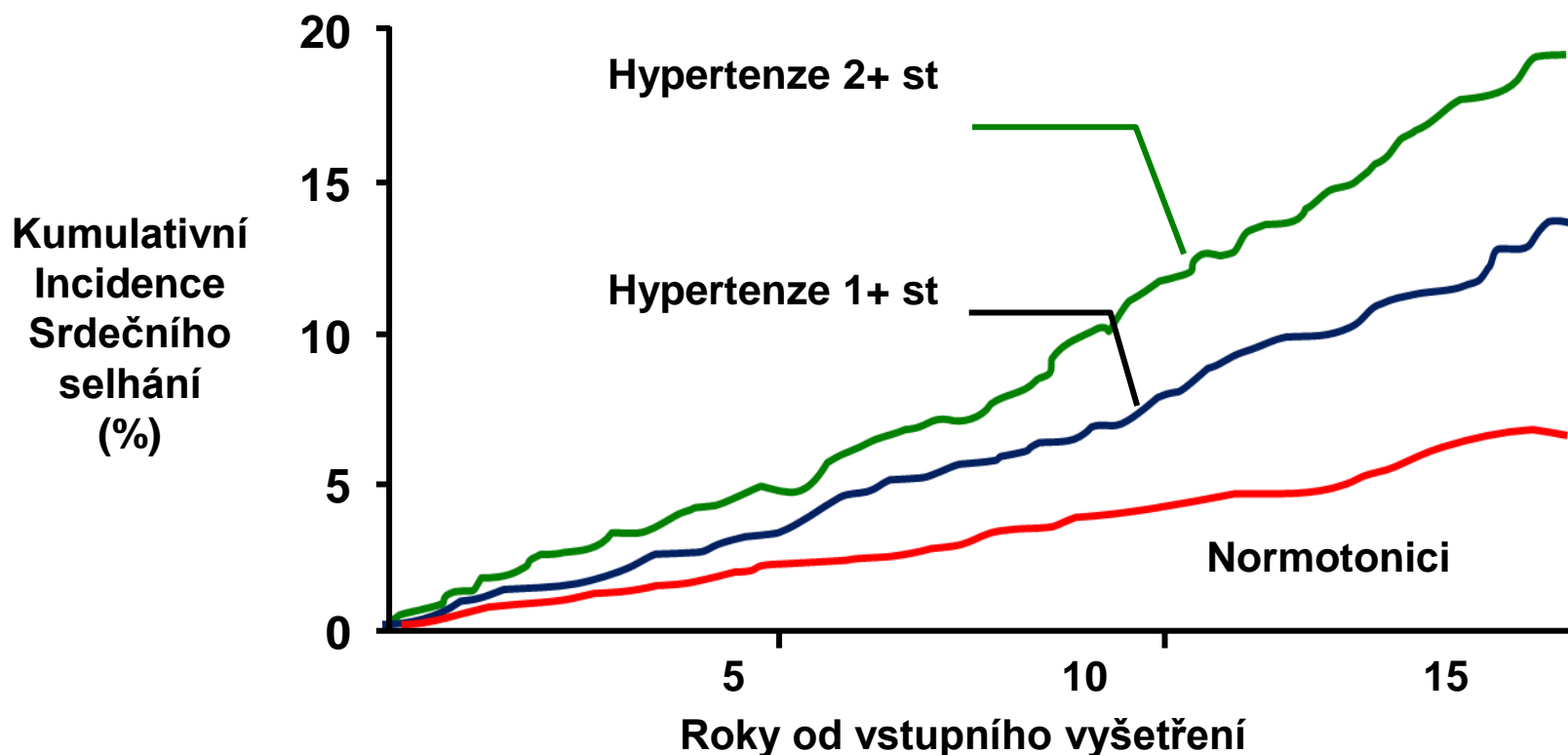


DIABETES, HYPERTENZE A SRDEČNÍ SELHÁNÍ

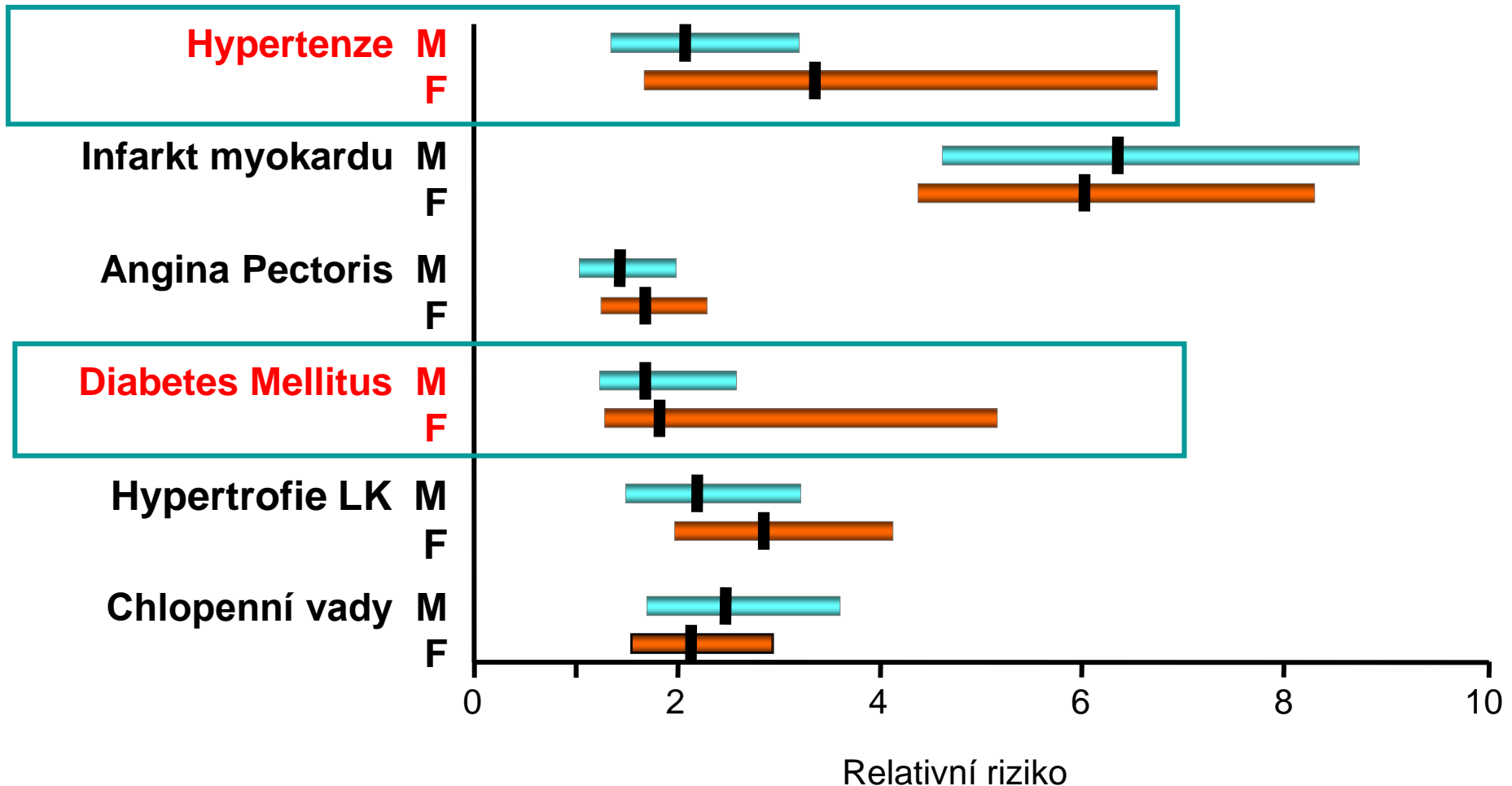
Hypertenze



Kumulativní incidence srdečního selhání: Normotonici vs hypertonici st. 1 a 2



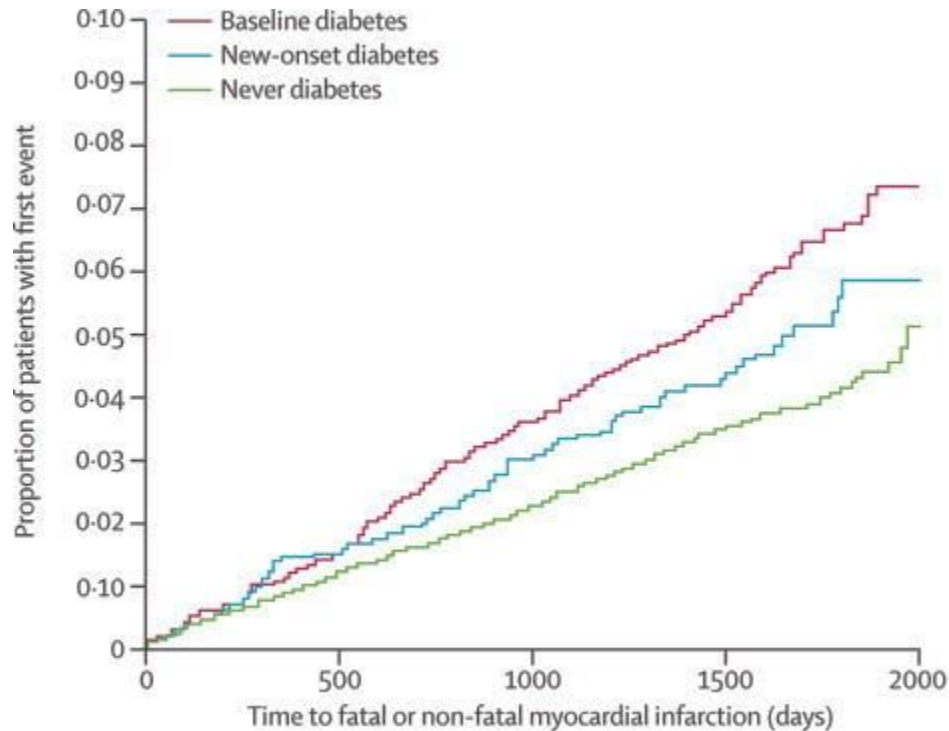
Riziko srdečního selhání: Framingham Study



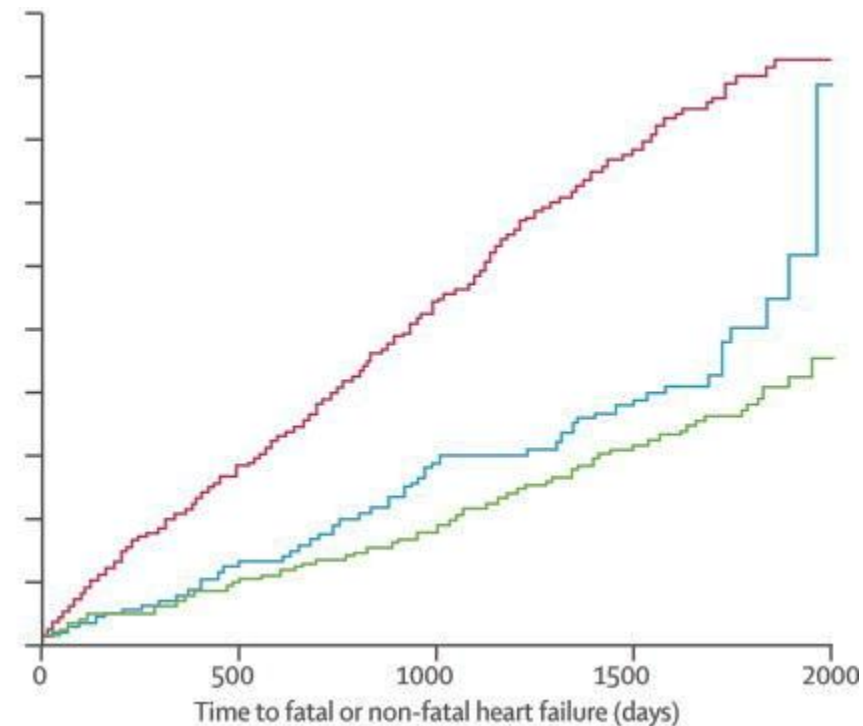
Riziko IM vs. riziko srdečního selhání ve studii VALUE podle přítomnosti DM

(skupiny léčené valsartanem a amlodipinem hodnocené společně)

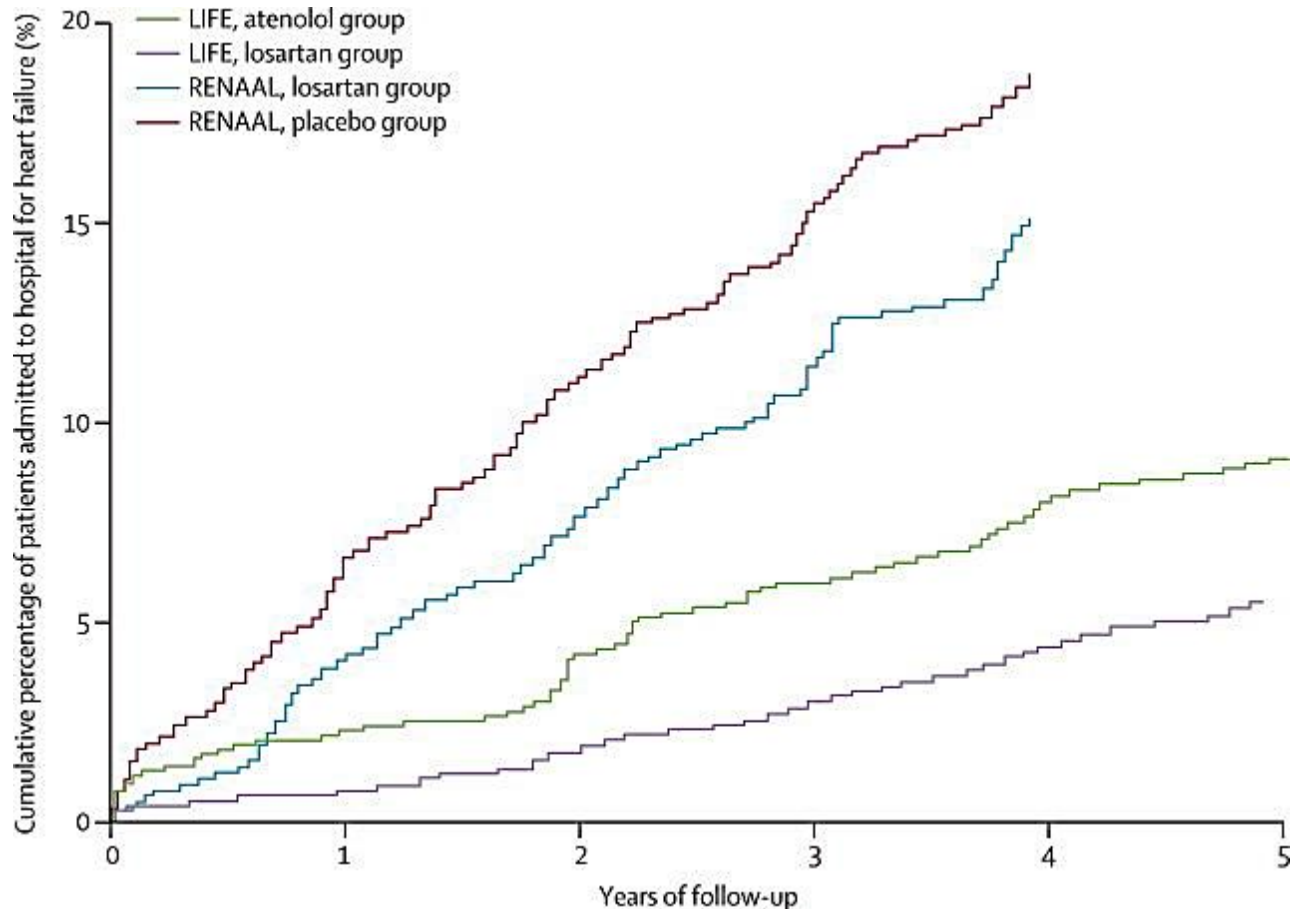
Akutní infarkt myokardu



Srdeční selhání



Incidence srdečního selhání u nemocných s DM ve studiích LIFE a RENAAL



LIFE (losartan:atenolol; hazard ratio 0.57, 95% CI 0.36–0.91, p=0.019)

RENAAL (losartan:placebo, hazard ratio 0.74, 95% CI 0.55–0.98, p=0.037).

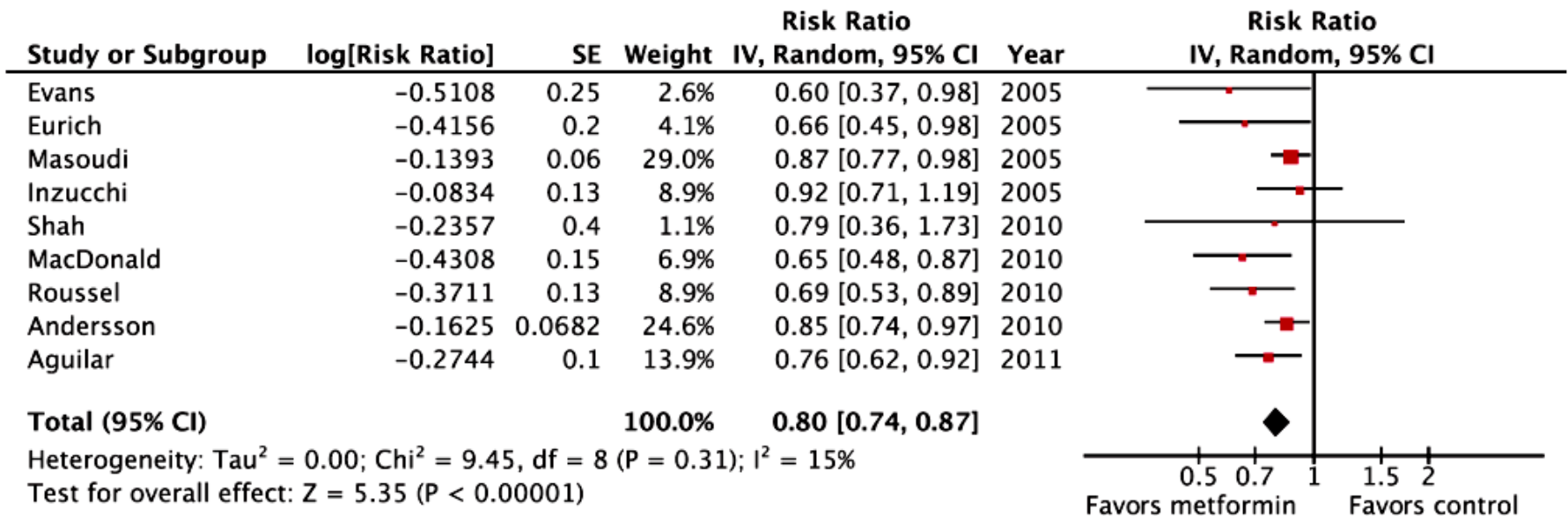
Brenner BM, et al. N Engl J Med. 2001;345:861-869.

McMurray JJV et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2: 843–51

ANTIDIABETICKÁ LÉČBA

Metformin u DM nemocných se srdečním selháním

- 34 000 nemocných
- Metformin spojen ve srovnání s komparátory (většinou SU) s lepším přežíváním
- **U nemocných s ↓ EF bezpečný**
- **Nebylo zvýšené riziko laktátové acidózy**

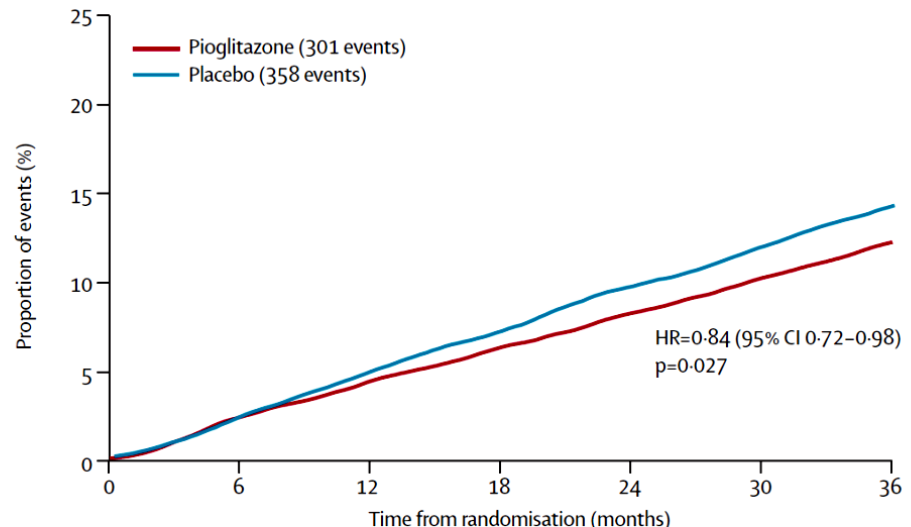


Adjustované riziko mortality – 0,80 !!

Pioglitazon – studie PROactive

Primární cílový ukazatel

- Úmrtí z jakékoli příčiny
- Nefatální IM
- Nefatální CMP

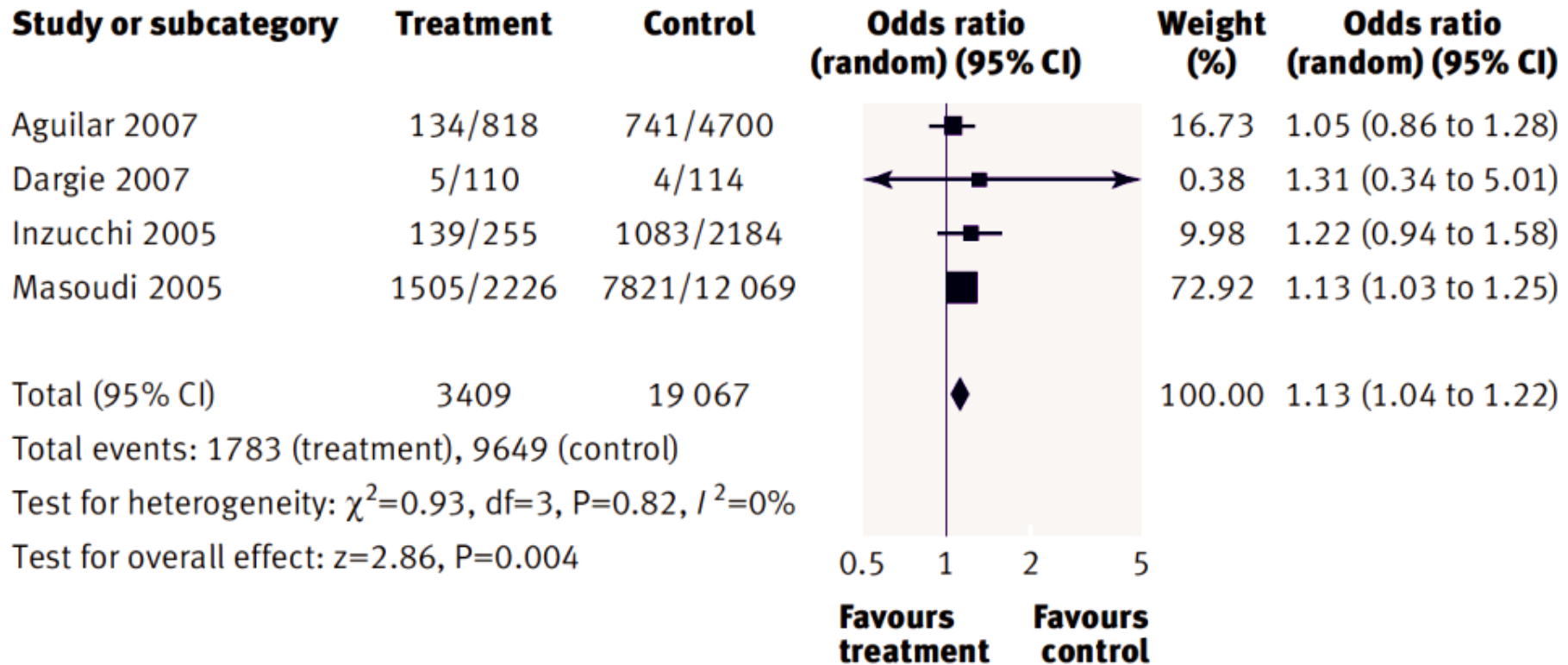


Numbers at risk

	0	6	12	18	24	30	36
Pioglitazone	2536	2487	2435	2381	2336	396	
Placebo	2566	2504	2442	2371	2315	390	

	Pioglitazone (n=2605)		Placebo (n=2633)		p
	Number of events	Number of patients	Number of events	Number of patients	
Any report of heart failure*	417	281 (11%)	302	198 (8%)	<0.0001
Heart failure not needing hospital admission*	160	132 (5%)	117	90 (3%)	0.003
Heart failure needing hospital admission*	209	149 (6%)	153	108 (4%)	0.007
Fatal heart failure†	25	25 (1%)	22	22 (1%)	0.634

Zvýšené riziko srdečního selhání při terapii glitazony



EXAMINE a SAVOR-TIMI: Hospitalizace pro srdeční selhání

Alogliptin - EXAMINE^{1,2}

Alogliptin n=2 701	Placebo n=2 679	HR (95% CI)
3,9%	3,3%	1,19 (0,89–1,58)

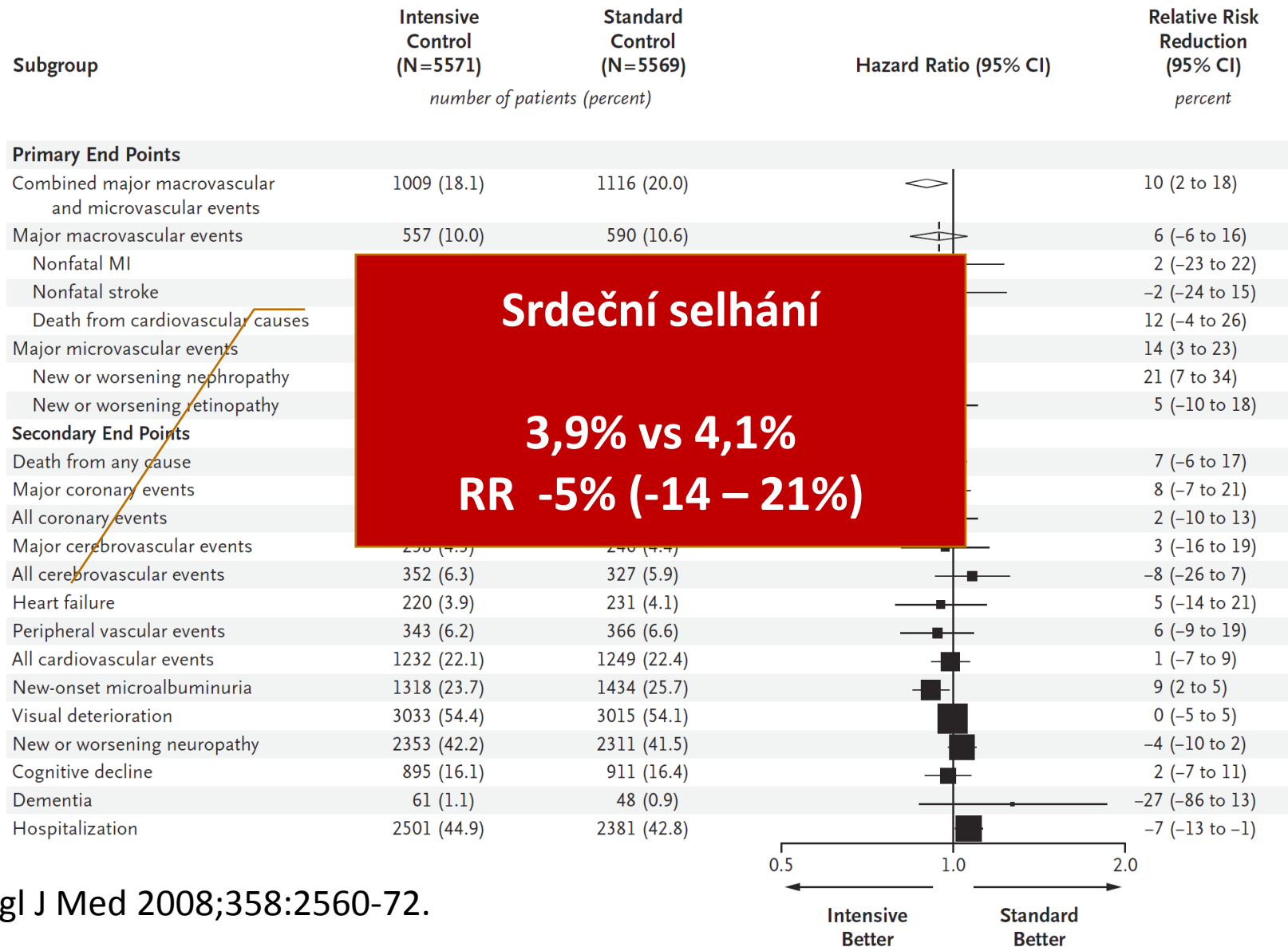
Saxagliptin - SAVOR-TIMI³

Saxagliptin n=8 280	Placebo n=8 212	HR (95% CI)
3,5%	2,8%	1,27 (1,07–1,51)

EXAMINE = Examination of Cardiovascular Outcomes: Alogliptin vs Standard of Care in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome; SAVOR-TIMI = Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients With Diabetes Mellitus Trial-Thrombolysis in Myocardial Infarction; HR = hazard ratio; CI = confidence interval;

1. White WB et al. *N Engl J Med* 2013;369:1327–1335. 2. Sanon VP et al. *Clin Diabetes*. 2014;32:121–126. 3. Scirica BM et al. *N Engl J Med* 2013;369:1317–1326.

ADVANCE – intenzivní (gliclazide) vs. standardní léčba



ACCORD trial – intenzivní vs. standardní léčba DM2T

Outcome	Intensive Therapy no. of patients	Hazard Ratio (95% CI)	P Value			
Primary outcome	352 (6.9)	0.78–1.04	0.16			
Secondary outcome						
Death						
Any cause	257 (5.0)	1.01–1.46	0.04			
Cardiovascular causes	135 (2.6)	1.04–1.76	0.02			
Nonfatal myocardial infarction	186 (3.6)	1.11	235 (4.6)	1.45	0.76 (0.62–0.92)	0.004
Nonfatal stroke	67 (1.3)			0.75–1.50	0.74	
Fatal or nonfatal congestive heart failure	152 (3.0)			0.93–1.49	0.17	
Causes of death						
Any	257 (5.0)					
Unexpected or presumed cardiovascular disease†	86 (1.7)					
Fatal myocardial infarction†	19 (0.4)		13 (0.3)			
Fatal congestive heart failure†	23 (0.4)		16 (0.3)			

Srdeční selhání
3,0% vs 2,4%
HR 1,18% (0,93 – 1,49%)

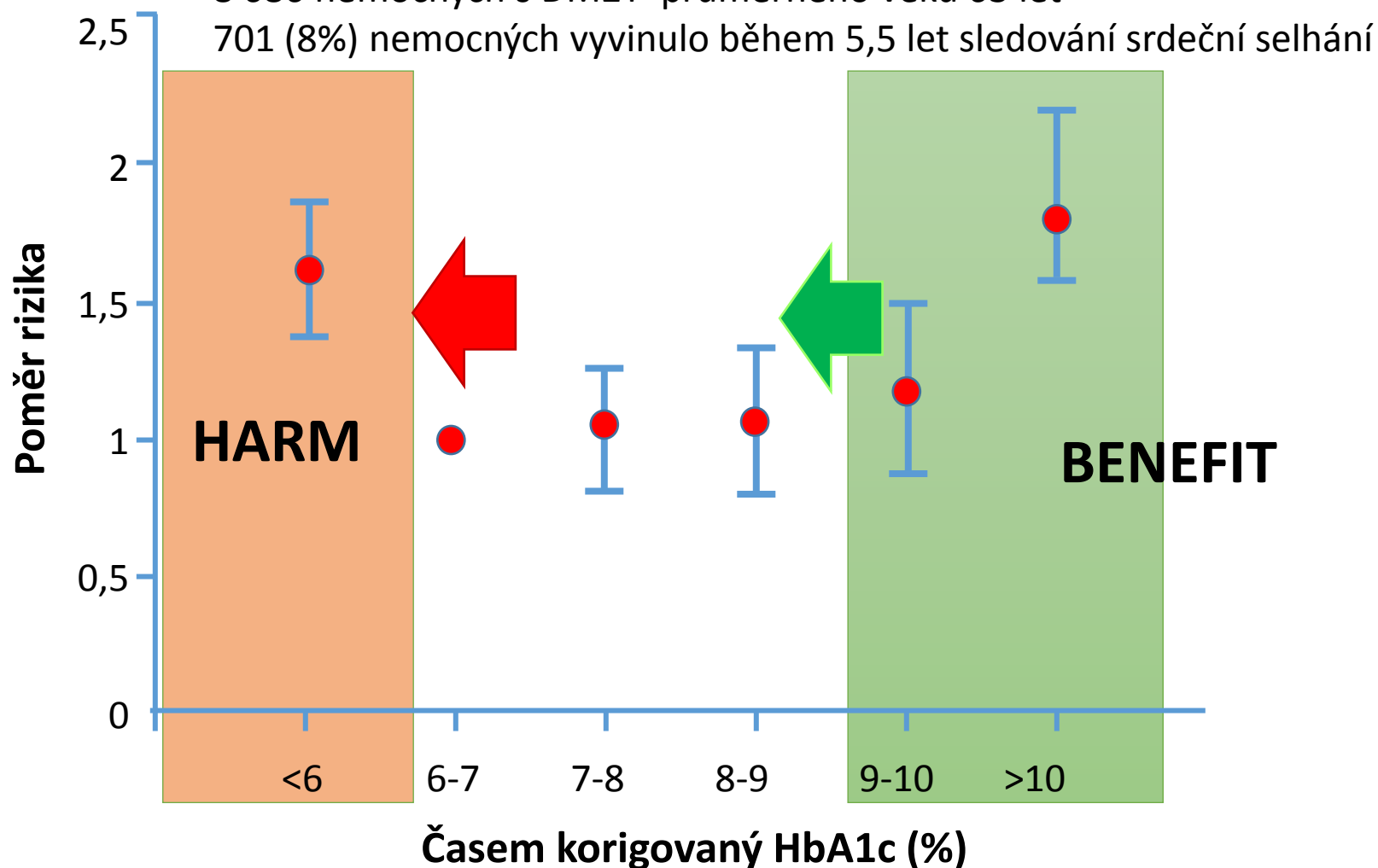
Úmrtí na srdeční selhání
0,4% vs 0,3%

Vysoký i nízký HbA1c predikují riziko srdečního selhání – Databáze Go-DARTS

Diabetes Audit and Research in Tayside Study

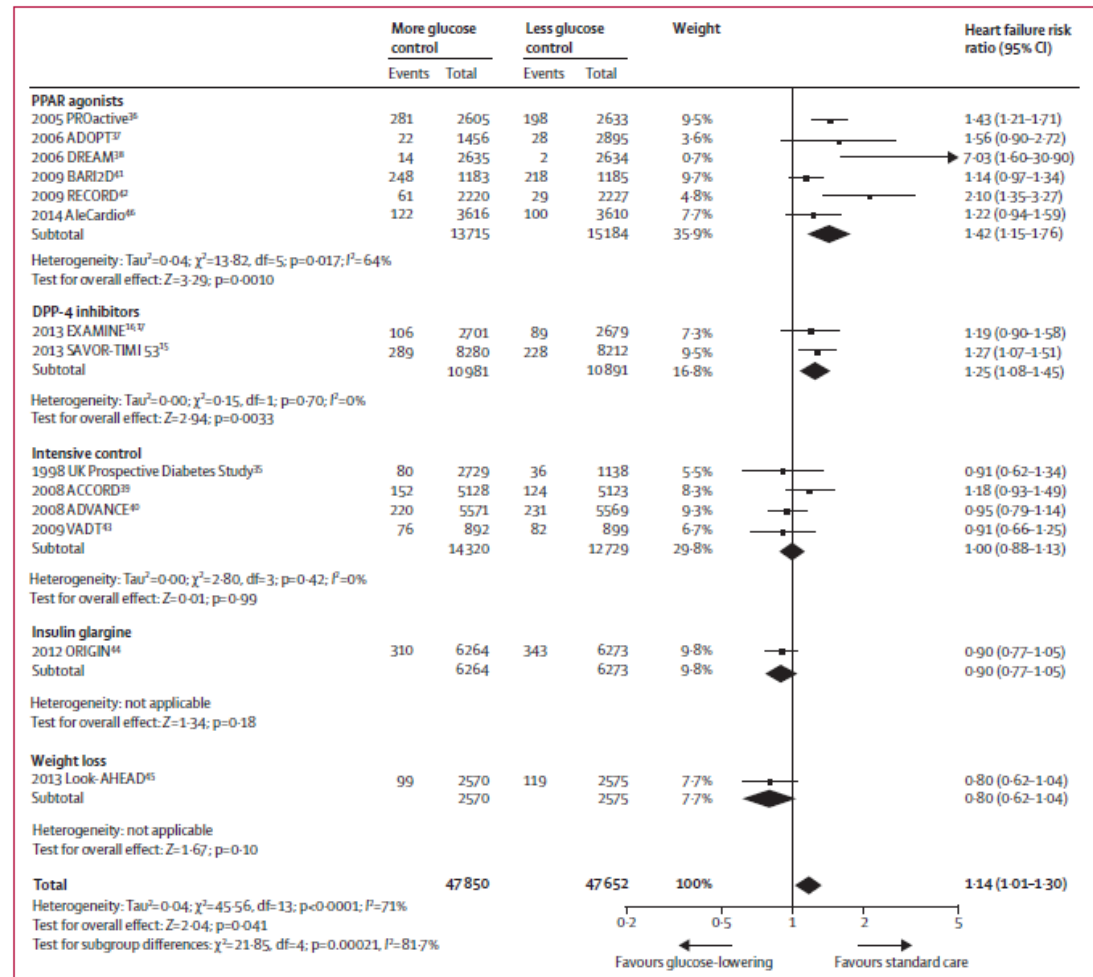
8 686 nemocných s DM2T průměrného věku 63 let

701 (8%) nemocných vyvinulo během 5,5 let sledování srdeční selhání



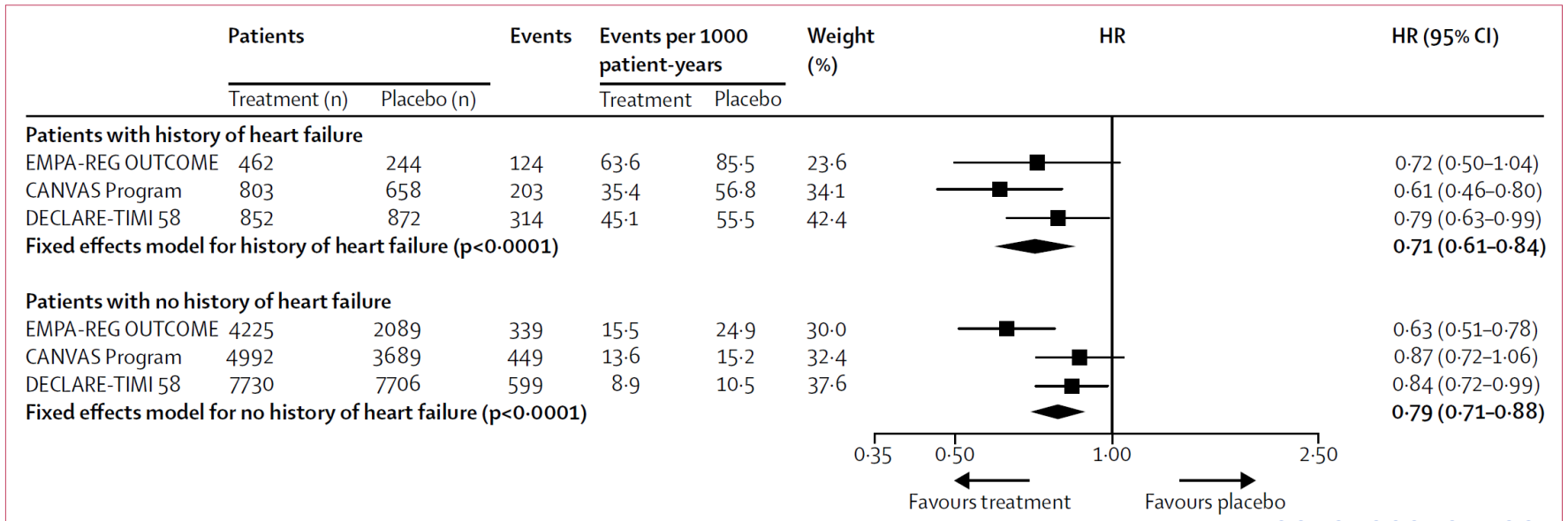
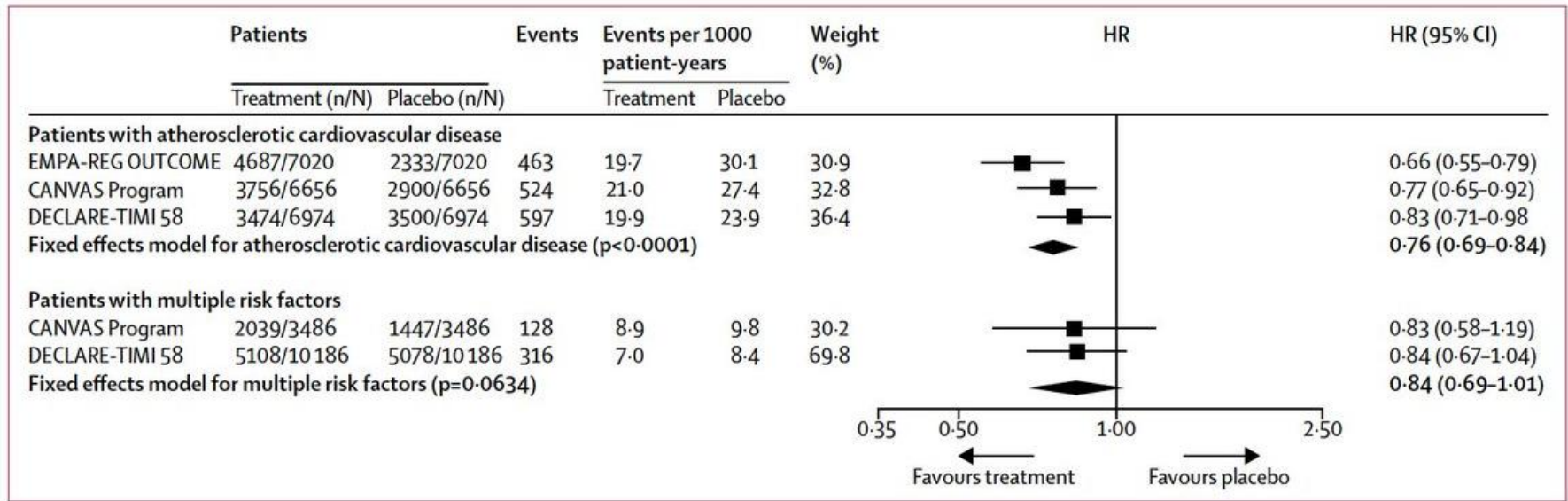
Zvýšené riziko srdečního selhání s antidiabetiky - metaanalýza

- Riziko zvýšené
 - Glitazony
 - DPP-4
- Riziko neutrální
 - Intenzivní režimy
- Riziko s trendem k poklesu
 - Inzulín glargine
 - Redukce váhy



SGLT2 inhibitory – změna perspektivy

- metaanalýza studií EMPA-REG OUTCOME, CANVAS a DECLARE

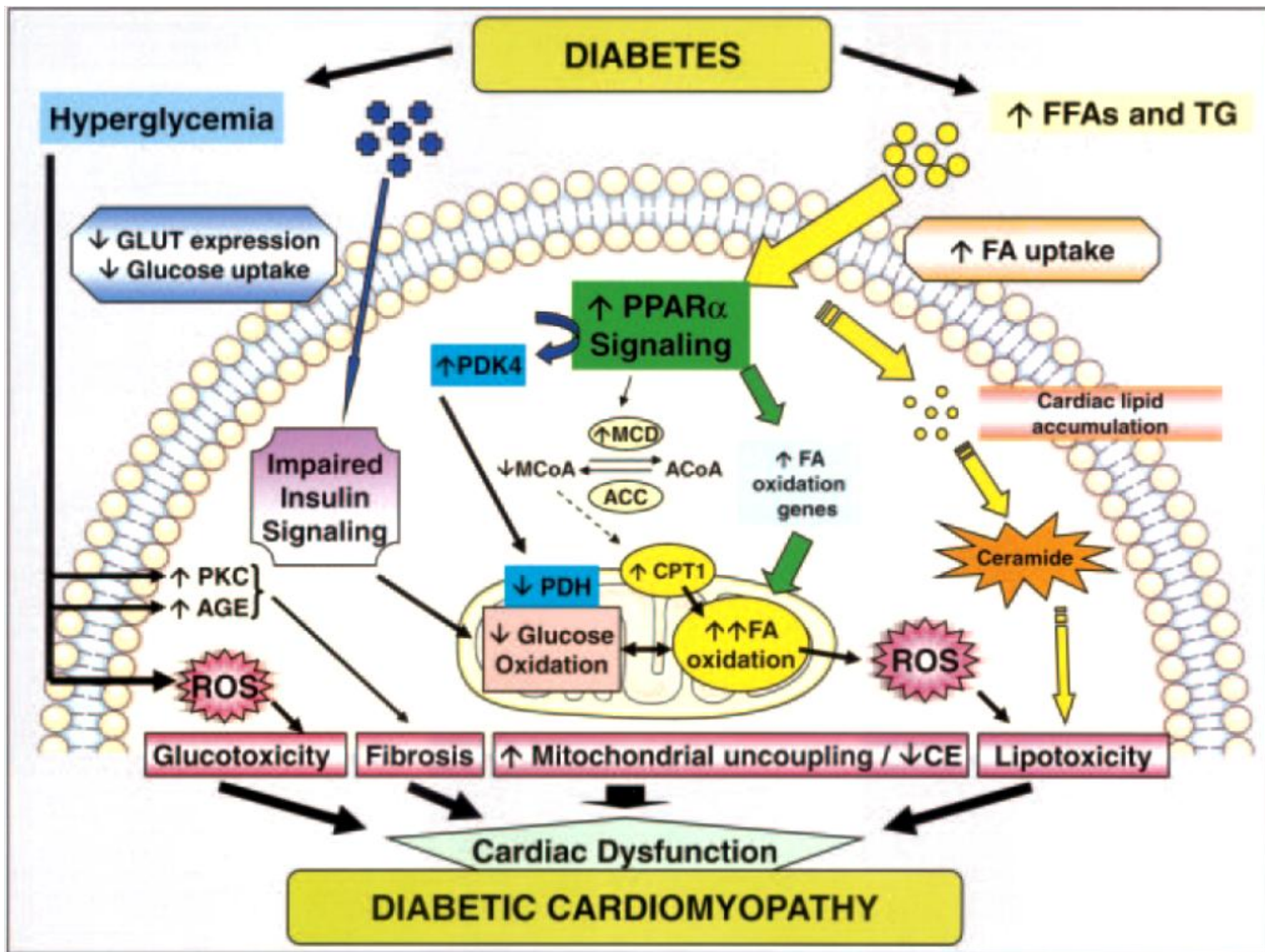


DIABETICKÁ KARDIOMYOPATIE

Definice kardiomyopatie

- „A myocardial disorder in which the heart muscle is structurally and functionally abnormal, in the absence of coronary artery disease, hypertension, valvular disease and congenital heart disease sufficient to cause the observed myocardial abnormality.“
- „Myokardiální porucha u níž je srdce strukturálně a funkčně abnormální, v nepřítomnosti koronární choroby, hypertenze, chlopenní vady a vrozené srdeční vady, které by byly dostatečně závažné, aby takové poškození způsobily.“

Mechanismy diabeticé kardiomyopatie



Role NEFA

(neesterifikované mastné kyseliny)

- Navození celulární inzulínové rezistence
 - Aktivace atypické protein-kinázy C (PKC) θ
 - Aktivuje I κ B kinázu
 - Fosforyluje IRS1 (inzulin- receptor substrát)
 - Poškozuje signalizaci inzulínu
 - Vazba na PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor)
 - Snížení aktivace Akt1

Role NEFA

(neesterifikované mastné kyseliny)

- Navození apoptózy - lipotoxicita
 - Přebytek NEFA nepodstupuje β oxidaci
 - Vznik sfingosin-ceramidu
 - Inhibice reparace DNA (inhibice funkce PARP)
 - Facilitováno $\text{TNF}\alpha$
- Přímá alterace kontraktility
 - Zvýšení toku NEFA do kardiomyocytů
 - Acyl Co-A \rightarrow Otevření K_{ATP} kanálu
 - Zkrácení AP a omezení toku Ca do buněk

Hyperglykémie

- Zvýšení toku NEFA do buněk
 - Aktivací PPAR α
- Zvýšení oxidace glukózy a tvorby superoxidů v mitochondriích
 - Poškození DNA -> Aktivace reparativní poly-(ADP ribosomové) polymerázy (PARP)
 - PARP snižuje glykolýzu (inhibicí GAPDH)
 - Zvýšení tvorby AGEs
 - Aktivace protein-kinázy C
 - Alterace exprese a funkce ryanodinového receptoru (RyR) a sarco(endo)plasmatické retikulární Ca-ATPázy (SERCA2)
- Aktivace systému renin-angiotenzin

Role hyperinzulinémie

- Trofické vlivy na myokard – navození hypertrofie
- Akutně
 - insulin stimuluje růst stejnou cestou jako uptake glukózy (PI3K α /Akt-1 cesta)
 - Aktivace mTOR (mammalian target of rapamycin)
- Nepřímo aktivací sympatiku
 - Aktivuje Akt1
- Mechanismy nezávislími na Akt-1
 - ERK/MAP kináza (extracelulárně regulovaná / mitogen-aktivovaná)

Další komplexní mechanismy

- Snížení IGF-1 (anti-apoptotický a reparativní f.)
- Zvýšení $\text{TNF}\alpha$
- Alterace metabolismu mědi (extracelulární depozice)
- Lokální aktivace RAAS
 - Depozice kolagenu I a III (perivaskulárně)
 - Glykace glykogenu (Amadoriho produkty)
 - Vznik AGEs – cross-links kolagenu
- Autonomní dysfunkce (CAN – cardiac autonomic neuropathy)

Hlavní mechanismy a důsledky

Zvýšený uptake a
utilizace FFA

Hyperglykémie

Hyperinzulinémie

Porucha utilizace
substrátů

ROS
AGEs

mTOR
MAP/ERK kináza

Lipotoxicita

Glukotoxicita

Trofické a
pro-apoptické
signály

Mitochondriální
dysfunkce

Porucha Ca
homeostázy

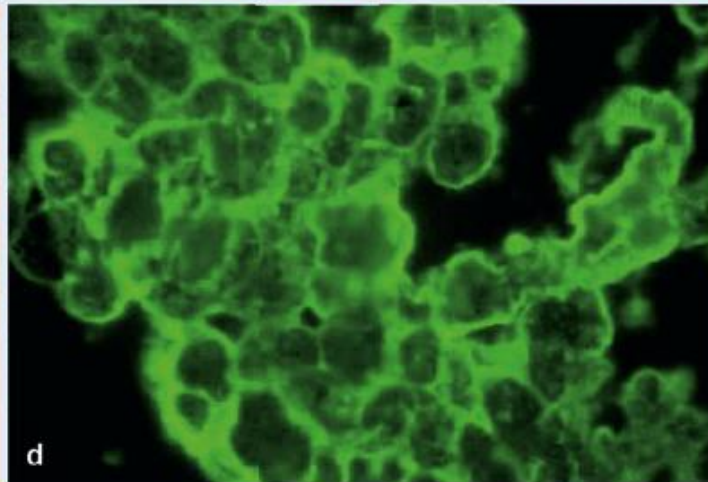
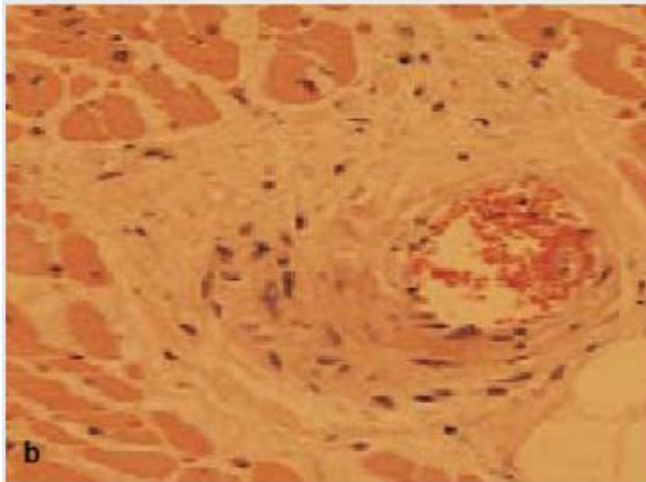
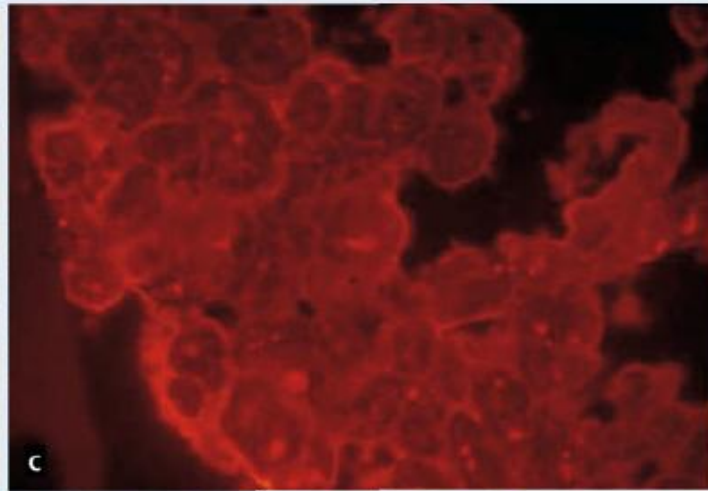
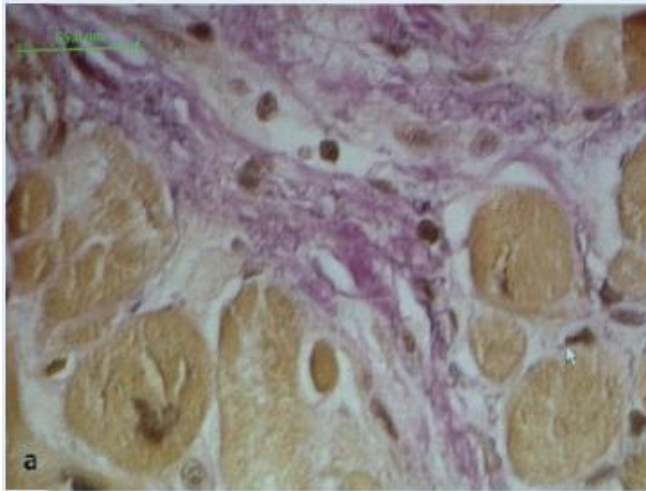
Hypertrofie
Fibróza

Porucha relaxace / kontrakce

Komplexní histologické změny

Fibróza

Vázané IgG – autoimunitní reakce?



**Proliferativní změny
malých tepen**

**Autoporotiláty
proti sarkolemě, endoteliím
a kolagenu**

Závěry

- Diabetes představuje významné riziko pro rozvoj srdečního selhání
- Prognóza diabetiků se selháním je neblahá
- Mechanismus selhání je u diabetiků multifaktoriální
- Vedle klasických příčin (IČHS, hypertenze) je jednou z příčin i diabetická kardiomyopatie
- Některá antidiabetika (glitazony, DPP4 inhibitory??) mohou být spojena se zvýšením rizika selhání
- Léčba inhibitory systému renin-angiotenzin významně snižuje riziko rozvoje srdečního selhání



Thanks for your attention !

Acknowledgments:

Histology and pathology: M. Elleder, I. Vítková

Cardiology Dept. Prague: T. Paleček, G. Dostálová, L. Goláň, T. Kovárník