

# INSUFICIENȚA CARDIACĂ LA PACIENTUL CU DIABET ZAHARAT ȘI HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

*Heart failure in the patient with diabetes and arterial hypertension*

Conf. Dr. Cristian GUJA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institutul Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice „Prof. N.C. Paulescu”, București, România

<sup>2</sup> UMF „Carol Davila”, București, România

Se știe de multă vreme că pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (DZ2) au un risc crescut pentru apariția insuficienței cardiace (IC), mai ales în cazul asocierii și a hipertensiunii arteriale (HTA). Astfel, date ale studiului Framingham din anul 1974 au arătat că pacienții DZ2 au un risc de 2-5 ori mai mare pentru IC în comparație cu subiecții fără diabet (1). Se sugera deja ca fiind cea mai probabilă cauză prezența așa-numitei „cardiomiopatii diabetice” (2). Studiile actuale continuă să arate un risc de 2-4 ori mai mare de IC la pacienții cu DZ tip 2. Riscul este mai mare atât pentru așa-numita insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută (HFrEF - Heart Failure with Reduced Ejection Fraction), cât și pentru cea cu fracție de ejeție păstrată (HFpEF - Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) (3-5).

Din păcate, de multe ori, IC nu este recunoscută/diagnosticată la timp la pacienții diabetici din cauza absenței simptomelor tipice (dispnee, scăderea toleranței la efort), care sunt greșit atribuite comorbidităților precum obezitatea și afecțiunile pulmonare. Frecvența IC raportată în diferite studii efectuate la pacienți DZ2 variază între 9,5 și 22,3% (6). Acești pacienți au și un prognostic mai prost, ratele de spitalizare și deces fiind mai mari decât la subiecții nediatectici cu IC (7). Astfel o metaanaliză recentă a indicat un risc mai mare cu 28% pentru mortalitatea de orice cauză, cu 34% pentru decesul de cauză CV și cu 41% pentru spitalizare/deces de orice cauză (8). În plus, date recente indică o mortalitate de aproximativ 75% la 5 ani pentru pacienții DZ2 cu IC (9).

Există multiple mecanisme prin care diabetul zaharat/insulinorezistența contribuie la apariția IC. Printre

acestea, menționăm acumularea produșilor finali de glicozilare avansată, depunerea de acizi grași în cardiomiocite (lipotoxicitate), activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, stres oxidativ, creșterea activării sistemului nervos simpatic, disfuncție endotelială etc. În plus, nu trebuie uitat faptul că factori de risc „clasici” pentru IC precum hipertensiunea arterială, boala ischemică cardiacă, boala cronică de rinichi etc. sunt mult mai frecvenți la pacienții cu DZ2.

În paralel cu recunoașterea importanței IC la pacienții cu DZ2, un interes deosebit a fost acordat în ultimul timp efectului diferitelor medicații folosite în tratamentul DZ2 asupra apariției/evoluției IC la acești pacienți. *Insulina*, folosită de aproximativ o sută de ani, era clasic considerată a avea un efect negativ. Cu toate acestea, datele recente din studiul ORIGIN au arătat că tratamentul cu insulină bazală largă este sigură din punct de vedere cardiovascular și nu crește riscul de spitalizare pentru IC (10). *Metforminul* era clasic contraindicat la pacienții cu IC din cauza ipoteticului risc mai mare de apariție a acidozei lactice la pacienții DZ2 cu IC. Cu toate acestea, numeroase studii observaționale și metaanalize au venit să arate că, de fapt, tratamentul cu metformin se însoțește de o scădere a riscului de spitalizare/mortalitate la pacienții DZ2 cu IC (11,12). *Sulfonilureicele* au fost, de asemenea, clasic considerate ca având un efect negativ (mai ales indirect prin creșterea riscului de hipoglicemie). Cu toate acestea, nu s-a putut dovedi deocamdată o legătură directă de tip cauză-efect (13). Dintre medicațiile „clasice”, *tiazolidindionele* sunt asociate cu retenție hi-

drosalină, edeme și creștere ponderală, toate cu efecte negative la pacienții cu IC preexistentă. Astfel, atât în studiul PROACTIVE (cu pioglitazonă) (14), cât și RECORD (cu rosiglitazonă) (15), a fost raportată creșterea numărului de spitalizări pentru IC (atât pioglitazonă, cât și rosiglitazonă) și de deces prin IC (rosiglitazonă). În consecință, aceste medicamente sunt contraindicate la pacienții cu DZ tip 2 și IC în stadiile NYHA III și IV.

Dintre medicațiile „moderne”, primii mai intens studiați în ceea ce privește efectul asupra IC au fost *inhibitorii de dipeptidil peptidază 4 (DPP4i)*. Astfel, în studiul SAVOR-TIMI 53, în ciuda siguranței în ceea ce privește evenimentele CV majore (16), tratamentul cu saxagliptin 5 mg pe zi a determinat o creștere semnificativă cu 27% a spitalizărilor pentru IC comparativ cu placebo, evenimentele fiind mai frecvente la pacienții cu IC preexistentă. În același an (2013), rezultatele studiului EXAMINE au indicat o creștere cu 19% a spitalizărilor pentru IC la pacienții tratați cu alogliptin vs. placebo (HR = 1,19), diferența nefiind totuși semnificativă statistic ( $p = 0,22$ ) (17). După 2 ani, un alt reprezentant al clasei, sitagliptin, a dovedit siguranță absolută din acest punct de vedere.

Astfel, rezultatele studiului TECOS au indicat aceeași rată de spitalizare pentru IC în cazul pacienților tratați cu sitagliptin vs. placebo (HR = 1) (18). Mai recent, datele studiului CARMELINA au dovedit siguranța tratamentului cu linagliptin, rata spitalizărilor pentru IC fiind mai mică cu 10% comparativ cu placebo (diferență nesemnificativă statistic) (19).

În ceea ce privește familia agoniștilor de receptori GLP-1 (*glucagon like peptide 1 receptor agonists GLP-1 RA*), datele studiilor mari cu obiective CV au dovedit efecte cardioprotectoare pentru mai mulți reprezentanți ai clasei. Cu toate acestea, efectul în ceea ce privește spitalizarea pentru IC a fost neutru în toate studiile publicate până în prezent: lixisenatid în studiul ELIXA (20), liraglutid în studiul LEADER (21), semaglutid în studiul SUSTAIN-6 (22), exanatid QW în studiul EXSCAL (23) și dulaglutid în studiul REWIND (24).

În sfârșit, ultimul venit în armamentariumul terapiei DZ2, *inhibitorii cotransportorului 2 renal pentru sodiu-glucoză (sodium glucose co-transporter 2 inhibitors - SGLT2i)* inhibă reabsorbția sodiului și glucozei la nivelul tubului contort proximal, ceea ce induce diureză, natriureză și glicozurie. Medicamentele din această clasă determină scădere ponderală și scădere a valorilor

tensionale, ambele cu potențiale beneficii la pacienții cu IC. În plus, apare o creștere a hematocritului și a masei de eritrocite (Hb), ceea ce conduce la creșterea furnizării de oxigen la nivel cardiac și renal (25). În sfârșit, tratamentul cu SGLT2i determină o creștere moderată a nivelului de corpi cetonici sanguini (inclusiv betahidroxibutirat), considerați a fi un „combustibil” utilizat mult mai eficient de celulele miocardice, mai ales în condiții de ischemie (26). Beneficiile „teoretice” ale clasei prezentate mai sus au fost demonstrate spectaculos în ultimii 5 ani atât în studii clinice randomizate, cât și în studii observaționale („real-life evidence”).

### Studii randomizate controlate cu SGLT2i

Primul „CVOT” cu un SGLT2i care a publicat rezultatele finale a fost studiul EMPA-REG OUTCOME, în septembrie 2015 (27). A fost, în același timp, primul CVOT care a demonstrat protecție CV, cu o reducere semnificativă de 14% a timpului până la atingerea compozitului CV clasic (deces de cauză CV, IMA nonfatal sau AVC nonfatal) la pacienții tratați cu empagliflozin 10 sau 25 mg pe zi pentru o medie de urmărire de 3,1 ani. Dintre obiectivele secundare/exploratorii ale studiului, a fost demonstrată o reducere absolut spectaculoasă cu 35% a spitalizării pentru IC (27), indiferent de prezența sau absența acesteia la includerea în studiu.

Canagliflozin a fost al doilea SGLT2i care a demonstrat beneficii CV certe în programul de studii CANVAS (28). Rezultatele studiului au indicat o scădere semnificativă cu 14% a timpului până la apariția MACE pentru pacienții tratați cu canagliflozin vs. placebo. În ceea ce privește IC, studiul a indicat o scădere semnificativă cu 33% a riscului de spitalizare (HR = 0,67, 95%CI 0,52-0,87), rezultat similar cu cel din studiul EMPA-REG-OUTCOME.

Dacă aceste două studii menționate mai sus au inclus 100% (EMPA-REG) sau majoritar (CANVAS) pacienți cu DZ2 și boală cardiovasculară instalată, cel de-al treilea studiu major al clasei – studiul DECLARE-TIMI, ce a testat siguranța CV a dapagliflozinului – a inclus preponderent pacienți DZ2 cu multipli factori de risc CV, dar nu BCV instalată (29). Pe un număr de 17.160 pacienți DZ2 (59,4% fără BCV documentată) tratați pentru o medie de 4,5 ani cu dapagliflozin sau placebo, s-a obținut o scădere semnificativă cu 17% a obiectivului primar compozit spitalizare pentru IC/deces de cauză CV și cu 27% a spitalizării pentru IC *per se* (29).

În urma acestor studii, organismele profesionale medicale au inclus ca recomandare fermă folosirea unui

SGLT2i în tratamentul pacienților cu DZ2 și IC în cazul în care controlul glicemic nu este obținut prin monoterapie cu metformin. Recomandările se regăsesc în „2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure” (30), precum și în „ADA/EASD management of hyperglycemia in T2DM consensus statement” din 2018 (31).

### Studii observaționale cu SGLT2i

Pentru a evalua dacă beneficiile raportate în studiile clinice randomizate cu obiective cardiovasculare (menționate mai sus) se regăsesc la majoritatea pacienților cu DZ2 indiferent de statusul lor CV, în ultimii 3 ani au fost inițiate studii observaționale de mare anvergură. Primul care a publicat rezultate a fost studiul CVD-REAL în anul 2017 (32). Studiul a reprezentat o analiză retrospectivă bazată pe registre de pacienți din care au fost selectați aproximativ 300.000 subiecți DZ2 din SUA, Marea Britanie, Germania, Suedia, Norvegia și Danemarca. Au fost urmărite spitalizarea pentru IC și mortalitatea de orice cauză la pacienți la care a fost inițiat tratament cu oricare SGLT2i (154.528 pacienți) comparativ cu cei care au inițiat tratament cu alte medicații normoglicemice (154.528 subiecți). Aproximativ 87% dintre pacienții analizați nu aveau BCV constituită la baseline. Rezultatele au indicat că tratamentul cu SGLT2i (canagliflozin utilizat mai ales în SUA, dapagliflozin mai ales utilizat în Europa) a determinat o scădere semnificativă cu 39% a spitalizărilor pentru IC și cu 51% a riscului de mortalitate de orice cauză (32). Mai recent, aceste rezultate au fost reconfirmate într-un al doilea studiu – CVD-REAL 2.0 –,

care a inclus un număr de peste 400.000 pacienți DZ2 din Australia, Canada, Israel, Japonia, Singapore și Coreea de Sud (33). Studiul a indicat o reducere cu 36% a riscului de spitalizare pentru IC și cu 49% a celui de mortalitate de orice cauză la pacienții care au inițiat tratament cu SGLT2i versus altă medicație normoglicemiantă.

Rezultate foarte asemănătoare au fost raportate în alte studii observaționale de mare anvergură efectuate în SUA, precum EASEL Population Based Cohort Study (34) și studiul EMPRISE cu empagliflozin (35).

Pentru a *concluziona*, DZ2 reprezintă un factor de risc major pentru apariția IC, prevalența amândurora fiind în continuă creștere. Prognosticul pacienților cu DZ2 și IC este rezervat, cu rate foarte mari de mortalitate la 5 ani din momentul diagnosticului, existând o nevoie imperioasă pentru introducerea unor noi terapii care să amelioreze prognosticul acestei asocieri morbide. Dintre acestea, familia de SGLT2i a dovedit la pacienții DZ2 o scădere spectaculoasă a spitalizării pentru IC și a mortalității (CV și de orice cauză) atât în studii randomizate controlate cu obiective CV, cât și în studii observaționale de mare anvergură. Mecanismele implicate par a fi creșterea natriurezei/diurezei, creșterea numărului de eritrocite/a hematocritului, precum și o modificare a metabolismului miocardic prin folosirea preferențială a corpurilor cetonice sanguine.

## BIBLIOGRAFIE

1. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *Am J Cardiol* 34: 29-34, 1974.
2. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 30: 595-602, 1972.
3. Rørth R, Jhund PS, Mogensen UM et al. Risk of incident heart failure in patients with diabetes and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Diabetes Care* 41: 1285-1291, 2018.
4. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 24: 1614-1619, 2001.
5. de Simone G, Devereux RB, Chinali M et al. Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the Strong Heart Study. *J Hypertens* 28: 353-360, 2010.
6. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 55: 2154-2162, 2012.
7. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 20: 853-872, 2018.
8. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S et al. Prognostic impact of diabetes on long-term survival outcomes in patients with heart failure: A meta-analysis. *Diabetes Care* 40: 1597-1605, 2017.
9. Shah KS, Xu H, Matsouka RA et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 70: 2476-2486, 2017.
10. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367: 319-328, 2012.
11. Vijayakumar S, Vaduganathan M, Butler J. Glucose-lowering therapies and heart failure in type 2 diabetes mellitus: mechanistic links, clinical data, and future directions. *Circulation* 137: 1060-1073, 2018.
12. Varjabedian L, Bourji M, Pourafkari L, Nader ND. Cardioprotection by metformin: beneficial effects beyond glucose reduction. *Am J Cardiovasc Drugs* 18: 181-193, 2018.

13. Rounie CL, Min JY, D'Agostino McGowan L et al. Comparative safety of sulfonylurea and metformin monotherapy on the risk of heart failure: a cohort study. *J Am Heart Assoc* 6: e005379, 2017.
14. Rydén L, Thraínsdóttir I, Swedberg K. Adjudication of serious heart failure in patients from PROactive. *Lancet* 369: 189–190, 2007.
15. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): A multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 373: 2125–2135, 2009.
16. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369: 1317–1326, 2013.
17. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369: 1327–1335, 2013.
18. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373: 232–242, 2015.
19. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 321: 69–79, 2019.
20. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 373: 2247–2257, 2015.
21. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375: 311–322, 2016.
22. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375: 1834–1844, 2016.
23. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377: 1228–1239, 2017.
24. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 394: 121–130, 2019.
25. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 41: 356–363, 2018.
26. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: A “Thrifty Substrate” hypothesis. *Diabetes Care* 39: 1108–1114, 2016.
27. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373: 2117–2128, 2015.
28. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377: 644–657, 2017.
29. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 380: 347–357, 2019.
30. 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* 37: 2129–2200, 2016.
31. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 61: 2461–2498, 2018.
32. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study. *Circulation* 136: 249–259, 2017.
33. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S et al. Lower cardiovascular risk associated with SGLT-2i in >400,000 patients: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol* 71: 2628–2639, 2018.
34. Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M, Rosenthal N. Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Results from the EASEL population-based cohort study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation* 137: 1450–1459, 2018.
35. Paterno E, Pawar A, Franklin JM et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care. *Circulation* 139: 2822–2830, 2019.