

Srdcové zlyhávajú a diabetes

Ján Murín, Jozef Bulas

I. interná klinika LF UK a Nemocnica Staré Mesto, UNB, Bratislava, prednostka doc. MUDr. Soňa Kiňová, PhD.

Abstrakt

Diabetes mellitus a srdcové zlyhávajú patria dnes podľa výskytu k tzv. epidemickým ochoreniam. Diabetes súčasne poháňa epidémiu srdcového zlyhávajú. Čím ťažšia je klinická forma srdcového zlyhávajú, tým vyššia je aj prítomnosť diabetu. Nezavisí na tom, či ide o systolické alebo diastolické srdcové zlyhávajú. V patofyziológii srdcového zlyhávajú u diabetikov sa uplatňuje myokardiálna ischémia, metabolické zmeny a diabetická kardiomyopatia. Zdá sa, že aj aktivácia renín-angiotenzín-aldosterónového systému je dôležitá, najmä alternatívna dráha s enzýmom ACE2. Autor diskutuje i klinické prejavy a manažment ochorenia. Všíma si úlohu prísnej či voľnej kontroly sérovej glykémie a farmakologickú liečbu diabetu, vrátane pohľadu na jej kardiovaskulárnu bezpečnosť. Téma je dôležitá pre prax a našepkáva, ako k srdcovému zlyhávaniu pristupovať u diabetikov. Prevencia je lepšia ako liečba.

Kľúčové slová: diabetes mellitus – srdcové zlyhávajú – diabetická kardiomyopatia – antidiabetiká

Heart failure and diabetes

Abstract

Diabetes mellitus and heart failure are nowadays both diseases of epidemic characteristics. Diabetes seems to be an engine of heart failure development. More severe heart failure forms have more frequently presence of diabetes. This is true for both systolic and diastolic heart failure types. In the pathophysiology of heart failure in diabetics there is an influence of myocardial ischaemia, of metabolic (lipidic and diabetic) serum changes and of diabetic cardiomyopathy. Also activation of renin-angiotensin-aldosterone system is important, mainly the alternative pathway where enhanced activity of ACE2 enzyme seems to be present. Author presents clinical signs of heart failure here and also management of heart failure in diabetics. He is discussing the problem of strict versus of normal control of serum glycaemia and also pharmacologic treatment of diabetes, mostly from safety points of view. The topic is important for clinical practice and points to the management of heart failure in diabetics. The prevention is here better than the treatment.

Key words: diabetes mellitus – heart failure – diabetic cardiomyopathy – antidiabetics

Úvod a epidemiológia

Obe ochorenia v nadpise článku stúpajú kontinuálne vo výskyte a súčasne sú aj vzájomne prepojené v patogenéze. A práve tomuto ich vzájomnému prepojeniu sa venuje tento článok.

Začiatkom 70-tych rokov bolo u nás asi 3,5 % diabetikov a nedávno v prieskume diabetologickej spoločnosti z roku 2006 to bolo už 7 % [1]. Teda za obdobie života jednej generácie je to nárast o 100 %. Výskyt prediabetu v tomto prieskume (t.j. osoba s pozitívnym orálnym glukózo-tolerančným testom – oGTT) bol 12,5 %, a teda spolu potom máme u nás takmer 20 % (pre)diabetikov.

Framinghamská štúdia ako prvá kvantifikovala zvýšené riziko pre vznik srdcového zlyhávajú (SZ) u diabetikov. Bolo dvakrát zvýšené u mužov, ale až päťkrát vyššie u žien diabetičiek oproti nediabetičkám [2]. Tento vzostup rizika vzniku SZ nezávisel od súčasnej

prítomnosti ischemickej choroby srdca (ICHs) a ani hypertenzie [3–5] a platil pre oba typy diabetu, t.j. pre typ 1 i typ 2. V nedávnej publikácii [4] z Framinghamskej štúdie sa konštatuje, že diabetes samotný je zodpovedný za 6 % prípadov SZ u mužov, ale až za 12 % prípadov SZ u žien.

V klinických štúdiách u pacientov s chronickým SZ bol výskyt diabetikov vysoký, cca 10–40 % [6–8], a to podľa intenzity SZ (viac prípadov u pacientov s ťažšou formou SZ). Výskyt bol podľa spomínaných štúdií podobný u systolického aj u diastolického SZ. V prípade klinických štúdií u pacientov s akútnym SZ bol výskyt diabetikov o niečo vyšší (35–45 %), ale tu išlo obvykle o ťažšie formy SZ a obvykle o akútne dekompenzácie chronického srdcového zlyhávajú. Riziko vzniku SZ, ale aj riziko hospitalizácie pre SZ, pozitívne korelujú s hladinou glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) v sére [9,10].

Diabetes prispieva nezávisle k riziku vývoja SZ aj komplikovaním akútneho infarktu myokardu práve kardiálnou dekompenzáciou, a to nezávisle od veľkosti infarktového ložiska [11,12]. Diabetes prispieva aj k progresii a k mortalite rozvinutého SZ [12–15]. Diabetičky so SZ majú horšiu prognózu ako diabetici muži [16–18]. Rozsah vzostupu glykémie má u pacientov so SZ podiel i na vzniku ďalších KV-príhod [19].

Prečo u diabetu vzniká srdcové zlyhávajú?

Zvýšené riziko vzniku a progresie SZ u diabetikov je multifaktoriálne.

Najprv treba spomenúť súvis **ischemickej choroby srdca** (ICHS) s diabetom. Tradičné rizikové faktory pre vznik ICHS, ako je hypertenzia, dyslipidémia, obezita a podobne, sa významne zhromažďujú alebo kumulujú u pacientov s porušenou glukózovou toleranciou či s diabetom. Každý tento faktor ovplyvňuje alebo podporuje proces aterogenézy, ale významné pôsobenie tu má aj samotný (pre)diabetes [20,21].

Patofyziologickými mechanizmami **vaskulárneho poškodenia** pri dlhodobej hyperglykémii je endotelová dysfunkcia, vaskulárne poškodenie spôsobené tzv. AGEs (Advanced Glycation End-products), poškodenie vyvolané cirkulujúcimi voľnými masťnými kyselinami (VMK) a poškodenie spôsobené nadmernou systémovou inflamáciou. K nim treba priradiť ešte ďalšie poškodenia, a to z hypoglykémie (ktorá je častou komplikáciou sprievodnej diabetickej liečby, hlavne pri podávaní inzulínu), z porušenej autonómnej nervovej dysregulácie v dôsledku diabetickej autonómnej neuropatie, a je to nakoniec aj samotné pôsobenie (hyper)inzulinémie [22].

Ďalším faktorom sú **metabolické zmeny** pri diabete. Charakteristická je tzv. diabetická dyslipidémia, pri ktorej nachádzame nízku sérovú hladinu HDL-C, normálnu či len ľahko zvýšenú sérovú hladinu LDL-C, vysoké sérové triacylglyceroly, vysokú sérovú hladinu nízko-denzných LDL-C častíc, ale aj ďalšie kvalitatívne zmeny sérových lipidov. Všetky spomínané zmeny významne podporujú u diabetikov aterogenézu [23].

U diabetikov jestvuje protrombotický stav v cirkulácii. Zúčastňujú sa na ňom mnohé abnormality koagulácie a fibrinolýzy. Patrí sem zvýšená sérová hladina antitrombínu III a proteinu C, ďalej sú to súčasne prítomné abnormality funkcie trombocytov, t.j. ich aktivácie, ich agregácie, ich morfológie a funkcie. Spoločne tieto zmeny podporujú jednak progresiu aterogenézy, ale prispievajú i k vzniku KV-príhod, a to podporou ďalšej fázy „aterogenézy“, ktorou je trombogenéza [24]. Diabetes charakterizuje vo vaskulárnom systéme aj zvýšená systémová zápalová aktivita, ktorá zhoršuje aterogenézu.

U diabetikov býva dozretý aterosklerotický plak viac naplnený lipidmi, obsahuje tiež viac zápalových buniek, má vyšší obsah tkanivového faktora a má tiež vyššiu expresiu receptorov pre AGEs (t.j. receptor pre AGE, R-AGE). Takéto plaky sú potom zraniteľnejšie,

t.j. nestabilnejšie, postihujú koronárne ale i karotické a cerebrovaskulárne, či periférne vaskulárne riečiská, a ľahšie podľahnú erózií či ruptúre so vznikom akútnej KV-príhody [25].

Nakoniec je to **myokardiálna dysfunkcia** (t.j. diabeticá kardiomyopatia). Najčastejším dôsledkom diabetu v oblasti myokardiálnej funkcie je diastolická dysfunkcia. Diabetes prispieva nezávisle k vývoju SZ aj pri akútnom infarkte myokardu, bez ohľadu na veľkosť infarktového ložiska [11,15]. Diabetes je silnejším rizikovým faktorom pre vývoj SZ u žien a ženy so SZ a DM súčasne majú horší klinický priebeh ochorenia, než je tomu u mužov diabetikov [16,17,18].

Diabetes mellitus je zložitá ochorenie, ale zdá sa, že pri vzniku diabetickej kardiomyopatie majú rozhodujúcu úlohu tri činitele, a to hyperglykémia, zvýšené sérové masťné kyseliny a hyperinzulinémia [26,27,28]. Zdá sa však, že diabetes vedie k myokardiálnej dysfunkcii a k srdcovému zlyhávaniu v spolupráci s komorbiditami, akými sú hlavne ischemická choroba srdca, hypertenzia a obezita a možno aj ďalšie. A ťažko je oddeliť jednotlivé účinky diabetickej kardiomyopatie od vplyvov spomínaných komorbidít pri vzniku SZ.

Ešte treba pripomenúť aj pôsobenie **renín-angiotenzín-aldosterónového systému**. Aktivácia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) je účastná pri vzniku i progresii vývoja srdcového zlyhávania, nakoľko angiotenzín II vyvoláva vazokonstrikciu (zvyšuje afterload), retenciu vody a soli, stimuluje hypertrofiu kardiomyocytov, produkciu extracelulárnej matrix v srdcových fibroblastoch spolu s podporou produkcie ďalších rastových hormónov, a tak vzniká/progreduje remodelácia srdca [29,30]. Veľké klinické štúdie s podávaním ACE-inhibítorov/sartanov [31,32] potvrdili účasť RAAS v patogeneze SZ. Nedávno bola identifikovaná ako dôležitá v oblasti KV-ochorenia ďalšia RAAS alternatívna dráha, kde hrá úlohu tzv. enzým ACE2 [28].

Ktoré faktory vyvolávajú symptómy srdcového zlyhávania u diabetikov?

Rizikových faktorov vyvolávajúcich SZ je niekoľko, tu uvádzame tri najdôležitejšie.

Na prvom mieste je to samotná **diabeticá kardiomyopatia**. Ak je nález koronárnej angiografie negatívny, tak obvykle uvažujeme o prítomnosti diabetickej kardiomyopatie. Ak sú prejavy SZ a echokardiograficky je prítomná normálna či zachovalá ejekčná frakcia ľavej komory, teda ide o tzv. diastolické SZ, tak obvykle u pacienta preukážeme súčasne aj prítomnosť hypertenzie a/alebo ICHS. Vysoká incidencia vzniku SZ po prekonaní infarktu myokardu u diabetikov súvisí asi s prítomnou diabeticou kardiomyopatiou, ale často tu preukážeme i prítomnosť pôsobenia ďalších rizikových faktorov.

Ďalším rizikovým faktorom je diabeticá kardiomyopatia spojená s **diastolickou dysfunkciou**. Asi 30–40 % diabetikov 2. typu bez prítomnej hypertenzie, bez ICHS alebo iného KV-ochorenia má prítomnú diastolickú dysfunkciu podľa neinvazívneho vyšetřovania

[33,34,35]. Tieto abnormality korelujú s HbA_{1c} hladinami v sére, s parametrami inzulinovej rezistencie, s prítomnosťou mikrovaskulárnych komplikácií diabetikov a tiež so sérovými hladinami AGEs [36]. Teda asymptomatická diastolická dysfunkcia je zrejme najčastejšou a najskoršou manifestáciou diabetickej kardiomyopatie.

Nakoniec je to asociácia diabetu so **zväčšenou myokardiálnou masou ľavej komory**. V štúdií MESA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) u osôb bez klinicky zjavného KV-ochorenia sa pomocou magnetickej rezonancie preukázalo, že afroameričania a hispánci s diabetom majú väčšiu masu ľavej komory než belosi a áziati [37], ale u všetkých rás je väčšia masa ľavej komory u diabetikov, než je tomu u nediabetikov.

Prístup k liečbe srdcového zlyhávania u diabetikov

K liečbe diabetikov so SZ pristupujeme dnes rovnako ako k liečbe nediabetikov. U chronického srdcového zlyhávania (ChSZ) systolického typu postupujeme podľa **Odporúčaní ESC pre diagnostiku a liečbu srdcového zlyhávania 2012** [38], t.j. aplikujeme diuretiká pri prevodnení (obvykle furosemid), antiremodelačnú liečbu (ACE inhibítory, beta-blokátory, aldosterónové blokátory) a v prípade prítomnosti predsieňovej fibrilácie s vyššou frekvenciou aj digoxín. Liečime adekvátne komorbidity a iné ochorenia.

Tieto odporúčania na základe klinickej štúdie SHIFT [39] odporúčajú u pacientov s ChSZ systolického typu, ale so zachovalým sínusovým rytmom, liečbu ivabradínom, ak je srdcová frekvencia u pacienta $\geq 75/\text{min}$. To môže byť u diabetikov častejšie než u nediabetikov (v dôsledku vyššej aktivácie sympatiku u diabetikov).

V prípade ChSZ so zachovalou EF (t.j. u tzv. diastolického SZ) je dnes liečba stále nejasná. Rieši sa kontrola rizikových faktorov, liečia sa komorbidity (hypertenzia, predsieňová fibrilácia, dyslipidémia, anémia, obštrukčná choroba pľúc a pod.) a podávajú sa diuretiká pri prevodnení, antineurohormonálna liečba (ACE-inhibítory, betablokátory, aldosterónové blokátory) a digoxín pri fibrilácii predsieni.

Blokátory aldosterónu sú pravdepodobne tiež rovnako účinné u diabetikov i u nediabetikov. V štúdií RALES (spironolakton, ChSZ, NYHA III/IV, systolické zlyhávanie) nespomínajú osobitne efekt liečby u diabetikov [40]. V štúdií EPHEUS (eplerenon, systolická dysfunkcia ľavej komory, SZ pri akútnom infarkte myokardu) bol efekt prítomný rovnako u diabetikov i u nediabetikov [41].

Prístup k liečbe diabetu u srdcového zlyhávania

V prístupe k liečbe diabetu u srdcového zlyhávania musíme riešiť dva problémy. Prvým je problém tzv. **prísnej kontroly glykémie**. Vždy začíname diétou, úpravou telesnej váhy a pravidelným telesným cvičením. Monitorujeme hladiny glykémie a HbA_{1c} , a snažíme sa tieto hladiny upraviť (normalizovať). Problém prísnej

či tzv voľnej kontroly glykémie sa rieši vo vedeckej i klinickej literatúre už dlhú dobu, no a venovali sa mu viaceré klinické štúdie: UKPDS – the UK Prospective Diabetes Study [42], ADVANCE – the Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN – MR Controlled Evaluation [43] a ACCORD – the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [44]. Štúdie preukázali v ramene prísnej kontroly glykémie zlepšenie stavu mikrovaskulárnych komplikácií, ale na druhej strane neovplyvnilo to makrovaskulárne komplikácie (infarkt myokardu, cievne mozgové príhody) diabetu. Dokonca v ramene prísnej kontroly glykémie bola významne vyššia mortalita. Nedošlo tiež k redukcii incidencie SZ. Na druhej strane nemáme prospektívne údaje z klinických štúdií o vplyve prísnej kontroly glykémie u pacientov s prítomným a rozvinutým SZ.

Druhým problémom je **farmakologická liečba diabetu**. Vplyv **liečby inzulinom** na priebeh SZ a na ventrikulárnu remodeláciu je kontroverzný, nakoľko protizápalový vplyv inzulínu a jeho priaznivý vplyv na energetický metabolismmus myocytu by mohli byť u SZ užitočné, ale naopak hyperinzulinémia súčasne prispieva k hypertrofii komôr. Isté sledovania a údaje poistovní, napr. Kaiser Permanente [45], preukázali, že diabetici na inzulíne vyvíjajú častejšie SZ ako diabetici bez tejto liečby, alebo u osôb s pokročilým SZ bol inzulín asociovaný s nárastom mortality [46]. Je však tiež možné, že diabetici, ktorí užívajú inzulín, sú ťažšie chorí než diabetici bez inzulínu. V oblasti **perorálnych liekov** máme dnes veľa možností:

- sulfonylureové látky podporujú sekréciu inzulínu z pankreasu
- meglitinídy (efekt ako predošlé látky)
- bigvanidy (metformín) redukujú produkciu hepatálnej glukózy, zlepšujú inzulínovú senzitivitu
- alfa-glukozidázové látky (napr. akarbóza) redukujú absorpciu cukrov v tráviacom trakte
- tiazolidindióny zvyšujú inzulínovú senzitivitu prostredníctvom aktivácie PPAR γ
- inkretíny podporujú produkciu inzulínu podporovanú glukózou, majú aj isté protektívne KV-vlastnosti a znižujú produkciu glukagónu, všetko aktiváciou GLP1-receptora
- inhibítory DPP4 (dipeptidil-peptidázy) inhibujú degradáciu GLP1, a tým potencujú vplyv inkretínov

Metformín v prospektívnych štúdiách redukoval KV-riziko a zlepšoval prežívanie pacientov so SZ [47]. Je to asi jeden z najlepších antidiabetických liekov v oblasti liečby diabetu a jeho KV-prejavov. Tiazolidindióny v prospektívnych štúdiách zhoršovali výskyt vážnych KV-príhod u diabetikov (infarkt myokardu, SZ) [48,49]. Spôsobujú aj nárast hmotnosti a vznik periférnych edémov. Odporúčania pre liečbu SZ ich pokladajú u pacientov so SZ za kontraindikované. V tejto oblasti očakávame veľa od inkretínov, v tejto oblasti prebiehajú mnohé klinické štúdie, na ich výsledky treba však ešte počkať.

Závery pre klinickú prax

Výskyt SZ a diabetu (2. typu) stále stúpa a bude stúpať. Je preto potrebné sa obom ochoreniam venovať. Diabetes pokladáme nielen za rizikový faktor vzniku SZ, ale diabetes je účastný významne aj v patogenéze vzniku a progresie SZ. U oboch ochorení je lepšia prevencia ako ich liečba.

U pacientov s prekonaným infarktom tiež treba pátrať po prítomnosti diabetu a riešiť takého pacienta i z pohľadu prevencie či včasnej liečby SZ. Antiremodelačná

liečba je tu na mieste aj pred vznikom SZ (ACE-inhibítory, betablokátory, event. i aldosterónové blokátory).

Dôležitý je i výber farmakologickej liečby diabetu. Výhodným liekom je metformín, neindikované či kontraindikované sú tiazolidindióny, možno (ak treba) použiť sulfonylureové látky, inzulín a nádejné sa t.č. ukazujú inkretíny.

Problém diabetu a SZ je však veľký a treba do neho zapojiť celú spoločnosť.

Literatúra:

1. Mokáň M, Galajda P, Prídavková D et al. Prevalencia diabetes mellitus a metabolického syndrómu na Slovensku. *Diabetes a obezita* 2006; 6(12): 10–16.
2. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34(1): 29–34.
3. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(6): 1628–1637.
4. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001; 24(9): 1614–1619.
5. Arnold JM, Yusuf S, Young J et al. Prevention of heart failure in patients in the heart outcomes prevention evaluation (HOPE) study. *Circulation* 2003; 107(9): 1284–1290.
6. MERIT – HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 1999; 353(9169): 2001–2007.
7. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European trial (COMET). *Lancet* 2003; 362(9377): 7–13.
8. Cohn JN, Tognoni A. A randomized trial of the angiotensin – receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl. J Med* 2001; 345(23):1667–1675.
9. Iribarren C, Karter AJ, Go AS et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103(22): 2668–2673.
10. Held C, Gerstein HC, Yusuf S et al. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation* 2007; 115(11): 1371–1375.
11. Jaffe AS, Spadaro JJ, Schechtman K et al. Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1984; 108(1): 31–37.
12. Aguilar D, Solomon SD, Kober L et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial. *Circulation* 2004; 110(12): 1572–1578.
13. Das SR, Drazner MH, Yancy CW et al. Effects of diabetes mellitus and ischemic heart disease on the progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure: a retrospective analysis from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) prevention trial. *Am Heart J* 2004; 148(5): 883–888.
14. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(5): 914–922.
15. From AM, Leibson CL, Bursi F et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med* 2006; 119(7): 591–599.
16. Hellerman JP, Jacobsen SJ, Gersh BJ et al. Heart failure after myocardial infarction: a review. *Am J Med* 2002; 113(4): 324–330.
17. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(5): 771–777.
18. Pijna IL, Buchter C. Heart failure in women. *Cardiol Rev* 2003; 11(6): 337–344.
19. Murarka S, Movahed MR. Diabetic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2010; 16(12): 971–979.
20. Saunders J, Mathewkutty S, Drazner MH, McGuire DK. Cardiomyopathy in type 2 diabetes: update on pathophysiological mechanisms. *Herz* 2008; 33(3): 184–190.
21. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(Suppl 5): S35–S42.
22. Rask-Madsen C, King GL. Mechanisms of disease: Endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3(1): 46–56.
23. Khera A, McGuire DK. Management of diabetic dyslipidemia: need for reappraisal of the goals. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5(2): 83–91.
24. Mathewkutty S, McGuire DK. Platelet perturbations in diabetes: Implications for cardiovascular disease risk and treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(5): 541–549.
25. Lindsey JB, Cipollone F, Abdullah SM, McGuire DK. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE). Cardiovascular implications. *Diab Vasc Dis Res* 2009; 6(1): 7–14.
26. Poormina IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circulation* 2006; 98(5): 596–605.
27. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007; 115(25): 3213–3223.
28. Pernický M, Karabová M, Murín J. Diabetes významne ovplyvňuje akútne srdcové zlyhanie a akútny koronárny syndróm. *Cardiology letters* 2012; 21(1): 86.
29. Villarreal FJ, Kim NN, Ungab GD et al. Identification of functional angiotensin II receptors on rat cardiac fibroblasts. *Circulation* 1993; 88(6): 2849–2861.
30. Dostal DE, Baker KN. The cardiac renin-angiotensin system: conceptual, or a regulator of cardiac function? *Circ Res* 1999; 85(7): 643–650.
31. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* 1995; 91(10): 2573–2581.
32. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362(9386): 772–776.
33. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(8): 1548–1551.
34. Poirier P, Bogaty P, Philippon F et al. Preclinical diabetic cardiomyopathy: relation of left ventricular diastolic dysfunction to cardiac autonomic neuropathy in men with uncomplicated well-controlled type 2 diabetes. *Metabolism* 2003; 52(8): 1056–1061.
35. Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y et al. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(2): 328–335.

36. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J et al. Serum levels of advanced glycation end-products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(7): 1186–1190.

37. Bertoni AG, Goff DC jr, D'Agostino RB jr. Diabetic cardiomyopathy and subclinical cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2006; 29(3): 588–594.

38. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and Treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(8): 803–869.

39. Swedberg K, Komajda M, Boehm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376(9744): 875–885.

40. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 709–717.

41. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1309–1321.

42. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS). *Lancet* 1998; 352(9131): 854–865.

43. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560–2572.

44. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2553.

45. Nichols GA, Koro CE, Gullion CM et al. The incidence of congestive heart failure associated with antidiabetic therapies. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(1): 51–57.

46. Smoke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005; 149(1): 168–174.

47. Massoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y et al. Thiazolidinediones, metformin and outcomes in older patients with diabetes and heart failure. *Circulation* 2005; 111(5): 583–590.

48. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356(24): 2457–2471.

49. Komajda M, McMurray JJV, Beck-Nielsen et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010; 31(7): 824–831.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC

✉ jan.murin@sm.unb.sk

I. interná klinika LF UK a Nemocnica Staré Mesto, UNB, Bratislava
www.fmed.uniba.sk
www.unb.sk

doc. MUDr. Jozef Bulas, CSc.

Doručené do redakcie 20. novembra 2012

Prijaté do tlače po recenzii 11. marca 2013