
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Insuficiența cardiacă la pacientul diabetic

Doctorand **Florina-Iulia Frîngu**

Conducător de doctorat Prof. Dr. **Dana Pop**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Epidemiologia insuficienței cardiace și a diabetului zaharat	17
2. Fiziopatologia insuficienței cardiace la pacienții diabetici. Cardiomiopatia diabetică	21
3. Valoarea diagnostică și prognostică a biomarkerilor insuficienței cardiace la pacientul cu diabet zaharat	25
4. HTA – un factor agravant al insuficienței cardiace la pacientul diabetic	29
5. Particularități de tratament la pacientul diabetic cu insuficiență cardiacă	33
5.1. Tratamentul insuficienței cardiace în prezența diabetului zaharat	33
5.2. Controlul glicemic	36
5.3. Tratamentul hipoglicemiant	37
6. Recuperarea cardiacă la pacientul cu insuficiență cardiacă și diabet	41
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	49
2. Metodologie generală	50
3. Studiul 1. Profilul pacienților cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă. Rolul NT-proBNP în evaluarea acestei categorii de pacienți	53
3.1. Introducere	53
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	54
3.3. Material și metodă	54
3.4. Rezultate	55
3.5. Discuții	61
3.6. Concluzii	64
4. Studiul 2. Impactul diabetului zaharat și a complicațiilor sale microvasculare asupra unor biomarkeri care pot caracteriza insuficiența cardiacă	65
4.1. Introducere	65
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	66
4.3. Material și metodă	66
4.4. Rezultate	67
4.5. Discuții	75
4.6. Concluzii	77
5. Studiul 3. Factorii care influențează capacitatea de efort la pacienții diabetici	79
5.1. Introducere	79
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	80
5.3. Material și metodă	80
5.4. Rezultate	82

5.5. Discuții	86
5.6. Concluzii	90
6. Studiul 4. Predictorii pentru apariția fibrilației atriale la pacienții diabetici cu insuficiență cardiacă	91
6.1. Introducere	91
6.2. Ipoteza de lucru/obiective	92
6.3. Material și metodă	92
6.4. Rezultate	94
6.5. Discuții	99
6.6. Concluzii	102
7. Discuții generale	105
8. Concluzii generale	109
9. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	111
REFERINȚE	113

Cuvinte cheie: diabet zaharat, insuficiență cardiacă, biomarkeri specifici ai insuficienței cardiace, capacitate de efort, fibrilație atrială

Introducere

Insuficiența cardiacă afectează aproximativ 1-2% din populația adultă din întreaga lume, vârstnicii fiind mai predispuși din cauza multiplelor comorbidități asociate. Aceasta reprezintă evoluția finală a oricărei afecțiuni cardiace, care, de multe ori, în ciuda tratamentelor complexe, duce la o mortalitate foarte crescută. Având în vedere incidența în creștere a bolilor cardiovasculare, precum și tratamentele complexe instituite la acești pacienți, la nivel mondial a crescut foarte mult speranța de viață, în ciuda avansului prevalenței insuficienței cardiace.

În ciuda progreselor în domeniul terapiilor cardiovasculare, mortalitatea la 5 ani, în cazul insuficienței cardiace, întrece procentul mortalității multor patologii neoplazice. Astfel, fiind principala cauză de spitalizare la pacienții peste 65 de ani și cu un grad atât de ridicat de mortalitate la 5 ani, insuficiența cardiacă reprezintă o prioritate majoră de sănătate publică. Cu toate progresele terapeutice, prognosticul insuficienței cardiace este rezervat, atâta timp cât etiologia bolii nu poate fi rezolvată. Aproximativ 50% dintre pacienții diagnosticați cu insuficiență cardiacă decedază în decurs de 4 ani, în timp ce peste 50% din pacienții cu insuficiență cardiacă severă mor în decursul primului an, fapt ce ar trebui să sporească atenția acordată etiologiei și asocierii cu alte comorbidități a acestei boli, precum și a unui tratament adaptat fiecărui pacient în parte.

O categorie aparte de pacienți o reprezintă cei cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă. Diabetul zaharat tip 2 se asociază de cele mai multe ori cu alți factori de risc cardiovascular, precum hipertensiunea, dislipidemia, fumatul, obezitatea, care reprezintă factori determinanți ai aterosclerozei sistemice, bolii cardiace ischemice și disfuncției ventriculare stângi.

Totodată, este recunoscut faptul că diabetul poate cauza insuficiență cardiacă și independent de boala coronariană prin cardiomiopatia diabetică. Studiile epidemiologice arată că incidența insuficienței cardiace este de 2-4 ori mai mare la populația diabetică în comparație cu cei care nu suferă de diabet. Aproximativ 40% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută sunt diabetici. Aproximativ 25% din pacienții cuprinși în marile trialuri de insuficiență cardiacă au fost diabetici. Astfel, diabetul zaharat este una dintre cele mai frecvente comorbidități întâlnite la pacienții cu insuficiență cardiacă, aceste cifre fiind în continuă creștere odată cu îmbătrânirea populației.

În linii mari, ghidurile actuale recomandă ca insuficiența cardiacă la diabetici să fie tratată similar ca și la cei fără diabet. Particularitățile tratamentului insuficienței cardiace la acest subgrup de pacienți provin atât din necesitatea controlului glicemic, cât și din multiplele comorbidități de care pot suferi aceștia, precum hiperpotasemia sau insuficiența renală.

Totodată, studii recente au demonstrat că pacienții diabetici cu insuficiență cardiacă au prezentat un răspuns diferit la terapia standard, acești pacienți fiind mai predispuși să dezvolte efecte adverse comparativ cu pacienți din aceeași clasă NYHA dar fără diabet zaharat.

Este bine cunoscut faptul că nivelul crescut al hemoglobinei glicate indică un control metabolic slab și este asociat cu complicații microvasculare și neuropate, reprezentând astfel un factor de risc important pentru dezvoltarea insuficienței cardiace la pacienții diabetici.

Controlul glicemic slab poate crește riscul de insuficiență cardiacă prin două mecanisme: prin afectarea macrovasculară și prin dezvoltarea cardiomiopatiei diabetice. Astfel, controlul strict al profilului glicemic reprezintă una dintre cele mai importante particularități în tratamentul pacientului diabetic care suferă de insuficiență cardiacă, însă există studii care contrazic această teorie și care au demonstrat că un control glicemic intensiv nu a influențat riscul de a dezvolta insuficiență cardiacă.

Obiectivele lucrării

Studiul de față și-a propus:

1. Caracterizarea profilului clinic, paraclinic, ecocardiografic și terapeutic al pacienților diabetici cu insuficiență cardiacă
2. Evaluarea valorii NT-proBNP la această categorie specială de pacienți, cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat
3. Impactul prezenței diabetului zaharat și a complicațiilor sale microvasculare asupra unor biomarkeri care pot caracteriza insuficiența cardiacă: NT-proBNP, galectina-3 și ST2
4. Caracterizarea factorilor predictorii ai capacității de efort la pacienții cu diabet zaharat

Metodologie generală

S-au inclus în studiu în total 323 de pacienți adulți diabetici diagnosticați conform ghidului ESC din 2016 cu insuficiență cardiacă și internați în cadrul secției de Cardiologie a Spitalului Clinic de Recuperare din Cluj-Napoca, care au semnat consimțământul informat cu privire la participarea în studiu. S-a obținut avizul comisiei de etică.

Studiul 1

Profilul pacienților cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă. Rolul NT-proBNP în evaluarea acestei categorii de pacienți

Scopul studiului. Scopul acestui studiu a fost de a caracteriza profilul clinic, paraclinic și prognostic al pacienților cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat. În plus, el și-a propus evaluarea valorii NT-proBNP la o categorie specială de pacienți cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat.

Material și metodă. Au fost înrolați un total de 174 de pacienți, internați în secția de cardiologie a Spitalului de Recuperare, Cluj-Napoca, România, diagnosticați anterior cu insuficiență cardiacă cronică. Vârsta medie a fost de $70,04 \pm 10,14$ ani, iar 55,2% dintre pacienți au fost femei. Din totalul pacienților, 47,7% au fost diabetici. S-au măsurat concentrațiile plasmatice ale fracțiunii NT-proBNP, prin metoda Roche Cardiac Reader POC. Metoda utilizată a permis măsurarea nivelurilor NT-proBNP cuprinse între 60 și 3000 pg/ml. Nivelurile NT-proBNP au fost măsurate la toți pacienții în prima zi de internare.

Rezultate. Valorile trigliceridelor și ale acidului uric au fost considerabil mai mari la pacienții diabetici. Valoarea medie a NT-proBNP-ului, pentru întreaga cohortă, a fost de $2848 \pm 2867,10$ pg/ml. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între cele două loturi: $2926 \pm 2906,38$ pg/ml la pacienții cu DZ și $2776,92 \pm 2845,01$ pg/ml la cei fără DZ, $p = NS$. Media fracției de ejeție a fost semnificativ mai scăzută la pacienții diabetici: $45,43 \pm 9,73$ vs $49,17 \pm 9,53\%$, $p = 0,01$. Au existat corelații semnificative între valorile NT-proBNP și următorii parametri: hemoglobină ($\rho = -0,28$, $p = 0,01$), hematocrit ($\rho = -0,27$, $p = 0,014$), colesterol total ($\rho = -0,21$, $p = 0,048$), trigliceride ($\rho = -0,283$, $p = 0,01$), fracție de ejeție a ventriculului stâng ($\rho = -0,465$, $p < 0,0001$), volumul end-diastolic ($\rho = 0,253$, $p = 0,026$) și volumul end-sistolic ($\rho = 0,29$, $p = 0,01$).

Concluzii

1. Valorile trigliceridelor și ale acidului uric au fost semnificativ mai mari la pacienții diabetici.
2. HTA și obezitatea au reprezentat factori de risc mai frecvent întâlniți la bolnavii cu DZ.

3. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între cele două loturi în ceea ce privește valorile NT-proBNP.
4. Frația de ejeție a fost semnificativ mai scăzută la pacienții diabetici.
5. S-a constatat existența unei corelații negative semnificative între nivelurile NT-proBNP și frația de ejeție, indiferent de valorile glicemice.
6. Factorii predictivi independenți ai valorilor NT-proBNP au fost reprezentați de frația de ejeție a VS, valorile hemoglobinei și a trigliceridelor.
7. În cazul pacienților cu IC, dar fără diabet, au existat corelații pozitive între NT-proBNP și colesterolul total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, frația de ejeție, volumul end-diastolic și volumul end-sistolic.
8. Frația de ejeție, volumul end-sistolic, nivelul colesterolului total și nivelul LDL-colesterolului sunt factori determinanți independenți ai valorii NT-proBNP la bolnavii fără DZ.

Studiul 2

Impactul diabetului zaharat și a complicațiilor sale microvasculare asupra unor biomarkeri care pot caracteriza insuficiența cardiacă

Scop. Scopul studiului de față este de a determina în ce măsură acești biomarkeri pot juca un rol în evaluarea bolnavilor cu diabet zaharat, precum și impactul afectării microvasculare a diabetului asupra valorilor acestora.

Material și metodă. *Populația de studiu:* au fost înrolați 120 de pacienți cu insuficiență cardiacă decompensată clasele NYHA III-IV internați în secția de cardiologie a Spitalului Clinic de Recuperare Cluj-Napoca, cu o vârstă medie de $69,82 \pm 9,5$ ani. 61,7% dintre ei au fost bărbați și 47,9% au avut diabet zaharat diagnosticat anterior. Pacienții cu IC au fost împărțiți în trei grupuri: un grup de control, fără DZ, un grup cu DZ fără complicații și un grup de bolnavi diabetici cu complicații microvasculare (retinopatie, nefropatie sau polineuropatie). *Biomarkerii cardiaci:* s-au efectuat concentrațiile serice de ST2, Gal-3 și NT-proBNP măsurate la internare pentru întreaga cohortă în cadrul laboratorului Spitalului de Recuperare Cluj-Napoca.

Rezultate. Dintr-un total de 120 de subiecți, 63 (52,5%) au fost fără DZ (grup de control), 24 (20%) au fost pacienți diabetici fără complicații microvasculare și 33 (27,5%) pacienți diabetici cu complicații microvasculare. Dintre pacienții cu DZ, 58,9% au prezentat complicații microvasculare, iar 41,1% nu. În ceea ce privește biomarkerii pentru IC, au fost obținute următoarele valori medii: ST2 – $46,32 \pm 25,8$ ng/ml, Gal 3 – $15,19 \pm 6,7$ ng/ml, NT-proBNP – $3493,04 \pm 3884,8$ pg/ml. Realizând o comparație între pacienții cu DZ și cei fără DZ, am constatat că nu există diferențe semnificative în ceea ce privește valorile biomarkerilor analizați, însă valorile Gal-3 au fost semnificativ mai mari la subiecții cu complicații microvasculare ($p < 0,01$). Nivelurile de ST2 s-au corelat semnificativ cu nivelurile de NT-proBNP, hipocolesterolemia și RFG (rata filtrării glomerulare) la pacienții cu sau fără DM. Nivelurile Gal-3 s-au corelat semnificativ cu valoarea FEVS și nivelul NT-proBNP. La pacienții cu DZ și complicații microvasculare, valorile NT-proBNP s-au corelat negativ cu FEVS și clearance-ul creatininei, în același timp valorile ST2 s-au corelat negativ cu FEVS.

Concluzii

1. În medie, valoarea fracției de ejeție a ventriculului stâng a fost de sub 40%, fără diferențe semnificative între cele trei grupuri.
2. Biomarkerii pentru IC, utilizați pentru screening-ul populației generale sunt utili și în evaluarea pacienților cu diabet zaharat.
3. Valorile NT-proBNP au fost foarte crescute în toate grupurile de pacienți, având valori medii mult peste valoarea cut-off.
4. Nivelurile Gal-3 s-au corelat semnificativ cu valoarea fracției de ejeție, clasa NYHA și nivelul NT-proBNP la pacienții cu sau fără DZ.
5. Nivelurile Gal-3 sunt semnificativ mai crescute la pacienții diabetici cu complicații microvasculare decât la cei fără complicații.

6. Valorile ST2 s-au corelat semnificativ cu valorile NT-proBNP, colesterolemia și rata filtrării glomerulare la toți pacienții, indiferent de prezența diabetului, demonstrând rolul său important în evaluarea IC în general, dar și în prezența DZ.
7. Valorile ST2, Gal-3 și ale NT-proBNP-ului au fost mai crescute odată cu scăderea clearance-ului creatininei în toate cele trei grupuri.

Studiul 3

Factorii care influențează capacitatea de efort la pacienții diabetici

Ipoteză de lucru/obiective. Asocierea altor comorbidități, pe lângă diabetul zaharat, este frecvent întâlnită la această categorie de pacienți. Mulți factori, precum obezitatea, HTA, dislipidemia sau fumatul pot duce la afectare CV și, implicit, la reducerea capacității de efort. Studiul urmărește evaluarea printr-un test de efort standard a capacității de efort la o cohortă de pacienți diabetici și identificarea principalilor factori determinanți ai acesteia.

Material și metodă. Studiul a inclus 61 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 internați în secția de cardiologie a Spitalului Clinic de Recuperare Cluj-Napoca. *Protocolul studiului.* Pacienții au fost evaluați privind istoricul de DZ 2, alți factori de risc cardiovascular (fumat, obezitate, dislipidemie, hipertensiune arterială), antecedentele de boli cardiovasculare, o electrocardiogramă (ECG) standard (cu 12 derivații) și date biochimice obținute în laboratorul local. Statusul sedentar al fiecărui pacient a fost stabilit dacă durata totală a activității fizice moderate a fost < 150 min/săptămână. Toți pacienții au fost evaluați prin ecocardiografie Doppler standard și un test de efort pe cicloergometru.

Rezultate. Vârsta medie a pacienților a fost $61,4 \pm 8,4$ ani, iar 30 dintre aceștia (48,6%) au fost femei. Dintre acești bolnavi, 36% au prezentat insuficiență cardiacă, respectiv 1,6% au avut fracție de ejeție sever depreciată și 34% fracție de ejeție moderat depreciată. Analizând factorii de risc cardiovascular, am constatat prezența hipertensiunii arteriale la 98,3% dinte diabetici și a obezității la 65,5%, ambele fiind recunoscute ca afectând performanța fizică. Vârsta medie, prevalența disfuncției diastolice și statusul sedentar au fost semnificativ diferite la cele două subgrupuri. În schimb, durata diabetului și alți factori de risc cardiovascular nu au diferit între aceste două subgrupuri. Dublul produs (tensiunea arterială maximă \times frecvența cardiacă maximă) a scăzut semnificativ în primul subgrup ($p = 0,008$), chiar dacă valoarea medie a depășit 22 000 la nivelul întregului grup studiat. Așa cum era de așteptat, se observă o relație semnificativă între scăderea fracției de ejeție și scăderea capacității de efort pe întregul lot de pacienți ($r = 0,305$, $p = 0,02$).

Concluzii

1. Factorul de risc cel mai frecvent întâlnit a fost reprezentat de departe de HTA, urmată de sedentarism, obezitate, dislipidemie și fumat.
2. Mai mult de o treime din pacienții diabetici au prezentat o reducere semnificativă a capacității de efort.
3. Nu a existat o corelație între reducerea toleranței la efort și durata bolii.
4. Disfuncția diastolică a fost înregistrată la majoritatea pacienților, reprezentând un factor determinant important al limitării performanței de efort.
5. Prezența sedentarismului contribuie în mai mare măsură decât disfuncția diastolică la scăderea toleranței la efort.
6. Capacitatea de efort este redusă de la moderat până la sever la cel puțin o treime dintre pacienții diabetici, în principal datorită statusului lor sedentar și disfuncției diastolice a ventriculului stâng.

Studiul 4

Predictori pentru apariția fibrilației atriale la pacienții diabetici cu insuficiență cardiacă

Material și metodă. Au fost înrolați 108 de pacienți cu insuficiență cardiacă decompensată clasele NYHA II-IV, internați în Secția de Cardiologie a Spitalului Clinic de Recuperare Cluj-Napoca, cu o vârstă

medie de $70,3 \pm 9,6$ ani. Pacienții cu IC au fost împărțiți în trei grupuri: un grup de control, fără DZ, un grup cu DZ fără complicații microvasculare și un grup de pacienți diabetici cu complicații microvasculare (retinopatie, nefropatie sau polineuropatie). Toți pacienții au fost evaluați clinic, biologic și ecocardiografic.

Rezultate. Au fost incluși în studiu 108 pacienți, dintre aceștia 64,8% au avut cel puțin un episod de FiA, cu un procent de 61,5% în grupul cu DZ, comparativ cu 67,9% pentru cei fără diabet ($p = 0,49$). Nu s-au înregistrat diferențe semnificative cu privire la apariția complicațiilor microvasculare ale diabetului zaharat în funcție de prezența fibrilației atriale (28,6% vs 26,3% la cei fără FiA $p = 0,525$). Pacienții diabetici au prezentat FEVS mai mare comparativ cu cei non-diabetici, indiferent de prezența fibrilației atriale. Subiecții cu antecedente de FiA au avut tendința de a prezenta niveluri semnificativ mai crescute ale creatininei serice și valori mai scăzute ale clearance-ului creatininei. Valoarea medie a sST2 a fost de $44,19 \pm 24,3$ ng/ml. S-a evidențiat creșterea valorilor sST2 la pacienții cu antecedente de fibrilație atrială și DZ independent de prezența complicațiilor microvasculare, însă fără a atinge semnificație statistică ($p = 0,196$). Pacienții diabetici cu complicații microvasculare au prezentat valori semnificativ mai crescute ale Galectinei-3, comparativ cu pacienții fără complicații. Valoarea medie a Gal-3 a fost de $14,22 \pm 5,33$, fără diferențe între pacienții cu FiA și cei fără. Valoarea medie a NT-proBNP a fost 3684,4 pg/ml la pacienții cu FiA, comparativ cu 2930,32 pg/ml la cei fără FiA ($p = NS$).

Concluzii

1. Prevalența fibrilației atriale este mult crescută în rândul pacienților cu IC și diabet zaharat.
2. S-a înregistrat o prevalență mai mare a fibrilației atriale printre subiecții cu insuficiență cardiacă ce asociază DZ și disfuncție renală.
3. Gradul insuficienței renale a fost semnificativ crescut în rândul pacienților cu fibrilație atrială comparativ cu cei fără.
4. A existat o diferență semnificativă cu privire la dimensiunea AS între pacienții cu fibrilație atrială și cei fără.
5. Biomarkerii pentru IC, utilizați pentru screening-ul populației generale, sunt utili și în evaluarea pacienților cu diabet zaharat și fibrilație atrială.
6. Valorile NT-proBNP și ST2 au fost foarte crescute în întreaga cohortă, având valori medii peste valoarea cut-off.
7. În grupul de bolnavi cu complicații microvasculare, valorile NT-proBNP au fost mai crescute decât la cei fără aceste complicații, însă fără a atinge relevanța statistică.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Până în prezent, datele din literatură cu privire la caracteristicile specifice ale pacienților cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat sunt destul de limitate, mai ales în ceea ce privește noii biomarkeri pentru diagnosticul și prognosticul insuficienței cardiace. Totodată, profilul parametrilor ecografici la această categorie de pacienți a reprezentat o provocare continuă, datorită aspectului particular al cardiomiopatiei diabetice, care în stadiile inițiale este caracterizată de disfuncție diastolică și IC cu FEVS păstrată, ulterior evoluând spre profil dilatativ și scăderea FEVS.

Lucrarea de față și-a propus să completeze informațiile din literatură, prin conturarea mai precisă a profilului clinic, paraclinic și ecografic al acestor pacienți și prin evaluarea impactului prezenței diabetului zaharat și a complicațiilor microvasculare asupra biomarkerilor tradiționali și al celor de generație nouă.

Teza este printre puținele din literatura actuală care analizează relația dintre noii biomarkeri ai insuficienței cardiace (NT-proBNP, Galectina-3, sST2) și diabetul zaharat. Totodată, a fost analizată și relația acestor biomarkeri cu complicațiile microvasculare ale diabetului zaharat, demonstrând că aceștia își mențin valoarea și la această categorie de pacienți. Valorile acestor biomarkeri nu au fost influențate de prezența diabetului zaharat, însă au avut valori semnificativ mai crescute în prezența afectării renale din cadrul nefropatiei diabetice.

Un aspect important evidențiat în lucrarea de față este faptul că prezența diabetului zaharat nu a dus la o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a Galectinei-3 sau a ST2, astfel încât se poate afirma că valorile "cut-off" nu trebuie adaptate la bolnavii diabetici. Nici valoarea NT-proBNP nu a fost

influențată de prezența diabetului, dar s-a evidențiat existența unei corelații negative semnificative între nivelurile NT-proBNP și fracția de ejeție, indiferent de valorile glicemice.

Fibrilația atrială reprezintă cea mai frecventă tulburare de ritm la pacienții diabetici, însă există puține date în literatura actuală cu privire la impactul fibrilației atriale asupra noilor biomarkeri. Din acest motiv, am evaluat relația dintre prezența fibrilației atriale și valoarea biomarkerilor menționați anterior, fără a evidenția o influență semnificativă a aritmiei asupra valorii lor. Doar pacienții diabetici cu complicații microvasculare au prezentat valori semnificativ mai crescute ale Galectinei-3, comparativ cu pacienții fără complicații.

Nu în ultimul rând, ne-am dorit identificarea factorilor care influențează capacitatea de efort la pacienții cu diabet zaharat, pentru a putea interveni asupra celor modificabili în cadrul programelor de prevenție și recuperare cardiovasculară. Astfel, cercetarea de față a demonstrat o afectare semnificativă a capacității de efort la peste o treime dintre pacienții diabetici incluși în studiu, însă aceasta nu a fost influențată de durata diabetului zaharat. Cei mai importanți factori determinanți ai capacității de efort au fost disfuncția diastolică, care reprezintă stadiul inițial al cardiomiopatiei diabetice, și sedentarismul. Astfel, putem concluziona că introducerea cât mai precoce a pacienților diabetici în programe de recuperare cardiovasculară ar putea preveni sau cel puțin întârzia evoluția cardiomiopatiei diabetice spre insuficiență cardiacă.

PhD Thesis – ABSTRACT

Heart failure in diabetic patients

PhD Candidate **Florina-Iulia Frîngu**

PhD Advisor Prof. Dr. **Dana Pop**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

Table of Contents

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Epidemiology of heart failure and diabetes	17
2. Pathophysiology of heart failure in diabetic patients. Diabetic cardiomyopathy	21
3. Diagnostic and prognostic value of heart failure biomarkers in patients with diabetes	25
4. Arterial hypertension – a precipitating factor of heart failure in diabetic patients	29
5. Treatment particularities in diabetic patients with heart failure	33
5.1. Treatment of heart failure in the presence of diabetes	33
5.2. Glycemic control	36
5.3. Hypoglycemic medication	37
6. Cardiac rehabilitation in patients with heart failure and diabetes	41
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis/objectives	49
2. General methodology	50
3. Study 1. Profile of patients with diabetes mellitus and heart failure. The role of NT-proBNP in the evaluation of these patients	53
3.1. Introduction	53
3.2. Working hypothesis/objectives	54
3.3. Material and methods	54
3.4. Results	55
3.5. Discussion	61
3.6. Conclusions	64
4. Study 2. The impact of diabetes and its microvascular complications on heart failure biomarkers levels	65
4.1. Introduction	65
4.2. Working hypothesis/objectives	66
4.3. Material and methods	66
4.4. Results	67
4.5. Discussion	75
4.6. Conclusions	77
5. Study 3. Factors influencing exercise capacity in diabetic patients	79
5.1. Introduction	79
5.2. Working hypothesis/objectives	80
5.3. Material and methods	80

5.4. Results	82
5.5. Discussion	86
5.6. Conclusions	90
6. Study 4. Predictors of atrial fibrillation in diabetic patients with heart failure	91
6.1. Introduction	91
6.2. Working hypothesis/objectives	92
6.3. Material and methods	92
6.4. Results	94
6.5. Discussion	99
6.6. Conclusions	102
7. General discussion	105
8. General conclusions	109
9. Originality and innovative contributions of the thesis	111
REFERENCES	113

Keywords: diabetes mellitus, heart failure, biomarkers of heart failure, exercise capacity, atrial fibrillation

Introduction

Heart failure affects about 1-2% of the adult population worldwide, with the elderly being more prone to having multiple associated comorbidities. This ends up being the eventual consequence of any heart condition, which often, despite complex treatments, leads to a very high mortality. Given the increasing incidence of cardiovascular disease, as well as the novel complex therapies, life expectancy has greatly increased worldwide, inspite of advancing heart failure prevalence.

Despite the progress in the field of cardiovascular therapies, heart failure 5 year mortality exceeds rates seen in many cancers. Thus, being the main cause of hospitalization in patients over 65, coupled with a high 5 year mortality, heart failure is a major public health priority. Despite all therapeutic advances, the prognosis of heart failure is dim as long as the etiology of the disease cannot be resolved. About 50% of patients diagnosed with heart failure die within 4 years, while more than 50% of severe heart failure subjects die within the first year. This should increase awareness towards the etiology and association with other comorbidities. Each treatment should be tailored to each patient characteristics.

A special category of patients are those with diabetes and heart failure. Type 2 diabetes is most often associated with other cardiovascular risk factors, such as hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity, all of which are determinants of systemic atherosclerosis, ischemic heart disease and left ventricular dysfunction.

At the same time, it is recognized that diabetes can cause heart failure, independent of coronary heart disease, through diabetic cardiomyopathy. Epidemiological studies show that the incidence of heart failure is 2-4 times higher in diabetic individuals compared to those who do not have diabetes. About 40% of patients with heart failure with reduced low ejection are diabetic. Approximately 25% of patients from major heart failure trials were diabetic. Thus, diabetes mellitus is one of the most common comorbidities encountered in patients with heart failure, these figures increasing as the population ages.

In broad terms, current guidelines recommend that heart failure in diabetics should be treated similarly as in those without diabetes.

The peculiarities of heart failure treatment in this subgroup of patients stems both from the need for optimal glycemic control but also from the multiple comorbidities they may suffer from, such as hyperkalemia or renal failure.

At the same time, recent studies have shown that diabetic patients with heart failure have a different response to standard therapy, as these patients are more likely to develop side effects compared to non-diabetic patients in the same NYHA class.

It is well known that elevated glycated hemoglobin levels indicate poor metabolic control and are associated with microvascular and neurological complications, thus being an important risk factor for the development of heart failure in diabetic patients.

Poor glycemic control may increase the risk of heart failure through two mechanisms: macrovascular damage and the development of diabetic cardiomyopathy. Thus, strict glycemic control is one of the most important features in the treatment of diabetic patients suffering from heart failure, but there are studies that contradict this theory and have shown that intensive glycemic control has not influenced the risk of heart failure development.

Thesis objectives

The current research aims at:

1. Characterizing the clinical, paraclinical, echocardiographic and therapeutic profile of diabetic patients with heart failure.
2. Evaluating the value of NT-proBNP in this special category of patients with heart failure and diabetes.
3. Studying the impact of diabetes and its microvascular complications on biomarkers that are associated with heart failure: NT-proBNP, galectin-3 and ST2.
4. Determining predictors of exercise capacity in patients with diabetes.

General methodology

The research included a total of 323 adult diabetic patients diagnosed according to the 2016 ESC guideline with heart failure, which were hospitalized in the Cardiology Department of the Clinical Rehabilitation Hospital in Cluj-Napoca. All subjects gave informed consent to participate in the study. The ethics committee approval was obtained beforehand.

Study 1

The profile of patients with diabetes and heart failure. The role of NT-proBNP in the evaluation of this category of patients

Objectives. The aim of this study was to characterize the clinical, paraclinical and prognostic profile of patients with heart failure and diabetes. In addition, we aimed to assess the value of NT-proBNP in patients with heart failure and diabetes.

Materials and methods. A total of 174 patients were enrolled from the cardiology department of the Rehabilitation Hospital, Cluj-Napoca – Romania, previously diagnosed with chronic heart failure. The mean age was 70.04 ± 10.14 years and 55.2% of patients were women. Of the total number of patients, 47.7% were diabetic. Plasma concentrations of the NT-proBNP fraction were measured using the Roche Cardiac Reader POC method. The method used allowed the measurement of NT-proBNP levels between 60 and 3000 pg/ml. NT-proBNP levels were recorded in all patients on the first day of hospitalization.

Results. Triglyceride and uric acid levels were significantly higher in diabetic patients. The mean NT-pro-BNP value for both groups was 2848 ± 2867.10 pg/ml: 2926 ± 2906.38 pg/ml in the patients with DM and 2776.92 ± 2845.01 pg/ml in those without DM, $p = NS$. The ejection fraction was significantly lower in diabetes patients: 45.43 ± 9.73 vs. $49.17 \pm 9.53\%$, $p = 0.01$. In diabetic patients there were significant correlations between NT-pro-BNP values and the following parameters: hemoglobin ($\rho = -0.28$, $p = 0.01$), hematocrit ($\rho = -0.27$, $p = 0.014$), total cholesterol ($\rho = -0.21$, $p = 0.048$), triglycerides ($\rho = -0.283$, $p = 0.01$), ejection fraction ($\rho = -0.465$, $p < 0.0001$), end-diastolic volume ($\rho = 0.253$, $p = 0.026$), end-systolic volume ($\rho = 0.29$, $p = 0.01$).

Conclusions

1. Triglyceride and uric acid levels were significantly higher in diabetic patients.
2. High blood pressure and obesity were more common risk factors in patients with diabetes.
3. There were no significant differences between the two groups in terms of NT-proBNP values.

4. There was a significant negative correlation between NT-proBNP levels and ejection fraction, regardless of glycemic values.
5. Independent predictors of NT-proBNP values were LV ejection fraction, hemoglobin and triglyceride values.
6. In patients with HF but no diabetes, there were positive correlations between NT-proBNP and total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, ejection fraction, end-diastolic volume and end-systolic volume.
7. Ejection fraction, end-systolic volume, total cholesterol level and LDL-cholesterol level are independent determinants of NT-proBNP in non-diabetic patients.
8. Treatment with antiplatelet agents has been prescribed to a greater extent in patients with diabetes.

Study 2

The impact of diabetes and its microvascular complications on heart failure biomarkers levels

Objectives. The aim of the present study was to determine to what extent these biomarkers can play a role in the evaluation of patients with diabetes mellitus, as well as the impact of microvascular damage on their values.

Materials and methods. *Study population:* 120 patients with decompensated heart failure (NYHA III-IV), hospitalized in the cardiology department of the Cluj-Napoca Clinical Rehabilitation Hospital, with an average age of 69.82 ± 9.5 years, were enrolled. 61.7% of them were men and 47.9% had previously diagnosed diabetes. Patients with HF were divided into three groups: a control group without diabetes, a group with diabetes without microvascular complications and a group of diabetic patients with microvascular complications (retinopathy, nephropathy or polyneuropathy). Upon enrollment, demographic data, laboratory and 2D echocardiography data were analyzed. *Cardiac biomarkers:* serum concentrations of ST2, Gal-3 and NT-proBNP measured at hospitalization were recorded for the entire cohort in the local laboratory.

Results. From a total of 120 patients, 63 (52.5%) did not have DM (control group), 24 (20%) had DM without microvascular complications and 33 (27.5%) had DM with microvascular complications, which represented 58.9% of all DM patients. The following mean values for biomarkers were obtained: sST2 – 46.32 ± 25.8 ng/ml, Gal-3 – 15.19 ± 6.7 ng/ml, NT-proBNP – 3493.04 ± 3884.8 pg/ml. We found no statistically significant differences between patients with and without DM for any of these parameters. Only Gal-3 values were found to be significantly higher in subjects with microvascular complications compared to those without ($p < 0.01$). ST2 levels were significantly correlated with NT-proBNP levels, hypocholesterolemia and GFR (glomerular filtration rate) in patients with or without DM. Gal-3 levels were significantly correlated with LVEF and NT-proBNP levels. In patients with diabetes and microvascular complications, NT-proBNP values were inversely correlated with LVEF and creatinine clearance, while ST2 values were inversely correlated with LVEF.

Conclusions

1. On average, the value of left ventricular ejection fraction was below 40%, with no significant differences between the three groups.
2. Biomarkers of HF, used for screening the general population are also useful in the evaluation of patients with diabetes mellitus.
3. NT-proBNP values were elevated in all groups, with mean values well above the cut-off value.
4. Gal-3 levels were significantly correlated with ejection fraction, NYHA class and NT-proBNP level in patients with or without diabetes.
5. Gal-3 levels are significantly higher in diabetic patients with microvascular complications than in those without complications.

6. ST2 values correlated significantly with NT-proBNP, cholesterol and glomerular filtration rate in all patients, regardless of the presence of diabetes, thus demonstrating its role in the evaluation of HF. This also applies in the presence of diabetes.
7. ST2, Gal-3, and NT-proBNP values negatively correlated with creatinine clearance in all three groups.

Study 3

Factors influencing exercise capacity in diabetic patients

Objectives. The presence of other comorbidities, in addition to diabetes, is common in this category of patients. Many factors, such as obesity, hypertension, dyslipidemia and smoking can lead to impaired vital capacity and consequently reduces exercise capacity. The study aims to evaluate, through a standard exercise test, the exercise capacity of a cohort of diabetic patients and to identify its main determinants.

Materials and methods. The study included 61 patients with type 2 diabetes hospitalized in the cardiology department of the Cluj-Napoca Recovery Clinical Hospital. Study protocol. Patients were evaluated for diabetes complications, other cardiovascular risk factors (smoking, obesity, dyslipidemia, hypertension), a history of cardiovascular disease, a standard 12 lead electrocardiogram (ECG) and biochemical data were obtained in the local laboratory. The sedentary status of each patient was established as the total duration of moderate physical activity, with less than 150 min / week being the cut-off. All patients were evaluated by standard Doppler echocardiography and underwent a cycloergometer exercise test.

Results. The mean age of the patients was 61.4 ± 8.4 years, and 30 of these (48.6%) were women.

Of these patients, 36% had heart failure, and 1.6% had a severely impaired ejection fraction and 34% had a moderately impaired ejection fraction. Among cardiovascular risk factors hypertension encountered a 98.3% and obesity 65.5%, both of them recognized to impair exercise performance. The mean age, diastolic dysfunction prevalence and sedentary status were significantly different in the two subgroups. Conversely, the diabetes duration, and other cardiovascular risk factors did not differ among these two subgroups. The double product (max blood pressure multiplied by max heart rate) was significantly decreased in the first subgroup ($p = 0.008$), even if the mean value was above 22 000 in the entire studied group. As expected, a significant relationship was found between the decreased ejection fraction and effort capacity in all patients ($r = 0.305$, $p = 0.02$).

Conclusions

1. The most common risk factor was by far arterial hypertension, followed by a sedentary lifestyle, obesity, dyslipidemia and smoking.
2. More than a third of diabetic patients experienced a significant reduction in exercise capacity.
3. There was no correlation between reduced exercise tolerance and the length of diabetes history.
4. Diastolic dysfunction has been reported in most patients, representing an important determining factor in limiting exercise performance.
5. The presence of a sedentary lifestyle contributes more than diastolic dysfunction to decreased exercise tolerance.
6. Effort capacity is reduced from moderate to severe in at least one-third of diabetic patients, mainly due to their sedentary status and left ventricular diastolic dysfunction.

Study 4

Predictors of atrial fibrillation in diabetic patients with heart failure

Materials and methods. 108 patients with decompensated heart failure (NYHA II-IV) were enrolled, hospitalized in the Cardiology Department of the Cluj-Napoca Recovery Clinical Hospital, with an average age of 70.3 ± 9.6 years. Patients with HF were divided into three groups: a control group without diabetes, a group with diabetes without microvascular complications and a group of diabetic patients with

microvascular complications (retinopathy, nephropathy or polyneuropathy). All patients were evaluated clinically, biologically and echocardiographically.

Results. A total of 108 subjects were included, 64.8% had at least an episode of AF, with a percentage of 61.5% in the DM group vs 67.9% for those without diabetes ($p = 0.49$). There were no significant differences in the occurrence of microvascular complications of diabetes depending on the presence of atrial fibrillation (28.6% vs. 26.3% in those without atrial fibrillation $p = 0.525$). Diabetic patients had a higher LVEF compared to non-diabetic patients, regardless of the presence of atrial fibrillation. Subjects with a history of atrial fibrillation tended to have significantly higher serum creatinine levels and lower creatinine clearance values. The mean value of sST2 was 44.19 ± 24.3 ng/ml. There was an increase in sST2 values in patients with a history of atrial fibrillation and DM, independent of the presence of microvascular complications, but without reaching statistical significance ($p = 0.196$). Diabetic patients with microvascular complications had significantly higher values of Galectin-3 compared to patients without complications. The mean value of Gal-3 was 14.22 ± 5.33 , with no difference between patients with AF and those without. The mean NT-pro BNP value was 3684.4 pg/ml in AF subjects vs 2930.32 pg/m in those free of AF ($p = \text{NS}$).

Conclusions

1. The prevalence of atrial fibrillation is much higher in patients with HF and diabetes.
2. There was a higher prevalence of atrial fibrillation among subjects with heart failure associated with diabetes and renal dysfunction.
3. The degree of renal failure was significantly increased among patients with atrial fibrillation compared to those without.
4. There was a significant difference in left atrium size between patients with and without atrial fibrillation.
5. Biomarkers of HF, used for screening the general population, are also useful in evaluating patients with diabetes and atrial fibrillation.
6. NT-proBNP and ST2 values were very high throughout the cohort, with mean values well above the cut-off value.
7. In the group of patients with microvascular complications, NT-proBNP values were higher than in those without these complications, without reaching statistical significance.

Originality and innovative contributions of the thesis

To date, literature data on specific characteristics of patients with heart failure and diabetes are quite limited, especially with regard to the new heart failure biomarkers. At the same time, the echocardiographic profile of these patients is a continuous challenge, due to the particular aspects of diabetic cardiomyopathy, which in the initial stage is characterized by diastolic dysfunction and HF with preserved LVEF, later progressing to a dilated profile and decreased LVEF.

The present paper aims to complement the information in the literature by outlining more accurately the clinical, paraclinical and ultrasonographic profile of these patients and by assessing the impact of diabetes and its microvascular complications on traditional and novel HF biomarkers.

The present thesis is among the few as of late to analyze the relationship between the new biomarkers of heart failure (NT-proBNP, Galectin-3, sST2) and diabetes. At the same time, the relationship of these biomarkers with microvascular complications of diabetes was analyzed, demonstrating that they maintain their usefulness in this category of patients as well. The biomarker levels were not influenced by the presence of diabetes, but had significantly higher values in the presence of renal impairment in diabetic nephropathy.

An important aspect highlighted in this paper is that the presence of diabetes did not lead to a statistically significant increase in Galectin-3 and ST2 levels. Therefore it can be stated that the cut-off values should not be adjusted in diabetic patients. The NT-proBNP value was not influenced by the presence of diabetes either, but there was a significant negative correlation between NT-proBNP levels and LV ejection fraction, regardless of glycemic values.

Atrial fibrillation is the most common rhythm disorder in diabetic patients, but there is little literature data on the impact of atrial fibrillation on new HF biomarkers. For this very reason, we evaluated the relationship between atrial fibrillation and the value of the aforementioned biomarkers. There wasn't a significant influence of this arrhythmia on their overall value. Only diabetic patients with microvascular complications had significantly higher values of Galectin-3 compared to uncomplicated DM patients.

Last but not least, we wanted to identify the influencing factors of effort capacity in patients with diabetes. This would aid tailoring cardiovascular prevention and rehabilitation programs. Thus, the present research demonstrated a significant exercise capacity impairment in over one third of diabetic patients included in the study, but this was not influenced by duration of diabetes. The most important determinants of exercise capacity were diastolic dysfunction, which is the initial stage of diabetic cardiomyopathy, and sedentary lifestyle. Thus, we can conclude that the early inclusion of diabetic patients in cardiovascular rehabilitation programs could prevent or at least delay the evolution of diabetic cardiomyopathy to clinically manifest heart failure.