

Zaburzenia poznawcze u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, otyłością i zaburzeniami oddychania – rola inhibitorów SGLT2

Cognitive dysfunction in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, obesity and respiratory disorders – role of SGLT2 inhibitors

Ewa Pierzchała¹ , Dorota Szydłarska², Agnieszka Pawlak³ ¹Klinika Kardiologii, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA, Polska; ²Przychodnia Medycyny Rodzinnej, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA, Polska; ³Zespół Kliniczno-Badawczy Fizjologii Stosowanej, Państwowa Akademia Nauk, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, PolskaAutor korespondencyjny: Ewa Pierzchała (evapierzchala@wp.pl)
Klinika Kardiologii, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA, Polska

Finansowanie: Brak

Konflikt interesów: Nie zgłoszono

Streszczenie

Słowa kluczowe: *zaburzenia funkcji poznawczych, otyłość, niewydolność serca, obturacyjny bezdech senny*

Wprowadzenie i cel: Obecnie jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny zarówno w aspekcie klinicznym, jak i ekonomicznym oraz społecznym staje się opieka nad chorymi z przewlekłą niewydolnością serca. Szacuje się, iż aktualnie problem ten dotyczy około 0,83% światowej populacji ludzi. Znaczący postęp, jaki dokonał się w ciągu ostatnich dekad w zakresie diagnostyki chorych z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with reduced ejection fraction - HFrEF), jak i chorych z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. heart failure with preserved ejection fraction - HFpEF) prowadzi do liniowego wzrostu liczby chorych z niewydolnością serca. Paradoksalnie, mimo postępu terapeutycznego, perspektywy dla tej grupy chorych są nadal niepomyślne, znacząco przewyższając współczynnik śmiertelności w chorobach nowotworowych.

Skrócony opis stanu wiedzy: Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową związana z otyłością oraz towarzyszącymi zaburzeniami oddychania podczas snu (SDP) jest obecnie jednym z najczęściej spotykanych fenotypów w krajach rozwiniętych, przekładających się na zaburzenia funkcji poznawczych. U około 25-50% chorych z HFpEF obserwuje się zaburzenia funkcji poznawczych (CI). Szczególnie istotne jest to w zakresie zaburzeń zdolności behawioralnych, takich jak zdolność zapamiętywania, rozróżniania obiektów oraz uczenia się. Zatem obecnie bardzo ważnym aspektem w opiece nad chorymi z HFpEF jest szybkość zdiagnozowania zaburzeń funkcji serca i wczesna diagnoza MCI (mild cognitive impairment – łagodne zaburzenia funkcji poznawczych) w fazie przedklinicznej. Wczesne wdrożenie odpowiednich terapii może zarówno zapobiec wystąpieniu zmian otepiennych, przywrócić prawidłowe funkcje poznawcze, jak też, hamując progresję zaburzeń poznawczych (poprzez poprawę samoopieki, przestrzegania zaleceń itp.), korzystnie wpłynąć na przebieg samej niewydolności serca.

Streszczenie: Leki będące inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor - SGLT2-I) wykazują istotne korzyści zarówno sercowo-naczyniowe (incydenty sercowo-naczyniowe, śmiertelność sercowo-naczyniowa, częstość hospitalizacji z powodu HF), jak też w aspekcie zaburzeń funkcji poznawczych.

Abstract

Key words: *obesity, cognitive dysfunction, obstructive sleep apnea, heart failure*

Introduction and objective: One of the greatest challenges of modern medicine, both in the clinical, economic and social aspects, is the care of patients with chronic heart failure. It is estimated that currently this problem affects about 0.83% of the world's population. The significant progress that has been made over the last decades in the diagnosis of patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) as well as patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) leads to a linear increase in the number of patients with heart failure. Paradoxically, despite the progress in treatment, the prospects for this group of patients are still unfavorable, significantly exceeding the mortality rate in cancer diseases.

What's already known about this topic? Heart failure with preserved ejection fraction HFpEF associated with obesity and sleep-related breathing disorders (SBD) is currently one of the most common phenotypes in developed countries. Moreover, cognitive impairment (CI) is observed in approximately 25-50% of patients with HFpEF. This is particularly important in the field of behavioral abilities disorders, such as the ability to remember, distinguish objects, and learn. Therefore, a very important aspect in the care of patients with HFpEF is the speed of diagnosing cardiac dysfunction and early diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) in the preclinical phase. Early implementation of appropriate therapies can both prevent the occurrence of dementia, restore normal cognitive functions, and, by inhibiting the progression of cognitive disorders (by improving self-care, adherence to recommendations, etc.), have a positive impact on the course of heart failure itself.

Abstract: The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2-I) show significant cardiovascular benefits (cardiovascular events, cardiovascular mortality, frequency of hospitalization due to HF) and in terms of cognitive dysfunction.

Otrzymano: 29.03.2023
Zaakceptowano: 21.02.2024
Opublikowano: 26.02.2024

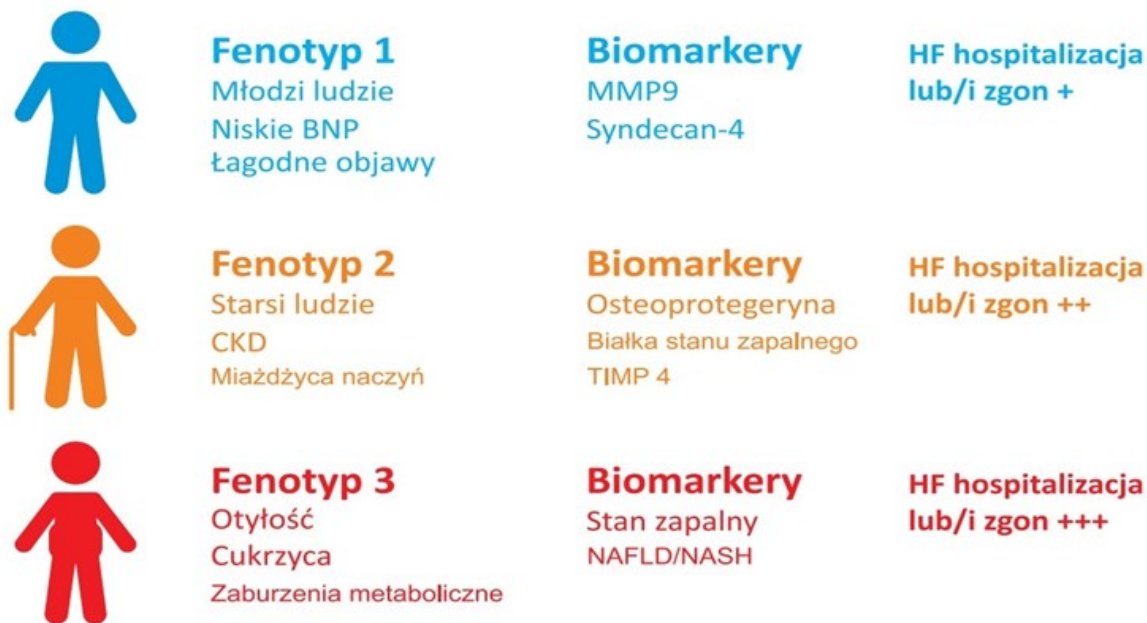
Wprowadzenie

Jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny zarówno w aspekcie klinicznym, jak i ekonomicznym oraz społecznym staje się opieka nad chorymi z przewlekłą niewydolnością serca. Wielkość problemu i rosnące obciążenie systemu opieki zdrowotnej prezentują analizy dostępnych danych statystycznych. Szacuje się, iż aktualnie problem ten dotyczy około 0,83% światowej populacji ludzi na całym świecie [1]. Dostępne dane demograficzne np. Wielkiej Brytanii wykazują na chorobowość 1,5-1,6 % i zapadalność 3,3-3,5 w przeliczeniu na 1000 osobolat [1]. Chorzy z HFpEF stanowią w tych opracowaniach około 40%. Znaczący postęp, jaki dokonał się w ciągu ostatnich dekad w zakresie diagnostyki chorych z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction - HFrEF*), jak i chorych z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *heart failure with preserved ejection fraction - HFpEF*) prowadzi do liniowego wzrostu liczby chorych z niewydolnością serca. Paradoksalnie, mimo postępu terapeutycznego, perspektywy dla tej grupy chorych są nadal nieopryśniane, znacząco przewyższając współczynnik śmiertelności w chorobach nowotworowych. Analiza danych z badań europejskich (ESC – HF pilot study) jednoznacznie ukazuje skalę zagrożenia [2]. Wg niej 12-miesięczna śmiertelność całkowita wśród pacjentów hospitalizowanych lub leczonych ambulatoryjnie z powodu niewydolności serca wynosiła odpowiednio 17% i 7%, a 12-miesięczna częstość hospitalizacji – odpowiednio 44% i 32% w obu grupach. Podobnie polskie dane demograficzne z 2017 roku wskazują, że na niewydolność serca zmarło łącznie 60 tys. osób, a więc co 7 Polak [3]. Należy zaznaczyć także, iż wg dostępnych danych połowa wszystkich pacjentów hospitalizowanych z powodu niewydolności serca to chorzy z HFpEF,

a z uwagi na bardzo szybki wzrost częstości występowania (około 1%/rok) oraz wydłużenie czasu przeżycia w najbliższych latach stanie się ona dominującym problemem zdrowotnym w krajach rozwiniętych [1, 4, 5, 6].

Podział chorych z przewlekłą HFpEF

Fenotyp chorych z HFpEF w zasadniczy sposób odbiega od fenotypu pacjentów z HFrEF. Czynniki predysponującymi do wystąpienia HFpEF jest: starszy wiek (powyżej 75. r.ż.) , płeć żeńska, nadciśnienie tętnicze, otyłość, bezdech senny, zaburzenia gospodarki wodorowęglanowej oraz lipidowej bez istotnych zmian w naczyniach nasierdżiowych (przeżyty zawał serca) [7, 8, 9]. Występuje jednak istotna różnorodność fenotypów chorych z HFpEF (patrz niżej), co w znaczący sposób utrudnia opracowanie skutecznych modeli w zakresie diagnostyki. Postęp, jaki dokonał się w leczeniu chorych z HFpEF w ostatnim czasie sprawił, że poza leczeniem diuretycznym i chorob współistniejących, możemy stosować fozyny, które poprawiają rokowanie i redukują liczbę hospitalizacji w tej grupie chorych [10, 11]. Pomimo, że mówimy o HFpEF jako o jednej jednostce chorobowej, z uwagi na wyżej wspomnianą znaczącą różnorodność grupy, obecnie wyróżniamy trzy różne „fenogrupy” pacjentów [12, 13, 14]. Pierwsza składa się z młodych ludzi z niskim stężeniem peptydu natriuretycznego typu B (BNP) i łagodnymi objawami klinicznymi, druga z osób starszych z PChN i nadciśnieniem tętniczym oraz trzecia obejmująca pacjentów ze schorzeniami metabolicznymi, takimi jak otyłość i cukrzyca (Rycina 1) [15,16,17]. Ten szeroki zakres etiologii sprawia, że HFpEF jest niezwykle złożonym stanem klinicznym bez jednego określonego patofizjologicznego mechanizmu łączącego wszystkie te grupy [12].



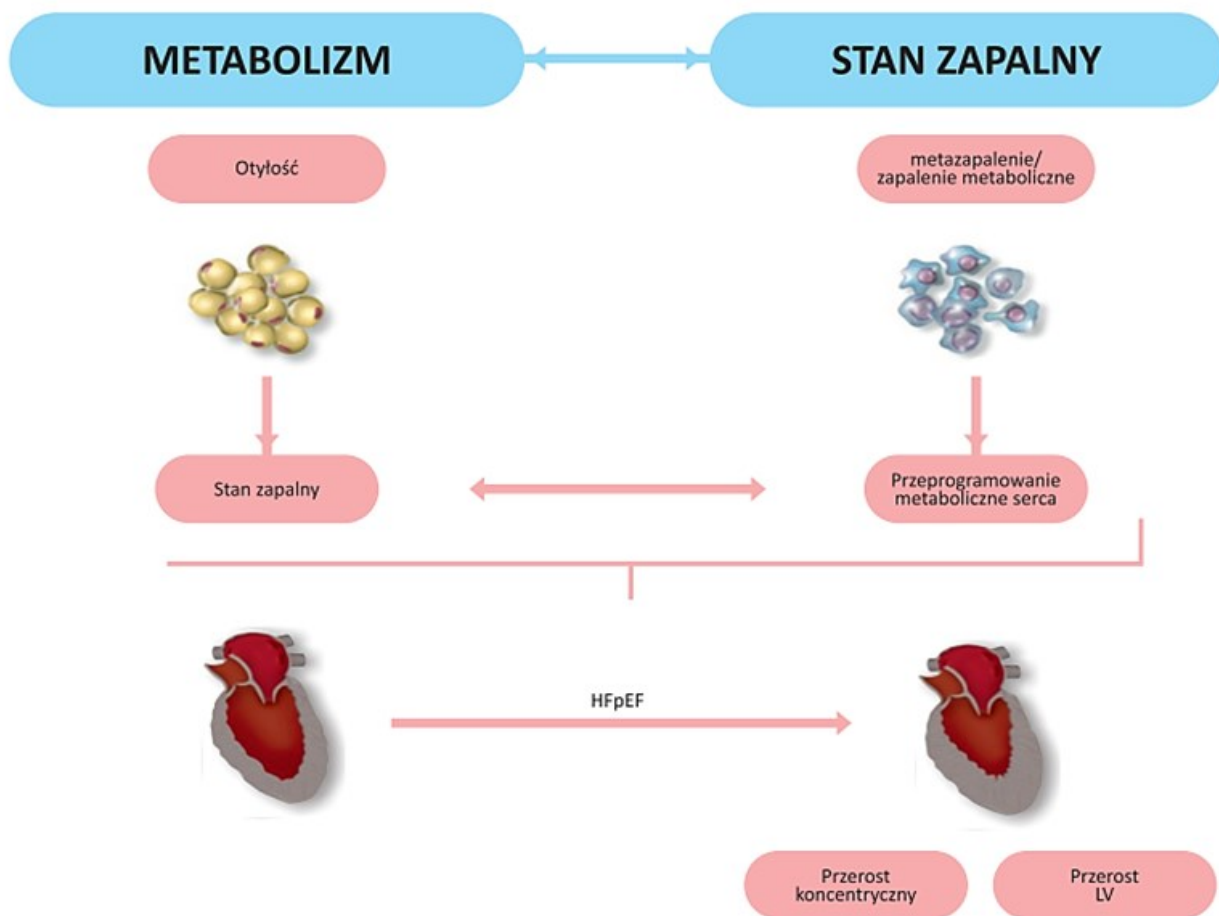
Ryc 1. Fenotypy chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową.

Rycina 1 Fenotypy chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Zaadaptowano z [18]. **BNP** - peptyd natriuretyczny typu B; **MMP9** - metaloproteinaza macierzy 9; **PChN** - przewlekła choroba nerek; **TIMP-4** - tkankowy inhibitor metaloproteinazy 4; **HF** - niewydolność serca; **NAFLD** - niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby; **NASH** - niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby

HFpEF a otyłość

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową związana z otyłością jest obecnie jednym z najczęściej spotykanych fenotypów w krajach rozwiniętych [18]. Wysoki stopień rozwoju gospodarczego, szeroka dostępność nowych technologii, a tym samym statyczny model życia i istotne ograniczenie aktywności fizycznej w zdecydowanym stopniu przyczyniło się do nasilenia w społeczeństwie zaburzeń metabolicznych (takich jak dyslipidemia, cukrzyca, otyłość), a w konsekwencji zwiększenia odsetka osób z chorobami układu krążenia. Zdecydowana większość tych osób w mniejszym lub większym stopniu mierzy się już dzisiaj z konsekwencjami kardiologicznymi, takimi jak choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, a także niewydolność serca [19]. Patomechanizm oddziaływania otyłości na układ krążenia częściowo związany jest z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej. Osoby te wykazują zwiększenie objętości osocza wynikające z zaburzeń wchłaniania cząsteczek sodu w kanalikach nerkowych, co w konsekwencji doprowadza do nieproporcjonalnego wzrostu ciśnienia napełniania mięśnia serca pomimo zachowanej funkcji skurczowej [10, 16, 19]. Podstawą tych zaburzeń są przede wszystkim nieprawidłowości w zakresie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz aktywności noreprezyny, a w rezultacie przeciążenie obję-

tościowe serca i nasilenie procesów włóknienia mięśnia sercowego. Otyłość wiąże się także z istotnymi zaburzeniami w zakresie aktywności biologicznej nasierdziowej tkanki tłuszczowej, aktywacją procesów prozapalnych, a w konsekwencji nasileniem niekorzystnych zmian w zakresie struktury i funkcji mikrokrążenia [18]. Wy tłumaczenie tego zjawiska przedstawia G. Schiattarella - jest to hipoteza tzw. zapalenia metabolicznego „metazapalenia”). Metazapalenie ma obejmować m.in. zmiany komórkowe i molekularne zależne od akumulacji lipidów – tzw. lipotoksyczność (Rycina 2). Proponuje on też nową definicję HFpEF związanej z otyłością, jest to jednostka chorobowa, w której przeplatają się zaburzenia metaboliczne, przewlekły stan zapalny oraz upośledzona funkcja mięśnia sercowego – tzw. zespół kardiometaboliczny [20]. Patogeneza tego zespołu opierać się ma na trzech głównych patomechanizmach: dysfunkcji mikrokrążenia zależnej od sygnalizacji NO/cGMP; zaburzeń molekularnych kardiomiocytów, oraz zaburzeń metabolicznych zależnych od insulinooporności. Kluczowym elementem jest tu zaburzona aktywność metaboliczna tkanki tłuszczowej, która poprzez oddziaływanie czynników regulacyjnych – tzw. adipokin stymuluje ogólnoustrojowy stan zapalny. Faxen i wsp. poddali analizie pacjentów z HFpEF (n=79), HFrEF (n=84) w zestawieniu z grupą kontrolną (n=71). Stężenie leptyny było podwyższone zarówno u pacjentów z HFpEF, jak i HFrEF



Rycina 2 Hipoteza zespołu Kardiometabolicznego wg G. Schiattarella. Zaadaptowano z [20].

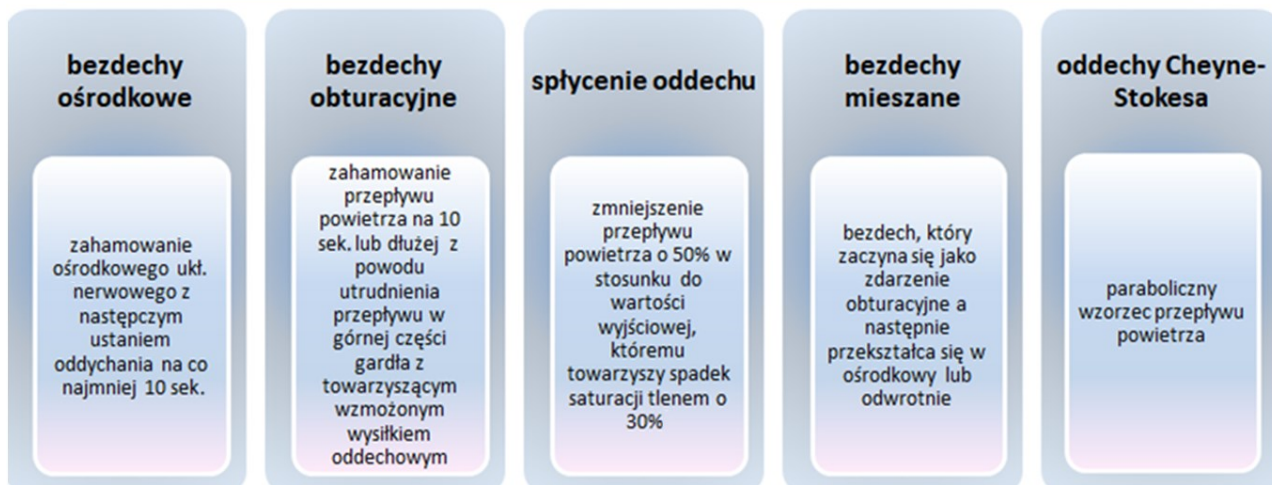
($p < 0.05$) w porównaniu do grupy kontrolnej. Najwyższe stężenie leptyny obserwowano u chorych z HFpEF, mediana (IQR) 23.1 (10.2-51.0) vs HFrEF 15.0 (6.2-33.2), a u osób z grupy kontrolnej wynosiło 10.8 (5.4-18.9) ng/mL. Wykazano korelację pomiędzy stężeniem adiponektyny a NT-proBNP; $r = 0.396$ $p < 0.001$ [21]. Obserwowano także wzrost m.in. takich markerów stanu zapalnego jak: białka ostrej fazy (CRP), interleukiny-1 (IL-1), czynnika różnicowania wzrostu 15 (GDF15) oraz czynnika martwicy nowotworów- α (TNF α). Dostępne dane z badań eksperymentalnych wskazują, iż procesy zapalne w obrębie naczyń przyczyniają się do wzrostu sztywności dużych naczyń, dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, zmniejszenia gęstości naczyń włosowatych (tzw. rozrzedzenie mikrokrążenia), a także zmian w obrębie innych narządów trzewnych. Konsekwencją wspomnianego wyżej zwiększonego obciążenia objętościowego serca oraz jego zwłóknienia jest nieproporcjonalny wzrost ciśnienia napęnlania prowadzący do wystąpienia oznak i objawów niewydolności serca pomimo zachowanej funkcji skurczowej lewej komory.

HFpEF, otyłość i zaburzenia oddychania podczas snu a zaburzenia funkcji poznawczych

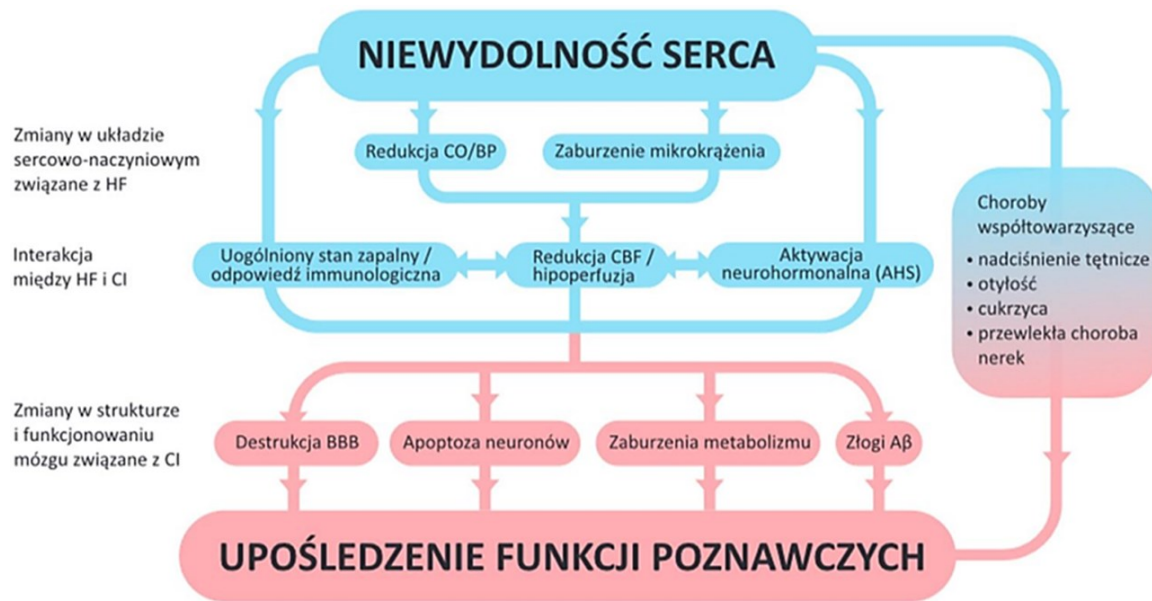
Bardzo częstym schorzeniem współistniejącym u dorosłych z HFpEF z otyłością, obok nadciśnienia tętniczego oraz zaburzeń glikemii, są zaburzenia oddychania podczas snu (ang. sleep – related breathing disorders - SBD) [22, 23]. Wg klasyfikacji American Academy of Sleep (Rycina 3) SBD obejmuje szereg zaburzeń oddychania, które występują w trakcie snu [24]. Niezależnie jednak od rodzaju bezdechów SBD są czynnikiem ryzyka powstawania różnych zaburzeń ze strony OUN, w tym zaburzeń funkcji poznawczych [25]. Również sama otyłość prowadzić może do zaburzeń poznawczych (CI). Mechanizmy patogenetyczne biorące udział w ich powstawaniu u chorych z nadmierną masą ciała mogą być bardzo różne. Bierze się

pod uwagę między innymi stres, zmiany mikrobioty jelitowej i ich konsekwencje, czyli przede wszystkim zapalenie systemowe, a w szczególności zapalenie w obrębie układu nerwowego [26-28]. Opisywane są także zmiany w obrębie naczyń mózgowych, które mogą się do tego przyczyniać [29]. Także sama HFpEF może być przyczyną zaburzeń funkcji poznawczych (CI). Przegląd współczesnej literatury wskazuje, że obserwuje się je u około 25-50% chorych z HFpEF [30]. Jedną z hipotez tłumaczącą te zaburzenia jest dysfunkcja mięśnia sercowego, prowadząca do upośledzenia mózgowego przepływu krwi pod postacią przewlekłej regionalnej hipoperfuzji krytycznych obszarów mózgu. Funkcje poznawcze mogą być dodatkowo upośledzone przez nasilenie stresu oksydacyjnego, dysfunkcję śródbłonna naczyniowego, a także uszkodzenie naczyń mikrokrążenia spowodowane czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego [31, 32]. Definicja CI obejmuje zespół objawów klinicznych, w którym dochodzi do obiektywnej dysfunkcji poznawczej takich procesów umysłowych jak pamięć, zdolność uczenia się, język, funkcje wykonawcze, wzrokowo-przestrzenne, koncentrację i poznanie społeczne [31]. Dodatkowo, ze względu na upośledzenie czynności życia codziennego, CI dzielimy na łagodne oraz otepienie, czyli istotne uszkodzenie OUN uniemożliwiające samodzielne funkcjonowanie [33, 34]. Doniesienia licznych badań klinicznych oraz obserwacyjnych wyraźnie wskazują na wzajemną korelację pomiędzy rozwojem zaburzeń w obrębie mózgu a przewlekłą niewydolnością serca. Oba te schorzenia przyśpieszają się nawzajem, co przekłada się na pogorszenie rokowania w HF, zwiększenie śmiertelności, wzrost hospitalizacji oraz zmniejszoną jakość życia [33, 34]. Dowodzą tego liczne dane z badań klinicznych wśród populacji geriatrycznej np.: FRAGILE-HF oraz badanie Patel i wsp., które wyraźnie potwierdziły wzrost ryzyka śmiertelności i ponownej hospitalizacji wśród chorych z niewydolnością serca i towarzyszącą dysfunkcją poznawczą [35, 36]. Co więcej, obserwacje te stały się początkiem dalszych badań z użyciem modeli zwierzęcych w celu

Zaburzenia oddychania w trakcie snu wg klasyfikacji American Academy of Sleep



Rycina 3 Zaburzenia oddychania podczas snu (SDP). Zaadaptowano z [24].



Rycina 4 Hipoteza rozwoju zaburzeń poznawczych w niewydolności serca. Zaadaptowano z [31]. **CO** - perfuzja mózgowa, **BP** - ciśnienie tętnicze; **HF** - niewydolność serca; **CI** - zaburzenia funkcji poznawczych; **CBF** - mózgowy przepływ krwi; **AHS** - aktywacja neurohormonalna; **BBB** - bariera krew/płyn mózgowo-rdzeniowy; **złogi Aβ** - złogi β-amyloidu.

szczegółowej oceny zależności stopnia nasilenia zaburzeń poznawczych już na wczesnym etapie rozwoju niewydolności serca. Uzyskane wyniki doświadczeń badań zmodyfikowanych genetycznie myszy (z powoli rozwijającą się kardiomiopatią poprzez aktywację szlaku Gαq, naśladujące HF na poziomie molekularnym, fenotypowym oraz funkcjonalnym) dostarczyły dowodów na ścisły związek dysfunkcji śródbłonna naczyniowego tętniczek kory mózgu zależnej od NO ze stopniem odkładania β-amyloidu, powstawaniem tzw. płytek starczych, a w konsekwencji przebudowy mikrogleju, ściętnienie kory mózgowej oraz utratę aktywnych neuronów (Rycina 4). Szczególnie istotne jest to w zakresie zaburzeń zdolności behawioralnych takich jak zdolność zapamiętywania, rozróżniania obiektów oraz uczenia się [34]. Zatem szybkość zdiagnozowania zaburzeń funkcji serca i wczesna diagnoza MCI w fazie przedklinicznej może zarówno zapobiec wystąpieniu zmian otępiennych, a poprzez wdrożenie odpowiednich terapii przywrócić prawidłowe funkcje poznawcze, jak też hamując progresję zaburzeń poznawczych (poprzez poprawę samoopieki, przestrzegania zaleceń itp.) korzystnie wpłynąć na przebieg samej niewydolności serca [36].

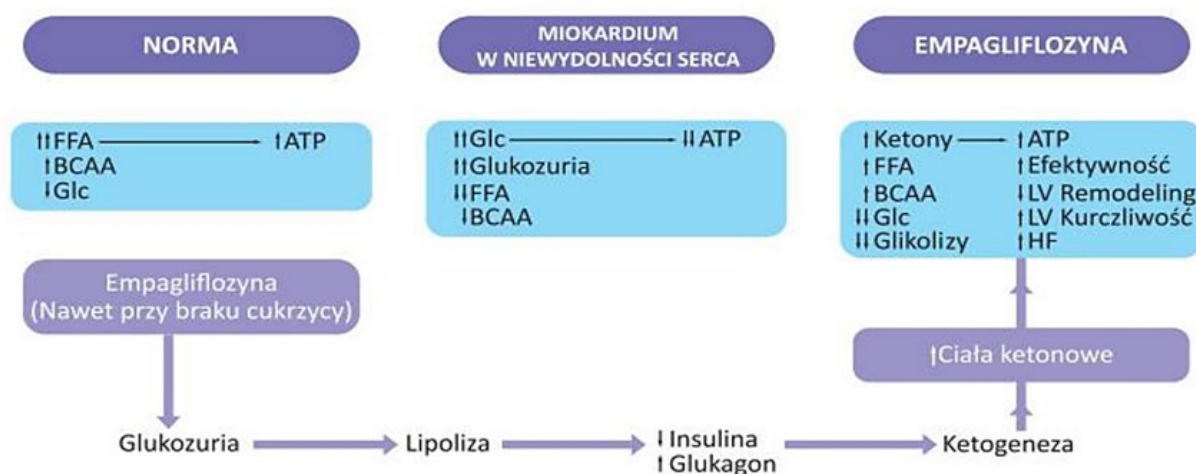
SGLT2-I w HFpEF, otyłości i zaburzeniach oddychania podczas snu

Leki z grupy SGLT2-I zostały początkowo zastosowane jako leki przeciw cukrzycowe. Wyniki badania EMPA-REG OUTCOME z empagliflozyną wykazały poza poprawą kontroli glikemii, również istotne korzyści sercowo-naczyniowe pod postacią redukcji incydentów sercowo-naczyniowych, śmiertelności sercowo-naczyniowej i hospitalizacji z powodu niewydolności serca odpowiednio o 14%, 38% i 35%. Te korzystne wyniki spowodowały potrzebę oceny wpływu flozyn na rokowanie i hospi-

talizację u chorych z HFREF, a następnie z HFpEF. Kolejne badania jak EMPEROR-REDUCED (empagliflozyna), DAPA – HF (dapagliflozyna) oraz CANVAS (kanagliflozyna) jednoznacznie potwierdziły efekt klasy inhibitorów SGLT2 w leczeniu chorych z HFREF. Również badania w populacji chorych z HFpEF, takie jak EMPEROR-PRESERVED (empagliflozyna) i DELIVER (dapagliflozyna) wykazały redukcję liczby hospitalizacji i śmiertelności sercowo-naczyniowej u pacjentów z niewydolnością serca. Mechanizmy działania flozyn, dzięki którym uzyskujemy te korzystne efekty, są wciąż niejasne. Na podstawie wyników badań eksperymentalnych na modelach mysich wysunięto hipotezę, że inhibitory SGLT2 wykazują działanie przeciwzapalne oraz profibrynolityczne w sercu, co wraz z obniżaniem poziomu glukozy i zmniejszeniem objętości osocza, redukuje szkodliwe efekty biologiczne ogólnoustrojowych procesów zapalnych naczyń, a tym samym zmniejsza ryzyko nowych przypadków niewydolności serca [32]. Mechanizm działania empagliflozyny w niewydolności serca prawdopodobnie wynika z oddziaływania na pompę sodowo-wodorową (ang. sodium-hydrogen exchanger-1 - NHE1), ulegające ekspresji w kardiomiocytach i komórkach naczyniowych. Obecnie zaproponowana hipoteza oddziaływania opiera się na modelach interakcji molekularnych przy współdziałaniu białka NHE1 poprzez liczne efekторы stresu oksydacyjnego, w tym rodzinę kinaz serynowo-treoninowych, jądrowe czynniki sygnalizacji aktywowanych komórek T (ang. Nuclear factor of activated T-cells - NFAT) i syntazę tlenu azotu 2 (ang. Nitric Oxide Synthase 2 - NOS-2). Doniesienia z badań na modelach zwierzęcych wykazują, iż oddziaływanie ogólnoustrojowe SGLT2 przejawia się w modulowaniu aktywności takich białek stanu zapalnego jak: TNF, IL-1β, cząsteczkę adhezji międzykomórkowej- ICAM1, NACHT, LRR i domeny PYD zawierające białko-3 (NLRP3). Farmakologiczne działanie empagliflozyny na poziomie molekularnym bezpo-

średnio redukowało nasilenie stresu oksydacyjnego kardiomiocytów, przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej mięśnia sercowego oraz jego przerost poprzez zahamowanie aktywności czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFA), TGFβ1, NFAT i interleukiny 10 (IL-10). Wykazane działanie empagliflozyny na poziomie komórkowym na różne szlaki m.in. zapalne może tłumaczyć obserwowany klinicznie korzystny efekt flozyn. Mechanizmy, o których mowa powyżej szczególnie istotne wydają się w grupie pacjentów z HFpEF i otyłością. Ten odrębny fenotyp niewydolności serca wynika prawdopodobnie ze zwiększonej sygnalizacji mineralokortykoidowej i nadreaktywności neprelizyny, która poprzez wpływ na układ peptydów natiuretycznych bezpośrednio przyczynia się do nasilenia procesów prozapalnych oraz włóknienie mięśnia serca [37, 38]. Liczne badania eksperymentalne na modelach zwierzęcych (z zastosowaniem empagliflozyny) wykazały, obok korzystnego efektu na funkcję rozkurczową mięśnia sercowego, także wyraźną poprawę procesów metabolicznych. Potwierdzeniem tej teorii jest np. badanie Santos –Gallego, gdzie ocena funkcji serca świni z wykorzystaniem zarówno echokardiografii (prędkość fali e', E/e', czas relaksacji izowolumetrycznej, wielkość lewego przedsionka, dP/dt), jak i rezonansu magnetycznego (śródmiażdżowe zwłóknienie mięśnia serca) wykazała wyraźną poprawę funkcji rozkurczowej [39]. Należy także zaznaczyć, iż w grupie aktywnie leczonej wykazano poprawę sygnalizacji tlenu azotu, wzrost aktywności śródbłonkowej syntetazy tlenu azotu, zwiększenie stężenia cGMP, fosfokinazy G, a także zwiększenie fosforylacji białek miofilamentowych, np. tytyny (bezpośrednio odpowiedzialnej za sztywność kardiomiocytów) [39]. Ponadto poprawa metabolizmu glukozy oraz ciał ketonowych przez mięsień sercowy bezpośrednio korelowała ze stopniem dysfunkcji rozkurczowej mięśnia sercowego (Rycina 4). Badania eksperymentalne na modelach zwierzęcych wykazały wyraźną zmianę metabolizmu kardiomiocytów. Zwierzęta kontrolne zwiększyły zużycie glukozy w mięśniu sercowym głównie poprzez glikolizę beztlenową, jednocześnie zmniejszając wykorzystanie wolnych kwasów tłuszczowych i aminokwasów rozgałęzionych. Empagliflozyna zwiększała zatem zawartość adenozy-

notrifosforanu w mięśniu sercowym i zwiększała wydajność pracy mięśnia sercowego [39]. Przedstawione mechanizmy prawdopodobnie odgrywają także kluczową rolę w przebudowie strukturalnej oraz elektrycznej przedsionków, a w konsekwencji wpływają na ryzyko wystąpienia nowych epizodów migotania przedsionków. Rycina 5 podsumowuje wyniki przedstawionych badań potwierdzających potencjalne korzyści z zastosowania flozyn u chorych z HFpEF i otyłością [19]. Analizy w oparciu o dane z badania EMPEROR – PRESERVED potwierdziły wyraźną zależność pomiędzy występowaniem SBD a HFpEF, ale także zwiększenie ryzyka hospitalizacji z powodu nasilenia objawów niewydolności serca [40]. Analizując mechanizmy patofizjologiczne ogólnoustrojowego oddziaływania SGLT2, odnajdujemy prawdopodobne korzyści zastosowania SGLT2 w profilaktyce, rehabilitacji i leczeniu pacjentów z SBD niezależnie od współistniejącej cukrzycy. Korzystny efekt SGLT2 u pacjentów z SBD jest prawdopodobnie spowodowany zdolnością do zmniejszania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z HFpEF [41], poprawy funkcji nerek niezależnie od cukrzycy [38] oraz zapobiegania związanej z tym autonomicznej neuropatii sercowo-naczyniowej. Dalsze dowody korzystnego wpływu na patofizjologię SBD pochodzą z udowodnionego wpływu SGLT2 na trzewną i podskórną tkankę tłuszczową [42]. Jak dowodzą badania na modelach zwierzęcych T2DM i zespołu metabolicznego, rozwój choroby niedokrwiennej serca [38,39] ściśle związany jest z zaburzeniami lipolizy i beta-oksydacji kwasów tłuszczowych [39]. Gromadzenie się nasierdziowego tłuszczu wydzielającego prozapalne adipocytokiny nasila dysfunkcję mikrokrążenia oraz procesy włóknienia mięśnia sercowego. Wszystko to prowadzi do rozwoju HFpEF i zwiększonego ryzyka AF. Analiza badań z zastosowaniem SGLT2 u chorych z cukrzycą typu 2 oraz bezdechem sennym wykazała wyraźne zmniejszenie stężenia aktywnej leptyny oraz wzrost adiponektyny wśród chorych leczonych SGLT2. [43,44,45]. Zastosowanie flozyny wiąże się też oczywiście ze spadkiem masy ciała. Wszystko to dodatkowo potwierdza hipotezę korzyści sercowo-naczyniowych i neurologicznych (parametry polisomnograficzne) SGLT2 w SBD niezależnie od cukrzycy [45, 46].



Rycina 5 Korzyści z terapii inhibitorem SGLT2 (empagliflozyny) u chorych z niewydolnością serca. Opracowanie własne. FFA - wolne kwasy tłuszczowe; BCAA - aminokwasy rozgałęzione; ATP - adenozynotrójfosforan; LV - lewa komora

Podsumowanie

Dotychczasowe wyniki nielicznych badań obserwacyjnych sugerują, iż skuteczne leczenie zaburzeń oddychania w czasie snu w grupie chorych z HFpEF skutkuje nie tylko istotną statystycznie redukcją masy ciała i poprawą czynności serca u chorych z HFpEF, ale również poprawą jakości życia obejmującą zmniejszenie senności, uczucia zmęczenia, poprawę koordynacji, wydolności fizycznej. Stąd też wydaje się, iż zastosowanie flozyn w terapii HFpEF poprzez wpływ na metabolizm energetyczny serca, poprawę kontroli glikemii, obniżenie ciśnienia krwi oraz utratę masy ciała (bezpośredni wpływ na sztywność tętnic, zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie diurezy), może mieć dodatkowo korzystny wpływ na występowanie zaburzeń oddychania w trakcie snu, a tym samym może redukować zaburzenia funkcji poznawczych zależne od stopnia nasilenia SDB, jak też postępu niewydolności krążenia [47].

Referencje

- Savarese, Lund et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc. Res.* 2022; 118 (17): 3272-3287
- Maggioni, Dahlström at Filipatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC -HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013; 15: 808-817.
- Raport WEI: Priorytety zdrowotne w kontekście demograficznego i gospodarczego rozwoju polski. Wnioski i rekomendacje na przykładzie niewydolności serca. Warszawa 2018. <http://wei.org.pl/wp-content/uploads/2018/06/Priorytety-zdrowotne-w-kontekście-demograficznego-i-gospodarczego-rozwoju-Polski.-Wnioski-i-rekomendacje-na-przykładzie-niewydolności-serca.pdf>
- Straburzyńska-Migaj E, Nessler J i wsp. Niewydolność serca w Polsce – raport 2016. Sekcja Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2016. <http://www.niewydolnoscserca.pl/barometr.pdf>
- McDonath, Theresa et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*, 2021, 42.36: 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Roger, Véronique L. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective. *Circulation research*, 2021, 128.10: 1421-1434. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318172>
- Dunlay, Shannon at al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*, 2017, 14.10: 591-602.
- Lule, Melissa A. at al. HFpEF, a disease of the vasculature: a closer look at the other half. *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 2018. p. 1305-1314. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.05.001>
- Nair, Nandini. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Reviews in cardiovascular medicine*, 2020, 21.4: 531-540. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.04.154>
- Omote, Kazunori, at al. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and treatment strategies. *Annual review of medicine*, 2022, 73: 321-337. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042220-022745>
- Goldstein, Don at al. Diastolic heart failure: A review of current and future treatment options. *Cardiology in Review*, 2021, 29.2: 82-88. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000303>.
- Obocata, Masaru at al. Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: understanding mechanisms by using noninvasive methods. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2020, 13.1 Part 2: 245-257.
- Nagueh, Sherif F. Left ventricular diastolic function: understanding pathophysiology, diagnosis, and prognosis with echocardiography. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2020, 13.1 Part 2: 228-244.
- Farajidavar, Nazli et al. Diagnostic signature for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): a machine learning approach using multi-modality electronic health record data. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2022, 22.1: 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-03005-w>
- Eltelbany, Shah at al. Biomarkers in HFpEF for Diagnosis, Prognosis, and Biological Phenotyping. *Current Heart Failure Reports*, 2022, 19.6: 412-424. <https://doi.org/10.1007/s11897-022-00578-7>
- Carboe, Salvatore et al. The impact of obesity in heart failure. *Heart failure clinics*, 2020, 16.1: 71-80. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.08.008>
- Cohen, Schrauben et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020 Mar, 8 (3) 172-184. doi.org/10.1016/j.jchf.2019.09.009
- Harada, Obocata. Obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and potential therapies. *Heart failure clinics*, 2020, 16.3: 357-368. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2020.02.004>
- Clemenza, Citarrella et al. Obesity and HFpEF. *Journal of Clinical Medicine*, 2022, 11.13: 3858. <https://doi.org/10.3390/jcm11133858>
- Schiattarella, Rodolico at al. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Research*, Volume 117, Issue 2, 1 February 2021, Pages 423-434. doi.org/10.1093/cvr/cvaa217
- Lexen, Hage et al. HFpEF and HFrEF exhibit different phenotypes as assessed by leptin and adiponectin. *International Journal of Cardiology*, 2017, 228: 709-716. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.194>
- Wang, Yu FC et al. Prevalence and clinical characteristics of sleep-disordered breathing in patients with heart failure of different left ventricular ejection fractions. *Sleep and Breathing*, 2023, 27.1: 245-253. <https://doi.org/10.1007/s11325-022-02611-4>
- Gupta, Nitesh et al. Profile of sleep disordered breathing in heart failure with preserved ejection fraction. *Monaldi Archives for Chest Disease*, 2020, 90.4. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1329>
- Berry, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events: deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of clinical sleep medicine*, 2012, 8.5: 597-619. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2172>
- Vanek J, Prasko J, Genzor S i wsp. Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment. *Sleep Med.* 2020 Aug;72:50-58
- Dye L, Boyle NB, Champ C, Lawton C. The relationship between obesity and cognitive health and decline. *Proc Nutr Soc.* 2017 Nov;76(4):443-454
- Leigh SJ, Morris MJ. Diet, inflammation and the gut microbiome: Mechanisms for obesity-associated cognitive impairment. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Jun 1;1866(6):165767
- Miller AA, Spencer SJ. Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain Behav Immun.* 2014 Nov;42:10-21.
- Morys F, Dadar M, Dagher A. Association Between Midlife Obesity and Its Metabolic Consequences, Cerebrovascular Disease, and Cognitive Decline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Sep 27;106(10):e4260-e4274
- Ye, Huynh at al. Cognitive dysfunction in heart failure: pathophysiology and implications for patient management. *Current Heart Failure Reports*, 2022, 19.5: 303-315. <https://doi.org/10.1007/s11897-022-00564-z>
- Pereira, Valentin al. Al. The MentalPlus® digital game might be an accessible open source tool to evaluate cognitive dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive patients: a pilot exploratory study. *International journal of hypertension*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6028534>
- Jiang, Wang et al. Brain imaging changes and related risk factors of cognitive impairment in patients with heart failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022, 8: 838680. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.838680>
- Dunne, Aarsland et al. Mild cognitive impairment: the Manchester consensus. *Age and ageing*, 2021, 50.1: 72-80. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa228>
- Yuya Matsue, Kentaro Kamiya at al.;Prevalence and prognostic impact of the coexistence of multiple frailty domains in elderly patients with heart failure: the FRAGILE-HF cohort study <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf.1926>
- Patel H, Bell D, at al. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol* 2007;7:9.
- Yang, Mengxi et al. Cognitive impairment in heart failure: landscape, challenges, and future directions. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022, 8: 831734. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.831734>
- Sanderson, Fang et al. Obstructive sleep apnoea, intermittent hypoxia and heart failure with a preserved ejection fraction. *Heart*, 2021, 107.3: 190-194. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317326>
- Arnaud, Bochaton et al. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: pathophysiological mechanisms. *Archives of cardiovascular diseases*, 2020, 113.5: 350-358. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.01.003>
- Lebek, Hegner, et al. Female patients with sleep-disordered breathing display more frequently heart failure with preserved ejection fraction. *Frontiers in Medicine*, 2021, 8: 675987. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.675987>
- Santos-Gallego J.A, Requena-Ibanez, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019, 73.15: 1931-1944. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.056>
- Monda, Gentile et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obstructive Sleep Apnea: A Novel Paradigm for Additional Cardiovascular Benefit of SGLT2 Inhibitors in Subjects With or Without Type 2 Diabetes. *Advances in Therapy*, 2022, 39.11: 4837-4846. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02310-2>
- Santos-Gallego, Vargas-Delgado et al. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 2021, 77.3: 243-255. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.008>
- Wang, Shou et al. Relationships between obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a bibliometric analysis (2010-2021). *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2022, 28: e933448-1. <https://doi.org/10.12659/MSM.933448>
- Mahabadi, Lehmann et al. Association of epicardial adipose tissue with progression of coronary artery calcification is more pronounced in the early phase of atherosclerosis: results from the Heinz Nixdorf recall study. *JACC: cardiovascular imaging*, 2014, 7.9: 909-916. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.07.002>
- Wu, Wen et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effect of SGLT2 inhibitor on blood leptin and adiponectin level in patients with type 2 diabetes. *Hormone and Metabolic Research*, 2019, 51.08: 487-494. DOI: 10.1055/a-0958-2441
- Monda, Porcellati et al. Possible preventative/rehabilitative role of gliflozins in OSA and T2DM. A systematic literature review-based hypothesis. *Advances in Therapy*, 2021, 38.8: 4195-4214. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01791-x>
- Mone, Lombardi et al. Empagliflozin improves cognitive impairment in frail older adults with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Diabetes Care*, 2022, 45.5: 1247-1251 <https://doi.org/10.2337/dc21-2434>.