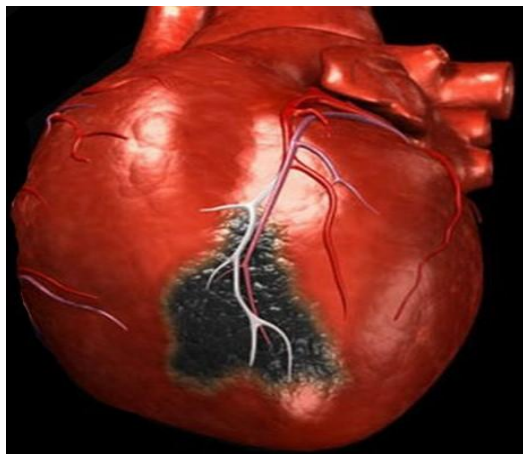


# **Сахарный диабет. Механизмы повреждения миокарда и гибели нефрона**

**Чагай Наталья Борисовна**

**врач-эндокринолог,  
доктор медицинских наук,  
профессор кафедры клинической физиологии, кардиологии с  
курсом интроскопии СтГМУ**

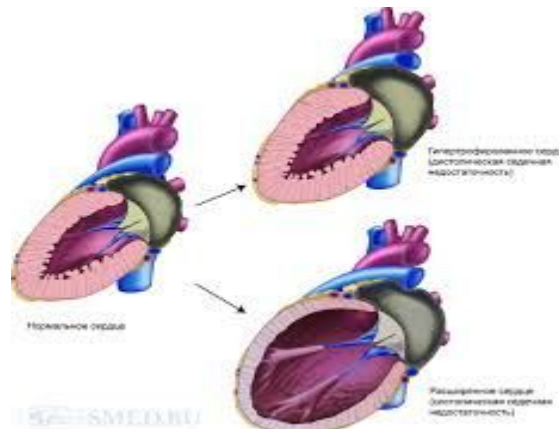
# Структура причин смерти при сахарном диабете 2 типа



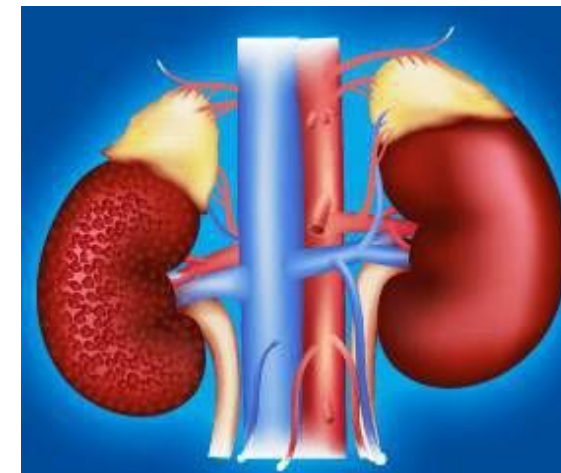
**инфаркт миокарда  
4,5%**



**нарушение  
мозгового  
кровообращения  
12,2%**



**сердечная  
недостаточность  
28,6%**



**почечная  
недостаточность 1,8%**

Сахарный диабет. 2018 САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ, ПАРАМЕТРЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И СТРУКТУРА САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА, СТАТУС 2017 Г. И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова\*, А.В. Железнякова, М.А. Исаков

# 2015 г. Западная Европа - специализация в рамках кардиологии - специалист по СН



**Этиопатогенез и терапия**

**Механизмы и диагностика**

# Диабетическая микроангиопатия

## Гликирование белков



### ИШЕМИЯ

#### НЕФРОН

**МИОКАРД:** биохимические изменения в кардиомиоцитах, нарушение сократительной способности, возрастание аритмогенной готовности



**глюкоза + аминокетильная группа = конечный продукт**  
**(крупный плотный белок)**

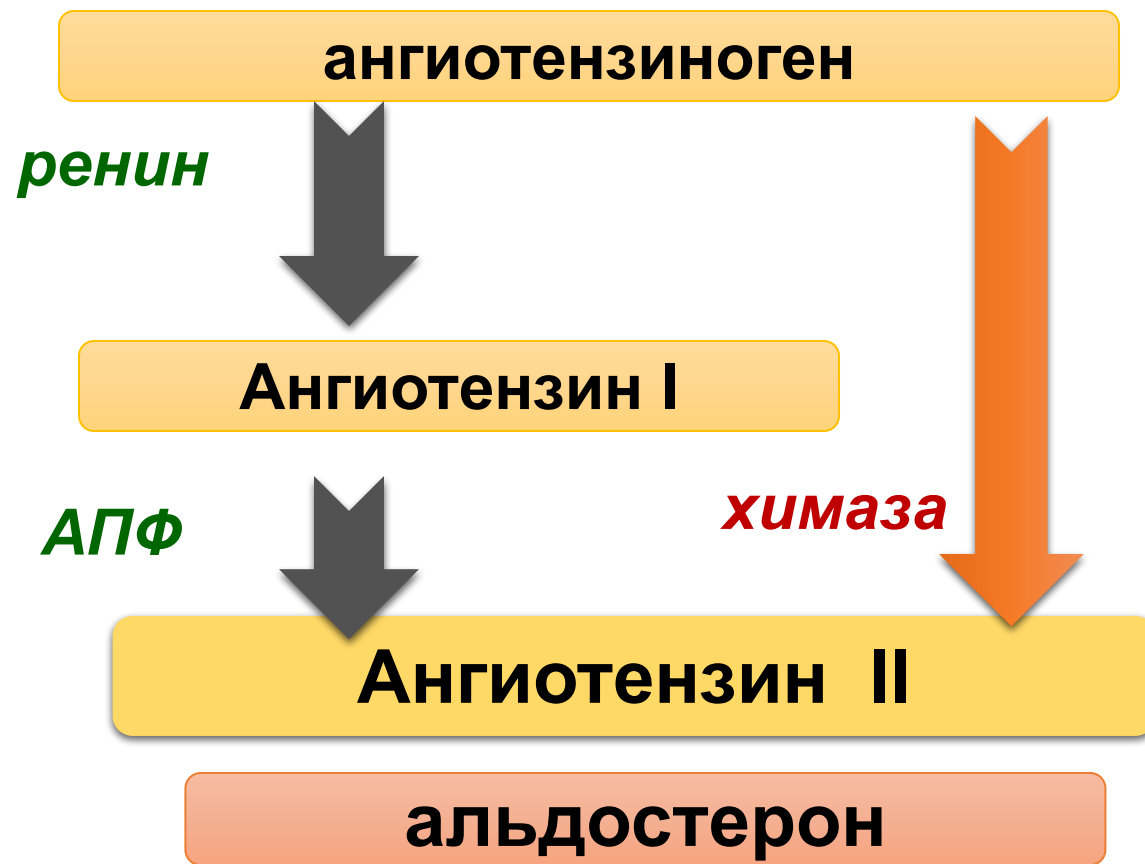
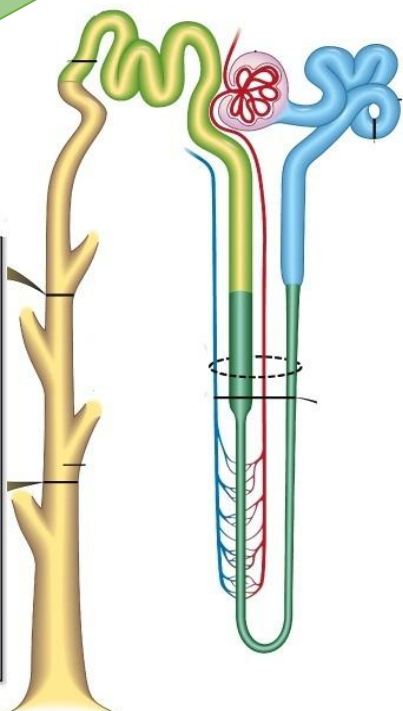
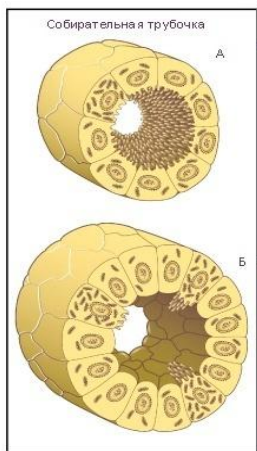
**T1/2 гликированных белков : месяцы – 10 лет**

# Инtratканевая автономная продукция ангиотензина II

1990–е гг. - теория о существовании тканевых (локальных) PАС

## Синтез (про)ренина - ангиотензиногена

Ренин- жировая перикардальная ткань  
Ангиотензиноген - все отделы сердца  
АПФ - фибробласты и эндотелий коронарных сосудов



## ангиоспазм – склероз

синтез провоспалительных цитокинов, активация факторов роста - гипертрофия или гиперплазии миоцитов, профибротические эффекты, повышенная жесткость

# Блокаторы тканевой и глобальной систем ренин – ангиотензин, обратная связь



**ренин**



**ангиотензиноген**

Momoniati T, Ilyas D, Bhandari S. ACE inhibitors and ARBs: Managing potassium and renal function. *Cleve Clin J Med.* 2019

**ангиотензин I**

**ингибитор АПФ**

**АПФ**

1:9

**химаза**

**блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА)**



**ангиотензин II**

стимуляция гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферации фибробластов, окислительного стресса - ГЛЖ и фиброз миокарда (активация факторов роста)

Шестакова М.В. 2010, Minas JN. 2015



**альдостерон**



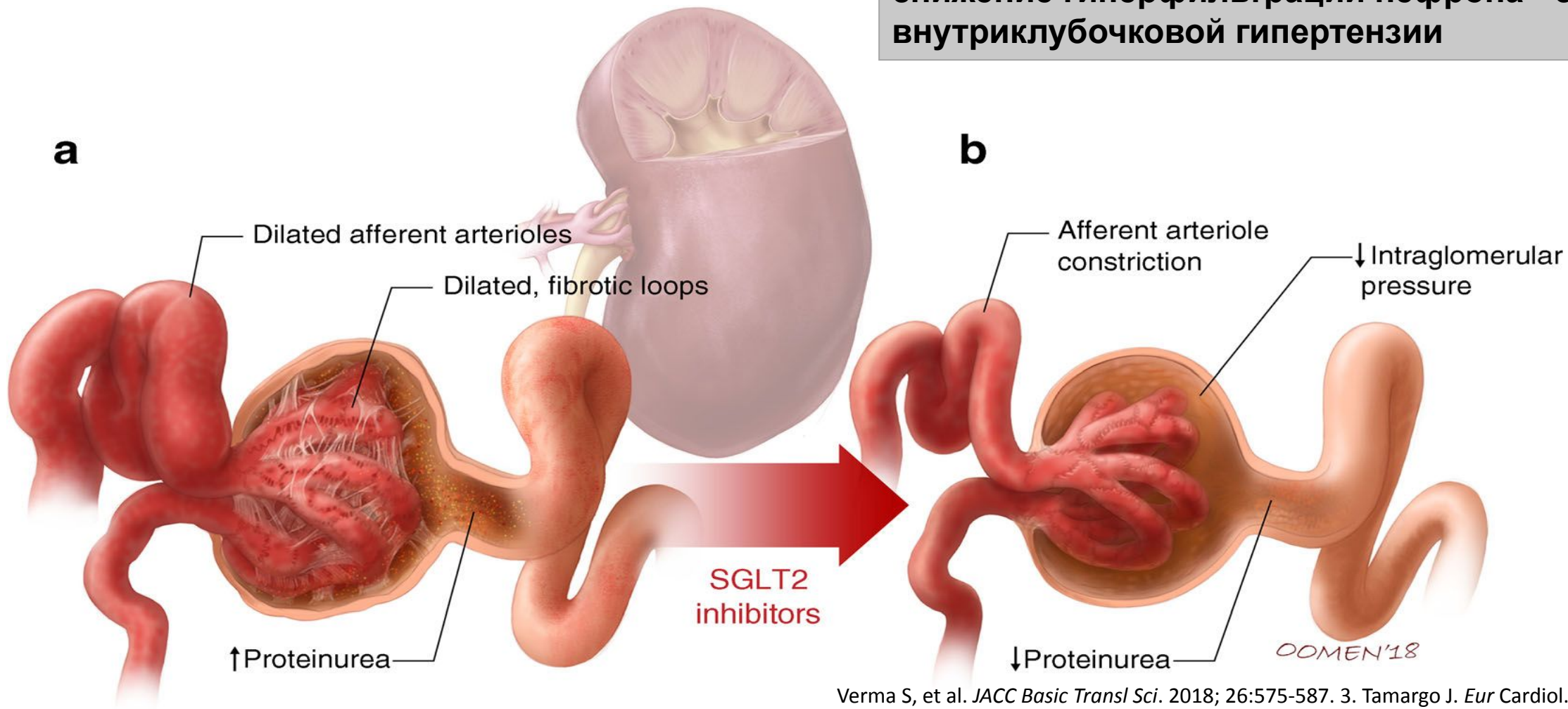
**MR**





# Ингибиторы SGLT2: нефропротекция и кардиопротекция

снижение гиперфльтрации нефрона - снижение  
внутриклубочковой гипертензии



Verma S, et al. *JACC Basic Transl Sci.* 2018; 26:575-587. 3. Tamargo J. *Eur Cardiol.* 2019;14(1):23-32.

Wang YJ. [The mechanisms and clinical potential: sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors treating diabetic kidney disease]. 2018

Garofalo Cet al. SGLT2 Inhibitors: Nephroprotective Efficacy and Side Effects. *Medicina (Kaunas).* 2019

# ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

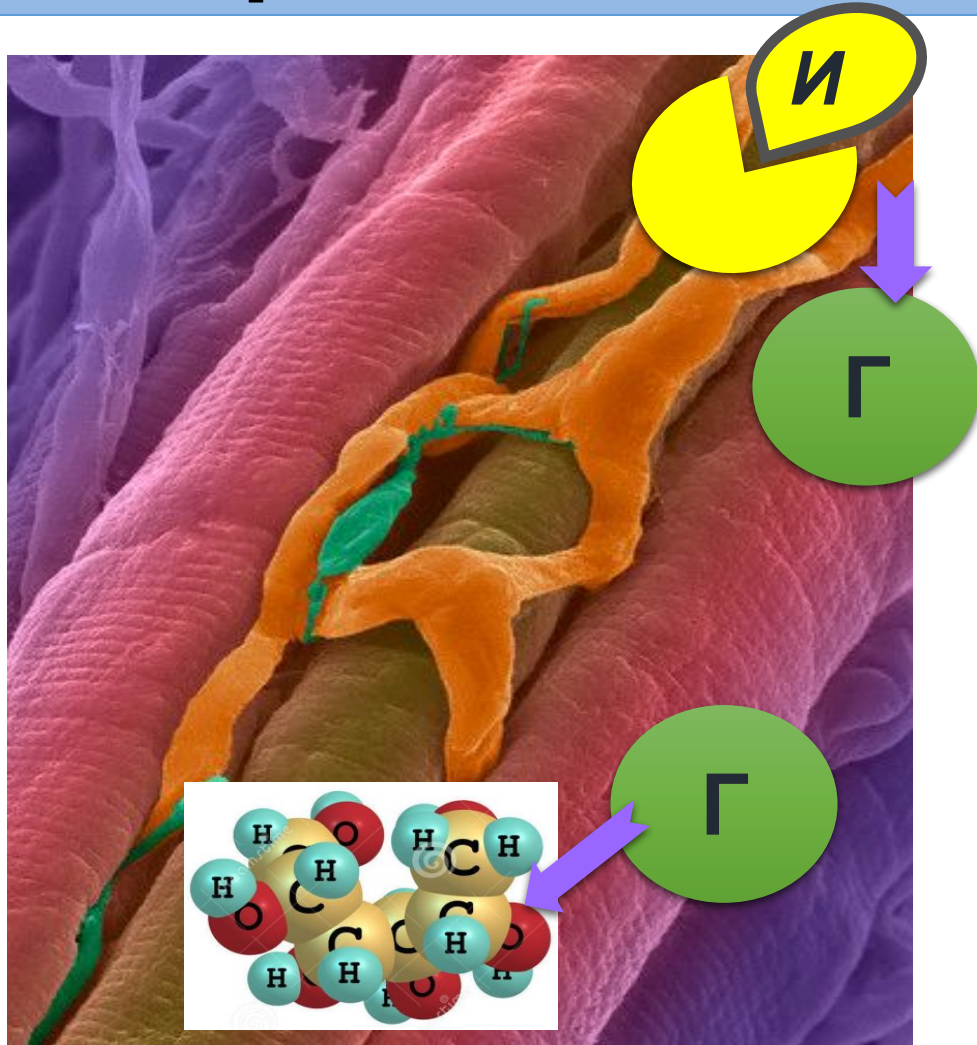
аномальная структура и показатели миокарда в отсутствие ИБС, АГ



- субклинический период - функциональные и структурные и нарушения, включая гипертрофию ЛЖ, фиброз
- исследование Framingham Heart Study показало, что при СД частота сердечной недостаточности в 5 раз выше у женщин, в 2 раза - у мужчин (сравнение с лицами без СД)



# Гипергликемия и кардиомиоцит



*инсулинзависимые и независимые  
транспортеры \**

## Диабетическая кардиомиопатия

- полиоловой путь гликирования
- **конечные продукты гликирования** - сшивание экстра- и внутриклеточных белков с участием эластина и коллагена - нарушение сердечной релаксации и повышение жесткости миокарда\*\*

\*Кишкун А. А. Биологический возраст и старение. 2008.

\*\*Lee WS, Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going. *Korean J Intern Med.* 2017

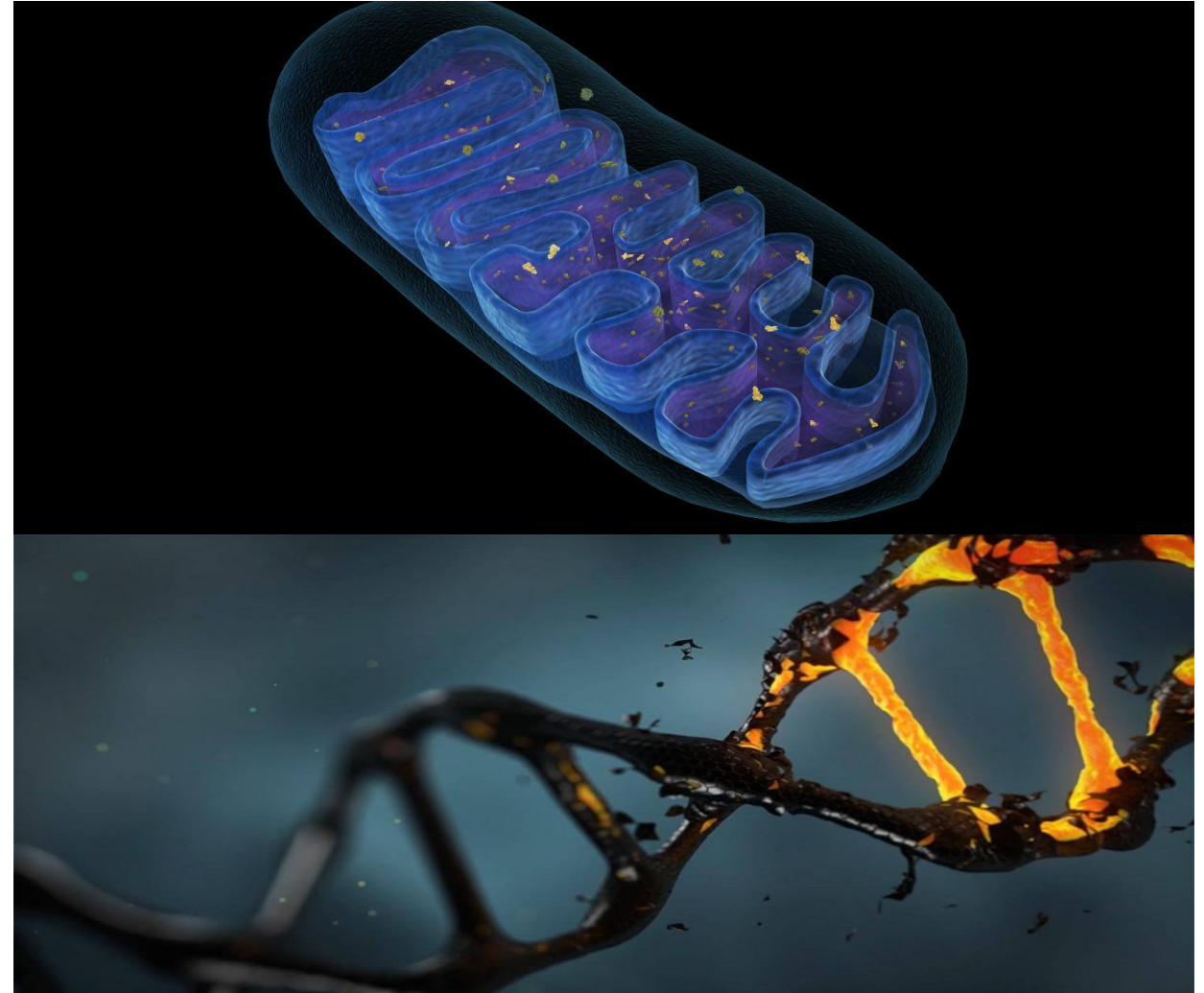
# Гипергликемия и кардиомиоцит

- митохондриальный унипортер  $\text{Ca}^{2+}$  (MCU) - поглощение  $\text{Ca}^{2+}$  митохондриями
- снижение уровня MCU

Diaz-Juarez J, et al.

Expression of the mitochondrial calcium uniporter in cardiac myocytes improves impaired mitochondrial calcium handling and metabolism in simulated hyperglycemia. 2016.

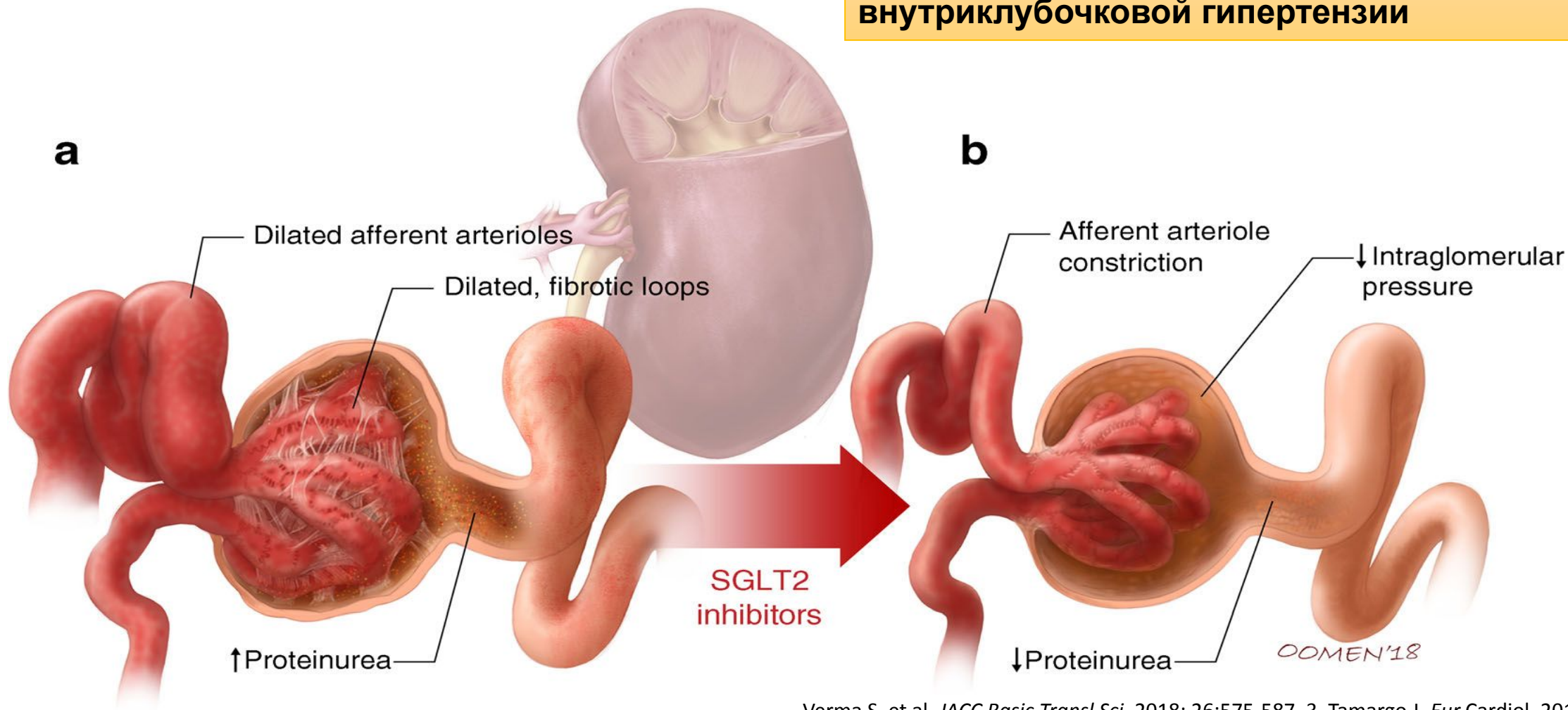
- **митохондриальная дисфункция - сократимости миокарда, апоптоз, фиброз миокарда**



Lee WS, Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going. *Korean J Intern Med.* 2017.

# Ингибиторы SGLT2 и нефропротекция

снижение гиперfiltrации нефрона - снижение внутриклубочковой гипертензии



Verma S, et al. *JACC Basic Transl Sci.* 2018; 26:575-587. 3. Tamargo J. *Eur Cardiol.* 2019;14(1):23-32.

Wang YJ. [The mechanisms and clinical potential: sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors treating diabetic kidney disease]. 2018

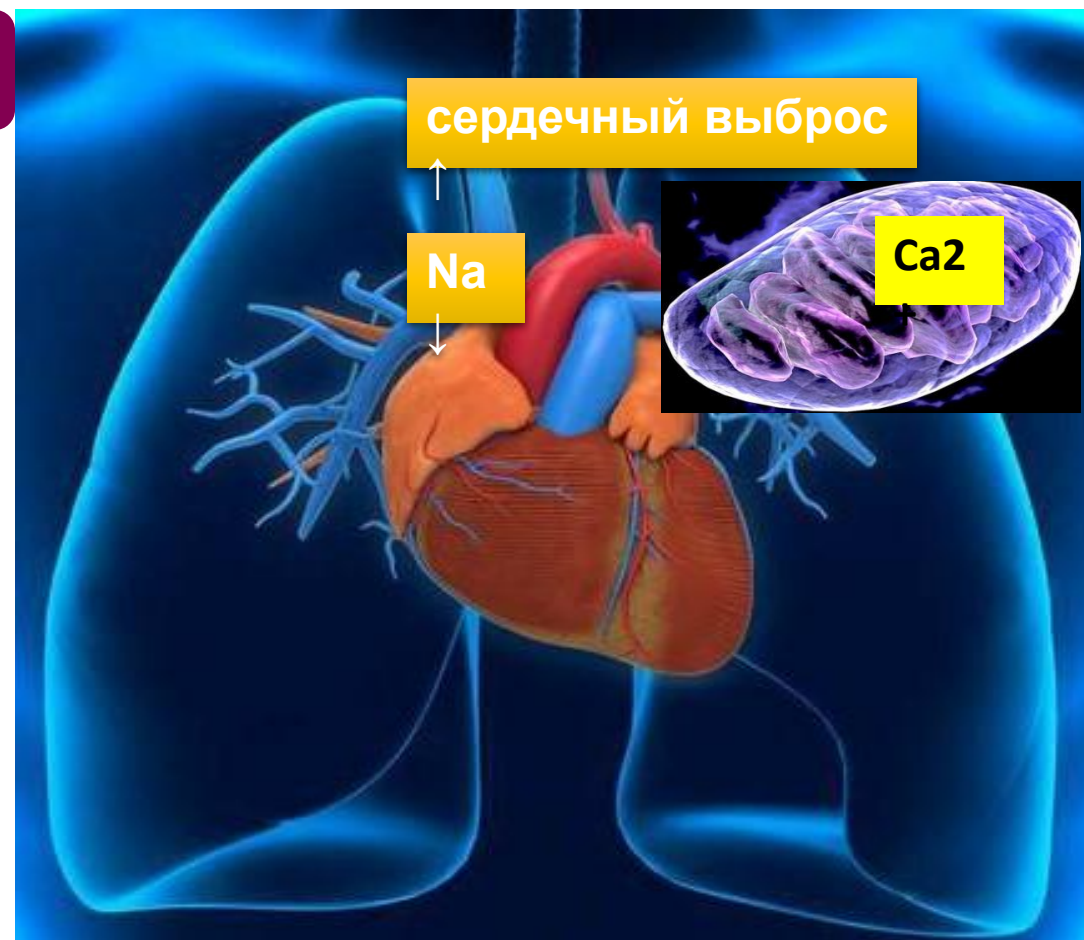
Garofalo Cet al. SGLT2 Inhibitors: Nephroprotective Efficacy and Side Effects. *Medicina (Kaunas).* 2019



# Кардиопротективные механизмы

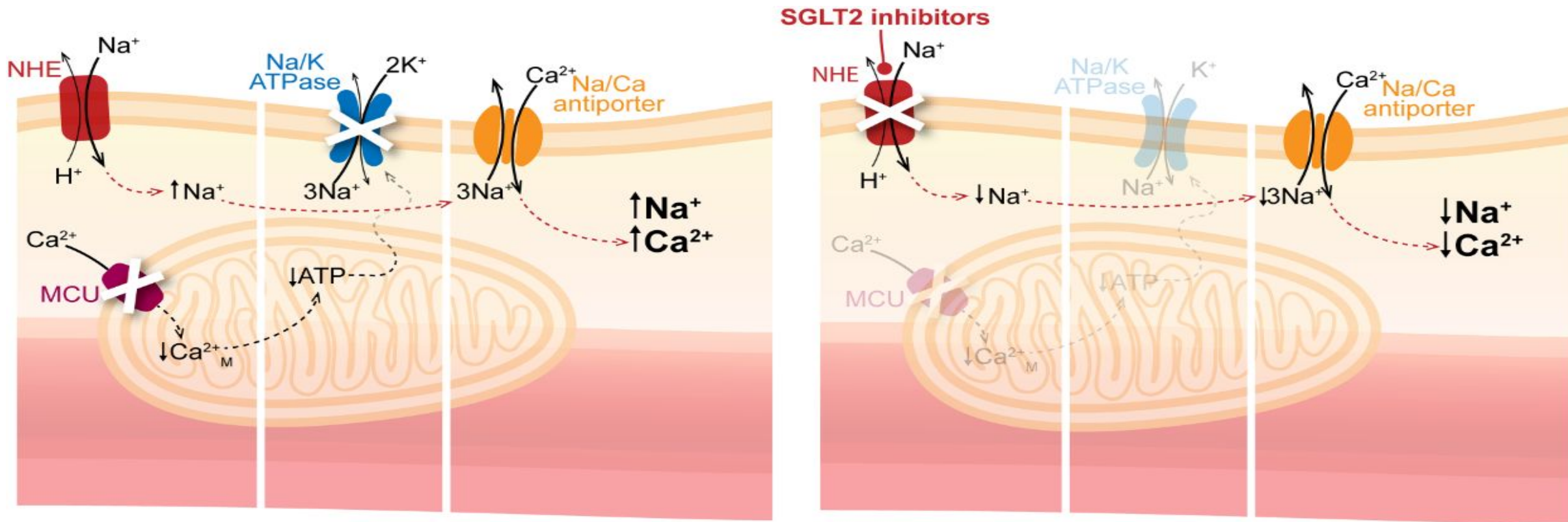
## SGLT2 ингибитор

- Натрийурез
- Снижение пред- и постнагрузки на ЛЖ
- Снижение гликирования
- Ингибирование натриево-водородного обмена - восстановление баланса кальция в митохондриях кардиомиоцитов



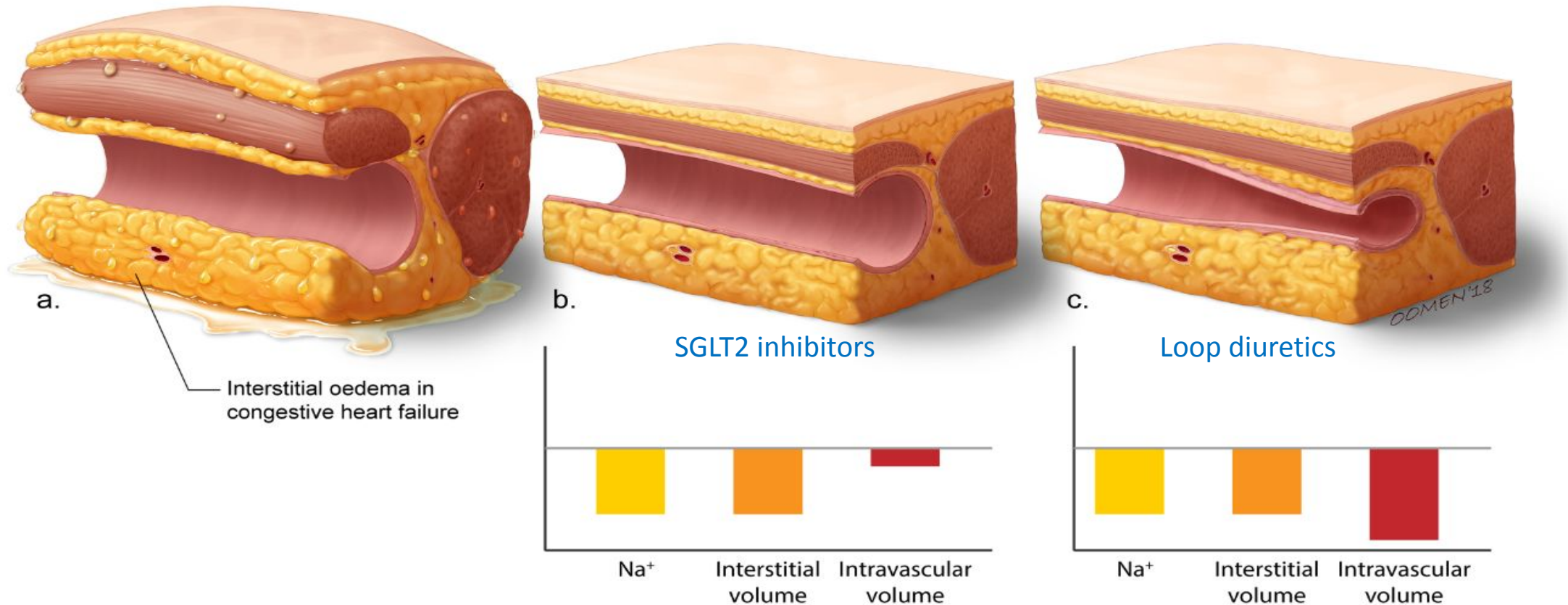
# Ингибитор SGLT2 и прямое влияние на обмен $\text{Na}^+$ / $\text{H}^+$ в миокарде

Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC et al (2017) **Empagliflozin (Джардинс)** decreases myocardial cytoplasmic  $\text{Na}^+$  through inhibition of the cardiac  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia* 60:568–573





# Ингибиторы SGLT2 могут дифференцировано регулировать интерстициальный и внутрисосудистый компартмент по сравнению с петлевыми диуретиками



Verma and McMurray (2018) Diabetologia DOI 10.1007/s00125-018-4670-7

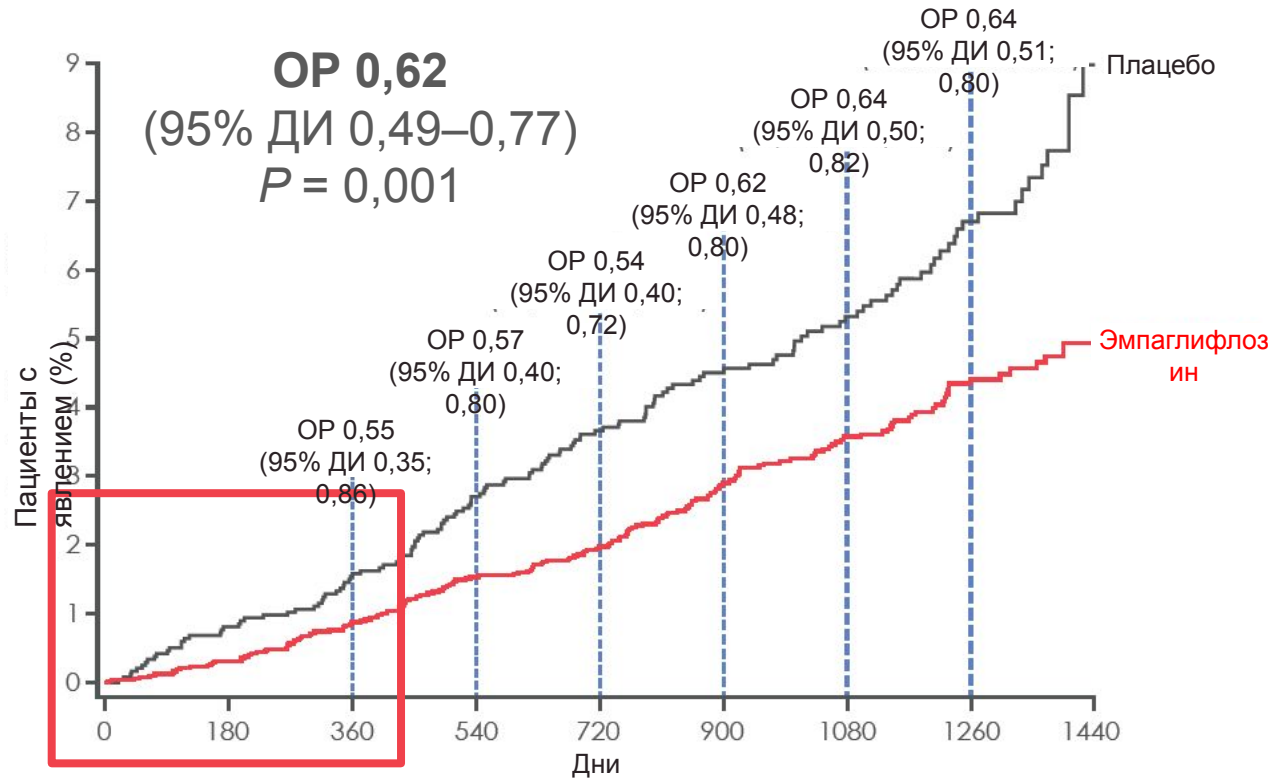
© G. Oomen 2018

Diabetologia

# Исследование EMPA-REG OUTCOME® - снижение сердечно-сосудистой смертности на эмпаглифлозине



Снижение риска сердечно-сосудистой смерти при использовании эмпаглифлозина наблюдалось на раннем этапе и сохранялось на протяжении всего исследования<sup>1</sup>



— Плацебо  
— Эмпаглифлозин



**38%**  
снижение риска смерти на эмпаглифлозине

Кол-во пациентов	0	180	360	540	720	900	1080	1260	1440
Эмпаглифлозин	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177
Плацебо	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414

ДИ — доверительный интервал; СС — сердечно-сосудистый; ОР — отношение рисков.

1. Zinman et al. N Engl J Med 2015;373:2117–28.

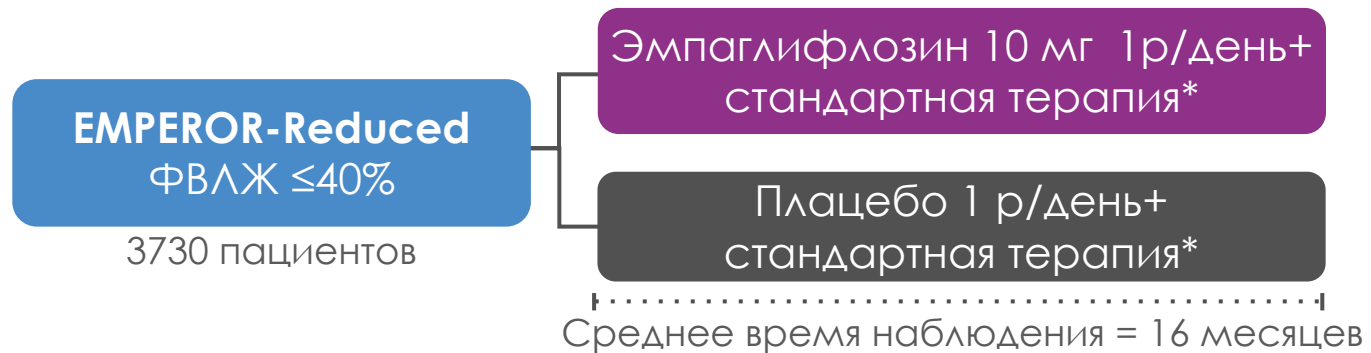
# Исследование EMPEROR-Reduced

## Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III

**Цель:** Изучить безопасность и эффективность эмпаглифлозина по сравнению с плацебо в дополнение к стандартной терапии у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса

**Популяция:** СД2 и без СД2, возраст  $\geq 18$  лет, хроническая сердечная недостаточность (класс II – IV по NYHA)

### Дизайн исследования<sup>1-3</sup>



### Ключевые конечные точки<sup>1,2</sup>

#### КОМБИНИРОВАННАЯ ПЕРВИЧНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА

Время до первого случая сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине СН

#### ВТОРИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

- Первая и повторные госпитализации по причине СН
- Изменение от исходного уровня СКФ

\*Стандартная терапия согласно клиническим рекомендациям; СС, сердечно-сосудистый; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; СН, сердечная недостаточность; ФВЛЖ, фракция выброса левого желудочка; NYHA, Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; СД2, сахарный диабет 2 типа

1. ClinicalTrials.gov. NCT03057977 (accessed Aug 2020); 2. Packer M et al. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1270; 3. Data on file

# Результаты по основным конечным точкам исследования EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced



Первичная конечная точка:  
подтвержденное событие СС смерти  
или госпитализация по причине  
сердечной недостаточности

Подтверждающий\*

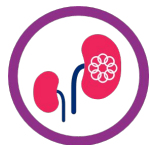
ОР 0.75  
(95% ДИ 0.65, 0.86)  
 $p < 0.001$



Вторичная конечная точка:  
подтвержденная первая и повторная  
госпитализации по причине СН

Подтверждающий†

ОР 0.70  
(95% ДИ 0.58, 0.85)  
 $p < 0.001$



Вторичная конечная точка:  
снижение СКФ от исходного значения

Подтверждающий‡

Разница снижения  
1,73 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год  
(95% ДИ 1,1, 2,4)  
 $p < 0,001$

**Эмпаглифлозин не показан для лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса**

\*Регрессия Кокса с  $\alpha = 0,0496$ ; †Совместная модель уязвимости с  $\alpha = 0,0496$ ; ‡Модель случайных эффектов  $\alpha = 0,001$ . Все модели включают ковариаты возраста, исходного значения СКФ, региона, исходного статуса диабета, пола и ФВЛЖ.

СКФ - скорость клубочковой фильтрации; СС, сердечно-сосудистый; СН, сердечная недостаточность; ФВЛЖ, фракция выброса левого желудочка

Packer M et al. Eur J Heart Fail 2019;21:1270

**Благодарю за внимание!**