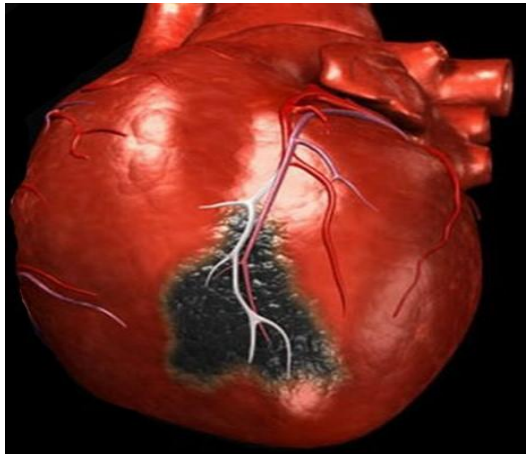
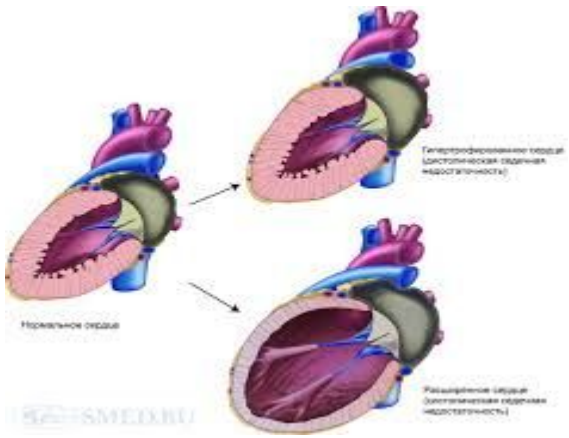
Сахарный диабет.
Механизмы повреждения миокарда и гибели нефрона

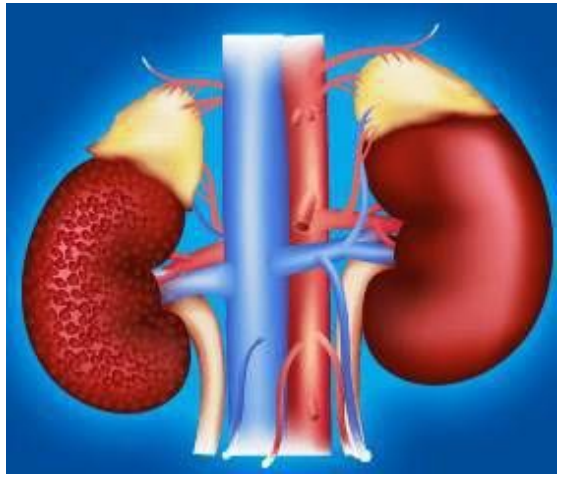
Чагай Наталья Борисовна

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 недостаточность1,8%

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

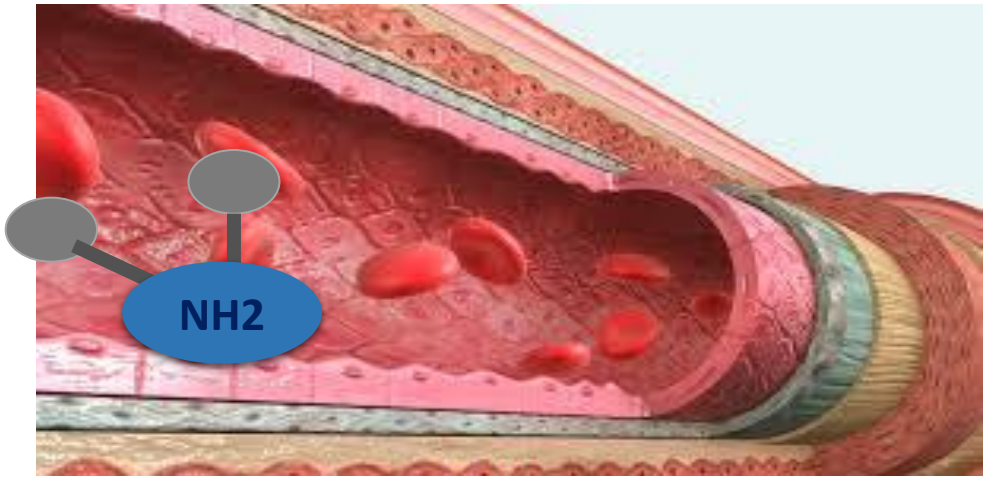
European Journal of Heart Failure, Volume: 16, Issue: 2, Pages: 151-162, First published: 08 January 2014, DOI: (10.1002/ejhf.41)
Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Specialist Heart Failure Curriculum

Диабетическая микроангиопатия
Гликирование белков

ИШЕМИЯ

НЕФРОН

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



глюкоза + аминогруппа = конечный продукт

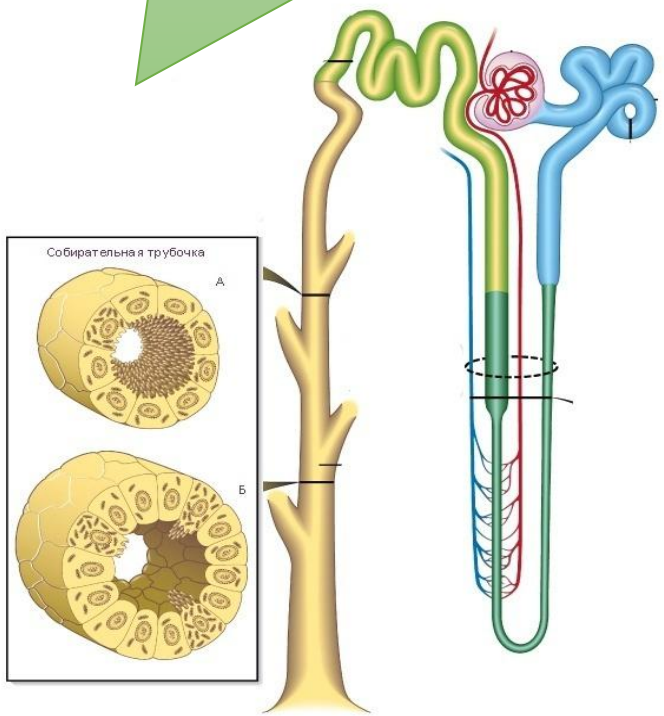
(крупный плотный белок)

T1/2 гликированных белков : месяцы – 10 лет

Интратканевая автономная продукция ангиотензина II

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

Синтез (про)ренина - ангиотензиногена



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

ангиотензиноген

ренин

Ангиотензин I

АПФ

химаза

Ангиотензин II

альдостерон

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

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

ангиотензин I

ингибитор АПФ — **АПФ**

химаза — **блокаторы рецепторов к ангиотензину (*БРА*)**

1:9

↑↑↑ **ангиотензин II**

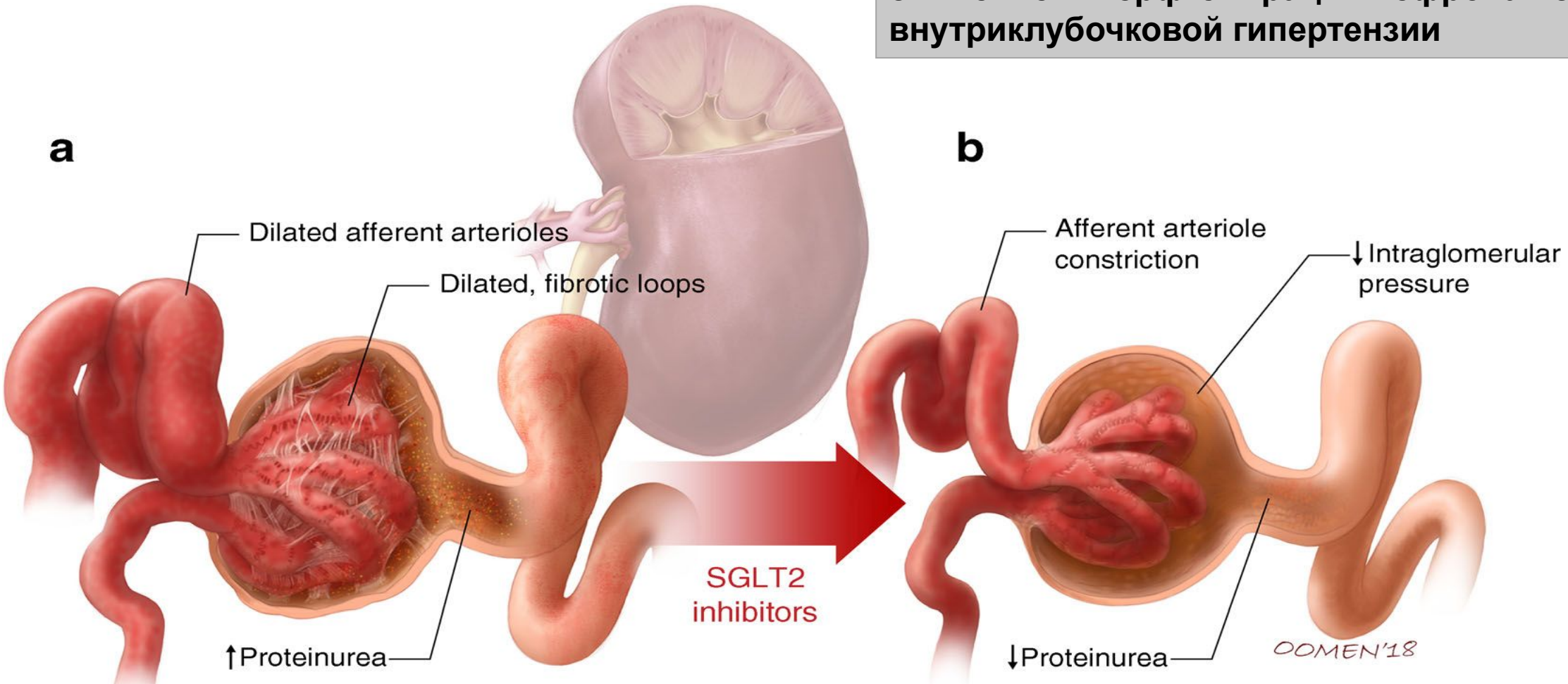
стимуляция гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферации фибробластов, окислительного стресса - ГЛЖ и фиброз миокарда (активация факторов роста)

Шестакова М.В. 2010, Minas JN. 2015

↑↑↑ **альдостерон** → ~~MR~~

Ингибиторы SGLT2: нефропротекция и кардиопротекция

снижение гиперфильтрации нефрона - снижение внутриклубочковой гипертензии



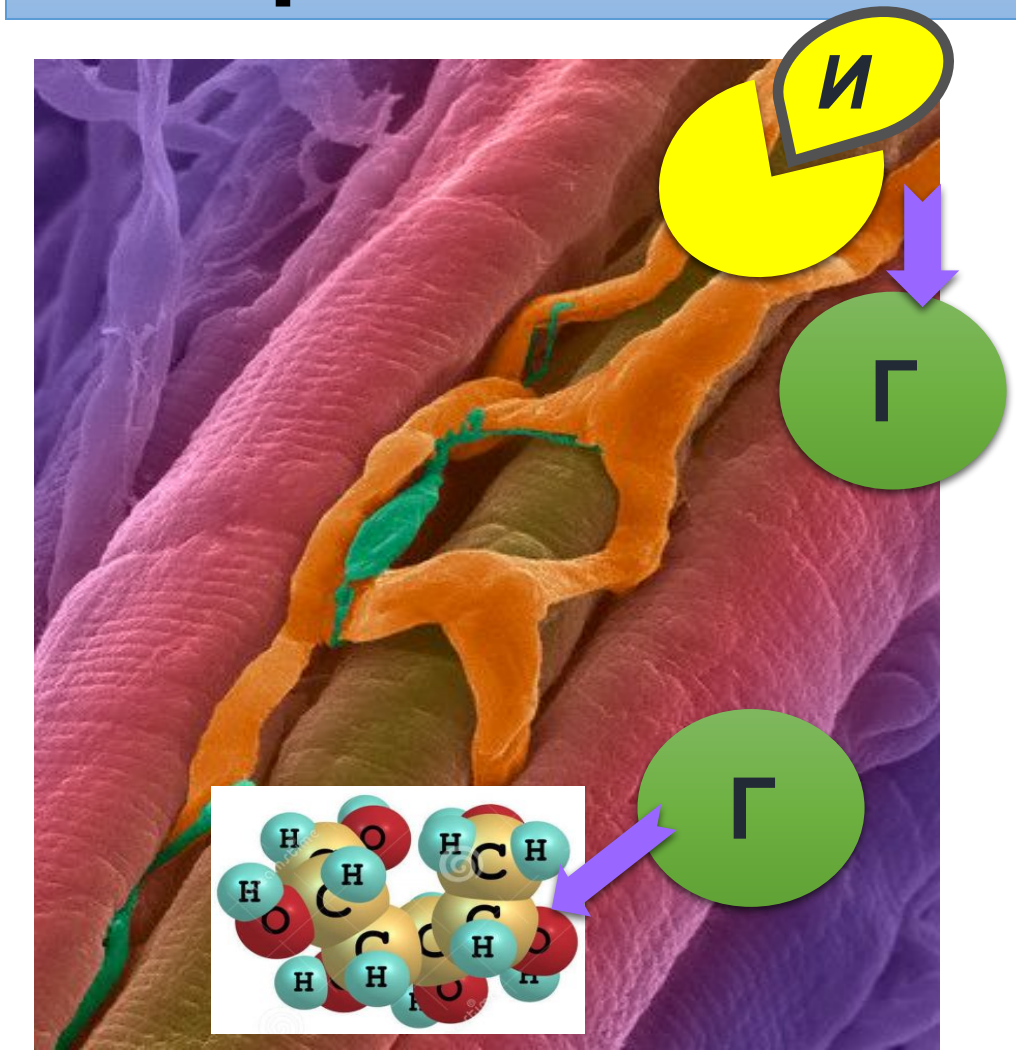
Verma S, et al. *JACC Basic Transl Sci*. 2018; 26:575-587. 3. Tamargo J. *Eur* Cardiol. 2019;14(1):23-32.
Wang YJ. [The mechanisms and clinical potential: sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors treating diabetic kidney disease]. 2018
Garofalo Cet al. SGLT2 Inhibitors: Nephroprotective Efficacy 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)

Lee WS, Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going. *Korean J Intern Med*. 2017;32(3):404–421. doi:10.3904/kjim.2016.208

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

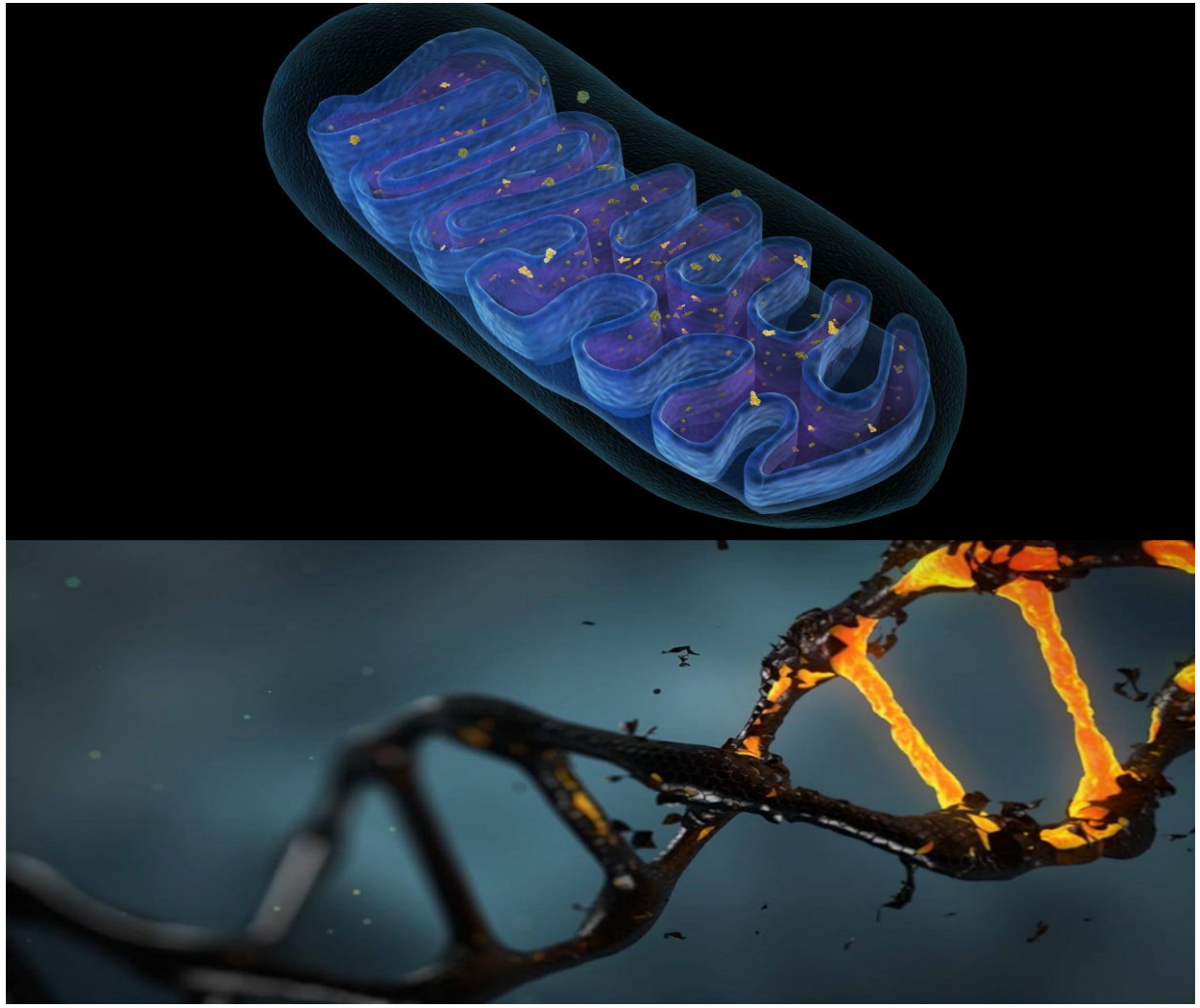
Гипергликемия и кардиомиоцит

- митохондриальный унипортер Ca2 + (MCU) - поглощение Ca2 + 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.

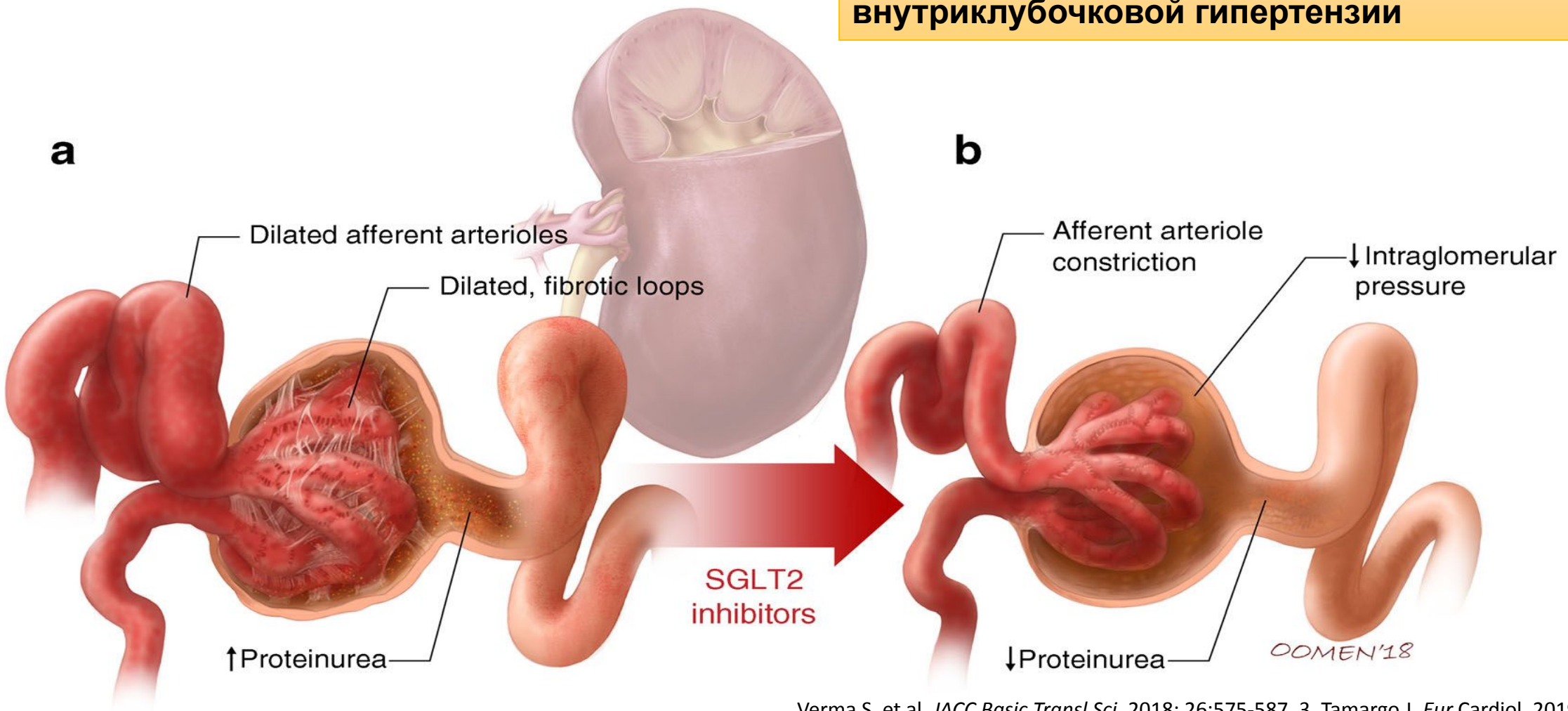
- **митохондриальная дисфункция - сократимости миокарда, апоптоз, фиброз миокарда**



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

Ингибиторы SGLT2 и нефропротекция

снижение гиперфильтрации нефрона - снижение внутриклубочковой гипертензии

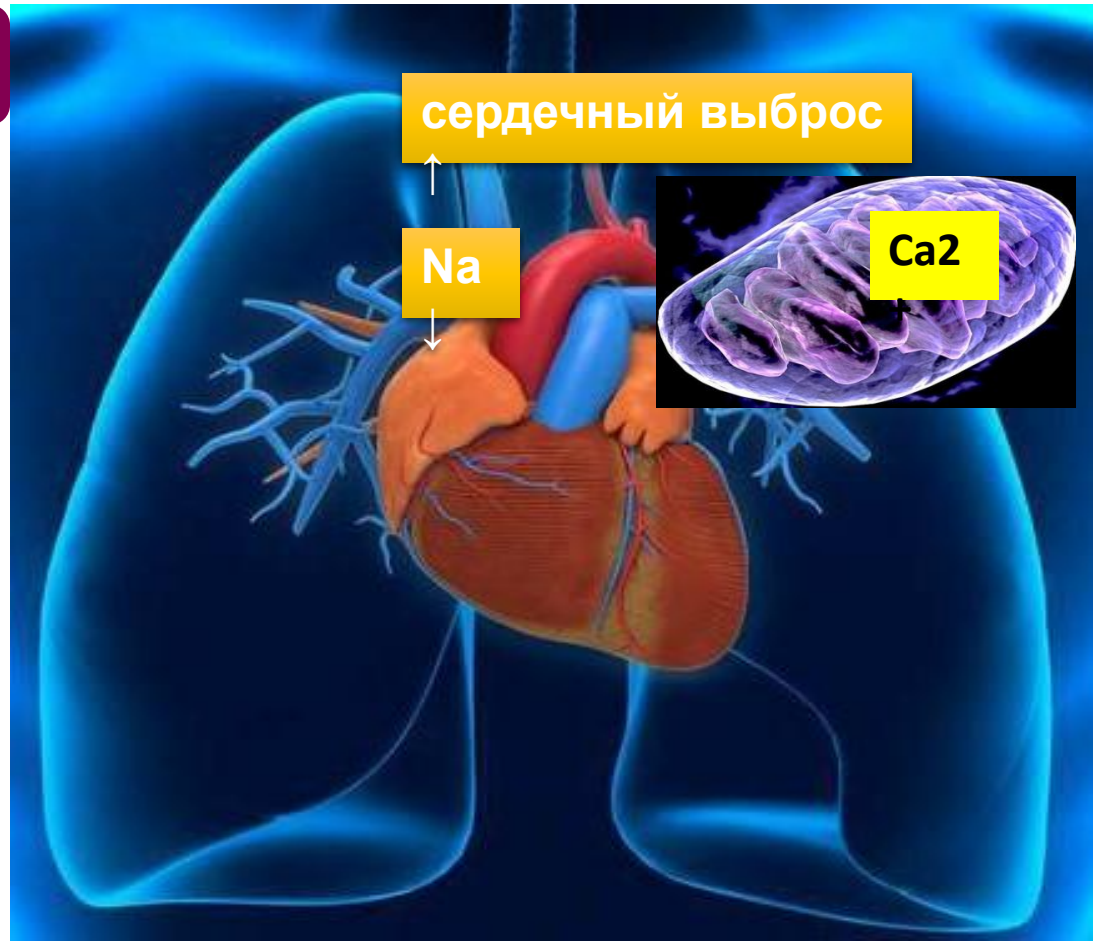


Verma S, et al. *JACC Basic Transl Sci*. 2018; 26:575-587. 3. Tamargo J. *Eur* Cardiol. 2019;14(1):23-32.
Wang YJ. [The mechanisms and clinical potential: sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors treating diabetic kidney disease]. 2018
Garofalo Cet al. SGLT2 Inhibitors: Nephroprotective Efficacy and Side Effects. *Medicina (Kaunas)*. 2019

Кардиопротективные механизмы

SGLT2 ингибитор

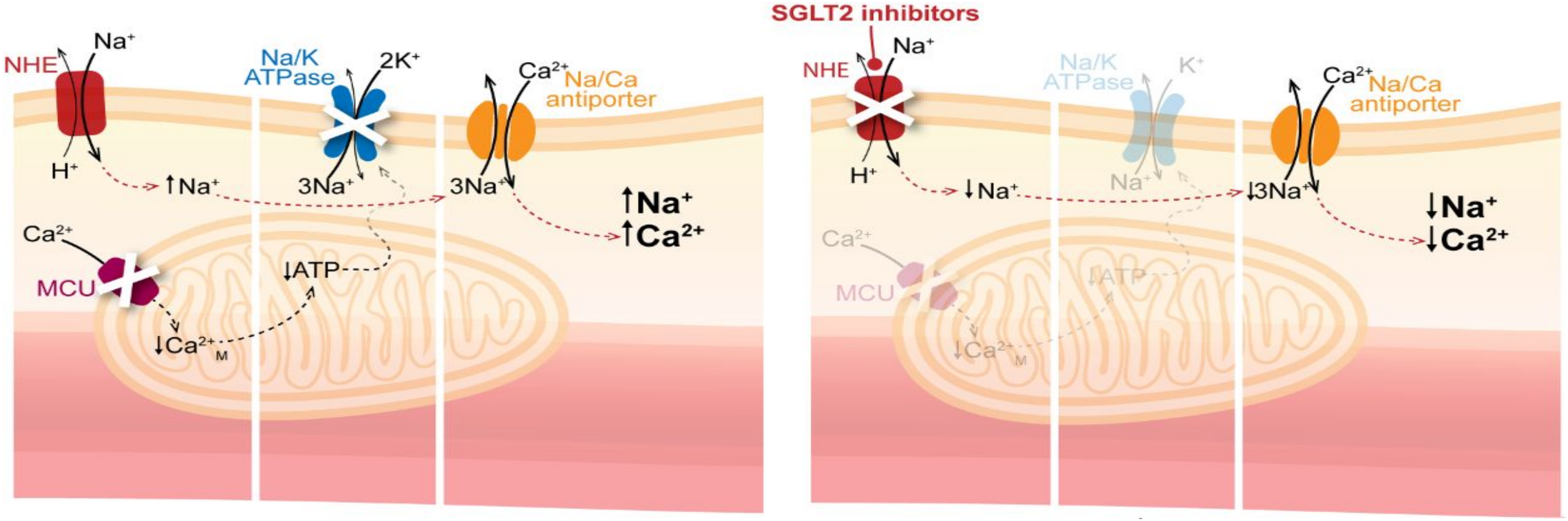
- Натрийурез
- Снижение пред- и постнагрузки на ЛЖ
- Снижение гликирования
- Ингибирование натриево-водородного обмена - восстановление баланса кальция в митохондриях кардиомиоцитов



Ansary TM. et al. Diuretic Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Their Influence on the Renin-Angiotensin System. 2019

Ингибитор SGLT2 и прямое влияние на обмен Na + / H + в миокарде

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

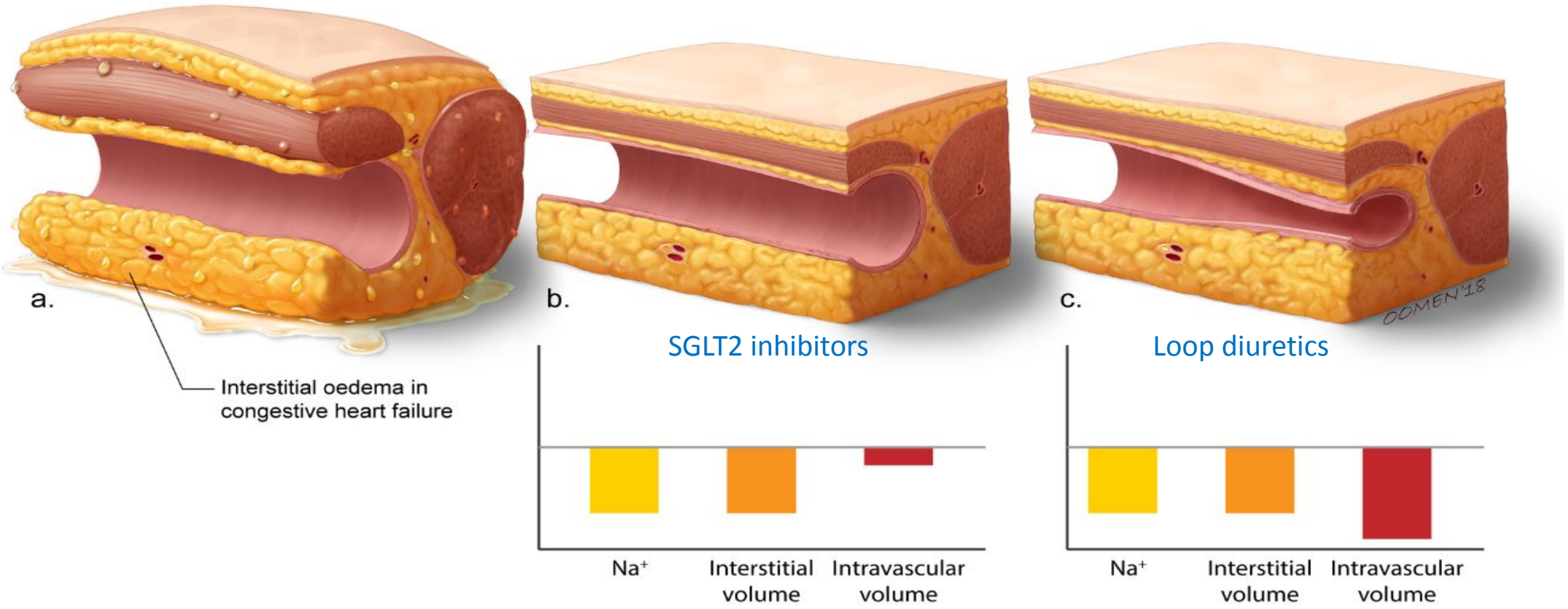


Verma and McMurray (2018) Diabetologia DOI 10.1007/s00125-018-4670-7

Diabetologia

© G. Oomen 2018

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



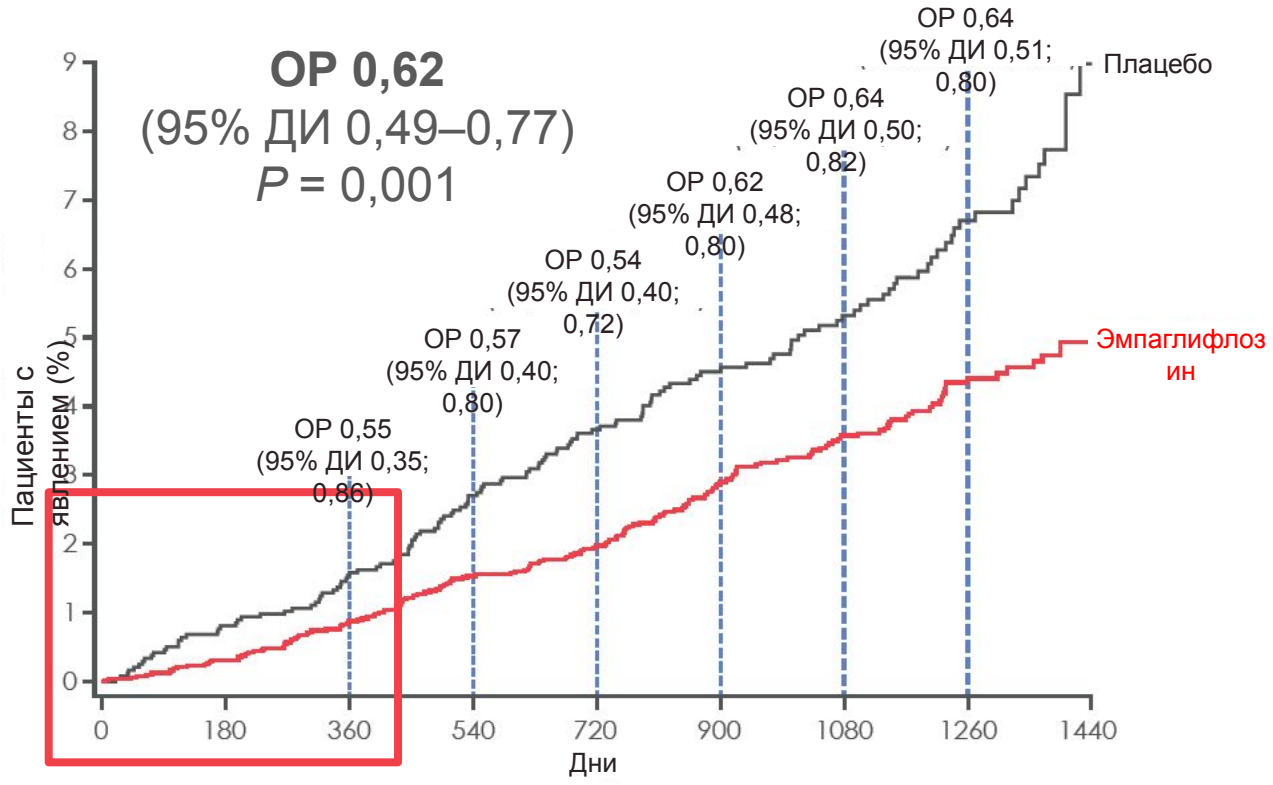
Verma and McMurray (2018) Diabetologia DOI 10.1007/s00125-018-4670-7

© 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[1]



Кол-во пациентов									
Эмпаглифлозин	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Плацебо	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Плацебо

Эмпаглифлозин

38%

снижение риска смерти на эмпаглифлозине

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 ≥18 лет, хроническая сердечная недостаточность(класс II – IV по NYHA)

Дизайн исследования[1–3]

EMPEROR-Reduced
ФВЛЖ ≤40%
3730 пациентов

- Эмпаглифлозин 10 мг 1р/день+ стандартная терапия*
- Плацебо 1 р/день+ стандартная терапия*

Среднее время наблюдения = 16 месяцев

Ключевые конечные точки[1,2]

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: подтверждённая 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^2 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 α = 0,0496; †Совместная модель уязвимости с α = 0,0496; ‡Модель случайных эффектов α = 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!