

УДК УДК 616.1-092:616.379-008.64

В. А. СКИБЧИК, Д. М. МАРШАЛКІВ

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна/

Діабетичне ушкодження міокарда («diabetic myocardial disorder») – предиктор виникнення хронічної серцевої недостатності: огляд нового Європейського консенсусного документа

Резюме

У новому консенсусному документі асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (ЄТК) та робочої групи ЄТК із захворювання міокарда та перикарда підсумовані сучасні уявлення щодо зв'язку між цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та виникненням хронічної серцевої недостатності (СН), а також розглядаються дискусійні питання, які потребують подальших досліджень. Структурні та/або функціональні порушення з боку серця, які виникли на фоні ЦД 2-го типу, раніше мали назву «діабетична кардіоміопатія», проте цей термін стосувався лише випадків виникнення СН у пацієнтів з ЦД 2-го типу, які не мали артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС) та ожиріння в анамнезі. Європейські експерти пропонують новий термін – «diabetic myocardial disorder» (DMD, діабетичне ушкодження міокарда – ДУМ). ДУМ – систолічна або діастолічна дисфункція міокарда, що розвивається на тлі ЦД. Однак діабет рідко буває єдиною її причиною. Найчастіше ураження серця розвивається, якщо у пацієнта є ожиріння, АГ, хронічна хвороба нирок (ХХН) та ІХС, які посилюють ризик його появи. У консенсусному документі запропоновано нову шкалу для оцінки ризику виникнення СН у пацієнтів з ЦД 2-го типу – WATCH-DM. Акцентовують увагу на важливості систематичної оцінки факторів ризику СН та періодичного визначення рівнів натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у пацієнтів із ЦД 2-го типу для профілактики та раннього виявлення пре-СН. Основні препарати для профілактики СН при діабеті – інгібітори натрійзалежного коотранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2), блокатори РААС, бета-адреноблокатори.

Ключові слова: діабетичне ушкодження міокарда, цукровий діабет 2 типу, хронічна серцева недостатність, діабетична кардіоміопатія

Актуальність взаємозв'язку цукрового діабету 2-го типу та хронічної серцевої недостатності

Близько 540 мільйонів населення Землі страждає на цукровий діабет, у 90 % із них – ЦД 2-го типу [1].

У новому консенсусному документі асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (ЄТК) та робочої групи ЄТК із захворювання міокарда та перикарда узагальнено патофізіологічний взаємозв'язок між цукровим діабетом (ЦД) та хронічною серцевою недостатністю (СН) [2]. Зокрема, наголошено, що серцево-судинні захворювання є основною причиною смерті серед пацієнтів, які страждають на ЦД 2-го типу. Найпоширенішою серед них є хронічна серцева недостатність (СН) [3, 4]. Переконливими доказами цього є результати 5,5-річного проспективного популяційного дослідження, в ході якого встановлено, що СН розвивається у пацієнтів із ЦД 2-го типу частіше, ніж у тих, які не страждають на дане захворювання [4]. Крім цього, СН розвивалася у таких пацієнтів частіше, ніж інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу. Доведено, що ЦД 2-го типу є безпосереднім предиктором виникнення СН у популяції в цілому [4–6]. СН та ЦД 2-го типу взаємно погіршують перебіг один одного, збільшуючи ризик виникнення ускладнень, частоту госпіталізації та смерті у таких пацієнтів [7–8]. Зв'язок між ЦД 1-го типу та виникненням СН є менш вивченим та потребує подальшого з'ясування [9–11].

- Асоціація серцевої недостатності ЄТК та робоча група ЄТК із захворювання міокарда та перикарда пропонують новий термін – «**diabetic myocardial disorder (DMD, діабетичне ушкодження міокарда – ДУМ)**», замість відомого раніше терміну «**діабетична кардіоміопатія**» [12–16].
- **Діабетична кардіоміопатія** раніше розглядалася як систолічна та/або діастолічна дисфункція міокарда, яка розвивається на фоні ЦД 2-го типу в осіб, які не мають в анамнезі ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ), хронічної хвороби нирок (ХХН), ожиріння.
- **Діабетичне ушкодження міокарда (ДУМ)** – це систолічна та/або діастолічна дисфункція міокарда, яка розвивається на фоні ЦД 2-го типу, а також таких супутніх захворювань, як ІХС, АГ, ХХН, ожиріння [12–16] (рис. 1).

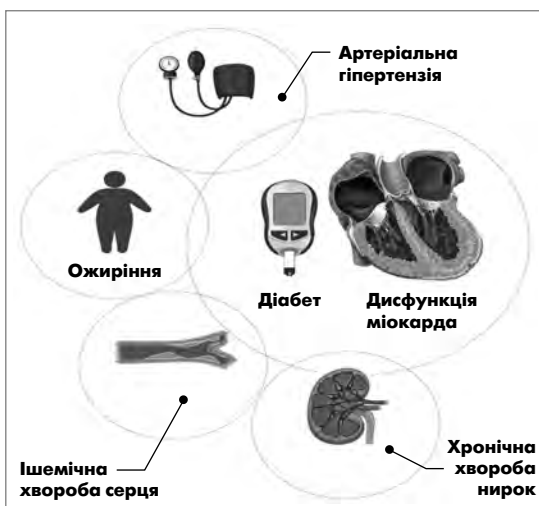


Рис. 1. Захворювання, які беруть участь у виникненні DMD

Патофізіологічні механізми виникнення СН при ЦД 2-го типу

У розвитку структурних та/або функціональних змін міокарда, які призводять до виникнення СН при ЦД 2-го типу, беруть участь декілька механізмів, які ще не є остаточно з'ясованими [13]. Встановлено, що гіперглікемія, інсулінорезистентність, гіперліпідемія, надмірне вироблення кінцевих продуктів глікування (AGEs), активація ренін – ангіотензин – альдостеронової системи (РААС), а також дисфункція вегетативної нервової системи є основними факторами, які запускають механізми виникнення АГ, атеросклеротичного ураження коронарних артерій та мікросудинної дисфункції, які безпосередньо призводять до виникнення СН при ЦД 2-го типу [16] (рис. 2).

Основним механізмом отримання енергії серцевим м'язом в умовах хронічної гіперглікемії, гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, є β -окислення жирних кислот, унаслідок чого порушуються внутрішньоклітинні антиоксидантні механізми, що призводить до подальшої мітохондріальної дисфункції, внаслідок чого виникає оксидативний стрес у клітинах міокарда [19]. Крім цього, надмірне споживання серцевим м'язом неетерифікованих жирних кислот, які не метаболізуються шляхом β -окислення, веде до накопичення ліпідів у кардіоміоцитах, що призводить до так званої ліпотоксичності, яка ще більше посилює оксидативний стрес та сприяє апоптозу клітин серцевого м'яза [20–23]. Оксидативний стрес призводить до дисфункції ендоплазматичного ретикулуму, порушення обміну Ca^{2+} , та порушення роботи серцевого міофіламенту [24]. У механізмах виникнення оксидативного стресу також має значення підвищення активності альдозоредуктази в поліоловому шляху метаболізму глюкози, посилене білкове O-GlcNAcylation та надмірне утворення кінцевих продуктів глікування (AGEs) в умовах хронічної гіперглікемії. Посилене білкове O-GlcNAcylation

призводить до порушення аутофагії, посилення апоптозу кардіоміоцитів і мікросудинної ендотеліальної дисфункції [25–27].

В умовах надмірного утворення кінцевих продуктів глікування (AGEs) знижується активність матричних металопротеїназ, які відіграють ключову роль у розпаді позаклітинного матриксу, внаслідок чого порушується розщеплення колагену, що веде до його надмірного накопичення у міокарді [28, 29]. Ліпотоксичність також сприяє активації фіброзу та надмірному накопиченню колагену у серцевому м'язі [30–32]. Гіпертрофія міокарда є частою знахідкою у пацієнтів з ЦД 2-го типу. В активації механізмів виникнення гіпертрофії міокарда відіграють роль порушення регуляції експресії некодуючих РНК (наприклад, мікроРНК) та ацетилювання білка гістону [33, 34]. Активація ренін – ангіотензин – альдостеронової системи призводить до надмірного виробництва AGEs і вегетативної дисрегуляції, мікросудинної дисфункції та зниження біодоступності оксиду азоту, що також стимулює запуск механізмів гіпертрофії кардіоміоцитів [35]. Окрім цього, виникають фіброзні зміни міокарда на тлі порушення експресії (перехід на «жорсткішу» ізоформу) та посттрансляційної модифікації (гіпофосфорилювання) білка тітину, що призводить до дисрегуляції механізмів пасивного напруження міокарда [36].

Отже, усі вищенаведені механізми в сукупності призводять до ремоделювання серцевого м'яза, виникнення систолічної та діастолічної дисфункції, мікросудинного ураження, які є причинами виникнення СН при ЦД 2-го типу.

Безсимптомні структурні та функціональні порушення з боку серця у пацієнтів із ЦД 2-го типу (пре-СН)

Численні дослідження вказують на високу поширеність безсимптомних структурних та функціональних порушень з боку серця



Рис. 2. Патофізіологічні механізми виникнення ДУМ (DMD)

серед пацієнтів з ЦД 2-го типу. В Нідерландах проведено крос-секційне дослідження серед пацієнтів із ЦД 2-го типу віком старше 60 років, які не мали СН в анамнезі. При проведенні ехокардіографії (ЕхоКГ) у 25,8 % таких пацієнтів було виявлено дисфункцію лівого шлуночка (ЛШ), яка ніяк клінічно себе не проявляла (25,1 % випадків становило порушення систолічної функції серця) [37]. Навіть серед пацієнтів без супутньої АГ чи ІХС спостерігалися такі ЕхоКГ знахідки.

У частини пацієнтів з ЦД 2-го типу, які не мали діагностованих раніше серцево-судинних захворювань (ССЗ) в анамнезі та мали збережену фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ ≥ 50 %), при проведенні магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця було виявлено структурні та функціональні зміни з боку як лівих, так і правих відділів серця [38]. При проведенні МРТ серця пацієнтам із ЦД 2-го типу та супутньою АГ встановлено, що в таких пацієнтів більш виражені гіпертрофія стінок ЛШ та фіброзні зміни міокарда, ніж у тих, які не страждають на ЦД 2-го типу. Доведено, що наявність безсимптомної серцевої дисфункції підвищує ризик виникнення СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу, навіть за відсутності ІХС або гіпертензії [39, 40].

У США проведено 3 когортні дослідження, в яких взяло участь 10 208 осіб із ЦД 2-го типу та без нього, які не мали ССЗ в анамнезі. В ході дослідження виявлено високу поширеність ехокардіографічних структурно-функціональних аномалій серед пацієнтів із ЦД 2-го типу (збільшення лівого передсердя, гіпертрофія ЛШ, діастолічна дисфункція), які були несприятливою прогностичною ознакою виникнення СН протягом наступних 5 років спостереження [40].

Оцінка ризику СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу

Європейська асоціація кардіологів (ESC) рекомендує систематично проводити переоцінку ризиків виникнення СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу, а також визначати рівні натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) [41]. Варто підкреслити важливість оцінки ризику виникнення СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу, оскільки легше запобігти виникненню структурних та функціональних порушень з боку серця, ніж їх лікувати.

Для оцінки ризику виникнення СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу запропоновано використовувати валідовану шкалу ризику виникнення СН – **WATCH-DM** [42]. Ця шкала є простою у використанні, оскільки включає оцінку доступних клініко-лабораторних даних, таких як вага (ІМТ), вік, рівні систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску, креатинін, рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), рівень глюкози в плазмі натще, тривалість комплексу QRS на ЕКГ, інфаркт міокарда та аортокоронарне шунтування (АКШ) в анамнезі (табл. 1). Кожен 1 бал у шкалі ризику підвищує ризик виникнення СН на 24 % протягом наступних 5 років.

На ризик виникнення СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу також впливає тривалість захворювання. В ході дослідження, проведеного у США, в якому взяли участь 9734 учасники, які не мали в анамнезі СН (з ЦД 2-го типу та без нього), встановлено, що кожен 5 років наявності у пацієнта ЦД 2-го типу збільшують ризик виникнення СН на 17 %. Найвищий ризик спостерігався серед пацієнтів, які хворіли на ЦД 2-го типу більше 15 років. Найсильніший зв'язок між три-

валістю ЦД 2-го типу та появою СН спостерігався серед учасників віком менше 65 років, учасників з ожирінням, жінок та пацієнтів з неадекватним контролем глікемії [43]. Варто відзначити, що навіть переддіабет підвищує ризик виникнення СН.

Таблиця 1. Шкала ризику виникнення СН у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (шкала WATCH-DM)

Критерій	Бал	Критерій	Бал	Критерій	Бал
Вік, роки		САТ, мм рт.ст.		Креатинін, мкмоль/л	
<50	0	<100	0	<88,4	0
50–54	1	100–139	1	88,4–131,7	2
55–59	2	140–159	2	$\geq 132,6$	5
60–64	3	≥ 160	3	ЛПВЩ, ммоль/л	
65–69	4	ДАТ, мм рт.ст.		<0,77	2
70–74	5	<60	2	0,77–1,52	1
≥ 74	6	60–80	1	>1,55	0
ІМТ, кг/м²		≥ 80	0	ІМ в анамнезі	
<25	0	QRS, мс		Так	3
25–34	1	≥ 120	3	АКШ в анамнезі	
35–39	2	<120	0	Так	2
≥ 40	5				
Ризик за шкалою		Група ризику СН		5-річний ризик СН	
≤ 7 балів		Дуже низький		1,1 %	
8–9 балів		Низький		3,6 %	
10 балів		Середній		4,7 %	
11–13 балів		Високий		9,2 %	
≥ 14 балів		Дуже високий		17,4 %	

Профілактика СН у пацієнтів з ЦД 2-го типу

Профілактика СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу є актуальним питанням, особливо серед пацієнтів із безсимптомними функціональними та структурними порушеннями з боку серця. Європейська асоціація кардіологів акцентує увагу на важливості як медикаментозних, так і немедикаментозних методів профілактики.

Серед немедикаментозних методів профілактики СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу важливу роль відіграє корекція таких факторів ризику як куріння, надлишкова вага, артеріальна гіпертензія. Не менш важливими є здоровий спосіб життя та регулярна фізична активність [44, 45]. У реальних умовах складно запобігти виникненню СН винятково за допомогою усунення факторів ризику та модифікації способу життя.

У Швеції проведено когортне дослідження, в якому взяли участь 271 174 особи із ЦД 2-го типу, які мали численні фактори ризику в анамнезі. В ході дослідження було показано, що адекватний контроль глікованого гемоглобіну, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, альбумінурії, артеріального тиску та відмова від куріння значно знижують ризик серцево-судинних подій (інфаркт міокарда, інсульт та смерть) у таких пацієнтів, проте ризик

виникнення СН залишався високим протягом подальших 5,7 року спостереження [46].

Проведене рандомізоване дослідження Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) продемонструвало, що корекція маси тіла в осіб із надлишковою вагою та ЦД 2-го типу суттєво не впливає на частоту виникнення серцево-судинних подій та ризик госпіталізації з приводу СН [47].

Серед медикаментозних методів профілактики СН у пацієнтів з ЦД 2-го типу важливу роль відіграють інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2), інгібітори РААС, β-адреноблокатори.

Роль інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) у профілактиці СН при ЦД 2-го типу

У ході численних досліджень встановлено, що прийом ІНЗКТГ-2 знижує ризик госпіталізації з приводу СН на 30 % у пацієнтів із ЦД 2-го типу, які мають численні фактори ризику, а також атеросклеротичне ураження серцево-судинної системи в анамнезі [48]. Ефективність прийому ІНЗКТГ-2 у пацієнтів з меншим серцево-судинним ризиком недостатньо вивчена. На основі проведеного дослідження серед 309 056 пацієнтів із ЦД 2-го типу, більшість з яких не мала серцево-судинних захворювань в анамнезі, доведено, що лікування ІНЗКТГ-2 асоціюється з меншим ризиком смерті та госпіталізації з приводу СН, порівняно з іншими цукрознижувальними препаратами [49]. Отже, ІНЗКТГ-2 є однаково ефективними для профілактики СН серед пацієнтів з ЦД 2-го типу, які мають як високий, так і більш низький серцево-судинний ризик.

Інші цукрознижувальні препарати, такі як розиглітазон, піоглітазон, саксагліптин, продемонстрували нейтральний ефект, окрім того, навіть підвищували ризик виникнення СН, на відміну від ІНЗКТГ-2 [50, 51].

Роль блокаторів ренін – ангіотензин – альдостеронової системи (РААС) та бета-адреноблокаторів у профілактиці СН при ЦД 2-го типу

Не менш важливу роль у профілактиці СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу відіграють блокатори РААС та β-адреноблокатори (β-АБ). Докази цього отримано на основі результатів проведеного невеликого рандомізованого дослідження PONTIAC, в якому брали участь 300 пацієнтів із ЦД 2-го типу, які не мали в анамнезі будь-яких серцево-судинних захворювань, але у них була порушена діастолічна функція та рівень NT-proBNP перевищував 125 пг/мл. Учасників рандомізували у 2 групи: I група – учасники, які отримували курс інтенсивної терапії високими дозами блокаторів РААС та β-АБ, II група – учасники, які отримували стандартні дози вказаних препаратів. Серед пацієнтів I групи відмітили більш низьку частоту виникнення серцево-судинних подій упродовж одного року спостереження, включаючи госпіталізацію з приводу СН [52]. Наразі проводять дослідження серед більшої когорти пацієнтів із ЦД 2-го типу і підвищеним рівнем NT-proBNP, які не мають серцево-судинних захворювань в

анамнезі, для визначення того, чи може стратегія раннього лікування блокаторами РААС та β-АБ зупинити прогресування СН.

Важливість лікування супутніх захворювань для профілактики СН при ЦД 2-го типу

Лікування супутніх захворювань відіграє чималу роль у профілактиці СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу, зокрема таких як ожиріння, ІХС, ХХН, які часто трапляються у таких пацієнтів. У ході нещодавно проведеного дослідження FIGARO-DKD доведено, що фінеренон, селективний нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів, значно знижує ризик виникнення СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу та супутньою ХХН з альбумінурією. Виявлено, що ефективність лікування фінереноном була вища у пацієнтів, які одночасно приймали ІНЗКТГ-2 [53]. Доведено позитивний вплив ІНЗКТГ-2 на функцію нирок, а також значне зниження ризику госпіталізації з приводу СН [54].

Семаглутид, агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1), є ефективним засобом лікування ЦД 2-го типу в пацієнтів із супутнім ожирінням. Семаглутид сприяє стійкому зниженню маси тіла, а також, згідно з останніми даними, відіграє значну роль у зниженні серцево-судинного ризику у пацієнтів із ожирінням, як у пацієнтів із ЦД 2-го типу, так і без нього. Окрім цього, семаглутид покращує прогноз у пацієнтів з СН зі збереженою фракцією викиду, яка розвинулася на фоні ЦД 2-го типу та супутнього ожиріння. Даних щодо впливу даного препарату на ризик виникнення серцево-судинних захворювань у цій когорті пацієнтів поки немає [55].

Невирішені проблеми при діабетичному ушкодженні міокарда

Є кілька невирішених проблем, що лежать в основі довготривалої невизначеності клінічного підходу до ДУМ.

Вони підсумовані в таблиці 2.

Таблиця 2. Невирішені проблеми при діабетичному ушкодженні міокарда

- Різномірні попередні визначення.
- Невизначений клінічний фенотип(и) і стадії розвитку. Експертні документи запропонували існування двох окремих фенотипів: один з них є реконструктивним фенотипом, відповідальним за СН зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ), та інший – дилатаційним фенотипом, що відповідає серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду (СНзнФВ).
- Труднощі диференційної діагностики з іншими кардіоміопатіями.
- Неспецифічність безсимптомних структурних та функціональних порушень серця.
- Відсутність валідних моделей прогнозування ризику, що враховують безсимптомні порушення серця.
- Відкриті питання профілактики СН.
- Відкриті питання лікування СН у хворих на ЦД 2-го типу без артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця та інших супутніх захворювань

Висновки та майбутні перспективи

Асоціація серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів звертає увагу на те, що досі існують великі невизначеності щодо діабетичного ушкодження міокарда. Незважаючи на ці невизначеності, є незаперечний зв'язок між ЦД 2-го типу та розвитком СН та визначає пацієнтів на ЦД 2-го типу та безсимптомними серцевими порушеннями як таких, що мають високий ризик СН. Ці пацієнти можуть мати користь від подальшої оцінки ризику та профілактики, але часто залишаються нерозпізнаними.

Таким чином, подальші зусилля з покращення розуміння діабетичного ушкодження міокарда та визнання його місця в кардіо-метаболічному континуумі є клінічно значущими. Окрім того, майбутні дослідження повинні бути зосереджені на забезпеченні ефективних стратегій запобігання прогресуванню субклінічних захворювань у більшості пацієнтів із ЦД 2-го типу, щоб зменшити загальний тягар СН.

Підсумок, або на що звернути увагу:

1. Серцево-судинні захворювання – основна причина смертності в пацієнтів із ЦД 2-го типу, найпоширеніша з них – СН.
2. Для оцінки ризику СН в амбулаторних пацієнтів з ЦД 2-го типу слід використовувати шкалу WATCH-DM.
3. У всіх пацієнтів із ЦД 2-го типу потрібно систематично оцінювати симптоми та ознаки СН та визначати рівні натрійуретичного пептиду (NT-proBNP).
4. Основні препарати для профілактики СН при ЦД 2 типу – іНЗКТГ-2, блокатори РААС та β -адреноблокатори

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2022 Reports. <https://diabetesatlas.org/2022-reports/>
2. Diabetic myocardial disorder. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association of the ESC and the ESC Working Group on Myocardial & Pericardial Diseases / P. M. Seferovic, W. J. Paulus, G. Rosano [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2024. <https://doi.org/10.1002/ehf.3347>
3. Wong N. D. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: Epidemiology, assessment and prevention / N. D. Wong, N. Sattar // Nat Rev Cardiol. – 2023. – Vol. 20. – P. 685–695. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00877-z>
4. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: Acohort study in 1.9 million people / A. D. Shah, C. Langenberg, E. Rapsomaniki [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2015. – Vol. 3. – P. 105–113. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70219-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0)
5. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study / J. He, L. G. Ogden, L. A. Bazzano [et al.] // Arch Intern Med. – 2001. – 161. – 996–1002. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.7.996>
6. Kannel W. B. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study / W. B. Kannel, D. L. McGee // JAMA. – 1979. – Vol. 241. – P. 2035–2038. <https://doi.org/10.1001/jama.241.19.2035>
7. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: Insights from Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure trial / S. L. Kristensen, D. Preiss, P. S. Jhund [et al.] // Circ Heart Fail. – 2016. – Vol. 9. – P. e002560. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560>
8. Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: A report from the I-Preserve trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction) / S. L. Kristensen, U. M. Mogensen, P. S. Jhund [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135. – P. 724–735. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593>
9. Glycaemic control and incidence of heart failure in 20,985 patients with type 1 diabetes: An observational study / M. Lind, I. Bounias, M. Olsson [et al.] // Lancet. – 2011. – Vol. 378. – P. 140–146. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60471-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60471-6)
10. Incidence of hospitalization for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes mellitus / D. A. McAllister, S. H. Read, J. Kerssens [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 138. – P. 2774–2786. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034986>
11. Heart failure: An underappreciated complication of diabetes. A consensus report of the American Diabetes Association / R. Pop-Busui, J. L. Januzzi, D. Bruemmer [et al.] // Diabetes Care. – 2022. – Vol. 45. – P. 1670–1690. <https://doi.org/10.2337/dci22-0014>
12. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis / S. Rubler, J. Dlugash, Y. Z. Yuzeoglu [et al.] // Am J Cardiol. – 1972. – Vol. 30. – P. 595–602. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(72\)90595-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(72)90595-4)
13. Seferovic P. M. Clinical diabetic cardiomyopathy: A two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes / P. M. Seferovic, W. J. Paulus // Eur Heart J. – 2015. – Vol. 36. – P. 1718–1727. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv134>
14. Boudina S. Diabetic cardiomyopathy revisited / S. Boudina, E. D. Abel // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 3213–3223. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.679597>
15. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology and clinical features / T. Miki, S. Yuda, H. Kouzu, T. Miura // Heart Fail Rev. – 2013. – Vol. 18. – P. 149–166. <https://doi.org/10.1007/s10741-012-9313-3>
16. Diabetic cardiomyopathy / M. M. Y. Lee, J. J. V. McMurray, A. Lorenzo-Almorós [et al.] // Heart. – 2019. – Vol. 105. – P. 337–345. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310342>
17. D&CVD EASD Study Group. Heart failure in type 2 diabetes: Current perspectives on screening, diagnosis and management / A. Ceriello, D. Catrinioiu, C. Chandramouli [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2021. – Vol. 20. – P. 218. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01408-1>
18. Valensi P. Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction: Diagnostic challenge in type 2 diabetes / P. Valensi, C. Meune // Herz. – 2019. – Vol. 44. – P. 210–217. <https://doi.org/10.1007/s00059-019-4798-3>
19. Mitochondrial energetics in the heart in obesity-related diabetes: Direct evidence for increased uncoupled respiration and activation of uncoupling proteins / S. Boudina, S. Sena, H. Theobald [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 2457–2466. <https://doi.org/10.2337/db07-048>
20. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: A 1H-magnetic resonance spectroscopy study / J. M. McGavock, I. Lingvay, I. Zib [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 1170–1175. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.645614>
21. Poornima I. G. Diabetic cardiomyopathy: The search for a unifying hypothesis / I. G. Poornima, P. Parikh, R. P. Shannon // Circ Res. – 2006. – Vol. 98. – P. 596–605. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000207406.94146.c2>
22. Ussher J. R. The role of cardiac lipotoxicity in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy / J. R. Ussher // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2014. – Vol. 12. – P. 345–358. <https://doi.org/10.1586/14779072.2014.891939>
23. Zlobine I. Lipotoxicity in obesity and diabetes-related cardiac dysfunction / I. Zlobine, K. Gopal, J. R. Ussher // Biochim Biophys Acta. – 2016. – Vol. 1861. – P. 1555–1568. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2016.02.011>
24. Depressed cardiac myofilament function in human diabetes mellitus / E. E. Jweied, R. D. McKinney, L. A. Walker [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2005. – Vol. 289. – P. H2478–H2483. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00638.2005>
25. Autophagy in the diabetic heart: A potential pharmacotherapeutic target in diabetic cardiomyopathy / S. Dewanjee, J. Vallamkondur, R. S. Kalra [et al.] // Ageing Res Rev. – 2021. – Vol. 68. – P. 101338. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101338>
26. Chowdhry M. F. Diabetes increases apoptosis and necrosis in both ischemic and nonischemic human myocardium: Role of caspases and poly-adenosine diphosphate-ribose polymerase / M. F. Chowdhry, H. A. Vohra, M. Galiñanes // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2007. – Vol. 134. – P. 124–131. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.12.059>
27. O-GlcNAcylation mediates glucose-induced alterations in endothelial cell phenotype in human diabetes mellitus / N. Masaki, B. Feng, R. Bretón-Romero [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2020. – Vol. 9. – P. e014046. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014046>
28. Reduced MMP-2 activity contributes to cardiac fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy / S. Van Linthout, U. Seeland, A. Riad [et al.] // Basic Res Cardiol. – 2008. – Vol. 103. – P. 319–327. <https://doi.org/10.1007/s00395-008-0715-2>
29. Aronson D. Cross-linking of glycosylated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes / D. Aronson // J Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 3–12. <https://doi.org/10.1097/00004872-200301000-00002>
30. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: Preclinical and clinical evidence / Y. Tan, Z. Zhang, C. Zheng [et al.] // Nat Rev Cardiol. – 2020. – 17. – P. 585–607. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0339-2>
31. High glucose induces mitochondrial dysfunction independently of protein O-GlcNAcylation / S. Dassanayaka, R. D. Readnow, J. K. Salabei [et al.] // Biochem J. – 2015. – Vol. 467 (1). – P. 15–126. <https://doi.org/10.1042/BJ20141018>
32. Wende A. R. Post-translational modifications of the cardiac proteome in diabetes and heart failure / A. R. Wende // Proteomics Clin Appl. – 2016. – Vol. 10. – P. 25–38. <https://doi.org/10.1002/prca.201500052>
33. Metabolic, structural and biochemical changes in diabetes and the development of heart failure / K. L. Ho, Q. G. Karwi, D. Connolly [et al.] // Diabetologia. – 2022. – Vol. 65. – P. 411–423. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05637-7>
34. miR133a regulates cardiomyocyte hypertrophy in diabetes / B. Feng, S. Chen, B. George [et al.] // Diabetes Metab Res Rev. – 2010. – Vol. 26. – P. 40–49. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1054>
35. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: Molecular mechanisms and clinical implications / C. E. Tabit, W. B. Chung, N. M. Hamburg, J. A. Vita // Rev Endocr Metab Disord. – 2010. – Vol. 11. – P. 61–74. <https://doi.org/10.1007/s11154-010-9134-4>
36. Insulin signaling regulates cardiac titin properties in heart development and diabetic cardiomyopathy / M. Krüger, K. Bobicz, M. von Frieling-Salewsky, W. A. Linke // J Mol Cell Cardiol. – 2010. – Vol. 48. – P. 910–916. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.02.012>

37. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes / L. J. Boonman-de Winter, F. H. Rutten, M. J. Cramer [et al.] // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55. – P. 2154–2162. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2579-0>
38. Changes in cardiac morphology and function in individuals with diabetes mellitus: The UK Biobank Cardiovascular Magnetic Resonance Substudy / M. T. Jensen, K. Fung, N. Aung [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2019. – Vol. 12. – P. e009476. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009476>
39. Diagnosis of nonischemic stage B heart failure in type 2 diabetes mellitus: Optimal parameters for prediction of heart failure / Y. Wang, H. Yang, Q. Huynh [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2018. – Vol. 11. – P. 1390–1400. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.015>
40. Prevalence and prognostic implications of diabetes with cardiomyopathy in community-dwelling adults / M. W. Segar, M. S. Khan, K. V. Patel [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2021. – Vol. 78. – P. 1587–1598. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.020>
41. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes / N. Marx, M. Federici, K. Schütt [et al.] // *Eur Heart J*. – 2023. – Vol. 44. – P. 4043–4140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
42. Machine learning to predict the risk of incident heart failure hospitalization among patients with diabetes: The WATCH-DM risk score / M. W. Segar, M. Vaduganathan, K. V. Patel [et al.] // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 42. – P. 2298–2306. <https://doi.org/10.2337/dc19-0587>
43. Duration of diabetes and incident heart failure: The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study / J. B. Echouffo-Tcheugui, S. Zhang, R. Florido [et al.] // *JACC Heart Fail*. – 2021. – Vol. 9. – P. 594–603. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.06.005>
44. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes / N. Marx, M. Federici, K. Schütt [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2023. – Vol. 44. P. 4043–4140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192d>
45. Preventing heart failure: A position paper of the Heart Failure Association in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology / M. F. Piepoli, M. Adamo, A. Barison [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2022. – Vol. 24. – P. 143–168. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2351>
46. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes / A. Rawshani, A. Rawshani, S. Franzén [et al.] // *N Engl J Med*. – 2018. – Vol. 379. – P. 633–644. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>
47. Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes / R. R. Wing, P. Bolin, F. L. Brancati [et al.] // *N Engl J Med*. – 2013. – Vol. 369. – P. 145–154. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212914>
48. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes / B. Zinman, C. Wanner, J. M. Lachin [et al.] // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 373. – P. 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
49. CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors) / M. Kosiborod, M. A. Cavender, A. Z. Fu [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136. – P. 249–259. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>
50. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: Data from the RECORD clinical trial / M. Komajda, J. J. V. McMurray, H. Beck-Nielsen [et al.] // *Eur Heart J*. – 2010. – Vol. 31. – P. 824–831. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp604>
51. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / H. W. Liao, J. L. Saver, Y. L. Wu [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7. – P. e013927. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013927>
52. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): A prospective randomized controlled trial / M. Huelsmann, S. Neuhold, M. Resl [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – Vol. 62. – P. 1365–1372. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.069>
53. FIGARO-DKD Investigators. Finerenone reduces risk of incident heart failure in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: Analyses from the FIGARO-DKD trial / G. Filippatos, S. D. Anker, R. Agarwal [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 145. – P. 437–447. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057983>
54. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy / V. Perkovic, M. J. Jardine, B. Neal [et al.] // *N Engl J Med*. – 2019. – Vol. 380. – P. 2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
55. SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes / A. M. Lincoff, K. Brown-Frandsen, H. M. Colhoun [et al.] // *N Engl J Med*. – 2023. – Vol. 389. – P. 2221–2232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>

Summary

Diabetic myocardial disorder – a predictor of heart failure: a review of the new European consensus document

V. A. Skybchyk, D. M. Marshalkiv

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The new consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (ESC) and the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases summarizes the contemporary understanding of the association between type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the development of heart failure (HF), as well as considers controversial issues that require further research. Structural and/or functional heart abnormalities associated with T2DM were previously called «diabetic cardiomyopathy», but this term applied only to cases of HF in patients with T2DM without hypertension, coronary artery disease (CAD) and obesity. European experts propose a new term – “diabetic myocardial disorder” (DMD). DMD is defined as systolic or diastolic myocardial dysfunction in the presence of diabetes. However, diabetes is rarely the only cause. Most often, heart damage develops if the patient has obesity, hypertension, chronic kidney disease (CKD) and CAD, which increase the risk of its occurrence. In the consensus document It was proposed a new scale for assessing the risk of HF in patients with T2DM – WATCH-DM. Emphasis is placed on the importance of systematic assessment of HF risk factors and periodic determination of sodium-uretic peptide (NT-proBNP) levels in patients with T2DM for prevention and early detection of pre-HF. The main medicines for the prevention of HF in diabetes are sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors, Renin – angiotensin – aldosterone system (RAAS) blockers, beta-adrenergic blockers.

Key words: diabetic myocardial disorder; type 2 diabetes mellitus; heart failure, diabetic cardiomyopathy