

ДИАБЕТНА КАРДИОМИОПАТИЯ

ВЛИЯНИЕ НА SGLT2 ИНХИБИТОРИТЕ ВЪРХУ ДИАСТОЛНАТА ФУНКЦИЯ

СЪРДЕЧНАТА НЕДОСТАТЪЧНОСТ (СН) е едно от основните усложнения и причини за смърт при пациентите със захарен диабет тип 2 (T2DM). Последните големи проучвания показват, че натрий-глюкоза инхибиторите на ко-транспортър-2 (SGLT2) подобряват прогнозата на пациентите с T2DM чрез предотвратяване възникването на сърдечна недостатъчност. При пациентите с T2DM се наблюдават както СН със запазена фракция на изтласкване на лява камера (HFpEF), така и с намалена фракция на изтласкване (HFrEF), които се характеризират ехокардиографски с различни структурни и функционални промени: хипертрофия на лява камера, дилатация на ляво предсърдие, диастолна дисфункция, субклинична систолна дисфункция – намален глобален лонгитудинален стрейн на лява камера. Към момента има ограничени данни за ехографското проследяване на ефектите от лечение със SGLT2 инхибитори при пациентите с T2DM.



**г-р Галя Томова,
г-р Радостина
Илиева**

Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, МУ-София

Бързото нарастване сред населението на процента на затлъстяване и обездвижване допринася за все по-честото диагностициране на захарен диабет тип 2 (T2DM) и сърдечно-съдови заболявания.

При пациентите с T2DM често има ранна диастолна дисфункция, която е трудна за своевременно диагностициране и нерядко бива пропускана. Все по-актуален става въпросът за влиянието на антидиабетните лекарства върху диастолната функция. Загълбочено изследване в тази област би имало значителни ползи по отношение на клиничните решения за лечението на пациентите с диабетна кардиомиопатия. Основните цели на настоящия обзор са да се подчертае значението на диастолната дисфункция при диа-

бетна кардиомиопатия и да се опишат ехокардиографските находки и оценката на диастолна функция при пациенти с T2DM на лечение със SGLT2 инхибитори.

Диабетна кардиомиопатия

Захарният диабет е един от основните рискови фактори за сърдечно-съдови (СС) събития и рискът му се счита за еквивалентен на този на съпътстваща коронарна артериална болест (КАБ).

Лошият гликемичен контрол е свързан с повишена честота на сърдечно-съдови събития и смъртност. Всеки 1% увеличение на нивото на гликирания хемоглобин (HbA1c) е свързано с 8% увеличение на често-

тата на миокарден инфаркт и 9% увеличение на честотата на инсулт по време на период от 2.4 години при пациенти с диабет без известна СС болест^[1]. По определение диабетната кардиомиопатия (КМП) е наличието на вентрикуларна дисфункция при липса на подлежаща коронарна болест и/или хипертония.

Всъщност ранните етапи на диабетната кардиомиопатия често са асимптомни. Структурните и морфологични промени, които настъпват прогресивно при диабетната КМП, са повишена сърдечна фиброза, намалено ранно диастолно пълнене с уголемяване на предсърдията и увеличаване на крайното диастолно налягане на лявата камера (ЛК)^[2]. Следващият стадий на заболяването включва сърдечно ремоделиране, хипертрофия на лява камера, напредна-

Ключови думи:
захарен диабет,
диабетна
кардиомиопатия,
диастолна
дисфункция, SGLT2
инхибитори,
сърдечна
недостатъчност

ла диастолна дисфункция и клинично изявена HFpEF, която в крайна сметка може да премине в HFrEF. Диастолна дисфункция може да е налична още при инсулинова резистентност преди клиничната диагноза на T2DM^[3]. Част от механизмите, допринасящи за развитието на диабетна КМП, са хипергликемия и глюкотоксичност, миокардно натрупване на липиди и липотоксичност, възпаление, оксидативен стрес, сърдечна фиброза, микроваскуларна дисфункция, повишаване на вътреклетъчния Ca^{2+} и нарушената сигнализация/обработка на Ca^{2+} в миокарда (Фиг. 1)^[4].

Диастолна дисфункция и диабетна кардиомиопатия

Параметрите за оценка на диастолната функция включват: Доплер ехокардиография – пиковата скорост на кръвотока по време на АК релаксация в ранната диастола (Е вълна), пиковата скорост на кръвотока в късната диастола, резултат от предсърдното съкращение (А вълна), съотношението между тях (Е/А), времето на гецилация (спад) на Е вълната. По подобен начин, като се използва тъканен Доплер, може да се направи оценка на скоростта на движение на митралния анулус по време ранната (e') и късна (a') фаза на диастолата. Много надежден и лесно измерим параметър за диастолна дисфункция е Е/e' съотношението, което се увеличава с прогресиране на диастолната дисфункция (Фиг. 2)^[4].



Фигура 1:
Вероятни механизми за развитието на диабетна кардиомиопатия

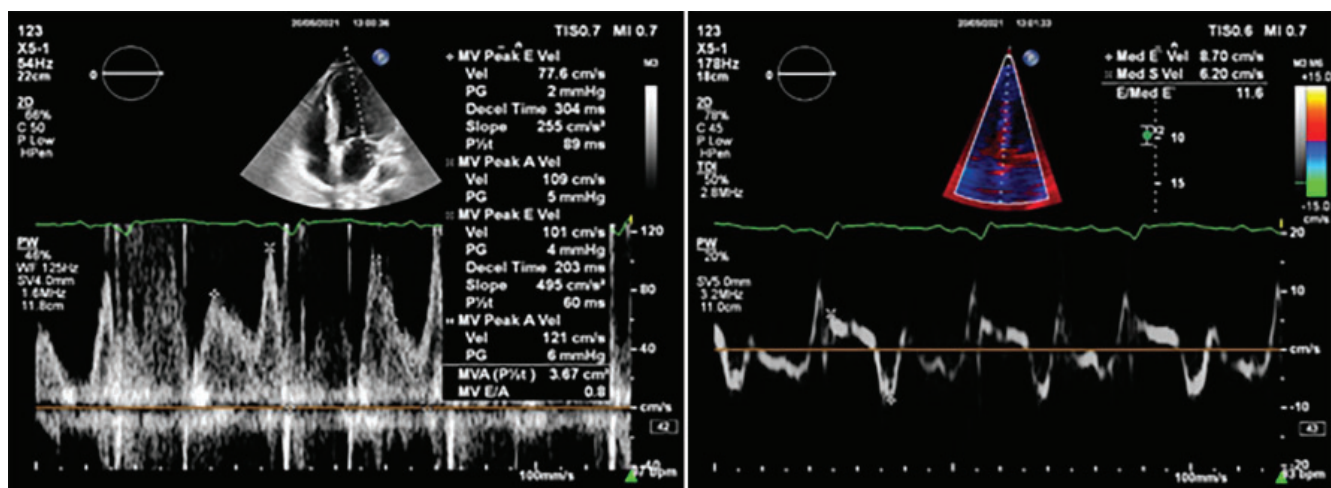
SGLT2 инхибитори

Натриево-глюкозният ко-транспортър 2 (SGLT2) е член на семейството на транспортери на натрий и глюкоза в клетките. При физиологични условия се филтрират около 180 g глюкоза в гломерулите за един ден и тази глюкоза напълно се реабсорбира от SGLTs на бъбреците. SGLT2 се излъчва почти изцяло в проксималната извита част (S1 сегмент) на проксималните тубули и 90% от реабсорбцията на глюкоза се медуира от SGLT2. Пациентите с T2DM имат по-голям брой SGLT2 в проксималния тубул в сравнение със здрави индивиди и реабсорбцията на глюкоза при диабетниците е значително увеличена. Потискането на реабсорбцията на глюкоза от SGLT2 инхибиторите понижава кръвната захар чрез повишаване екскреция на глюкоза с урината. Инхибиторите на SGLT2 водят до намаляване на HbA1c $\approx 0.7\%$ до 1.0% (независимо от инсулина) и загуба на телесно тегло с $\approx 2-3$ kg при пациенти с T2DM^[11]. SGLT2 инхибиторите (емпаглифло-

зин, канаглифлозин, дапаглифлозин, сотаглифлозин и др.) са разработени като потенциални антидиабетни средства, които понижават нивата на глюкоза чрез блокиране на реабсорбцията на глюкоза, която впоследствие се екскретира в урината (глюкозурия). Те се различават от повечето антидиабетни агенти, тъй като улесняват елиминирането на глюкозата, а не влияят на секрецията на инсулин или инсулиновата чувствителност.

Клинични проучвания със SGLT2 инхибитори

В проучването за сърдечна недостатъчност DAPA-HF са изследвани 4744 пациенти с известна сърдечна недостатъчност, с редуцирана систолна функция на лява камера (LVEF $< 40\%$), на терапия с дапаглифлозин (10 mg веднъж дневно) или плацебо и са проследени средно 18.2 месеца. При пациентите на дапаглифло-



фигура 2:
Диастолна дисфункция при пациент със захарен диабет тип II (личен архив)

зин се регистрират по-малко сърдечно-съдови събития, включващи хоспитализация за сърдечна недостатъчност, спешно посещение в болница и сърдечно-съдова смърт [6]. Интересното е, че тези изводи се наблюдават както при пациентите с T2DM, така и при тези без T2DM. DECLARE-TIMI 58 проучването (Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events) включва 17 160 пациенти с T2DM, 10 186 (59.4%) от които без атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване. При лекуваните с дапаглифлозин се наблюдава по-нисък процент на смърт от сърдечно-съдови събития или хоспитализации за СН [5].

Съществуват доказателства, че от инхибиторите на SGLT2 имат полза пациентите с HFrEF, но нито едно от гореспоменатите проучвания не е специално проектирано за оценка на диастолната функция при HFrEF [6]. При ехографското проследяване на пациенти, лекувани със SGLT2 инхибитори, тенденцията сред всички одобрени SGLT2 инхибитори е понижаване на E/e' и на индекса на лявокамерната маса. По какъв начин тези подобрения в диастолната функция влияят и на процента на сърдечно-съдови събития, остава да бъде по-подробно изучен в бъдеще.

Структурни и функционални ехокардиографски промени при пациентите с T2DM

Много от пациентите с T2DM имат съпътстващи заболявания като сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето и артериална хипертония, които затрудняват определянето на специфичните за заболяването ехокардиографски показатели. Левокамерната хипертрофия (LVH) е основната морфологична промяна при пациентите с диабетна кардиомиопатия с HFrEF. Повишената маса на ЛК е независим показател, свързан с диабетната увреда и се наблюдава дори в преддиабетния стадий като нарушен глюкозен толеранс. Повишената маса на ЛК се счита за предиктор за сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност. Съотношението маса/обем на лява камера и относителната дебелина на стената също са увеличени при диабет и концентричната LVH представлява основната структурна характеристика на диабетната

кардиомиопатия. Миокардната фиброза в комбинация с LVH води до диастолна дисфункция на лява камера. Пациентите с T2DM имат по-ниско съотношение E/A, по-ниски скорости от тъканния Доплер (e'), по-голямо съотношение на E/e' и по-голям обем на ляво предсърдие. Всеки 1% увеличение на HbA1c е свързано с 3.0 g увеличение на масата на лява камера, увеличение на E/e' с 0.5 и 0.3% влошаване на глобалния лонгитудинален стрейн (GLS) на лява камера [7,8]. Проведено е ехокардиографско проучване при симптоматични пациенти на възраст над 65 години с T2DM, със запазена LVEF и без коронарна болест, за определяне на структурните и функционални промени, обусловени от диабета. LVH (индекс на масата на LV >115 g/m² за мъже и >95 g/m² за жени) е наблюдавано при 23% от 290 проучени пациенти, повишено E/e' (>13) в 10%, дилатация на лявото предсърдие (индексирен обем >34 ml/m²) в 35% и нарушен GLS на лява камера (намаляване >16%) в 23%. СН и сърдечно-съдовата смърт са по-чести при пациенти с някоя от изброените по-горе находки (средно проследяване от 1.5 години). В заключение може да се обобщи, че левокамерната хипертрофия, дила-

тацията на ляво предсърдие и нарушеният глобален лонгитудинален стрейн на лява камера са свързани с повишен риск от сърдечно-съдова смърт и СН, независимо от оценката на клиничния риск и HbA1c, докато повишеното E/e' не е^[9].

Гликемичен контрол и ехокардиографски показатели

Ехокардиографските показатели при пациентите с T2DM са свързани с гликемичния контрол. Не е ясно дали подобрието на гликемичния контрол може да доведе до обратно развитие на тези структурни и функционални промени. Ефектите от многокомпонентното лечение на хипергликемия, хиперхолестеролемия и артериална хипертония върху ехокардиографските параметри са изследвани при пациенти с T2DM с лош гликемичен контрол. Те са имали редуцирани глобален лонгитудинален стрейн на лява камера (GLS) и e' въпреки нормалната LVEF. С намаляване на HbA1c и холестерола с ниска плътност, се наблюдава относително подобрене в GLS, септалния e' и намаляване на E/e' след 12 месеца лечение. Пациентите, при които се регистрира най-голям спад на HbA1c при проследяването, имат най-голямо подобрене в GLS. Не се наблюдава значителна промяна в индекса на масата на лява камера, обема на ляво предсърдие и съотношението E/A. Не е получена промяна в индекса на телесната маса или систолното кръвно налягане, което предполага, че преди всичко гликемичният контрол допринася за изброените ехокардиографски промени. Въпреки че

тези резултати предполагат, че оптимизирането на гликемичния контрол подобрява систолната и диастолната функция на лява камера, трябва да се има предвид, че се касае за нерандомизирано проучване без плацебо група. Освен това не е ясно дали функционалното подобрене би довело до превенция на СН при пациентите с T2DM^[10].

Открити са само три проучвания за изследване на промените в ехокардиографските параметри при лечение с инхибитори на SGLT2, всички от които са проучвания с едно рамо.

Напоследък се предполага, че инхибиторите на SGLT2 могат да намалят риска както от СН, така и от сърдечно-съдова смърт при пациентите с HFREF независимо от наличието или липсата на T2DM. Превантивният ефект на SGLT2 инхибиторите може да няма ехокардиографско отражение. Необходими са мащабни изследвания, за да се изясни как инхибиторите на SGLT2 водят до структурни и функционални промени в сърцето на пациентите с T2DM и дали или как тези промени могат да бъдат свързани с намаляване на честотата на СН.

Заклучение

Доказано е, че SGLT2 инхибиторите редуцират сърдечно-съдовите събития при пациентите с T2DM, като същевременно намаляват процента на хоспитализация за сърдечна недостатъчност. Честотата на СН е значително повишена при диабетиците независимо от наличието на коронарна болест и допринася за по-кратката продължителност на живота. Левокамерната хипертрофия, диастолната дисфункция и суб-

клиничната систолна дисфункция са често наблюдавани при пациентите с T2DM, дори без други рискови фактори като артериална хипертония. Тези структурни и функционални промени могат да бъдат свързани с развитието на СН. Тъй като HFREF често се среща при пациентите с T2DM, като дълго време тези пациенти могат да са асимптомни, трябва целенасочено да се търсят ехокардиографски белези за начална диастолна дисфункция. Напредъкът в тази област и по-ранното откриване на диастолна дисфункция несъмнено ще изиграят важна роля в терапевтичното поведение при пациентите с диабетна кардиомиопатия. ■

Книгопис:

1. C. Elley, T. Kenealy, E. Robinson, and P. Drury, "Glycated Haemoglobin and Cardiovascular Outcomes in People with Type 2 Diabetes: A Large Prospective Cohort Study," *Diabet. Med.*, Aug. 2008, doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02581.x.
2. F. Westermeier et al., "New Molecular Insights of Insulin in Diabetic Cardiomyopathy," *Front. Physiol.*, vol. 7, Apr. 2016, doi: 10.3389/fphys.2016.00125.
3. M. K. Poulsen et al., "Left Ventricular Diastolic Function in Type 2 Diabetes Mellitus," *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 3, no. 1, pp. 24–31, Jan. 2010, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.855510.
4. R. H. Ritchie and E. D. Abel, "Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease," *Circ. Res.*, vol. 126, no. 11, pp. 1501–1525, May 2020, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315913.
5. S. D. Wiviott et al., "Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes," *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, no. 4, pp. 347–357, Jan. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
6. J. J. V. McMurray et al., "Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction," *N. Engl. J. Med.*, vol. 381, no. 21, pp. 1995–2008, Nov. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
7. H. Skali et al., "Response to Letter Regarding Article, 'Cardiac Structure and Function Across the Glycemic Spectrum in Elderly Men and Women Free of Prevalent Heart Disease: The Atherosclerosis Risk In the Community Study,'" *Circ. Hear. Fail.*, vol. 8, no. 5, pp. 1010–1010, Sep. 2015, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002371.
8. S. Moir, "Relationship between myocardial perfusion and dysfunction in diabetic cardiomyopathy: a study of quantitative contrast echocardiography and strain rate imaging," *Heart*, vol. 92, no. 10, pp. 1414–1419, May 2006, doi: 10.1136/hrt.2005.079350.
9. Y. Wang, H. Yang, Q. Huynh, M. Nolan, K. Negishi, and T. H. Marwick, "Diagnosis of Nonischemic Stage B Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus," *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 11, no. 10, pp. 1390–1400, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.jcmg.2018.03.015.
10. M. Leung, V. W. Wong, M. Hudson, and D. Y. Leung, "Impact of Improved Glycemic Control on Cardiac Function in Type 2 Diabetes Mellitus," *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 9, no. 3, Mar. 2016, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003643.
11. H. J. L. Heerspink, B. A. Perkins, D. H. Fitchett, M. Husain, and D. Z. I. Cherney, "Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus," *Circulation*, vol. 134, no. 10, pp. 752–772, Sep. 2016, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.