



Новое положение по хронической сердечной недостаточности Ассоциации по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов у больных с сахарным диабетом: комментарии российских экспертов

М.Н. Мамедов¹, И.З. Бондаренко², Ю.В. Мареев¹, С.Г. Канорский³,

Ю.Ш. Халимов⁴, П.В. Агафонов⁴

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

² ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

³ ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар, Россия.

⁴ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия.

Эксперты

Мамедов Мехман Ниязиевич*, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории междисциплинарного подхода в профилактике ХНИЗ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

Бондаренко Ирина Зиятовна, д.м.н., главный научный сотрудник отдела кардиологии, эндоваскулярной и сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

Мареев Юрий Вячеславович, к.м.н., научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

Канорский Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия.

Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н., профессор, начальник кафедры военно-полевой терапии, заместитель главного терапевта МО РФ, ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия.

Агафонов Павел Владимирович, к.м.н., преподаватель кафедры военно-полевой терапии, ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия.

В 2018 году на Европейском журнале по сердечной недостаточности (СН) опубликовано новое положение по хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом (СД). В нем представлены данные крупных исследований об эпидемиологии ХСН у больных сахарным диабетом, клинических особенностях и осложнениях ХСН, патофизиологических аспектах дисфункции миокарда, лечении ХСН у больных СД, безопасности и возможности применения сахароснижающих препаратов у больных ХСН и СД. В настоящей статье представлены комментарии российских экспертов по основным пунктам нового положения ХСН у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, клинические особенности, лечение, профилактика.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 7.10.2018

Принята к публикации 27.10.2018

New statement on chronic heart failure in patients with diabetes mellitus of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: comments of Russian experts

Mamedov M. N., Bondarenko I. Z., Mareev Y.V., Kanorskii S.G., Khalimov Yu.Sh., Agafonov P.V.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Authors

Mekhman N. Mamedov, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the Laboratory of Interdisciplinary Approach for Prevention of Chronic Non-infectious diseases, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Irina Z. Bondarenko, M.D., Ph.D., doctor of sciences, chief scientist of the Department of Cardiology, Endovascular and Vascular Surgery, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia.

Yury V. Mareev, M.D., Ph.D., scientist of the Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Sergey G. Kanorskii, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the Department of therapy № 2 of Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Yury Sh. Khalimov, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the Department of Military-field Therapy, deputy chief physician, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia.

Pavel V. Agafonov, M.D., Ph.D., lecturer of the Department of Military-field Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia.

In 2018 the European Journal of Heart Failure published the new statement on chronic heart failure (CHF) in patients with diabetes mellitus (DM). It contained the data of major clinical trials on CHF prevalence, CHF clinical features and complications, pathophysiological aspects of myocardial dysfunction, CHF treatment in patients with DM, safety and possibility of use of hypoglycemic agents in patients with CHF and DM. The current article presents the comments of the Russian experts on principal positions of this new statement.

Key words: chronic heart failure, diabetes mellitus, clinical features, treatment, prevention

Conflicts of interest: nothing to declare.

Список сокращений

ESC	— Европейское общество кардиологов	СН	— сердечная недостаточность
HbA1c	— гликированный гемоглобин	СН-нФВ	— сердечная недостаточность со сниженной (низкой) фракцией выброса левого желудочка
NT-proBNP	— N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида	СН-срФВ	— сердечная недостаточность со средней (промежуточной) фракцией выброса левого желудочка
АГ	— артериальная гипертензия	СН-сФВ	— сердечная недостаточность с нормальной (сохраненной) фракцией выброса левого желудочка
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
иДПП-4	— ингибитор дипептидилпептидазы-4	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
иНГК2	— ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа		
рСКФ	— расчетная скорость клубочковой скорости		
СД	— сахарный диабет		
СД2Т	— сахарный диабет 2 типа		

В 2018 году в Европейском журнале по сердечной недостаточности (СН) опубликовано новое положение по хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом (СД). Документ подготовлен группой международных экспертов (Petar M. Seferović, Mark C. Petrie, Gerasimos S. Filippatos и соавторы, всего 35 экспертов, в том числе из России, — профессор Лопатин Ю.М.) [1].

В этом документе представлены данные крупных исследований об эпидемиологии ХСН у больных сахарным диабетом, клинических особенностях и осложнениях ХСН, патофизиологических аспектах дисфункции миокарда, лечении ХСН у больных СД, безопасности и возможности применения сахароснижающих препаратов у больных ХСН и СД.

Ниже представлены комментарии российских экспертов по основным пунктам нового положения ХСН у больных сахарным диабетом.

Эпидемиология хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете

СД и СН являются серьезными хроническими заболеваниями, которые существенно влияют на прогноз и продолжительность жизни пациентов. Наличие СД у пациентов ХСН как с нормальной, так и с низкой фракцией выброса, увеличивает смертность от ССЗ и от всех причин по сравнению с больными ХСН без сахарного диабета. И в тоже время ХСН является независимым предиктором смертельных и несмертельных осложнений у пациентов с СД 2 типа (СД2Т). Основными причинами сердечной недостаточности у больных СД являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ), но диабетическая кардиопатия также играет существенную роль в ее развитии [2].

Известно, что в структуре сахарного диабета 90–95 % случаев занимает СД2Т. Его частота в последнее время заметно увеличилась. Если в 1980 году распространенность диабета составила 4,7 %, то в 2014 году она увеличилась до 8,5 % среди лиц трудоспособного возраста. В настоящий момент средняя его распространенность во всем мире составляет 11,8 % (4,7–13,3 %) [3].

Исследования по изучению эпидемиологии ХСН среди больных СД малочисленны. По разным данным ее частота составляет 12 % и с возрастом увеличивается в среднем до 19 % [4–7]. Среди больных ХСН распространенность СД выше в 2–4 раза (от 24 % и выше), в зависимости от региона, по сравнению с лицами без ХСН. В реестрах госпитализированных пациентов с ХСН в Северной Америке и Европе распространенность СД составляет 40–45 %. В шведском регистре ХСН (68 % стационарных и 32 % амбулаторных пациентов) СД был выявлен в 30 % случаев, тогда как у лиц без ХСН его частота составила 19 %.

По данным исследования Kaiser Permanente за 5-летний период наблюдения у пациентов с ХСН риск новых случаев СД оказался выше по сравнению с лицами без ХСН (13,6 случаев на 1000 человек против 9,2 случаев на 1000 человек). В целом, у больных СД наиболее часто встречаемым ССЗ является ХСН, нежели инфаркт миокарда и мозговой инсульт [8]. Согласно данным проспективного исследования UKPDS 35 у больных СД, включая недавно диагностированных пациентов, вероятность ХСН возрастала в зависимости от уровня гипергликемии (от 2,3 до 11,9 / 1000 человеко-лет для пациентов с гликированным гемоглобином (HbA1c) <6 % и HbA1c > 10 % соответственно) [9]. Результаты

исследования ARIC свидетельствуют, что на этапе ранних нарушений углеводного обмена (предиабет) частота ХСН оказалась больше по сравнению с пациентами с нормогликемией [10].

Очевидно, что ХСН является одним из частых макрососудистых осложнений при сахарном диабете. С другой стороны, среди лиц с ХСН также отмечается высокая частота нарушений углеводного обмена, в том числе новые случаи СД. Возраст и уровень гликемии играют важное значение в развитии заболеваемости и осложнений.

Сахарный диабет 2 типа и хроническая сердечная недостаточность: клинические проявления и сердечно-сосудистые прогнозы

Ключевым моментом в стратегии ведения и лечения пациентов с ХСН является выявление причины ее развития. Клиническое и прогностическое значение имеет оценка тяжести диастолической/ систолической дисфункции левого желудочка [10]. Пациенты со сниженной (низкой) фракцией выброса левого желудочка (СН-нФВ), как правило, имеют тяжелые заболевания, ассоциированные с атеросклерозом, и хирургическая реваскуляризация миокарда у таких больных приносит одинаковую пользу для снижения сердечно-сосудистой смертности, независимо от наличия или отсутствия СД [11].

Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической СН Европейского Общества кардиологов (ESC) в 2016 году, помимо пациентов с нормальной (сохраненной) фракцией выброса ЛЖ (СНсФВ) выделила дополнительную группу пациентов с ХСН и фракцией выброса ЛЖ 40–49%, так называемая «СН со средней (промежуточной) ФВ (СН-срФВ)». Количество пациентов в обеих группах неизменно растет, в основном, за счет пациентов с СД без ИБС, имеющих ишемическую этиологию поражения сердечно-сосудистой системы: кардиоваскулярную форму автономной нейропатии, специфическое поражение кардиомиоцитов вследствие глюкозотоксичности и оксидативного стресса, интерстициальный фиброз, снижение коронарного резерва за счет микроангиопатии [12]. Именно поэтому так важна концепция ранней стратегии в предупреждении развития ХСН у пациентов с СД.

Интересно, что некоторые клинические исследования продемонстрировали достоверно более высокий риск развития СД у пациентов с ХСН, что, по-видимому, связано с нарушением у них чувствительности к инсулину: чем более выражена инсули-

норезистентность, тем тяжелее проявляет себя СН. В масштабном исследовании SHARM почти у 8% включенных больных с ХСН за 3-х летний период наблюдения развился СД. При этом, чем тяжелее проявляет себя недостаточность кровообращения, тем выше вероятность заболеваемости диабетом [13]. В свою очередь, у пациентов с СД, в сравнении с пациентами без СД, более тяжело протекают клинические проявления ХСН, несмотря на сходные показатели насосной функции сердца. У них более высокая вероятность умереть от сердечно-сосудистых причин как ишемической, так и неишемической этиологии [14]. Декомпенсация углеводного обмена, оцененная по уровню HbA1c, также негативно влияет на сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с СД и ХСН.

Обсервационные исследования демонстрируют, что значительная доля пациентов (около 30%) и возрастом более 60 лет могут иметь бессимптомное течение ХСН (22,9% и 4,8%, СН-сФВ и СН-нФВ, соответственно). С другой стороны, недиагностированные случаи СД и преддиабета одинаково часто встречаются в популяции с ХСН [10, 15].

В исследовании PARADIGM-HF в 13% случаев у пациентов с ХСН не был диагностирован СД, в 25% случаев — преддиабет [16]. В исследовании SHARM СД не распознан с одинаковой частотой как у пациентов с сохраненной, так и сниженной фракцией выброса ЛЖ [17].

Не вызывает сомнения, что СД в сочетании с ХСН — тяжелое коморбидное состояние, и каждое из его составляющих сопряжено с крайне высоким сердечно-сосудистым риском. Эти пациенты требуют ранней диагностики как нарушения углеводного обмена, так и доклинических проявлений ХСН.

Патофизиологические аспекты дисфункции миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

У пациентов с СД2Т наличие сопутствующих ИБС и АГ может приводить к развитию ХСН. Также выдвигается предположение, что патологические процессы при СД могут напрямую влиять на структуру и функцию сердца [18]. Основными факторами, способными вызвать дисфункцию миокарда при СД, являются инсулинорезистентность и повышение уровня инсулина [19]. Их неблагоприятное воздействие связано с такими процессами, как депонирование конечных продуктов гликозилирования, липотоксичность и микроваскулярная rareфикация [18]. При инсулинорезистентности увеличивается коли-

чество свободных жирных кислот [20, 21]. Их захват кардиомиоцитами в количестве, превышающем возможности бета-окисления, приводит к аккумулярованию триглицеридов в миокарде, что может проявляться стеатозом, который, в свою очередь, может приводить к диастолической дисфункции [22]. Также инсулинрезистентность является фактором развития гипертрофии левого желудочка [23].

Гипергликемия также оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему, нарушая функцию кардиомиоцитов, митохондрий и активируя протеинкиназу С [24, 25]. Кроме этого, гипергликемия приводит к активации активных форм кислорода, депонированию конечных продуктов гликозилирования как в эндотелии, так и в гладкомышечных клетках, что приводит к концентрическому ремоделированию миокарда и увеличению диастолической жесткости левого желудочка [25].

Фенотипы хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом

Диастолическая дисфункция присутствует у 75% пациентов с СД2Т, при этом она развивается на ранних стадиях заболевания [26, 27] which frequently coexists with HTN. METHODS We analyzed the transmitral inflow velocity profile at the mitral annulus in four groups from the Strong Heart Study: NT-non-DM (n = 730, и выраженность диастолической дисфункции коррелирует с дисрегуляцией метаболизма глюкозы, встречаемостью ХСН и сердечно-сосудистой смертностью. Около половины пациентов с сочетанием ХСН и СД2Т имеют СНсФВ. Основной причиной развития СНнФВ при СД2Т является сопутствующая ИБС, вероятность развития которой увеличивается у пациентов с СД2Т. СНсФВ чаще проявляется на ранних стадиях СД2Т в то время, как СНнФВ при более выраженном СД2Т, что позволяет сделать предположение, что выраженность и тяжесть гипергликемии важны для развития дисфункции левого желудочка.

Диабетическая кардиомиопатия

В 1954 году Lundbaek предположил наличие заболевания миокарда при СД, не связанное с АГ или ИБС [28]. Позже Rubler et al. [29] описали посмертные изменения в сердце у пациентов с СД и СНнФВ с неизменными коронарными артериями и без АГ и/или поражения клапанов сердца. Следует отметить, что до настоящего времени нет определения диабетической кардиомиопатии, что затрудняет анализ эпидемиологии, патофизиологии

и течения этого состояния. Чаще всего под диабетической кардиомиопатией подразумевают дисфункцию миокарда в отсутствие каких-либо ССЗ.

Лечение сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Согласно результатам субанализов рандомизированных контролируемых исследований стандартная фармакотерапия СН ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [30], блокаторами рецепторов к ангиотензину II [31], бета-адреноблокаторами [32], антагонистами минералокортикоидных рецепторов [33], сакубитрилом/валсартаном [34], нитратами и гидралазином [35], ивабрадином [36] при СД столь же эффективна, как и при его отсутствии. Из-за часто встречающегося у больных СД поражения почек требуется тщательный мониторинг уровня калия в крови при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов к ангиотензину II, антагонистами минералокортикоидных рецепторов. Бета-адреноблокаторы способны маскировать проявления развивающейся гипогликемии (тахикардия, тремор).

Имплантиция кардиовертера-дефибриллятора [37] и ресинхронизирующая терапия [38] аналогично улучшают прогноз СН у пациентов с СД2Т и без него. Частота инфекционных и других осложнений, связанных с имплантируемыми устройствами, не зависела от наличия у больных СД2Т.

Хирургическая реваскуляризация миокарда в равной мере влияла на смертность пациентов с СН на фоне ИБС при наличии или отсутствии СД2Т [39].

Выживаемость больных СД2Т с терминальной СН после трансплантации сердца значительно хуже из-за развития дисфункции почек, поражения артерий, инфекционных осложнений на фоне применения иммуносупрессивной терапии, глюкокортикостероидов [40].

Препараты для лечения сахарного диабета 2 типа и риск развития сердечной недостаточности

Исследования последних лет выявили различное влияние отдельных классов гипогликемизирующих препаратов на наиболее частые заболевания сердечно-сосудистой системы и их осложнения, в том числе на ХСН. Важность этого обстоятельства подчеркивается принятым в 2008 году решением FDA о повышении требований к регистрации гипогликемизирующих препаратов, которые должны не

только снижать уровень гликемии, но и обладать безопасным кардиологическим профилем [41]. Вместе с тем, до последнего времени в современной диабетологии не были четко сформулированы принципы использования гипогликемизирующих препаратов с учетом их влияния на риск развития и прогрессирования СН.

Большим шагом вперед явилось новое положение Ассоциации по СН ESC 2018 г. по ХСН у больных СД2Т, где впервые весь арсенал гипогликемизирующих препаратов был разделен на четыре группы в зависимости от их влияния на риск развития ХСН. К препаратам, несомненно, повышающим риск развития ХСН, отнесены гипогликемизирующие средства из класса тиазолидиндионов (розиглитазон, пиоглитазон) [42] и иДПП-4 саксаглиптин [43], которые повышали частоту госпитализаций больных СД2Т по поводу ХСН. Наибольший риск наблюдался у пациентов с данными анамнеза о ХСН, расчетной скоростью клубочковой фильтрации ≤ 60 мл/мин, а также повышенным исходным уровнем маркера СН NT-проBNP. Таким образом, розиглитазон, пиоглитазон и саксаглиптин противопоказаны при сочетании СД2Т и ХСН или при высоком риске развития ХСН. В то же время другой представитель группы иДПП-4 ситаглиптин не оказывал какого-либо негативного влияния на течение ХСН и может использоваться у этой категории пациентов [44]. Хотя увеличение риска прогрессирования ХСН при использовании алоглиптина у больных с СД2Т после недавно перенесенного острого коронарного синдрома оказалось недостоверным [45], указанный иДПП-4 противопоказан при наличии у больных СД2Т с ХСН III–IV функциональных классов.

К группе гипогликемизирующих препаратов, которые могут увеличивать риск развития ХСН, отнесен инсулин, задерживающий натрий и воду в организме, а также производные сульфонилмочевины, механизм действия которых связан со стимуляцией секреции инсулина. Применение данных препаратов при ХСН может рассматриваться только после назначения метформина, а также препаратов с позитивным влиянием на прогноз таких пациентов.

В группу препаратов с возможным безопасным применением при ХСН включен метформин. Опасения относительно развития метаболического ацидоза при применении метформина не подтвердились, и данный препарат рекомендован в качестве гипогликемизирующего средства первой линии для пациентов с СД2Т и ХСН с сохраненной или умеренно сниженной функцией почек (скорость клу-

бочковой фильтрации >30 мл в минуту) [10]. Также к препаратам с нейтральным эффектом на риск госпитализации по поводу ХСН отнесены агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа лираглутид, эксенатид, ликсисенатид, семаглутид [46].

Новой вехой фармакотерапии в современной диабетологии и кардиологии стало выделение группы гипогликемизирующих препаратов, обеспечивающих снижение риска прогрессирования ХСН — ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГК2). Применение эмпаглифлозина (исследование EMPA-REG OUTCOME, $n=7020$) [47] и канаглифлозина (программа CANVAS, $n=10143$) [48] сопровождалось значительным уменьшением частоты госпитализаций по поводу ХСН (на 35% и 33% соответственно).

Учитывая многочисленные механизмы кардио- и нефропротективного действия иНГК2 предполагается, что препараты этой группы могут оказаться эффективными для лечения ХСН у пациентов без СД2Т. Для подтверждения данной гипотезы в 2017 году инициированы крупные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования эмпаглифлозина по оценке влияния на смертность от ССЗ или госпитализации в связи с ХСН у больных с СН-нФВ (EMPEROR-Reduced, NCT03057977) и СН-сФВ (EMPEROR-Preserved, NCT03057951), а также дапаглифлозина у пациентов с СН-нФВ (Dapa-HF, NCT03036124). По результатам данных исследований может быть принято решение о расширении показаний к применению представителей группы иНГК2 за счет больных ХСН без нарушений углеводного обмена.

Заключение

Таким образом, СД2Т и СН встречаются часто. Основной причиной развития ХСН у больных СД2Т являются ИБС и АГ, при этом прямое действие гипергликемии на миокард (диабетическая кардиомиопатия) также является очевидным. Данные регистров и проспективных исследований свидетельствуют, что вне зависимости от этиологии и фенотипов риск развития осложнений у больных СД2Т и СН высокий. Некоторые новые антидиабетические препараты имеют нейтральный или благоприятный эффект в снижении госпитализаций по поводу СН у больных СД.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература / References

1. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:853–872.
2. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29:1224–1240.
3. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;18:242–252.
4. Thrainsdóttir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005;28:612–616.
5. Win TT, Davis HT, Laskey WK. Mortality among patients hospitalized with heart failure and diabetes mellitus: results from the National Inpatient Sample 2000 to 2010. *Circ Heart Fail* 2016; 9:e003023.
6. Johansson I, Dahlstrom U, Edner M, et al. Risk factors, treatment and prognosis in men and women with heart failure with and without diabetes. *Heart* 2015;101:1139–1148.
7. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001; 24:1614–1619.
8. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405–412.
9. Pazin-Filho A, Kottgen A, Bertoni AG, et al. HbA 1c as a risk factor for heart failure in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia* 2008; 51:2197–2204.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bueno%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&author_uid=27206819
11. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015;385:2107–2117.
12. Marwick T. Diabetic heart disease. *Heart* 2006;92:296–300.
13. Preiss D, Zetterstrand S, McMurray JJ, et al. Predictors of development of diabetes in patients with chronic heart failure in the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Diabetes Care* 2009;32:915–920.
14. From AM, Leibson CL, Bursi F, et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med* 2006;119:591–599.
15. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:2154–2162.
16. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al.; 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 ARNIWith ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002560.
17. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MM, et al.; CHARM Investigators and Committees. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in patients with HFpEF and HFrEF and associated clinical outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31:545–549.
18. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015;36:1718–1727.
19. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic Cardiomyopathy: The Search for a Unifying Hypothesis. *Circ Res* 2006;98:596–605.
20. Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic Impairment in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:1388–1400.
21. Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:142–148.
22. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, et al. Myocardial Steatosis Is an Independent Predictor of Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1793–1799.
23. Paternostro G, Pagano D, Gnecci-Ruscione T, et al. Insulin resistance in patients with cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1999;42:246–253.
24. Zhang M, Kho AL, Anilkumar N, et al. Glycated Proteins Stimulate Reactive Oxygen Species Production in Cardiac Myocytes: Involvement of Nox2 (gp91phox) -Containing NADPH Oxidase. *Circulation* 2006;113:1235–1243.
25. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, et al. Diastolic Stiffness of the Failing Diabetic Heart: Importance of Fibrosis, Advanced Glycation End Products, and Myocyte Resting Tension. *Circulation* 2008;117: 43–51.
26. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1943–1949.
27. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, and Pérez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004;93:870–875.

28. Lundbæk K. Diabetic angiopathy: a specific vascular disease. *Lancet* 1954;263:377–379.
29. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972;30:595–602.
30. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1529–1538.
31. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840–1848.
32. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003;146:848–853.
33. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
34. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. 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. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002560.
35. Taylor AL, Ziesche S, Yancy CW, et al. Early and sustained benefit on event-free survival and heart failure hospitalization from fixed-dose combination of isosorbide dinitrate/hydralazine: consistency across subgroups in the African-American Heart Failure Trial. *Circulation* 2007;115:1747–1753.
36. Komajda M, Tavazzi L, Francq BG, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1294–1301.
37. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Haarbo%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27571011Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221–1230.
38. Martin DT, McNitt S, Nesto RW, et al. Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of cardiac events in patients with diabetes enrolled in the multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circ Heart Fail* 2011;4:332–338.
39. MacDonald MR, She L, Doenst T, et al. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Binkley%20PF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26011509Clinical characteristics and outcomes of patients with and without diabetes in the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *Eur J Heart Fail* 2015;17:725–734.
40. Kilic A, Weiss ES, George TJ, et al. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. *Ann Thorac Surg* 2012;93:699–704.
41. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus—Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes, December 2008.
42. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:115–128.
43. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cavender%20MA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26459088Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation* 2015;132:e198.
44. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067–2076.
45. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, et al. Association Between Sitagliptin Use and Heart Failure Hospitalization and Related Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:126–135.
46. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228–1239.
47. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
48. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018;137:323–334.