

УДК: [616.379-008.64:616.124]-092-07

**СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ  
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ:  
ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ**

**Л.В. Журавлева, Т.А. Рогачева, Н.В. Сокольникова**

**Аннотация.** В настоящее время во всем мире сахарный диабет 2 типа и обусловленная им сердечная недостаточность перерастают в эпидемию. В 1972 году Shirley Rubler и коллегами отчетливо выраженная, не зависящая от атеросклероза и гипертонии, кардиомиопатия была определена как диабетическая кардиомиопатия. В последнее время более распространенным фенотипом диабетической кардиомиопатии стал так называемый рестриктивный тип - с наличием диастолической дисфункции миокарда левого желудочка, с сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией миокарда. Также были выявлены новые механизмы развития сердечной недостаточности при диабетической кардиомиопатии: микрососудистая эндотелиальная дисфункция, приводящая к нарушению вазодилатации при повышении потребности миокарда в кислороде, и нарушения обмена свободных жирных кислот, приводящие к нарушению синтеза аденозинтрифосфорной кислоты в кардиомиоцитах. Здесь мы суммируем основные вопросы, предоставляя обзор текущих данных.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сердечная недостаточность, инсулинорезистентность, диастолическая дисфункция, диабетическая кардиомиопатия, микрососудистая эндотелиальная дисфункция, свободные жирные кислоты.

**СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ  
КАРДІОМІОПАТІЮ: ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ**

**Л.В. Журавльова, Т.А. Рогачова, Н.В. Сокольнікова**

**Анотація.** В даний час в усьому світі цукровий діабет 2 типу й обумовлена ним серцева недостатність переростають в епідемію. В 1972 році

Shirley Rubler і колегами чітко виражена, яка не залежить від атеросклерозу і гіпертонії, кардіоміопатія була визначена як діабетична кардіоміопатія. Останнім часом більш поширеним фенотипом діабетичної кардіоміопатії став так званий рестриктивний тип - з наявністю діастолічної дисфункції міокарду лівого шлуночка, зі серцевою недостатністю із збереженою систолічною функцією міокарду. Також були виявлені нові механізми розвитку серцевої недостатності при діабетичній кардіоміопатії: мікросудинна ендотеліальна дисфункція, що призводить до порушення вазодилатації при підвищенні потреби міокарда в кисні, і порушення обміну вільних жирних кислот, що призводять до порушення синтезу аденозинтрифосфорної кислоти в кардіоміоцитах. Тут ми підсумовуємо основні питання, надаючи огляд поточних даних.

**Ключові слова:** цукровий діабет, серцева недостатність, інсулінорезистентність, діастолічна дисфункція, діабетична кардіоміопатія, мікросудинна ендотеліальна дисфункція, вільні жирні кислоти.

## **HEART FAILURE IN PATIENTS WITH DIABETIC CARDIOMYOPATHY: PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, TREATMENT**

**L.V. Zhuravlyova, T.A. Rogachova, N.V. Sokolnikova**

**Summary.** Currently, all over the world, type 2 diabetes mellitus and the heart failure are developing into an epidemic. In 1972, Shirley Rubler and colleagues defined cardiomyopathy, which was independent of atherosclerosis and hypertension, as diabetic cardiomyopathy. Recently, the so-called restrictive type has become more common phenotype of diabetic cardiomyopathy: with the presence of diastolic dysfunction, with heart failure with preserved systolic function of the left ventricle. New mechanisms for the development of heart failure in diabetic cardiomyopathy were also identified: microvascular endothelial dysfunction, leading to impaired vasodilation with increased oxygen demand in the myocardium, and impaired free fatty acids metabolism, leading to impaired adenosine

triphosphoric acid synthesis in cardiomyocytes. Here we summarize the key questions by providing an overview of current data.

**Key words:** diabetes mellitus, heart failure, insulin resistance, diastolic dysfunction, diabetic cardiomyopathy, microvascular endothelial dysfunction, free fatty acids.

Не секрет, что в современном мире сахарный диабет 2 типа (СД-2) и обусловленная им сердечная недостаточность (СН) перерастают в эпидемию. У пациентов с СД-2 риск развития тяжелой СН повышен в 4 раза по сравнению с пациентами без СД-2, соответственно, значительно повышается риск инвалидизации и смерти от сердечно-сосудистых причин. Несмотря на успехи в создании новых лекарственных препаратов, СН по-прежнему имеет неблагоприятный прогноз и значительно ухудшает качество жизни пациентов [1, 3, 19, 20].

Диабетическая кардиомиопатия (ДКМП) была впервые описана в 1972 году Shirley Rubler и коллегами. Они представили 4 клинических случая пациентов с СД-2 и СН, которые не имели атеросклероза коронарных артерий и артериальной гипертензии (АГ), однако погибли от хронической СН. У пациентов наблюдалась гипертрофия обоих желудочков, особенно интересно, что, несмотря на отсутствие АГ, наблюдалась гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Обращал на себя внимание выраженный диффузный фиброз миокарда желудочков, утолщение стенок интрамуральных сосудов миокарда и наличие грубых коллагеновых волокон вокруг микрососудов. Таким образом, на фоне отсутствия атеросклеротического стеноза коронарных сосудов имело место выраженное нарушение кровоснабжения миокарда и повышенная жесткость стенок желудочков за счет выраженного фиброза [3, 5, 6, 20, 21].

СД-2 вызывает поражение сердца с помощью нескольких механизмов. ДКМП способствует раннему развитию ишемической болезни сердца (ИБС). Кроме того, отчетливо выраженная, не зависящая от атеросклероза и гипертензии, кардиомиопатия (КМП) была определена как ДКМП, описывающая прямое влияние связанных с диабетом метаболических

изменений на функцию миокарда. Постановка такого диагноза правомочна при анамнезе длительного и/или плохо контролируемого СД-2, если отсутствуют значимые атеросклеротические стенозы коронарных сосудов, АГ, выраженные пороки сердца, данные о наличии других вторичных КМП [6, 21].

ДКМП была первоначально описана как дилатационный фенотип СН со сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ), встречающийся у диабетиков с микрососудистыми осложнениями, такими как нефропатия и ретинопатия. В последнее время более распространенным фенотипом ДКМП стал так называемый рестриктивный тип - с наличием диастолической дисфункции (ДД) миокарда ЛЖ, с СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Данный фенотип чаще возникает у женщин с повышенной массой тела и плохим гликемическим контролем [2, 4, 6, 21].

За прошедшие 50 лет с момента первого описания ДКМП предпринимались неоднократные попытки досконально изучить особенности формирования фиброза миокарда при СД-2. Связь фиброза миокарда с плохим гликемическим контролем и давностью диабета уже давно стала очевидной для науки. Были разработаны и внедрены современные методы диагностики СД-2; кроме того, что является основополагающим, выявлена проблема инсулинорезистентности (ИР) и дефицита энергии в миокарде. Здесь мы суммируем основные вопросы, предоставляя обзор текущих данных [1-7, 20, 21].

### ***Структурные нарушения миокарда при ДКМП***

Первая стадия ДКМП асимптомна и характеризуется повышением фиброза и жесткости, снижением раннего диастолического наполнения и повышенным наполнением предсердий, увеличением размера предсердий, повышением конечно-диастолического давления в ЛЖ [6, 21]. В основе ее лежат гипергликемия, системная и кардиальная ИР, повышенные уровни свободных жирных кислот (СЖК), системное воспаление, окислительный стресс, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и

симпатической нервной системы. Нарушение работы  $\text{Ca}^{2+}$ -насоса вызывает утечку  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов и играет важную роль в развитии ДД [6]. В отличие от многих других типов КМП, ДД при первой стадии ДКМП может регрессировать на фоне модификации образа жизни и противодиабетической терапии [5, 7, 22].

Вторая стадия ДКМП характеризуется ГЛЖ, ремоделированием миокарда, выраженной ДД миокарда ЛЖ и клиническими симптомами СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ). ДД и сниженный комплаенс сердца могут сосуществовать с систолической дисфункцией, что приводит к снижению ФВ, удлинению периода напряжения, предшествующего сокращению, расширению ЛЖ, укорочению времени выброса, повышенному сопротивлению заполнения, повышенному давлению наполнения [6, 21].

При СН наличие СД-2 в основном усугубляет ДД за счет увеличения жесткости и массы ЛЖ без нарушения глобальной сократимости миокарда [4]. У пациентов с СД-2 выраженность ДД миокарда ЛЖ коррелирует с уровнем глюкозы в крови натощак, уровнем HbA1c и индексом массы тела (ИМТ), а также всеми маркерами ИР [3]. Однако в настоящее время окончательно не установлено, какие факторы определяют развитие того или иного фенотипа ДКМП. Рестриктивный фенотип (с ДД) более распространен у пациентов при легком и умеренной тяжести СД-2 и с ожирением, в то время как дилатационный фенотип чаще встречается при СД 1 типа [6]. Соответственно, гипергликемия, гиперинсулинемия и липотоксичность могут в большей степени предрасполагать к рестриктивному фенотипу, в то время как аутоиммунные процессы скорее способствуют дилатационному фенотипу [21]. Однако в последнее время клинические исследования ДКМП в основном описывают рестриктивный фенотип с концентрическим ремоделированием и ДД миокарда ЛЖ. Оба фенотипа не являются последовательными стадиями ДКМП, но развиваются в зависимости от наличия СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) или уменьшенной ФВ ЛЖ (СНуФВ). Фенотип-специфические патофизиологические механизмы были недавно предложены для

ремоделирования и дисфункции ЛЖ в СНсФВ и СНуФВ, состоящие из коронарной микрососудистой эндотелиальной дисфункции при СНсФВ и гибели кардиомиоцитов при СНуФВ. Диагностика ДКМП требует выявления нарушений метаболизма глюкозы и исключения ишемической, клапанной, гипертонической или врожденной болезни сердца, вирусной, токсической, семейной или инфильтративной КМП. Кроме того, диагностика ДКМП с рестриктивным/СНсФВ фенотипом требует наличия СНсФВ и ДД, тогда как диагностика ДКМП с дилатационным/СНуФВ фенотипом требует систолической дисфункции ЛЖ [6, 21].

Повышенное образование конечных продуктов гликирования (AGEs) вызывает повышенную продукцию коллагена и фибронектина в миокарде, образование поперечных сшивок коллагена. Данные структурные изменения сердца приводят к нарушению диастолической релаксации миокарда, которая со временем прогрессирует в диастолическую СН. AGEs являются независимым фактором риска развития СН, смертности и госпитализации, связанной с СН [7, 22].

ДД миокарда ЛЖ связана с концентрацией глюкозы в плазме натощак, через 2 часа после нагрузки глюкозой, а также уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c), даже если эти показатели ниже порога диагностики диабета. Это указывает на то, что концентрации глюкозы, уже находящиеся в верхней части нормального диапазона, оказывают негативное влияние на функцию миокарда [6,21].

Для дилатационного фенотипа характерно повышение внутриклеточного  $\text{Na}^+$  в кардиомиоцитах, что не только повышает риск жизнеугрожающих аритмий, но и вторично нарушает обмен  $\text{Ca}^{2+}$  в миокарде, приводя к перегрузке цитоплазмы  $\text{Ca}^{2+}$  и снижению  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондриях. Указанные изменения обмена  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  являются приспособительными и изначально направлены на сохранение сократимости миокарда в условиях ишемии и дефицита аденозинтрифосфорной кислоты. Однако при усугублении изменений обмена  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  на фоне прогрессирования или

декомпенсации СД-2 повышается риск жизнеугрожающих аритмий и прогрессирует дефицит энергии в миокарде. По причине дефицита  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондриях повышается риск апоптоза и дальнейшего снижения ФВ ЛЖ. Кроме того, на фоне перегрузки цитоплазмы кардиомиоцитов  $\text{Ca}^{2+}$  нарастает ДД, что повышает риск развития застойной СН [8, 9, 10, 23].

### ***Нарушения метаболизма миокарда при ДКМП***

При плохо контролируемом СД-2 имеются существенные изменения микроциркуляции и метаболизма в миокарде, которые могут привести к развитию СН со сниженной систолической функцией ЛЖ. ИР миокарда приводит к нарушению синтеза оксида азота (NO) из-за угнетения эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [13, 24]. Дефицит вазодилатирующего фактора NO приводит к микрососудистой дисфункции, сопровождающейся нарушением кровоснабжения миокарда даже на фоне достаточно сохраненных крупных коронарных сосудов. Хронический дефицит кислорода и глюкозы приводит к существенному нарушению выработки энергии митохондриями. Миокард пытается компенсировать низкую доступность глюкозы за счет повышенного окисления СЖК, однако данный субстрат для своего окисления требует на 14% больше кислорода, чем глюкоза, что является невыгодным в условиях ишемии из-за нарушенной микроциркуляции в миокарде. Миокард пациентов, не страдающих диабетом, приспосабливается к эпизодам ишемии с помощью метаболической гибкости, усиливая окисление глюкозы в условиях ишемии, так как глюкоза требует меньше кислорода для окисления. Однако при СД-2 этого не происходит, более того, усиленный метаболизм СЖК дополнительно угнетает окисление глюкозы по механизму Рандла. В данной ситуации для ишемизированного миокарда оптимальным источником энергии могли бы послужить кетоновые тела, однако в условиях гиперинсулинемии и гипергликемии кетогенез в печени часто нарушен. Избыток СЖК создает условия для развития систолической дисфункции миокарда, так как энергетический метаболизм миокарда при этом существенно нарушен. Кроме того, избыток СЖК

усиливает ИР, что дополнительно угнетает eNOS и усиливает микрососудистую дисфункцию, а значит, хроническую ишемию миокарда, приводящую к апоптозу кардиомиоцитов и разрастанию соединительной ткани. Вышеуказанные нарушения метаболизма миокарда, вызванные избытком СЖК, называются липотоксичностью миокарда. Маркером липотоксичности является накопление в миокарде продуктов неполного окисления СЖК - диацилглицерида (ДАГ) и церамида [13-17, 24, 25, 27].

### ***Нарушение обмена СЖК при ДКМП***

Ожирение, курение, стресс, чрезмерная физическая нагрузка, длительное голодание, употребление алкоголя, переохлаждение, высокожирная и высокофруктозная диеты являются факторами, вызывающими мощный выброс СЖК из висцеральной жировой ткани. Чем больше объем висцеральной жировой ткани, тем больше суммарное количество СЖК, которое выделяют жировые клетки. При этом резко нарастает ИР миокарда, с усилением микрососудистой дисфункции, нарушением выработки аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), перегрузкой кардиомиоцитов кальцием, что приводит к нарастанию симптомов СН, повышенному риску инфаркта миокарда (ИМ) и нарушений сердечного ритма [12, 28].

Повышенное высвобождение СЖК из висцеральной жировой ткани и усиление активности белков-переносчиков СЖК на мембранах кардиомиоцитов приводит к развитию ДКМП. Захват СЖК кардиомиоцитами повышается компенсаторно в условиях ИР миокарда из-за сниженной биодоступности глюкозы. Однако преимущественное использование СЖК не является метаболически выгодным для миокарда. Замыкается порочный круг, когда избыток СЖК из висцеральной жировой ткани вызывает ИР с нарушением утилизации глюкозы, при этом ткани компенсаторно усиливают потребление СЖК, что дополнительно усиливает ИР и снижает использование глюкозы – предпочтительного источника энергии при хронической ишемии [13-17, 24, 25, 27, 28].



Висцеральная жировая ткань выделяет в 20 раз больше СЖК по сравнению с подкожной. В условиях ИР сердца в результате нарастающей липотоксичности не только нарушается проведение метаболических сигналов инсулина, но и усиливается окислительный стресс, приводящий к разобщению тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях. В результате выработка АТФ митохондриями практически прекращается, что приводит к гибели кардиомиоцитов в результате апоптоза. Избыток СЖК угнетает eNOS, таким образом вызывая микрососудистую дисфункцию и ишемию миокарда даже при сохранных крупных коронарных сосудах и достаточном резерве коронарного кровотока в них [14]. Если пациенты без метаболического синдрома (без диабета) испытывают избыток СЖК в кровотоке лишь эпизодически, то при СД-2 метаболизм миокарда все время нарушен в сторону повышенного окисления СЖК, и эти нарушения дополнительно усиливаются при стрессе, чрезмерной физической нагрузке, курении, употреблении алкоголя, жирной пищи [12]. Таким образом, миокард пациента с диабетом все время испытывает микрососудистую дисфункцию, ДД, энергетический голод, который дополнительно усиливается в условиях декомпенсации диабета [16, 26].

Однако многие вышеуказанные изменения миокарда в более мягкой форме наступают еще до развития диабета, на стадии бессимптомной ИР. Все признаки ИР, начиная от черного акантоза и висцерального ожирения, заканчивая лабораторными изменениями, такими как повышенный индекс ИР, могут служить маркерами, позволяющими предполагать наличие скрытой дисфункции миокарда [12, 28].

Дополнительная стимуляция РААС происходит при обезвоживании, гипонатриемии, которые связаны с чрезмерным ограничением соли и жидкости, чрезмерным использованием диуретиков. Необходимо помнить, что данные факторы усиливают ИР и гипергликемию, снижают синтез NO и выработку АТФ митохондриями [3, 5, 12, 28].

Основной причиной гипертрофии миокарда при ДКМП является длительная и стойкая гиперинсулинемия, которая возникает еще на стадии бессимптомной ИР, за 10-15 лет до развития явного СД. Повышенный уровень инсулина и инсулиноподобного фактора риска-1 являются мощными активаторами развития гипертрофии миокарда [6].

### ***Фиброз миокарда при ДКМП***

Остановимся отдельно на механизмах развития фиброза миокарда. Эпизоды гипергликемии запускают развитие выраженных тяжелых необратимых изменений миокарда. Развитие фиброза миокарда при ДКМП включает отложение жесткого коллагена и формирование поперечных сшивок в нем, фиброз интерстиция сердца, прогрессирующую гибель кардиальных миофибрилл, периваскулярный фиброз, утолщение и склероз мелких коронарных сосудов, утолщение базальной мембраны, коронарный микрососудистый склероз и микроаневризмы [7, 22]. Хроническая гипергликемия запускает процессы развития фиброза миокарда, так как является активатором трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ 1), запускающего синтез жестких коллагеновых волокон в миокарде. Фиброз вызывает нарушение эластических свойств миокарда с нарушением диастолического расслабления и развитием ДД, а в выраженной форме нарушает сократительную деятельность с развитием систолической дисфункции, способствует прогрессированию микрососудистой дисфункции за счет склерозирования стенок сосудов и утолщения базальной мембраны эндотелия, склерозирования периваскулярного пространства [7, 10, 22]. Также повышается риск аритмий, как за счет очагов кардиосклероза со сниженной проводимостью электрического импульса, которые становятся основой для формирования механизма *re-entry*, так и очагов с удлинненным относительным рефрактерным периодом, которые становятся субстратом для пароксизмальных аритмий и экстрасистолий. Доказана профиброзная активность эпикардальной жировой ткани, а не только внутрибрюшной. Фиброгенез в миокарде стимулируется повреждением кардиомиоцитов, в

ответ на которое выделяет эндотелин-1, ангиотензин II и TGF- $\beta$ 1 [10]. Важным триггером фиброза является окислительный стресс [14]. Аккумуляция промежуточных продуктов обмена СЖК, например, при перегрузке СЖК на фоне ИР миокарда, таких как церамид и ДАГ, вызывает провоспалительное и профибротическое состояние, запуская процесс функционального и структурного ремоделирования миокарда. Доказаны и хорошо описаны проаритмические эффекты фиброза межжелудочковой перегородки [7, 22].

Аритмические осложнения фиброза повышают риск внезапной смерти. Даже 3% увеличение объема фиброзной ткани в миокарде увеличивает риск жизнеугрожающих аритмий на 50%. Фиброз левого предсердия повышает риск фибрилляции предсердий (ФП) и коррелирует с уровнем натриуретического пептида, инсулина, ИФР-1, HbA1c. Установлена четкая связь между объемом эпикардальной жировой ткани и распространенностью/выраженностью фиброза миокарда. Эпикардальная жировая ткань выделяет адипофиброкины из семейства TGF- $\beta$ 1, которые вызывают фиброз не только миокарда, но и легких. Подкожная жировая ткань адипофиброкины не выделяет. Фиброз миокарда ассоциирован с неблагоприятным прогнозом у пациентов с СН. Фиброз миокарда можно диагностировать с помощью МРТ сердца с исследованием интерстициального пространства миокарда с помощью T1-взвешенных изображений. Фиброгенез рассматривается как динамичный процесс, способный к регрессу или хотя бы к замедлению темпов прогрессирования. Антифиброзные препараты способны осуществлять процесс обратного ремоделирования со снижением риска внезапной смерти [7, 22].

Высокожировая диета (более 30% калорий из жира) вызывает нарушение проведения инсулинового сигнала через сигнальные пути, включающие активацию ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B. Высокофруктозная диета вызывает интерстициальный фиброз, аутофагию кардиомиоцитов, ИР миокарда, нарушение инсулин-зависимого синтеза NO и синтеза АТФ митохондриями в миокарде, так как метаболизм фруктозы

приводит к образованию AGEs, стимулирующих TGF- $\beta$ 1, который вызывает повышенный синтез жестких изоформ коллагена. AGEs также вызывают образование поперечных сшивок коллагена [12, 28].

### ***ИР при сердечной недостаточности***

Периферическая ИР сопровождается повышенным липолизом висцеральной жировой ткани, повышенным синтезом липопротеидов в печени и печеночным глюконеогенезом. Данные процессы приводят к избытку СЖК и глюкозы в периферической крови с развитием перегрузки миокарда субстратами энергии [22]. Поскольку СЖК и глюкоза взаимно угнетают окисление друг друга по механизму Рандла, перегрузка субстратом приводит к снижению синтеза АТФ, накоплению промежуточных токсических продуктов окисления СЖК и глюкозы в цитоплазме с повышением риска апоптоза. В этой ситуации ИР миокарда отчасти является компенсаторно-приспособительной для уменьшения перегрузки субстратом, и чрезмерное преодоление этой ИР с помощью жесткого контроля глюкозы инсулином или применения глитазонов может привести к неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектам [16, 26].

### ***Заключение***

ИР при СД-2 отчасти является защитной, чтобы не допустить перегрузку миокарда глюкозой с развитием токсического действия. Эту ИР нужно устранять лишь частично, если она является чрезмерной.

Особенностью метаболизма миокарда при СД-2 является повышенное использование СЖК и пониженное использование глюкозы в качестве энергетического субстрата, что может привести к ухудшению обмена энергии в миокарде. В условиях нарушенной микроциркуляции в миокарде СЖК плохо окисляются на фоне дефицита кислорода, при этом выделяя токсичные продукты промежуточного обмена, которые приводят к апоптозу.

Миокард пациентов без диабета приспосабливается к эпизодам ишемии с помощью метаболической гибкости, в момент ишемии повышая

использование глюкозы. Однако при СД-2 из-за хронического стойкого нарушения микроциркуляции метаболическая гибкость утрачивается.

В настоящее время наиболее распространенным фенотипом ДКМП является рестриктивный фенотип с наличием ДД и сохраненной ФВ миокарда. В основе прогрессирования СН при этом лежит микрососудистая дисфункция, вызванная дефицитом NO из-за нарушения работы инсулинзависимой eNOS. Большую роль в развитии ДД играют нарушения обмена  $Ca^{2+}$  в кардиомиоцитах, при их усугублении повышается риск аритмий.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ 1:

1. Farmakis D., Stafylas P., Giamouzis G. et al. The medical and socioeconomic burden of heart failure: a comparative delineation with cancer // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol. 203. – P. 279–281.
2. Becher P., Fluschnik N., Blankenberg S. et al Challenging aspects of treatment strategies in heart failure with preserved ejection fraction: “Why did recent clinical trials fail?” // *World J Cardiol.* - 2015. – Vol.7. - P. 544.
3. Lombardi C., Spigoni V., Gorga E. et al. Novel insight into the dangerous connection between diabetes and heart failure // *Herz.* – 2016. – Vol. 41. - P. 201–207.
4. Kristensen S., Mogensen U., Jhund P. et al. 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) // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135. – P. 724–735.
5. Dei C., Fonarow G., Gheorghide M. et al. Concomitant diabetes mellitus and heart failure // *Curr Probl Cardiol.* - 2015. – Vol. 40. – P. 7–43.
6. Seferovic P., Paulus W. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 1718–1727.

7. Russo I., Frangogiannis N. Diabetes-associated cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities // *J Mol Cell Cardiol.* – 2016. – Vol. 90. – P. 84–93.
8. Lambert R., Srodulski S., Peng X. et al. Intracellular Na<sup>+</sup> concentration is elevated in diabetic hearts due to enhanced Na<sup>+</sup>-glucose cotransport // *J Am Heart Assoc.* – 2015. – Vol. 4.
9. Pereira L., Ruiz-Hurtado G., Rueda A. et al. Calcium signaling in diabetic cardiomyocytes // *Cell Calcium.* – 2014. – Vol. 56. –P. 372–380.
10. Bertero E., Maack C. Calcium signaling and reactive oxygen species in mitochondria // *Circ Res.* – 2018. – Vol. 122. – P. 1460–1478.
11. Bertero E., Roma L., Ameri P. et al. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis // *Cardiovasc Res.* – 2018. – Vol. 114. – P. 12–18.
12. Gadde K., Martin C., Berthoud H. et al. Obesity: pathophysiology and management // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 71. – P. 69–84.
13. Bertero E., Maack C. Metabolic remodeling in heart failure // *Nat Rev Cardiol.* – 2018.
14. Cadenas S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection // *Biochim Biophys Acta.* – 2018. – Vol. 1859. – P. 940–950.
15. Bedi K., Snyder N., Brandimarto J. et al. // Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure. *Circulation* 2016. – Vol. 133. – P. 706–716.
16. Taegtmeier H., Beauloye C., Harmancey R et al. Insulin resistance protects the heart from fuel overload in dysregulated metabolic states // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2013. – Vol. 305. – P. 1693–1697.
17. Lim S., Lam C., Segers V. et al. Cardiac endothelium-myocyte interaction: clinical opportunities for new heart failure therapies regardless of ejection fraction // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 2050–2060.
18. Eriksson L., Nystrom T. Antidiabetic agents and endothelial dysfunction—beyond glucose control // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* – 2015. – Vol. 117. – P. 15–25.

19. Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. ESC Scientific Document Group. 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 J Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18. – P. 891–975.

20. Kenny H., Abel E. Heart failure in type 2 diabetes mellitus // *Circulation Research.* – 2019. – Vol. 124 (1). – P. 121-141.

21. Holscher M., Bode C., Bugger H. Diabetic Cardiomyopathy: Does the Type of Diabetes Matter? // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17 (12). – P. 2136.

22. Jia G., Hill M., Sowers J. Diabetic Cardiomyopathy. An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity // *Circulation Research.* – 2018. – Vol. 122. – P. 624-638.

23. Kuri L., Smail M., Qureshi M. et al. Calcium Signaling in the Ventricular Myocardium of the Goto-Kakizaki Type 2 Diabetic Rat // *Journal of Diabetes Research.* – 2018.

24. Maack C., Lehrke M., Backs J. et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association–European Society of Cardiology // *European Heart Journal.* – 2018. – Vol. 39. (48). – P. 4243–4254.

25. Gibb A., Hill B. Metabolic Coordination of Physiological and Pathological Cardiac Remodeling // *Circulation Research.* – 2018. – Vol. 123. – P. 107–128

26. Lee W., Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going // *Korean J Intern Med.* – 2017. – Vol. 32 (3). – P. 404-421.

27. Levelt E, Gulsin G. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review // *European Journal of Endocrinology.* – 2018. – Vol. 178 (4). – P. 127-139.

28. Nakamura M., Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes // *The Journal of Physiology*. – 2019.

29. McHugh K., DeVore A., Wu J. et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes: JACC State-of-the-Art Review // *J Am Coll Cardiol*. – 2019. – Vol. 73(5). – P. 602-611.

30. Lindman R. The Diabetic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Phenotype // *Circulation*. – 2017. – Vol.135. – P. 736–740

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ 2:

1. Farmakis D, Stafylas P, Giamouzis G, Maniadakis N, Parissis J. The medical and socioeconomic burden of heart failure: a comparative delineation with cancer. *Int J Cardiol* 2016; 203: 279–281.

2. Becher PM, Fluschnik N, Blankenberg S, Westermann D. Challenging aspects of treatment strategies in heart failure with preserved ejection fraction: “Why did recent clinical trials fail?”. *World J Cardiol* 2015; 7: 544.

3. Lombardi C, Spigoni V, Gorga E, Dei Cas A. Novel insight into the dangerous connection between diabetes and heart failure. *Herz* 2016; 41: 201–207.

4. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, Kober L, McKelvie RS, Zile MR, Anand IS, Komajda M, Gottdiener JS, Carson PE, McMurray JJ. 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). *Circulation* 2017; 135: 724–735.

5. Dei Cas A, Fonarow GC, Gheorghiade M, Butler J. Concomitant diabetes mellitus and heart failure. *Curr Probl Cardiol* 2015; 40: 7–43.

6. Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015; 36: 1718–1727.

7. Russo I, Frangogiannis NG. Diabetes-associated cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Mol Cell Cardiol* 2016; 90: 84–93.



8. Lambert R, Srodulski S, Peng X, Margulies KB, Despa F, Despa S. Intracellular Na<sup>+</sup> concentration is elevated in diabetic hearts due to enhanced Na<sup>+</sup>-glucose cotransport. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: 002183.
9. Pereira L, Ruiz-Hurtado G, Rueda A, Mercadier J-J, Benitah J-P, Gómez AM. Calcium signaling in diabetic cardiomyocytes. *Cell Calcium* 2014; 56: 372–380.
10. Bertero E, Maack C. Calcium signaling and reactive oxygen species in mitochondria. *Circ Res* 2018; 122: 1460–1478.
11. Bertero E, Roma L, Ameri P, Maack C. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis. *Cardiovasc Res* 2018; 114: 12–18.
12. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: pathophysiology and management. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 69–84.
13. Bertero E, Maack C. Metabolic remodeling in heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2018.
14. Cadenas S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. *Biochim Biophys Acta* 2018; 1859: 940–950.
15. Bedi KCJr, Snyder NW, Brandimarto J, Aziz M, Mesaros C, Worth AJ, Wang LL, Javaheri A, Blair IA, Margulies KB, Rame JE. Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure. *Circulation* 2016; 133: 706–716.
16. Taegtmeier H, Beauloye C, Harmancey R, Hue L. Insulin resistance protects the heart from fuel overload in dysregulated metabolic states. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305: 1693–1697.
17. Lim SL, Lam CS, Segers VF, Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Cardiac endothelium-myocyte interaction: clinical opportunities for new heart failure therapies regardless of ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; 36: 2050–2060.
18. Eriksson L, Nystrom T. Antidiabetic agents and endothelial dysfunction—beyond glucose control. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 117: 15–25.
19. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C,

Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 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 J Heart Fail* 2016; 18: 891–975.

20. Kenny HC, Abel ED. Heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circulation Research* 2019; 124 (1): 121-141.

21. Holscher ME, Bode C, Bugger H. Diabetic Cardiomyopathy: Does the Type of Diabetes Matter? *Int J Mol Sci* 2016; 17 (12): 2136.

22. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy. An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circulation Research* 2018; 122: 624-638.

23. Kuri LA, Smail M, Qureshi MA, Sydorenko V, Shmygol A. Calcium Signaling in the Ventricular Myocardium of the Goto-Kakizaki Type 2 Diabetic Rat. *Journal of Diabetes Research* 2018

24. Christoph Maack, Michael Lehrke, Johannes Backs, Frank R Heinzel, Jean-Sebastien Hulot. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association–European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2018; 39 (48): 4243–4254.

25. Gibb AA, Hill BG. Metabolic Coordination of Physiological and Pathological Cardiac Remodeling. *Circulation Research* 2018; 123: 107–128

26. Lee WS, Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going. *Korean J Intern Med* 2017; 32 (3): 404-421.

27. Levelt E, Gulsin G. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review. *European Journal of Endocrinology* 2018; 178 (4): 127-139.

28. Nakamura M, Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. *The Journal of Physiology* 2019.

29. McHugh K, DeVore AD, Wu J, Matsouaka RA, Fonarow GC. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(5): 602-611.

30. Lindman R. The Diabetic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Phenotype. *Circulation* 2017; 135: 736–740.