

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Харківський національний медичний університет**

**СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ  
СИСТЕМИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ  
І МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ:  
ФОКУС НА ДІАБЕТИЧНУ КАРДІОМІОПАТІЮ**

Монографія

Харків  
ХНМУ  
2020

УДК: [616.379-008.64-06:616.1]-07-08

Ж91

Затверджено Вченою Радою ХНМУ  
Протокол № 5 від 18.06.2020 р.

*Рецензенти:*

*М.В. Власенко* – д-р мед. наук, проф. (Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова),

*К.В. Місюра* – д-р мед. наук, ст. наук. співр., проф., заслужений діяч науки і техніки України (ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»)

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

Ж91 Сучасний погляд на ураження серцево-судинної системи при цукровому діабеті і методи їх корекції: фокус на діабетичну кардіоміопатію: наукова монографія для студентів, лікарів-інтернів та лікарів широкого профілю. – Харків: ХНМУ, 2020. – 234 с.

У монографії висвітлено важливі питання патогенезу діабетичної кардіоміопатії та ураження серцево-судинної системи на тлі цукрового діабету з позицій доказової медицини. Розглянуто питання сучасної діагностики та лікування цукрового діабету та основних супутніх серцево-судинних захворювань з фокусом на діабетичну кардіоміопатію.

Монографія розрахована на наукових співробітників, кардіологів, ендокринологів, сімейних лікарів та лікарів широкого профілю.

УДК: [616.379-008.64-06:616.1]-07-08

©Харківський національний  
медичний університет, 2020

©Журавльова Л.В., Сокольнікова  
Н.В., Рогачова Т.А., 2020

## ЗМІСТ

Список скорочень .....	5
I. Вступ .....	8
II. Патофізіологічні механізми ураження міокарду при ЦД-2 .....	17
1. Інсулінорезистентність - наріжний камінь метаболічних порушень при ЦД-2 .....	17
2. Гіперглікемія: роль у формуванні серцево-судинної патології .....	27
3. Ожиріння, жирова тканина й адипокіни.....	36
4. Діабетична дисліпідемія та ліпотоксичність.....	44
5. Гіперглікемія як індуктор окислювального стресу.....	55
6. Окислювальний стрес і метаболічні порушення при діабеті .....	60
7. Ендотеліальна дисфункція у хворих на ЦД.....	62
8. Особливості мікроциркуляції, тромбоутворення та фібринолізу при діабеті.....	68
9. Роль родини натрійуретичного пептиду у формуванні патології серцево-судинної системи.....	72
10. Натрійуретичні пептиди та метаболічні порушення.....	81
11. Гіпергомоцистеїнемія як фактор кардіоваскулярного ризику у хворих на ЦД .....	91
12. Діабет і ПКМ.....	93
13. Діабетична автономна нейропатія серця.....	96
14. Геометрія та ремоделювання діабетичного серця.....	105
III. Особливості перебігу основних кардіоваскулярних захворювань на тлі ЦД-2.....	109
1. АГ та ЦД-2.....	109
2. Особливості патогенезу та перебігу ІХС у хворих на ЦД-2.....	112
3. ХСН при ЦД .....	121
IV. Діагностика та принципи лікування порушень вуглеводного обміну й основних супутніх захворювань ССС.....	125

1. Раннє виявлення порушень вуглеводного обміну та пов'язаного з ними серцево-судинного ризику.....	125
2. Діагностика діабетичної КМП.....	131
3. Багатофакторний підхід до лікування хворих на ЦД.....	136
4. Лікування та профілактика ССЗ у хворих на ЦД.....	138
5. Лікування ІХС при ЦД.....	160
6. СН і ЦД.....	166
7. Діабет і МА.....	171
8. Раптова серцева смерть.....	175
9. Пацієнт-орієнтована допомога.....	178
Список використаних джерел.....	181

## СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

- ADA - Американська Асоціація діабету
- AGE - Кінцеві продукти глікування
- ANP - Передсердний натрійуретичний пептид
- BAT – Бура жирова тканина
- BNP - Мозговий натрійуретичний пептид
- CNP - С-натрійуретичний пептид
- DAG - Діацилгліцерол
- DNP - D-натрійуретичний пептид
- DPP-4 - Діпептилпептидаза-4
- EASD - Європейська Асоціація з вивчення діабету
- eNOS - Ендотеліальна NO-синтаза
- ESC - Європейське товариство кардіологів
- GLUT - Транспортери глюкози
- HbA1C - Глікозильований гемоглобін
- N-BNP - N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду
- NF-κB - Ядерний фактор kappa-B
- NO - Оксид азоту
- NOs - Сімейство NO-синтази
- NPR - Рецептори натрійуретичного пептиду
- ONOO - Пероксинітрит
- PKC - Протеїнкіназа C
- PPAR - Рецептор активатору проліферації пероксисом
- RNS – Реактивні форми азоту
- WAT - Біла жирова тканина
- ABK - Антагоністи вітаміну K
- АГ - Артеріальна гіпертензія
- АДФ - Аденозиндифосфорна кислота
- АПФ - Ангіотензинперетворюючий фермент
- АТ - Артеріальний тиск
- АТ II - Ангіотензин II
- АТФ - Аденозинтрифосфорна кислота
- АФК - Активні форми кисню
- БАР - Біологічно активні речовини
- ВЖК - Вільні жирні кислоти
- ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я

ВР - Відношення ризиків  
ВСР - Варіабельність серцевого ритму  
ГГЦ - Гіпергомоцистеїнемія  
ГІ - Гіперінсулінемія  
ГЛ - Гормончутлива ліпаза  
ГМЛШ - Гіпертрофія міокарду лівого шлуночка  
ГПМК - Гостре порушення мозкового кровообігу  
ГТТ – Глюкозотолерантний тест  
ГЦ - Гомоцистеїн  
ДАНС - Діабетична автономна нейропатія серця  
ДДЛШ - Діастолічна дисфункція міокарду лівого шлуночка  
ДІ – Довірчий інтервал  
ДНК - Дезоксирибонуклеїнова кислота  
ЕД - Ендотеліальна дисфункція  
ЕКГ - Електрокардіографічне дослідження  
ЕР – Ендоплазматичний ретикулум  
ЕхоКГ - Ехокардіографічне дослідження  
ЖК - Жирні кислоти  
І-АПФ - Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту  
ІЛ - Інтерлейкін  
ІМ - Інфаркт міокарду  
ІМТ - Індекс маси тіла  
Індекс НОМА-IR - Індекс інсулінорезистентності Homeostasis Model

#### Assessment of Insulin Resistance

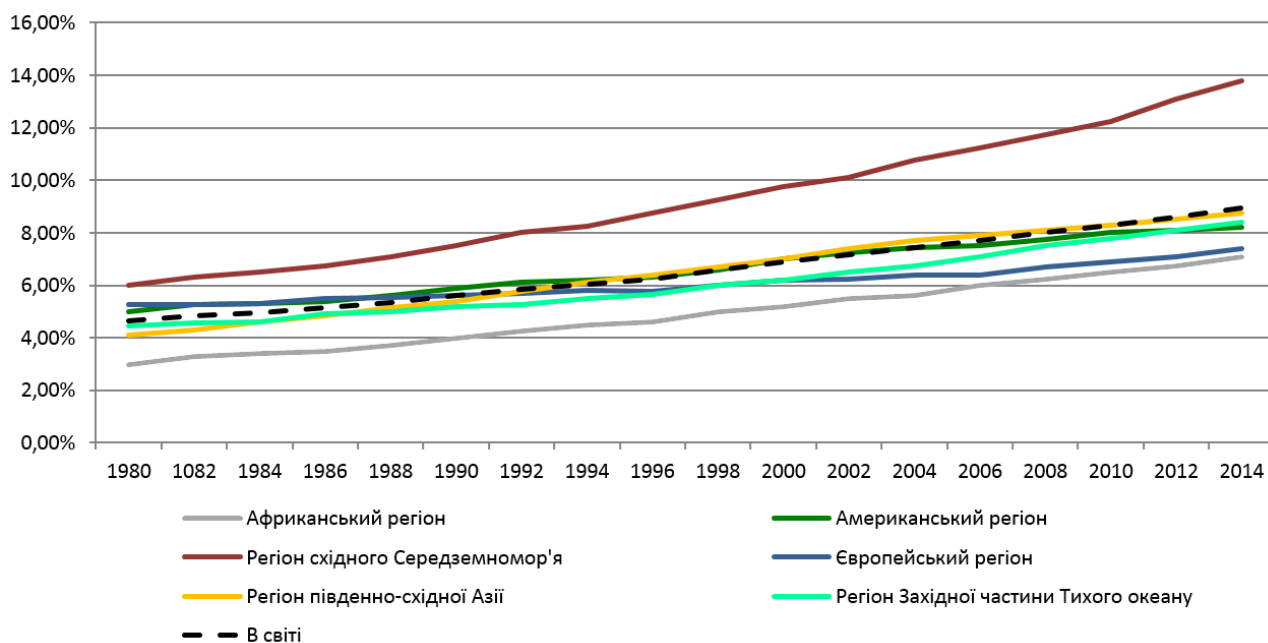
ІР - Інсулінорезистентність  
ІФР-1 - Інсуліноподібний фактор росту-1  
ІХС - Ішемічна хвороба серця  
КДО - Кінцево-діастолічний об'єм  
КМП - Кардіоміопатія  
ЛП - Ліве передсердя  
ЛПВЩ - Ліпопротеїни високої щільності  
ЛПДНЩ - Ліпопротеїни дуже низької щільності  
ЛПНЩ - Ліпопротеїни низької щільності  
ЛШ - Лівий шлуночок  
МА - миготлива аритмія  
МНО - Міжнародне нормалізоване відношення

МРТ - Магнітно-резонансна томографія  
НАДФ - Нікотинамідаденіндіуклеотидфосфат  
НУП - Натрійуретичний пептид  
ОЦК - Об'єм циркулюючої крові  
ПКМ – Позаклітинний матрикс серця  
ПОЛ - Перекисне окислення ліпідів  
ПТГ - Порушення толерантності до глюкози  
ПШ - Правий шлуночок  
РААС - Ренин-ангіотензин-альдостеронова система  
СН - Серцева недостатність  
ССЗ - Серцево-судинні захворювання  
ССС - Серцево-судинна система  
ТГ - Тригліцериди  
УО - Ударний об'єм  
ФВ - Фракція викиду  
ФНО- $\alpha$  - Фактор некрозу пухлин- $\alpha$   
ХС - Холестерин  
ХСН - Хронічна серцева недостатність  
ЦД - Цукровий діабет  
ЦОГ - Циклооксигеназа  
ЧСС - Частота серцевих скорочень

## I. ВСТУП

За визначенням Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ) цукровий діабет (ЦД) відноситься до глобальних медико-соціальних проблем. Це обумовлено не тільки прогресуючим зростанням числа хворих на ЦД, а й надзвичайно високим ризиком розвитку його ускладнень, що призводять до втрати працездатності, інвалідизації та смертності цієї категорії хворих. За останні 5 років в Україні спостерігається приріст показника поширеності ЦД на 6%, а число хворих збільшується в основному за рахунок ЦД 2 типу (ЦД-2) [552].

Захворюваність на ЦД в останні роки в зв'язку зі стрімким зростанням кількості хворих у всьому світі набуває загрозливого масштабу світової епідемії (мал. 1) [548].



Мал. 1. Тенденції в поширеності діабету, ВООЗ-2016.

Тільки за період з 1990 по 2010 роки загальна кількість хворих на ЦД збільшилася майже втричі і за стриманими прогнозами експертів в 2030 році досягне 552 млн. пацієнтів. Сьогодні 422 мільйони людей в усьому світі страждають від діабету. У 2016 році 1,6 млн смертельних випадків сталося через діабет. До 2030 року діабет стане 7-ю причиною смерті в усьому світі [552].

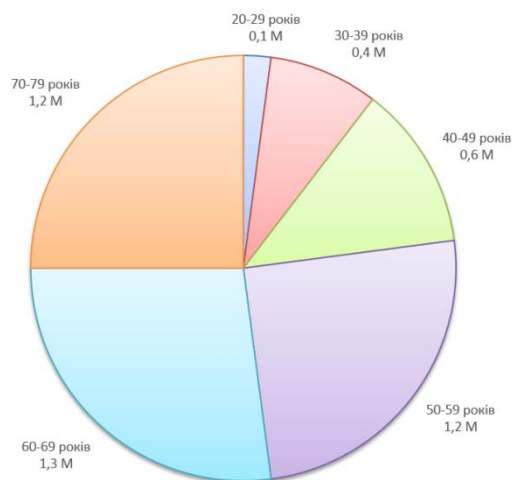
Важливо пам'ятати про соціальну значущість ЦД-2, яка полягає в розвитку важких мікро- і макросудинних ускладнень. В основному, від початку ЦД-2 до моменту його виявлення проходить від 5 до 10 років, і на момент встановлення діагнозу до 50% хворих мають діабетичні ускладнення. Серед них ретинопатія зустрічається у 35% хворих, полінейропатія - у 12% випадків, протеїнурія - у 2%

хворих. Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) у хворих на ЦД зустрічаються в 3,8 рази частіше, ніж в популяції в цілому, хронічна ниркова недостатність - в 15-20 разів, сліпота - в 10-20 разів. За даними інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, в Україні з ЦД у 2011 році було зареєстровано 1264500 хворих, в 2012 р. - 1311335 хворих, а в 2013 - 1380470 хворих [618]. За останніми офіційними даними МОЗ, за 2017 рік в Україні налічувалося 1,27 млн. хворих на ЦД. Серед них майже 200 000 хворих потребують щоденного прийому інсуліну. Починаючи з 2010 по 2017 рр. загальне число хворих збільшилося на 4%, а показник на 100 тис. населення - на 12%. Питома вага випадків діабету серед усіх хвороб за цей період зросла на 0,3 % (з 1,4 % до 1,7 %). За заявою Центру громадського здоров'я в Україні майже у половини хворих діабет не діагностований. У Харкові за 9 міс. 2019 р. серед дорослого населення зареєстровані 46 133 хворих на ЦД (за аналогічний період 2018р. - 44 707), з них вперше виявлено діабет у 2 360 (2018 р. - 2 637). На ЦД 1 типу (ЦД-1) страждають 4 273 дорослих, з них вперше виявлено 237 випадків; ЦД-2 - 41 860 осіб, з них вперше виявлено 2 123 хворих. Однак реальна кількість хворих в Україні та Харківській області зокрема, як показують результати досліджень, в 2-2,5 рази вище внаслідок недіагностованих випадків хвороби [549].

За даними ВООЗ, кожні 10 секунд у світі помирає 1 хворий на ЦД, тобто щорічно помирає понад 3 млн пацієнтів - більше, ніж від СНІДу і гепатиту разом узятих. Кількість випадків смерті від діабету в Україні в 2016 році склала у віці 30-69 років 620 випадків серед чоловіків і 740 серед жінок, а у віці понад 70 років – 220 випадків серед чоловіків і 520 випадків серед жінок. Кількість випадків смерті, які можна віднести до високого вмісту глюкози в крові в той же час склала у віці 30-69 років 9 430 випадків серед чоловіків і 5 430 серед жінок, а у віці понад 70 років – 14 000 випадків серед чоловіків і 28 700 випадків серед жінок. При цьому діабет часто згадується як безпосередня причина смерті в тих випадках, коли до летального результату призводить одне з його пізніх ускладнень, таких як інфаркт міокарду (ІМ), мозковий інсульт або ниркова недостатність [552].

Скласти статистику смертності від ЦД не так просто. Пов'язано це з тим, що у всесвітній практиці в медичній документації рідко вказується причина настання смерті у пацієнта. Тим часом, за наявними даними, можна скласти загальну картину смертності через захворюваність. Важливо враховувати, що всі показники смертності занижені, так як склалися з наявних даних. Основна

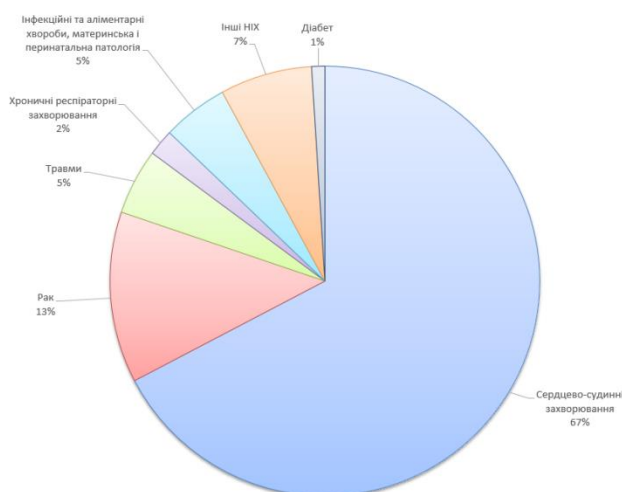
частина смертей від діабету припадає на пацієнтів у віці близько 50 років і трохи менше помирає людей до 60 років (мал. 2) [549, 552].



Мал. 2. Вік пацієнтів, які померли від пов'язаних з діабетом причин (20-79 років).

Через особливості захворюваності тривалість життя таких хворих набагато нижче, ніж у здорових людей. Смерть від ЦД, як правило, настає через розвиток ускладнень і відсутність належного лікування.

У хворих на ЦД практично вдвічі підвищується ризик смерті від захворювань серцево-судинної системи (ССС) і ГПМК (мал. 3) [548].



Мал. 3. Відносний показник смертності в Україні (% від сумарної кількості смертей, усі віки).

В цілому показники смертності набагато вище в тих країнах, де держава не забезпечує достатнє фінансування для лікування хворих на ЦД. З очевидних причин країни з високим рівнем доходів і розвинутою економікою мають більш низькі показники за кількістю смертей від діабету.

ЦД - один з найважливіших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), які вважаються основною причиною смерті таких пацієнтів. При ЦД-2 погіршується стан міокарду внаслідок розвитку специфічних для діабету мікроангіопатій, макроангіопатій, метаболічних порушень і діабетичної автономної нейропатії серця (ДАНС) [598].

Діабетична кардіоміопатія (КМП) - первинний специфічний патологічний процес, що розвивається внаслідок метаболічних порушень, мікроангіопатії, що сприяють розвитку серцевої недостатності (СН) і проявляється гіпертрофією кардіоміоцитів і міокардіальним фіброзом без чіткого зв'язку з артеріальною гіпертензією (АГ) і/або ішемією міокарду. При діабетичній КМП розвиваються електрофізіологічні порушення, дефекти органел, знижується щільність рецепторів внаслідок гіперкатехоламінемії, порушується транспорт кальцію в клітинах, змінюються скоротливі білки кардіоміоцитів [584]. Найпершим проявом діабетичної КМП вважається діастолічна дисфункція міокарду лівого шлуночка (ДДЛШ) без клінічних проявів недостатності кровообігу і, як наслідок, розвиток ремоделювання міокарду лівого шлуночка (ЛШ) [185, 579].

Вплив підвищення рівня глюкози в крові на ризик розвитку КМП на тлі діабету виявлено в багатьох дослідженнях [126, 252]. Дія гіперглікемії на патогенез порушень міокарду реалізується через розвиток генералізованої дисфункції ендотелію судин і посилення окислювального стресу. Крім того, деякі вчені припускають вплив дисфункції адипокінів на розвиток КМП у хворих на ЦД-2 [69, 230, 611]. Тобто, до теперішнього часу патогенез розвитку КМП на тлі ЦД-2 остаточно не з'ясований.

Значну роль у розвитку патології міокарду відіграє підвищена маса тіла. Роль надмірного накопичення інтраабдомінального жиру в розвитку КМП на тлі ЦД-2 визначається зміною метаболізму вісцеральної жирової тканини, в результаті чого підвищується рівень факторів, які посилюють інсулінорезистентність (ІР) (лептину, резистину, фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну (ІЛ)-6 й інших) [247, 259, 285]. Одним з найважливіших ефектів адипокінів у даний час вважається їх патогенетична роль в реалізації системного запалення, що сприяє розвитку патології міокарду, ІР і ЦД-2, а також патології шлунково-кишкового тракту та бронхообструктивних захворювань [611].

За даними ВООЗ, в Україні близько 9% населення страждає на ЦД, і більше 57 % мають надмірну масу тіла (табл. 1) [543].

Таблиця 1. Поширеність ЦД і супутніх факторів ризику в Україні (ВООЗ, 2016)

Ознака	Чоловіки	Жінки	Всього
Діабет	8,3%	9,7%	9,1%
Надлишкова вага	58,2%	56,6%	57,3%
Ожиріння	17,9%	24,9%	21,7%
Недостатня фізична активність	12,2%	16,2%	14,4%

ЦД призводить до виражених порушень не тільки вуглеводного обміну, але також ліпідного і білкового [278, 605]. Навіть після коригування модифікованих факторів наявність ЦД підвищує ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у чоловіків на 66%, а у жінок - на 203% [22].

Таким чином, на початку ХХІ ми стикаємося з парадоксальним явищем зростання двох глобальних неінфекційних епідемій - ССЗ і ЦД-2 [537]. Очевидно, що взаємини між ЦД і серцево-судинною патологією є багатофакторною проблемою, проте традиційне спостереження даної категорії пацієнтів у лікарів-ендокринологів зводиться виключно до глюкоцентричної теорії розуміння розвитку ССЗ, що вимагає інтеграції кардіологічних і метаболічних підходів і розробок нового персоналізованого мультифакторіального підходу як в первинній, так і вторинній профілактиці серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД-2.

За даними The National Diabetes Education Program (2007) 65% хворих на ЦД помирають від захворювань серця та інсульту. В структурі смертності хворих на ЦД основне місце займають ІМ (55 %) і ГПМК (29 %), що в 70 разів перевищує частоту смертності від мікросудинних ускладнень і діабетичної коми (1-4%) [140, 531]. У зв'язку з цим сьогодні ЦД-2 розглядають як еквівалент наявності перенесеного ІМ навіть у хворих на діабет без клінічно значущих ССЗ [537].

Дослідження UKPDS продемонструвало, що пацієнти на момент реєстрації ЦД-2 вже мали АГ (65% хворих), перенесли в минулому ІМ (34%) або мали зміни при електрокардіографії (ЕКГ) (33%). Захворювання периферичних судин (макроангіопатія) реєструвалися у 46% хворих, а перенесене ГПМК - у 38% пацієнтів.

АГ і ЦД-2 часто співіснують. АГ розглядається в літературі і як наслідок ЦД, і як можлива причина розвитку ЦД-2 [558, 600]. При ЦД-2 розвиток АГ

пов'язують з проявом синдрому IP, розглядаючи його як в якості незалежного фактору ризику судинних катастроф, так і як додатковий чинник, що погіршує перебіг і прогноз кардіоваскулярних захворювань [483, 600].

У зв'язку з спільністю багатьох елементів патогенезу та причинно-наслідкових зв'язків, ЦД і АГ розглядають як несприятливий взаємопов'язаний дует, який супроводжується взаємопідсилюючою шкідливою дією, спрямованою відразу на кілька органів-мішеней: серце, нирки, судини [539, 608]. Так, ЦД-2 без АГ підвищує ризик ІХС і ГПМК в 2-3 рази в порівнянні з особами без ЦД, ризик ниркової недостатності у таких хворих підвищений в 15-20 разів, сліпоти - в 10-20 разів, гангрени - у 20 разів. При супутній АГ ризик всіх перерахованих вище ускладнень зростає ще в 2-3 рази [537]. У дослідженні Haffner S.M. і ін. було показано, що ризик розвитку ІМ у пацієнтів з ЦД-2 такий же, як у пацієнтів з ІМ в анамнезі, але без діабету. При цьому якщо у пацієнта з ЦД був ІМ в анамнезі, то протягом найближчих 7 років він має 50 %-ий ризик отримати повторний інфаркт [169].

Результати клінічного дослідження Euro Heart Survey, що проводилося в 110 центрах з 25 країн, показали, що серед осіб з гострим ІМ у 35% виявлено порушення толерантності до глюкози (ПТГ), а 25 % хворих мали ЦД [123]. Рання діагностика ІХС у пацієнтів ЦД утруднена в зв'язку з великою кількістю безбольової форм ІХС (до 50 % хворих), зниженням діагностичної значущості ЕКГ спокою і навантажувальних тестів при ЦД [559]. Частота безбольової ішемії міокарда у хворих на ЦД перевищує в 2-4 рази таку в порівнянні з особами без діабету [283, 589]. З цього впливає пізня діагностика, несвоєчасне призначення лікування і, як наслідок, більш висока частота ускладнень. Після перенесеного ІМ до 55 % хворих на ЦД-2 мають фатальні кардіоваскулярні ускладнення в найближчі 5 років, в той час як у хворих без ЦД вони настають в 30% випадках, а повторний ІМ розвивається у хворих на ЦД-2 на 60% частіше, ніж у хворих, які не мають ЦД-2 [536].

Перебіг ІХС часто закінчується раптовою аритмічною смертю, а серед хворих на ЦД ризик такого результату збільшується в 2 рази [537]. Тим часом, ІХС та перенесений ІМ пов'язані з необоротними змінами серцевого м'яза й являють собою постійний субстрат для розвитку і прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН). Зв'язок СН і ЦД відображають наступні дані: кожен третій хворий, що лікується від СН, страждає діабетом. Серед важких хворих із СН на ЦД страждають кожні 2 з 3 хворих. Особливою проблемою є оцінка прогнозу та ступеня тяжкості ХСН у хворих на ЦД-2. Смертність цих

хворих в 2-5 разів перевищує аналогічний показник хворих з такими ж показниками гемодинаміки, але з відсутністю ЦД [560].

Логічним є те, що високий ризик судинних ускладнень при ЦД-2 дав підставу Американській асоціації серця зарахувати діабет до ССЗ [2, 109].

В літературі активно обговорюється питання значення ЦД-2 в формуванні неішемічної ХСН, коли порушення ударного об'єму (УО) виступає причиною розвитку фіброзу міокарда з формуванням систолічної ХСН [109, 342].

Фіброз серця є провідною морфологічною ознакою у хворих на ЦД-2. В міокарді виявляється підвищений рівень колагену та порушення діастолічної функції міокарду ЛШ [261]. Збільшення числа випадків ХСН у хворих на ЦД-2 не можна пояснити тільки більш обширним або важким ІМ. Причини збільшення частоти ХСН у хворих на ЦД-2 після гострого ІМ не зовсім зрозумілі і вимагають подальшого вивчення [229]. Виділити ХСН, безпосередньо пов'язану з ЦД-2, складно, так як супутні ЦД-2 захворювання можуть незалежно порушувати функцію міокарду. На наш погляд, ці дані не можна обговорювати без аналізу ролі гіперглікемії в патологічному процесі. При ЦД-2 порушення функції ССС обумовлено особливістю пошкодження судін в залежності від їх калібру - діабетичної макро- и мікроангіопатії.

В патогенезі ішемічного пошкодження міокарду у хворого на ЦД-2 відіграють роль обидва зазначені варіанти судинних порушень. Провідна роль у виникненні коронарної обструкції належить діабетичній макроангіопатії [541], вона проявляється агресивним перебігом атеросклерозу коронарних артерій, що характеризується більш високою частотою багатосудинного ураження коронарного русла [433]. У хворих на ЦД-2 виявляється порушення формування колатеральних судин у відповідь на ішемію, що може сприяти розвитку ХСН і бути причиною поганого прогнозу після ІМ [386].

Особливості ліпідного спектру при ЦД-2 характеризуються "ліпідною тріадою", яка включає в себе збільшення концентрації тригліцеридів (ТГ), зниження рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і переважання в крові атерогенної фракції - ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) [50, 201]. Для ЦД-2 характерною є активація тромбоцитарно-судинного та коагуляційного гемостазу, що обумовлена підвищенням концентрації прокоагулянтів, гальмуванням фібринолітичної системи, зниженням атромбогенної судинної стінки та зменшенням активності ендогенних антикоагулянтів [345, 522]. При аналізі патогенетичної значущості гіперглікемії необхідно враховувати, що вона завжди поєднується з наявністю дисліпідемії,

гіперінсулінемії (ГІ), порушенням судинної реактивності, які мають самостійне значення у розвитку коронарної патології [358].

Це означає, що кардіальні ускладнення ЦД-2 не обмежуються впливом однієї гіперглікемії [560]. Таким чином, основними патогенетичними механізмами розвитку захворювань ССС у хворих на ЦД-2 є гіперглікемія [90], дисфункція ендотелію, порушення реологічних властивостей крові і ліпідного обміну [342], ГІ, ІР, генетичні фактори, АГ, тютюнопаління та ін. [408]. Гіперглікемія грає найважливішу роль в первинному пошкодженні судинної стінки, що створює умови для подальшого формування та прогресування не тільки атеросклеротичного процесу, а й порушення метаболізму кардіоміоцитів [557].

За деякими даними, поширеність ДДЛШ серед хворих на ЦД-2 без клінічних ознак захворювання ССС досягає 75% [609]. Порушення діастолічної функції ЛШ у хворих на ЦД-2 є провісниками зниження скорочувальної активності серця [557].

В даний час отримані переконливі докази того, що показники діастолічної функції ЛШ в більшій мірі, ніж зниження скоротливості міокарду, корелюють з клінічними й інструментальними маркерами декомпенсації СН і можуть бути використані як надійні гемодинамічні параметри для оцінки ефективності лікувальних заходів і якості життя хворого, який страждає на ЦД-2 [553, 605].

В Україні лікування ЦД регламентоване єдиним клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги [398, 592], метою якого є «підвищення ефективності загальнодержавних заходів, спрямованих на попередження та зниження рівня захворюваності на ЦД та його ускладнень, спричинених ними інвалідності та смертності; збільшення тривалості і поліпшення якості життя хворих шляхом підвищення рівня та забезпечення доступності медичної допомоги, адаптації їх у суспільстві».

Для оптимізації лікарського забезпечення в цих умовах необхідним є раціональне використання обґрунтованих фармакоекономічних лікарських засобів і схем лікування.

Таким чином, незважаючи на програму по веденню хворих на ЦД-2 та вдосконалення якості надання допомоги таким хворим, що була запроваджена в практичну медицину, рівні поширеності, захворюваності, інвалідності та смертності від діабету та його наслідків залишаються високими, що обумовлює значні економічні збитки. Це веде до необхідності оптимізації діагностики та лікарського забезпечення хворих на ЦД-2, особливо пацієнтів з наявними

серцево-судинними ускладненнями або хворих, що мають атеросклерозасоційоване захворювання на тлі ЦД-2 (ІХС та/або АГ) [543].

## **II. ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ УРАЖЕННЯ МІОКАРДУ ПРИ ЦД-2**

### *1. ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ - НАРІЖНИЙ КАМІНЬ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЦД-2*

ІР визначається як експериментальний або клінічний стан, при якому інсулін надає біологічний ефект нижче очікуваного. Це явище пов'язане з вираженими дефектами стимульованого інсуліном поглинання глюкози, зокрема, синтезу глікогену і, в меншій мірі, окислення глюкози. Ефекти ІР в різних тканинах залежать від фізіологічної, а також метаболічної функції тканин. Через їх високі метаболічні потреби резистентність до інсуліну робить істотний вплив на скелетні м'язи, адипоцити і тканини печінки, які є основними мішенями для внутрішньоклітинного транспорту глюкози, а також метаболізму глюкози і ліпідів [120]. На скелетні м'язи і адипоцити припадає близько 60-70 % і 10 % стимульованого інсуліном поглинання глюкози, відповідно, через рецептори транспортерів глюкози (GLUT) 4.

Резистентність до інсуліну викликає порушення синтезу глікогену та катаболізм білків в скелетних м'язах і пригнічує активність ліпопротеїнліпази в адипоцитах, що призводить до підвищеного виділення вільних жирних кислот (ВЖК) і запальних цитокінів, таких як ІЛ-6, ФНП-α та лептину. Крім того, на печінку припадає 30% викликаного інсуліном утилізації глюкози, а резистентність до інсуліну призводить до порушення як вироблення глюкози, так і метаболізму ВЖК, що призводить до збільшення вмісту ТГ і секреції ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) з печінки [365, 490]. Резистентність до інсуліну викликає дисфункцію ендотеліальних клітин, зменшуючи вироблення оксиду азоту в ендотеліальних клітинах і збільшуючи виділення прокоагулянтних факторів, що веде до агрегації тромбоцитів, викликає мітогенний ефект інсуліну в ендотеліальних клітинах і активує атеросклероз [481, 499].

Цікаво, що низькі рівні циркулюючого інсуліну та резистентність до інсуліну відіграють значну фізіологічну роль в регуляції метаболічної адаптації під час голодування та вагітності. Під час голодування низький рівень глюкози призводить до зниження секреції інсуліну, що сприяє мобілізації глюкози з печінки, ВЖК і гліцерину з адипоцитів і амінокислот з м'язової тканини. Ці компенсаторні механізми допомагають підтримувати рівень глюкози в крові та її використання життєвоважливими системами, такими як мозок і еритроцити

[202]. Резистентність до інсуліну збільшується під час вагітності, особливо з другого по третій триместр. Це забезпечує адекватне постачання метаболітних субстратів і поживних речовин плоду для його правильного росту та розвитку [85]. Патологічна ІР є ключовим гравцем в патогенезі різноманітних метаболічних захворювань і може спостерігатися не тільки при ЦД-2, а й при таких станах, як рак молочної залози [161], ревматоїдний артрит [403], синдром полікістозних яєчників [494], неалкогольна жирова хвороба печінки [239], ССЗ та ін. [357].

Надлишок ліпідів в кардіоміоцитах, що шунтуються в неокислювальні шляхи, призводить до накопичення токсичних видів ліпідів, що змінює клітинну сигналізацію і структуру серця. Порушення в деяких клітинних сигнальних шляхах, таких як дисфункція мітохондрій і стрес ендоплазматичного ретикулуму (ЕР), зв'язують з ліпотоксичністю. Посередники, такі як активні форми кисню (АФК), оксид азоту (NO), церамід, фосфатидилінозитол-3-кіназа, діацилгліцерол (DAG), ліганди ядерних рецепторів активатору проліферації пероксисом (PPAR), лептин, - можуть виступати в якості маркерів цих ліпотоксичних ефектів [487].

### ***Клітинні механізми ІР***

Інсулін працює над декількома процесами, забезпечуючи інтегрований набір сигналів, який підтримує правильний баланс між пропозицією і споживанням поживних речовин [553]. При резистентності до інсуліну клітини-мішені не реагують на звичайні рівні циркулюючого інсуліну, тому для нормальної відповіді потрібні більш високі концентрації інсуліну [480]. У цьому ключі стан ІР визначається як порушення засвоєння глюкози м'язами та посилення глюконеогенезу печінкою, що призводить до гіперглікемії як при голодуванні, так і після прийому їжі [302].

Було запропоновано безліч теорій для розуміння механізмів, пов'язаних з ІР, включаючи генетичні дефекти. Проте різні ланки патогенезу ІР можна згрупувати так: генетичні дефекти, жировий сигнал (накопичення ектопічних ліпідів), фізична неактивність, ожиріння та запалення [290, 380, 381].

Один з підходів до аналізу генетичного дефекту полягає у визначенні генів-кандидатів на основі наявних знань про сигнальний ланцюг інсуліну. У зв'язку з цим деякі зміни в генах, пов'язаних з передачею сигналів інсуліну, були виявлені при ІР та ЦД-2. Руйнування генів IRS-1 та IRS-2 у мишей показало, що миші, нокаутні по IRS-1, стійкі до інсуліну, але не гіперглікемічні [438]. З іншого боку, IRS-2-дефіцитні миші сильно гіперглікемічні через порушення периферичної дії інсуліну та недостатності секреції  $\beta$ -клітин [499]. Руйнування

Akt1 у мишей не викликає значних порушень метаболізму, в той час як у мишей, нокаутованих по Akt2, спостерігалася резистентність до інсуліну з фенотипом, дуже схожим на діабет 2 типу людини [93].

Іншими мутаціями, які були ідентифіковані та вивчені як можливо відповідальні за ЦД-2, є мутації в рецепторі інсуліну, в промоторі глюкокінази печінки, GLUT4, в глікогенсинтазі та в протеїнфосфатазі-1. Незважаючи на виявлення різних мутацій, які можуть бути відповідальні за виникнення ЦД-2, дуже невеликий відсоток пацієнтів страждають на діабет внаслідок генетичних мутацій [378]. Можливо, є деякі інші неідентифіковані генетичні дефекти, які можуть сприяти розвитку резистентності до інсуліну або ЦД-2 типу.

Що стосується зовнішніх чинників, то збільшення ВЖК, викликане ожирінням, може викликати резистентність до інсуліну за рахунок накопичення ліпідів (ектопичні ліпіди). Це може активувати атипову протеїнкіназу-С (PKC), яка пригнічує передачу сигналів інсуліну та стимульоване інсуліном поглинання глюкози у скелетних м'язах, а також знижує стимульований інсуліном синтез глікогену в печінці [436]. Це може призвести до резистентності до інсуліну та збільшення доставки глюкози печінкою [154]. Крім того, ВЖК запускають резистентність до інсуліну шляхом прямої активації вродженої імунної відповіді [464].

Більш того, ожиріння пов'язане із активізацією запальних факторів, що характеризується збільшенням накопичення макрофагів жирової тканини. Запальні фактори підсилюють ліполіз і сприяють синтезу ТГ в печінці і гіперліпідемії через підвищену етерифікацію ВЖК. Макрофаги жирової тканини також стимулюють запальні цитокіни, які інгібують передачу сигналів інсуліну та прискорюють глікогонеогенез у печінці і постпрандіальну гіперглікемію [501, 528].

### ***ІР і кардіоваскулярні захворювання***

Підвищені рівні ЛПНЩ, паління, підвищений артеріальний тиск (АТ) і діабет 1 і 2 типу є добре відомими факторами ризику ССЗ. Однак ІР, гіперглікемія та запалення також можуть провокувати і передувати несприятливим серцево-судинним подіям. Крім того, резистентність до інсуліну пов'язана з такими розладами, як гіпертригліцеридемія, а також з низьким рівнем ЛПВЩ. Крім того, резистентність до інсуліну була виявлена приблизно у 30 % пацієнтів з діагнозом АГ [66]. У 1996 році дослідження природи ІР атеросклерозу IRAS показало прямий зв'язок між ІР і атеросклерозом, і подальше проспективне

дослідження в групі з 2938 пацієнтів виявило ІР в якості найважливішого чинника ризику для виникнення ССЗ [448].

Метааналіз 2012 року 65 досліджень, в яких брало участь 516 325 учасників, показав, що резистентність до інсуліну, оцінена за індексом ІР Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (індексу НОМА-ІР), є вагомим предиктором виникнення ССЗ. Використовуючи модель Архімеда і популяцію, що представляє молодих недіабетичних дорослих у віці 20-30 років, автори дійшли висновку, що запобігання ІР може допомогти уникнути приблизно 42 % ІМ у учасників дослідження під час симулювання спостереження до 60 років [131].

Незважаючи на те, що безліч даних підтверджують думку про те, що ССЗ пов'язані з ІР [280, 293, 465, 516], існують також деякі суперечливі повідомлення. Дослідження Santos I. і співавт. повідомило про зв'язок чутливості до інсуліну з ризиком ССЗ у чоловіків молодого і середнього віку, а у жінок атеросклероз і утворення бляшок були незалежно пов'язані з рівнями глюкози в плазмі натще [383].

Крім ІР, компенсаторна ГІ, пов'язана з ІР, може відігравати критичну роль у формуванні атеросклеротичних бляшок шляхом зміни патерну експресії генів, пов'язаних з рецептором естрогену, як повідомлялося в моделях на тваринах [297]. Крім того, гіперглікемія викликає порушення різних метаболічних і клітинних функцій [70, 110, 236], включаючи дисліпідемію, гіпертонію, ендотеліальну дисфункцію (ЕД), окислювальний стрес і зміни в метаболізмі серця.

Приблизно 50-70 % необхідної аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) в якості палива для міокарду виробляється окисленням довголанцюжкових ВЖК. Гліколіз забезпечує менше 10 % загального виробництва АТФ в здоровому серці [297]. Хоча, мабуть, для виробництва енергії краще використовувати ВЖК, серце має можливість переходити на інший субстрат для генерації АТФ в залежності від доступності, щоб забезпечити свою потребу в енергії. Але і транспортери субстрату, GLUT4 (для глюкози) і CD36 (для ВЖК), відіграють неабияку роль в цьому динамічному балансі використання субстрату [89]. При ушкодженні міокарду відбувається заміна використання ВЖК на використання глюкози як енергетичного субстрату, але ця метаболічна гнучкість порушується при ІР, залишаючи ВЖК в якості єдиного джерела палива. Це зрушення викликає збільшення поглинання і накопичення ліпідів в серці, викликаючи

ліпотоксичність [360, 421]. У цьому сенсі баланс між деградацією ліпідів і окисленням глюкози може знижувати ризик розвитку діабетичної КМП [336].

### ***IP і порушення метаболізму міокарду***

Серце ссавця повинне безперервно скорочуватися; це означає, що потреба в енергії для оптимальної функції величезна, і це цікаве явище, оскільки в сердечному м'язі немає резерву АТФ. Замість цього енергія накопичується в клітинах міокарду в трьох субстратах:

1. Першим є фосфокреатин, який може швидко пожертвувати свої високоенергетичні фосфати для виробництва АТФ з аденозиндифосфорної кислоти (АДФ) [160]. Енергія, доступна від фосфокреатину, є відносно скромною, використовуваною тільки під час дуже швидких тренувань

2. Другим є глікоген, який утворює ендogenous форму енергії в клітині. М'язова місткість глікогену обмежена. Проте його перевага в тому, що він споживає значно менше кисню в порівнянні з ВЖК і є швидкодоступним для використання як паливо для м'язів [79].

3. Третій субстрат - ТГ. Їх окислення є менш ефективним в порівнянні з глікогеном, хоча і має більший енергетичний потенціал.

Відомо, що ВЖК є переважаючими субстратами, використовуваними в міокарді дорослих для продукування АТФ в мітохондріях. Таким чином, від 60 до 70 % енергії, необхідної для підтримки роботи серця, поступає від  $\beta$ -окислення ВЖК. Рівні циркулюючих ВЖК значною мірою визначають ступінь їх поглинання міокардом [343]. Як тільки ВЖК абсорбуються, регуляція їх метаболізму починає здійснюватися переважно на рівні транскрипції сімейством ліганд-активованих чинників транскрипції PPAR - $\alpha$ .

Залежно від доступності енергетичних субстратів і/або потреби в енергії (годування, голодування; інтенсивні фізичні вправи), серцева метаболічна мережа дуже гнучка у використанні інших субстратів [213]. З цією метою кардіоміоцити здатні використовувати глюкозу і лактат, в меншій мірі амінокислоти та кетоніві тіла. Проте глюкоза, отримана з глікогену, може давати  $\leq 40\%$  опосередкованої глюкозою продукції АТФ, що було виявлено при дослідженні вуглеводного обміну міокарду щурів [213, 458].

Поглинання глюкози опосередковане через транспортери глюкози. GLUT1 і GLUT4 є основними переносниками глюкози в серці. GLUT4 є основним механізмом, який регулює постачання глюкози в серце, що б'ється. GLUT1 грає меншу роль, оскільки він переважно локалізований на плазматичних мембранах і відповідає за базальне поглинання глюкози в серці. GLUT4 в основному є

присутнім у внутрішньоклітинних везикулах на стадії спокою і переміщується на плазматичну мембрану при стимуляції інсуліном. Після поглинання вільна глюкоза швидко фосфорилується до глюкозо-6-фосфату, який згодом бере участь в багатьох метаболічних процесах.

Гліколіз є основним шляхом в метаболізмі глюкози і дає піруват для подальшого окислення. Окрім гліколізу, глюкозо-6-фосфат також може бути спрямований на синтез глікогену або пентозофосфатний шлях, який є важливим джерелом нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФ), який грає критичну роль в регуляції клітинного окислювального стресу та потрібний для синтезу ліпідів.

У відповідь на підвищену потребу в енергії кардіоміоцити спочатку покладаються на окислення вуглеводів. Наприклад, при стресі, такому як фізичне навантаження, ішемія і патологічна гіпертрофія, перевага субстрату для глюкози може бути змінена [370]. В умовах стресу швидке збільшення експресії GLUT4 є ранньою адаптивною відповіддю, яка припускає, що фізіологічна роль цієї адаптації полягає у збільшенні запасів м'язового глікогену. Коли вміст глікогену високий, міокард переважно використовує глікоген як джерело, але коли запаси глікогену низькі, серцевий м'яз переходить на окислення ВЖК. Цю індукцію можна запобігти за допомогою високовуглеводної дієти.

При резистентності до інсуліну серце знаходиться в середовищі, багатому на ВЖК і глюкозу. Надлишок інсуліну сприяє збільшенню поглинання ВЖК міокардом внаслідок підвищеної регуляції CD36, який є потужним переносником ВЖК; це збільшує внутрішньоклітинні рівні ВЖК і експресію PPAR- $\alpha$ . Останнє збільшує експресію генів на трьох стадіях окислення ЖК шляхом збільшення синтезу переносників ВЖК в клітині, білків, які імпортують ВЖК в мітохондрії, і ферментів в окисленні ЖК [151]. З іншого боку, через інгібування утилізації глюкози гліколітичний проміжний продукт накопичується в кардіоміоцитах, що викликає глюкозотоксичність.

Крім того, при прогресі діабету або в умовах міокардіального стресу може статися порушення метаболічної адаптації та втрата значної частини метаболічної гнучкості [213]. Міокард знижує здатність використовувати ВЖК, збільшуючи доставку ВЖК і призводячи до накопичення внутрішньоміокардіальних ліпідів (кераміди, DAGs, довголанцюгові ацил-коферменти А і ацилкарнітини) [151]. Таке накопичення ліпідів може сприяти апоптозу, порушенню мітохондріальної функції, гіпертрофії міокарду лівого шлуночку (ГМЛЖ) і скорочувальній дисфункції [437]. Цераміди діють як

ключові компоненти ліпотоксичних сигнальних шляхів, що зв'язують індуковане ліпідами запалення з інгібуванням передачі сигналів інсуліну [453]. З іншого боку, високий вміст ліпідів може викликати скорочувальну дисфункцію незалежно від резистентності до інсуліну. Отже, енергодефіцит, що виникає в результаті для міокарду, погіршує скорочення міоцитів і діастолічну функцію [477]. Ці зміни спричиняють функціональні порушення, які призводять до КМП і ХСН [151, 257, 477].

При неконтрольованому діабеті організм знаходиться в режимі голодування, а печінка перемикається з утилізації вуглеводів або ліпідів на вироблення кетонів у відповідь на низький рівень інсуліну та високий рівень антирегуляторних гормонів [95].

Кетонові тіла, що утворюються в печінці, потрапляють у кровотік і використовуються іншими органами, такими як мозок, нирки, скелетні м'язи і серце. Порушення в метаболізмі та біоенергетиці міокарду сприяють розвитку ССЗ, оскільки серце дорослої людини вимагає великої кількості енергії для скорочувальної функції [87].

При ССЗ здатність міокарду утилізувати ВЖК в якості основного палива зменшується. У цій ситуації кардіоміоцити використовують альтернативні шляхи, такі як кетонові тіла, в якості палива для виробництва окислювального АТФ [213]. Проте, все ще існує протиріччя відносно того, чи є ця зміна джерела енергії адаптивною або неадаптивною. У цьому сенсі нещодавно було показано, що циклічні кетонові тіла зберігають "молодий серцевий фенотип" у старих мишей. З іншого боку, повідомлялося, що ізокалорійна кетогенна дієта (з дуже низьким вмістом вуглеводів і високим вмістом жирів і/або білків) збільшує тривалість життя. Ефект кетогенної дієти може бути опосередкований шляхом пригнічення пов'язаної з довголіттям передачі сигналів інсуліну і шляху mTOR, а також активації PPAR $\alpha$ , головного регулятора, який включає гени, що беруть участь в кетогенезі [457].

Є повідомлення про те, що кетогенна дієта може бути пов'язана зі зниженням активності чинників ризику ССЗ, таких як ожиріння, діабет, АГ і дисліпідемія, але ці ефекти зазвичай обмежені за часом [231]. Проте в інших дослідженнях вказувалося, що зниження агресії чинників ризику ССЗ пов'язане зі зниженням маси тіла, але не пов'язане з типом використовуваної дієти [246].

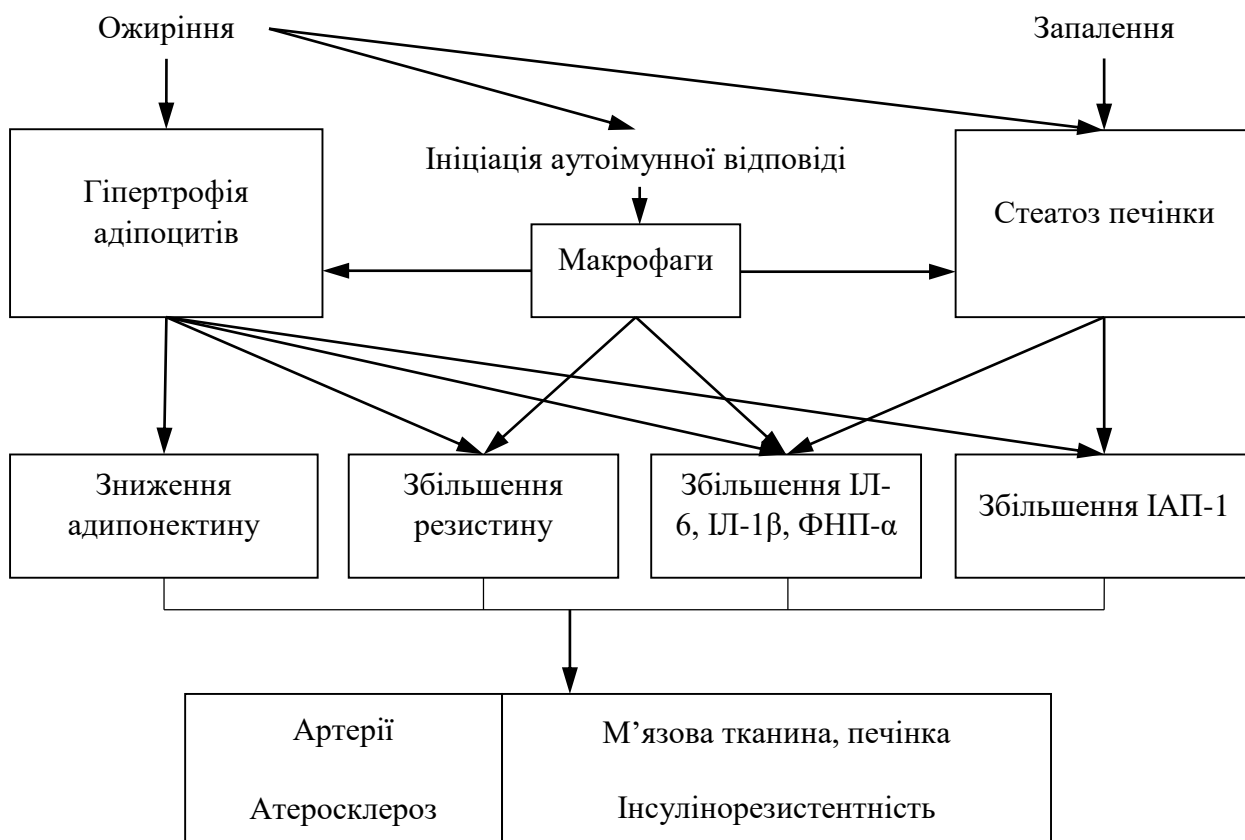
### ***Інші чинники, що впливають на патогенез діабетичної КМП***

Іншими чинниками, що сприяють розвитку діабетичної КМП, є метаболічні порушення, пов'язані з дисфункцією мітохондрій, стрес ЕР і

порушення обміну  $\text{Ca}^{2+}$ . Надмірна експресія АФК призводить до ушкодження білків, дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), мембран кардіоміоцитів, а також ЕР. Окислювальний стрес і стрес ендоплазматичного ретикулума можуть викликати підвищення внутрішньоклітинних рівнів  $\text{Ca}^{2+}$ . Надмірне поглинання  $\text{Ca}^{2+}$  мітохондріями призводить до перевантаження  $\text{Ca}^{2+}$  і підвищення проникності мітохондрій, що згодом тягне дисфункцію мітохондрій і апоптоз клітин. Це також сприяє прогресу діабетичної КМП [95].

***Інсулінорезистентність - пусковий гачок атеросклерозу***

У більшості пацієнтів ЦД-2 первинною патогенетичною ланкою атеросклерозу є розвиток ІР, який може бути обумовлений зовнішніми і внутрішніми чинниками [52, 356] (мал. 4).



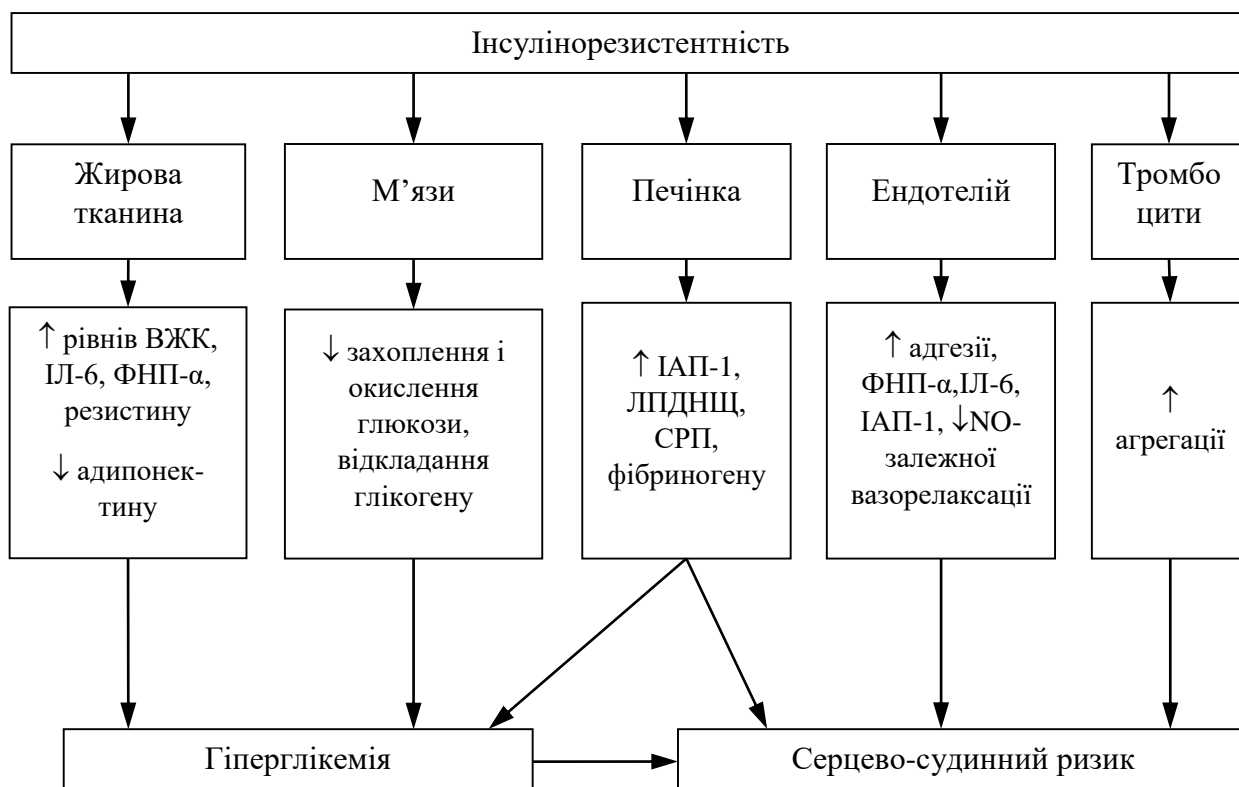
Мал. 4. Механізм розвитку ІР й атеросклерозу.

Гіперглікемію на початковій стадії ІР не виявляють, проте відзначається ПТГ [336]. Цільові рівні глікемії підтримуються за рахунок компенсаторного збільшення секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози на тлі ІР. Такі патофізіологічні зміни супроводжуються постпрандиальною гіперглікемією та нормальним рівнем глюкози натщесерце.

Надалі посилення ІР супроводжується збільшенням секреції інсуліну, яке, у свою чергу, викликає зниження кількості рецепторів до інсуліну [246]. Виникають взаємостимулюючі порушення, які сприяють посиленню ІР. Крім того, тривала висока функціональна активність  $\beta$ -клітин призводить до виснаження синтетичних резервів і зменшення секреції інсуліну [585].

Аналіз літературних даних показує, що ризик ССЗ зростає не лише у пацієнтів з ЦД-2, але вже і при ІР (табл. 2) [451, 585].

Таблиця 2. Клінічні наслідки ІР



Прогрес атеросклерозу при ІР можна пояснити наступними механізмами:

1. Гіперглікемія викликає ефект глюкозотоксичності й окислювальний стрес, який призводить до підвищеної продукції вільних радикалів [336]. Збільшення вмісту й активності вільних радикалів в крові викликає ушкодження судинної стінки, мембрани еритроцитів, лейкоцитів, лізосом. Крім того, кінцеві продукти перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) сприяють тромбоутворенню шляхом інгібування простагліцину та підвищують синтез тромбоксану.

2. Окислювальний стрес змінює структуру фосфоліпідів на поверхні мембран клітини, що призводить до зміни імунологічних властивостей клітинної стінки та вироблення аутоантитіл.

3. Знижується активність антиоксидантної системи ( $\alpha$ -ліпоєва кислота; вітаміни К, Е, С; глутатіон, глутатіонпероксидаза; каротин, каталаза, коензим Q10, супероксиддисмутаза).

4. ІР супроводжується зниженням продукції NO в судинній стінці. Зниження продукції NO і дисфункції ендотелію створюють умови для розвитку атеросклерозу. NO зменшує проліферацію гладком'язових клітин, адгезію тромбоцитів і моноцитів, модулює продукцію вазоактивних речовин [Beverly J.K. 2019]. Тому NO вважається одним з антиатерогенних чинників.

5. Збільшення синтезу інгібітору активатора плазміногена, чинника фон Виллебрандта, чинника X, фібриногену. При ІР ці чинники активують процеси тромбоутворення.

6. Гіперінсулінемія посилює чутливість клітин до дії факторів росту та сприяє проліферації клітин [336].

7. ЛПНЩ можуть поглинатися шляхом ендоцитозу гладком'язовими клітинами та перетворюватися на "пінисті клітини". Цей механізм сприяє розвитку атеросклеротичних бляшок, а також збільшенню кількості нестабільних бляшок. Пояснюється цей факт порушенням процесу синтезу та руйнування в покривці атеросклеротичної бляшки внаслідок запалення і ЕД [52]. Крім того, ушкодженню покривки атеросклеротичної бляшки сприяє підвищена продукція металопротеїназ.

8. ІР створює умови для підвищеної продукції ВЖК в жировій тканині. ВЖК є субстратом для синтезу ТГ і подальшому утворенню ХС ЛПДНЩ [365].

Таким чином, незалежно від механізму ІР, ризик розвитку ССЗ збільшується через опосередковані механізми [190]. Прогрес атеросклерозу при ЦД починається на 10-15 років раніше, ніж у осіб без СД, при цьому частіше вражається дистальне русло коронарних артерій. Причини такого прогресу до теперішнього часу обговорюються. Згідно однієї з теорій патогенез діабетичного атеросклерозу аналогічний формуванню атеросклерозу у пацієнтів без діабету, але зі швидшим прогресом. Це підтверджується більш високою активністю прозапальних цитокінів, більшою експресією адгезивних молекул, підвищеною активністю прокоагулянтів, посиленням імунозапальної реакції [585]. При ЦД виникає запальна реакція, яка супроводжується утворенням імунних комплексів і вивільненням великої кількості цитокінів і реактивних форм кисню, посиленням експресії матриксних металопротеїназ. Виражена імунологічна реакція не лише запускає процес атеросклерозу, але і сприяє розриву бляшки.

Крім того, виділяють ряд механізмів швидкого прогресування ІХС, які специфічні для ЦД [336]:

- метаболічні (гіперглікемія, наявність ВЖК, ІР, діабетична дисліпідемія);
- оксидативний стрес і глікозилювання (за рахунок підвищеної продукції вільних радикалів і зменшення антиоксидантного захисту, утворення надмірних кількостей кінцевих продуктів глікування (AGE));
- ЕД (порушення синтезу та біодоступності NO, пов'язане з гіперглікемією, ІР, оксидативним стресом);
- запалення (підвищена експресія цитокінів, утворення надмірних кількостей розчинних ліпопротеїновмістних імунних комплексів (важливий чинник особливо при діабеті));
- тромботичні (підвищення вмісту фібриногену, гіперекспресія інгібітору активатора плазміногена- 1, активація тромбоцитів).

В цілому можна зробити висновок, що розвиток і прогресування атеросклерозу при ЦД потенціюється специфічними патогенетичними механізмами. Нині численними дослідженнями доведено, що ЦД одночасно запускає різні ланки патофізіологічних механізмів, які викликають дисфункцію ССС [451, 585].

## *2. ГІПЕРГЛІКЕМІЯ: РОЛЬ У ФОРМУВАННІ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ*

Підвищений ризик ССЗ у пацієнтів з діабетом відомий давно [121]. У хворих на ЦД-2 підвищується судинний ризик, що знижує очікувану тривалість їх життя приблизно на 5-15 років. Крім того, було показано, що захворюваність на ССЗ в 2-8 разів вище у пацієнтів з ЦД-2, ніж у людей без діабету [287]. Численні дані показують, що гіперглікемія може бути значною мірою відповідальною за виникнення і прогресування ССЗ у хворих ЦД. Повідомляється, що рівень глюкози в крові є незалежним предиктором атеросклерозу, а рівень глюкози в крові вище 90 мг/дл може призвести до атеросклерозу сонної артерії [97]. Довгострокові спостереження пацієнтів з діабетом 1-го і 2-го типів дозволяють припустити, що гіперглікемія є чинником ризику для ускладнень діабету та ССЗ. Крім того, Salvin et al. [401] показав, що збільшення на 1 одиницю глікозилюваного гемоглобіну (HbA1C) може збільшити ризик ССЗ на 18 %. Навіть за відсутності явного діабету порушення гомеостазу глюкози може

вплинути на вегетативну функцію серця, що призводить до високого ризику серцевих захворювань [295].

Як відомо, енергетичне забезпечення організму тісно пов'язане з вуглеводним обміном. При ЦД-2 в умовах гіперглікемії та ГІ різко порушуються процеси утилізації глюкози як енергетичного субстрату. Так, ІР призводить до інактивації гексо- і глюкокінази в органах і тканинах, а зниження периферичної утилізації глюкози активує гліюконеогенез в печінці, посилюючи гіперглікемію. При цьому у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД-2 переважають анаеробні шляхи енергетичного метаболізму, при яких лактат активно бере участь в здійсненні гліюконеогенезу. В анаеробних умовах менш ефективно, ніж в аеробних, відбувається утворення АТФ, чим і пояснюється зниження фізичної працездатності у таких пацієнтів [232, 553].

Патогенез міокардіальних порушень при ЦД включає декілька основних механізмів: ушкодження кардіоміоцитів, мікроциркуляторні і нейровегетативні порушення. Перший механізм пов'язаний з порушенням метаболізму кардіоміоцитів, зниженням ефективності енергетичних, пластичних процесів і зміною іонного метаболізму, внаслідок чого знижуються компенсаторні можливості ССС, порушується скорочувальна функція міокарду. Другий механізм ґрунтується на мікроциркуляторних порушеннях в дрібних артеріях міокарду і є локальним проявом генералізованої мікроангіопатії. Третій механізм включає ураження вегетативної нервової системи в результаті формування нейровегетодистрофії.

Ураження ССС при ЦД-2 являє собою кардіотоксичну тріаду: поєднання діабетичної КМП, ішемії міокарду й АГ на тлі порушеної адаптації кардіоміоцитів у поєднанні з атеросклерозом коронарних артерій, мікроангіопатією, порушенням експресії генів і ДАНС.

Патогенетичну роль гліюкометаболических процесів в розвитку і прогресуванні порушень діастолічної функції пов'язують з формуванням гіпертрофії міокарду під впливом ІР і активацією процесів фіброзу на тлі гіперглікемії [347, 560].

Саме гіперглікемія, при якій концентрація глюкози в крові людини натщесерце перевищує значення 6,1 ммоль/л, за допомогою декількох механізмів індукує окислювальний стрес, який незабаром набуває системного характеру [180]. Це первинна патогенетична ланка в процесі розвитку системної резистентності до інсуліну, що формується спочатку в жировій тканині, а потім

в скелетних м'язах і печінці [62]. Вираженість системного окислювального стресу позитивно корелює зі значенням індексу маси тіла (ІМТ) [217, 335, 582].

Важливу роль серед метаболічних розладів при ЦД відводять порушенню енергетичного обміну кардіоміоцитів [594]. В умовах ІР відбувається зрушення динамічної рівноваги з переважанням ВЖК над глюкозною системою в енергозабезпеченні кардіоміоциту. Це запускає каскад відокремлення окислювального фосфорилування в міокарді, зниження процесів гліколізу. В умовах кисневитратного механізму енергообміну, що склався, відбувається формування компенсаторної гіпертрофії міокарду, а безперервна гіперфункція призводить до послідовної мобілізації енергетичних і структурних резервів міокардіальних клітин з подальшим раннім зношуванням міокарду та порушенням його функцій [556, 557, 570].

Негативна дія ВЖК поширюється і на регуляцію кальцієвого обміну кардіоміоциту. Надмірне постачання ВЖК в мітохондрії призводить до накопичення продуктів  $\beta$ - окислення (ацил-коензиму А, ацилкарнітину, вільних радикалів, арахідоната і простагландину Е2). Це сприяє пригніченню кальцієвого насосу саркоплазматичного ретикулуму, збільшує утворення циклічного аденозинмонофосфату, викликає перевантаження кардіоміоцитів кальцієм, підвищує ригідність міокарду і знижує його розтяжність [254, 317].

У розвитку ДДЛШ при ЦД має значення і погіршення кровопостачання міокарду через розвиток генералізованої мікроангіопатії. За даними позитронно-емісійної томографії, діабетична мікроангіопатія за наявності інтактних коронарних судин зменшує резерв коронарного кровотоку на 37% порівняно з коронарним кровотоком у здорових осіб того ж віку. Ступінь зниження коронарного резерву достовірно пов'язана з рівнем HbA1c в крові і не залежить від ліпідного профілю крові [586].

На відміну від фіброзу міокарду, що характерний для гіперглікемії, ГМЛШ більше пов'язана зі синдромом ІР [346]. Поширеність ДДЛШ знаходиться в прямій залежності від ступеню фіброзу міокарду, а за даними Strong Heart Study міра вираженості та частота ДДЛШ прямо пропорційні рівню HbA1c [117]. Такий тісний зв'язок може пояснюватися накопиченням AGE в міокарді [43]. У дослідженнях на тваринах наявність ЦД призводить до посилення експресії генів AGE, збільшення зшивань колагену та фіброзу міокарду. При розриві міжмолекулярних зшивань колагену спостерігалось зменшення фіброзу міокарду і поліпшення діастолічної функції [77]. Внутрішньоклітинне збільшення кінцевих продуктів глікування в кардіоміоцитах викликає

порушення гомеостазу кальцію, що веде до дисфункції міокарду, яка може бути зменшена внаслідок інгібування глікування аміногуанідином [529]. У дослідженні на тваринах показано, що підвищення активності  $\beta$ -типа РКС, викликане гіперглікемією, приводить до некрозу міоцитів і фіброзу, яким можна запобігти його інгібуванням [477]. Ліпотоксичність і підвищення рівня ВЖК у поєднанні з гіперглікемією і/або ІР також служать чинниками ризику ураження серця, оскільки ВЖК і продукти їх окислення чинять пряму токсичну дію на міокард, що може викликати розвиток діабетичної КМП [514, 563].

Гіперглікемія викликає продукцію ядерного чинника карра - В (NF -  $\kappa$ B), який підвищує експресію запальних генів в ендотеліальних клітинах, що сприяє залученню, адгезії та трансміграції моноцитів у субендотеліальний простір за допомогою хемотаксису (хемотаксичного градієнту). Окрім того, продукція NO пригнічується в умовах хронічної гіперглікемії за допомогою механізмів, опосередкованих AGE-продуктами. Результатом стає значна ЕД, порушена вазодилатація, ушкодження судинної стінки; усе це пов'язане зі смертельною тріадою гіперглікемії, оксидативного стресу й активізацією AGE [52].

Погано контрольований діабет - це наявність моноцитів в активованому запальному стані; моноцити при цьому диференціюються в макрофаги в ендотеліальному просторі, акумулюючись в артеріальній стінці. Ці макрофаги починають значно проліферувати у присутності окислених ЛПНЩ. На додаток, експозиція до високих концентрацій глюкози порушує зворотний транспорт ХС, пригнічуючи захоплення ефірів ХС ЛПВЩ і ушкоджуючи ділянки apoA-1 в молекулах ХС ЛПВЩ. Судинні гладком'язові клітини проліферують *in vitro* у присутності високих концентрацій глюкози. Молекули позаклітинного матриксу серця (ПКМ) і протеоглікани, які продукуються гладком'язовими клітинами, зв'язують атерогенні ліпопротеїни, підвищуючи їх накопичення й утримання в ендотеліальному просторі. Підвищене неензиматичне глікування колагену, синтезованого проліферуючими судинними гладком'язовими клітинами, підвищує накопичення й утримання ХС ЛПНЩ в судинній стінці, провокуючи зростання нестабільних атеросклеротичних бляшок. Ці дані можуть дати якийсь розуміння механізму прискореного атерогенезу, що виникає у пацієнтів з діабетом, попри те, що показники ліпідного спектру підвищені не дуже істотно.

Не варто випускати з уваги роль запальних механізмів в патогенезі артеріосклеротичного процесу у пацієнтів з діабетом - ці механізми як провокують діабет, так і викликають серцево-судинні катастрофи. В умовах

гіперглікемії та дисліпідемії ендотелій відповідає підвищенням продукції прозапальних цитокінів, прокоагуляційних чинників і молекул адгезії.

Тканинні макрофаги посилюють запальний процес, перетворюючись на пінисті клітини, що секретують чинники зростання та активують матриксні металопротеїнази, при цьому також пригнічується PPAR, посилюючи IP. Центральну роль в регуляції і поширенні запалення грає NF- $\kappa$ B, який керує проліферацією гладком'язових клітин, експресією цитокінів і хемокинов, апоптозом, зростанням і проліферацією макрофагів, окисленням ЛПНЩ. Багато негативних чинників, що беруть участь в розвитку ЦД-2 (ВЖК, AGE та їх сигнальні шляхи, гіперглікемія) грають ключову роль у сигнальній відповіді NF- $\kappa$ B, залучаючи ФНП- $\alpha$  до цього процесу. У клітині, що втратила здатність витримувати підвищений внутрішньоклітинний рівень глюкози, відбувається активація протеїнкаїназ, що викликають внутрішньоклітинне ушкодження, запалення й окислювальний стрес із підвищеним захопленням ВЖК [100].

Багато років глікемічний контроль був детермінантою мікро- і макросудинних ускладнень при діабеті.

Такі дослідження як UKPDS і DCCT щодо ЦД-1 показали зниження мікро- і макросудинних ускладнень при суворому глікемічному контролі. За цими дослідженнями та за багатьма іншими отримані чіткі результати - ефективне лікування діабету, з досягненням глікемічного контролю, знижує ризик ускладнень [4].

Найбільша проблема в лікуванні ЦД-2 полягає в тому, що багато пацієнтів мають ускладнення вже до моменту постановки діагнозу (так, у 18% виявляється ретинопатія, у 17% серцево-судинні ускладнення, макроангіопатія нижніх кінцівок в 12% випадків, полінейропатія нижніх кінцівок в 8% випадків, мікроальбумінурія в 4% випадків) [522].

Ситуація ускладнюється тим, що ЦД-2 є захворюванням, що невпинно прогресує і яке вимагає підвищення рівня медичного втручання згідно зростанню тяжкості захворювання та його ускладнень.

Саме втрата  $\beta$ -клітин і першої фази секреції інсуліну призводить до підвищення постпрандіальної гіперглікемії, а наростання постпрандіальної глюкози підвищує ризик судинних ускладнень. Таким чином, ефективний контроль ЦД-2 - це не лише досягнення цільового рівня постпрандіальної глюкози, але і нормалізація глікемії натщесерце, яка серед іншого відображає рівень вираженості печінкового глюконеогенезу. У дослідженні DCCT корекція HbA<sub>1c</sub> з 9 до 7 % знижувала ризик ретинопатії на 63 %, нефропатії на 54 %,

нейропатії на 60 %. Також спостерігалось зниження серцево-судинного ризику, але воно не було статистично значущим [335]. У дослідженнях Kumamoto і UKPDS оцінювали пацієнтів із ЦД-2. У дослідженні Kumamoto зменшення HbA1c з 9 до 7 % знижувало ризик ретинопатії на 69 %, нефропатії на 70%. У дослідженні UKPDS покращення рівня HbA1c з 8 до 7 % знижувало ризик ретинопатії на 17-21 %, нефропатії на 24-33 %. Ризик серцево-судинних ускладнень знижувався на 16%, але це не було статистично значущим [100, 412].

Для клініциста важливо розуміти, що в той час, як глюкоза крові натщесерце є показником контролю і часто використовується для скринінгу з метою виявлення осіб з діабетом, постпрандіальна глюкоза є первинним драйвером підвищення HbA1c й ініціатором розвитку макросудинних ускладнень. Постпрандіальна глюкоза починає підвищуватися у відповідь на прогресуючу дисфункцію та загибель  $\beta$ -клітин і втрату першої фази секреції інсуліну, що йде за цим. У здорових осіб велика кількість інсуліну виділяється практично миттєво у відповідь на вживання поживних речовин, тоді як у пацієнтів з ЦД-2 відсутня достатня негайна інсулінова відповідь, через що відбувається надмірне постпрандіальне підвищення глюкози крові, та/або її рівень не повертається в норму у встановлений час - так настає клінічна маніфестація ЦД-2 [450]. Дослідження DECODE вивчало взаємозв'язок між ПТГ, серцево-судинною смертністю та загальною смертністю. У цьому дослідженні брала участь когорта з 25000 пацієнтів, у 95 % з яких раніше не був діагностований ЦД-2. За цими пацієнтами йшло спостереження впродовж 10 років. Усі пацієнти здавали оральний глюкозотолерантний тест (ГТТ), кров на глюкозу натщесерце і через 2 години після прийому глюкози. Найнижчий рівень смертності спостерігався серед пацієнтів з рівнями глюкози натщесерце і через 2 години після прийому глюкози нижче за 110 і 140 мг/дл відповідно. При підвищенні постпрандіальної глюкози крові до рівня 150-200 мг/дл, спостерігалось прогресуюче наростання захворюваності та смертності [160, 451]. У дослідженні UKDPS будь-які поліпшення глікемічного контролю були асоційовані зі значним зниженням ризику прогресу мікросудинних ускладнень. Зниження рівня HbA1c на 1 % зменшувало ризик мікросудинних ускладнень на 29 % [227]. У дослідженнях DCCT і Kumamoto зниження на 2 % рівня HbA1c було пов'язане з 60 % пониженням ризику мікросудинних ускладнень. Також в дослідженні UKDPS було продемонстровано, що зменшення HbA1c на 1 % було пов'язане зі 43 % зниженням ризику ампутації або смерті від периферичної судинної хвороби, 30 % зменшенням ризику мікросудинних кінцевих точок, 21

% пониженням ризику будь-яких кінцевих точок, пов'язаних з діабетом, 19 % зниженням ризику необхідності оперативного лікування катаракти, 16 % зменшенням ризику СН, 14 % пониженням ризику ІМ, 12 % зниженням ризику ГПМК [310]. Цілі лікування мають бути індивідуальними для кожного пацієнта.

Підвищений постпрандіальний рівень глюкози є найбільш раннім порушенням вуглеводного обміну, що виявляється, тоді як HbA1c залежить від рівня глюкози натщесерце та постпрандіальної глюкози. Для багатьох пацієнтів досягнення цільового рівня постпрандіальної глюкози має велике значення для нормалізації HbA1c, особливо за ситуації, коли HbA1c нижче за 8,5 % [417].

Temelkova-Kurktschiev зі співавт. показали, що пероральний ГТТ сильніше асоційований з атеросклеротичною хворобою, ніж рівень глюкози крові натщесерце або HbA1c, і є предиктором товщини інтима-медіа. Це дослідження включало 582 пацієнтів у віці 40-70 років з наявним ризиком ЦД-2, і лише результати ГТТ корелювали з товщиною комплексу інтима-медіа, але не рівень глюкози в крові натщесерце і не HbA1c [446, 447].

The Honolulu Heart Study, велике епідеміологічне дослідження не-діабетиків продемонструвало, що якщо глюкоза крові вище за норму через 1 годину після навантаження глюкозою, ризик серцево-судинних подій теж підвищений. У дослідженні 6394 пацієнтів були оцінені результати глюкози крові через 1 годину після вуглеводного навантаження - перорального прийому 50 грамів глюкози. Пацієнти були розділені на 5 груп за рівнем глюкози крові через 1 годину після навантаження 50 грамами глюкози: 40–114 мг/дл, 115–135 мг/дл, 134–156 мг/дл, 157–189 мг/дл, та 190–532 мг/дл. Фатальні серцево-судинні події спостерігалися майже в три рази частіше, а нефатальні інфаркти - в два рази частіше в групі з найбільш високими показниками глюкози крові порівняно з групою, де спостерігалися найнижчі показники. Інші дослідження демонстрували наявність зв'язку між епізодами постпрандіальної гіперглікемії та ризиком серцево-судинних ускладнень і серцево-судинної смертності. Дослідження The Pacific and Indian Ocean Trial було опубліковане в журналі Diabetes Care і показало, що постпрандіальна гіперглікемія через 2 години після харчового навантаження підвищує ризик смертності в 2 рази [319]. Дослідження The Funagata Diabetes Study показало, що ПТГ після їжі без порушення глікемії натщесерце має більш сприятливий прогноз в плані розвитку серцево-судинних ускладнень, ніж ПТГ натщесерце [455].

Таким чином, контроль постпрандіальної глюкози має більший вплив на рівень HbA1C, ніж рівень глюкози натщесерце.

Хоча постпрандіальна глюкоза зазвичай вимірюється через 2 години після харчового навантаження, декілька досліджень також показали прогностичну важливість підвищення глюкози крові через 1 годину після харчового навантаження. Було чітко встановлено, що хронічна гіперглікемія тісно пов'язана з подальшим розвитком мікросудинних ускладнень і погіршує існуючу макросудинну хворобу. Важливо для розуміння, що епізоди постпрандіальної гіперглікемії мають гострі ефекти на клітинному рівні, викликаючи транзиторні підвищення проникності судин сітківки та гломерул нирок, що сприяє розвитку діабетичних ускладнень. Постпрандіальна гіперглікемія корелює з порушеннями судинної вазодилатації, відбиваючи процес розвитку ЕД.

Дослідження The Rancho/Bernardo study виявило, що 70 % жінок і 48 % чоловіків без попереднього діагнозу ЦД в анамнезі і без анамнезу підвищення глюкози крові натщесерце мали постпрандіальну гіперглікемію. У жінок епізоди постпрандіальної гіперглікемії підвищують смертність від ССЗ у 2-3 рази. Таких результатів не спостерігалось в чоловічій когорті обстежуваних [38].

Дослідження The Paris Perspective study, що включало когорту з 7000 чоловіків, виявило значне підвищення щорічної смертності від ССЗ як у пацієнтів з раніше підтвердженим діагнозом діабету, так і у пацієнтів з виявленими асимптомними епізодами постпрандіальної гіперглікемії (глюкоза крові  $\geq 200$  мг/дл через 2 години після харчового навантаження) - після чого їм був вперше встановлений діагноз ЦД. Схожі результати були продемонстровані в the Honolulu Heart study, яке вивчало 8000 не-діабетиків, японських чоловіків, впродовж 12 років. У цьому дослідженні спостерігалось двократне підвищення ризику фатальних подій, пов'язаних з ІХС у чоловіків, у разі постпрандіальної гіперглікемії через 1 годину після харчового навантаження глюкозою (постпрандіальна глюкоза 157-189 мг/дл) [100].

Дослідження DECODE порівняло європейських і американських пацієнтів з діабетом в плані прогнозування ризику смерті. DECODE включало дуже велику популяцію досліджуваних - більше 18000 чоловіків і 7300 жінок, жінки від 30 років і старіше, в дослідженні брали участь пацієнти з 13 європейських країн. 1500 учасників дослідження мали встановлений діагноз діабету до участі в дослідженні, інші не були обстежені на наявність ПТГ. Пацієнти спостерігалися в середньому 7 років, з максимальним терміном спостереження 10 років. При будь-якому рівні підвищення глюкози крові натщесерце, навіть наймінімальнішому, ризик смерті істотно підвищувався у пацієнтів з постпрандіальною гіперглікемією більше 200 мг/дл [160, 167]. Це свідчить на

користь того, що постпрандіальна гіперглікемія незалежно пов'язана зі смертністю та фактично краще передбачає ризик смертності, ніж глікемія натщесерце. Таким чином, стає очевидним, що постпрандіальна гіперглікемія є дуже важливим і часто недооціненим чинником ризику серйозних макросудинних ускладнень. Отримані дані дозволяють припустити, що незалежно від вираженості клінічних симптомів ІХС, поганий глікемічний контроль пов'язаний із підвищеним ризиком ХСН.

Діабет - добре відомий незалежний чинник ризику ХСН, для нього характерна субклінічна діабетична КМП. Дослідження The Permanente study, проте, показало ступінчастий взаємозв'язок між глікемічним контролем і ризиком ускладнень, пов'язаних з ХСН у діабетиків. Взаємозв'язок виявився значно сильнішим для чоловіків, ніж для жінок, і зберігався після обліку таких чинників, як перенесений ІМ, фактори, асоційовані з діабетом, терапія інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (і-АПФ) і  $\beta$ -блокаторами. Ці дані також дозволяють припустити, що жорсткий контроль діабету дозволяє знизити ризик ХСН і що ця залежність є лінійною.

Поганий глікемічний контроль може призводити до ХСН за допомогою трьох можливих механізмів:

1. Призводить до розвитку субклінічної діабетичної КМП і систолічної дисфункції.
2. Сприяє атеросклеротичній судинній хворобі з наявністю оклюзуючого ураження коронарних артерій.
3. Призводить до розвитку фіброзу міокарда, порушення розслаблення шлуночків і ДДЛШ.

До того ж гіперглікемія асоційована з переважанням малих щільних частинок ХС ЛПНЩ, низьким рівнем ХС ЛПВЩ, ЕД, дезорганізованим фібринолізом, схильністю до атеросклеротичної судинної хвороби. Ураження дрібних судин, викликане діабетом, може відігравати критичну роль у розвитку діабетичної КМП.

Вивчення інтенсивного контролю ЦД-2 при стаціонарному лікуванні також проводилося в дослідженні Meldrum C.J. et al. Зниження рівня HbA1c з 8,7 до 7,5 % призвело до 16 % підвищення витрат на амбулаторні візити пацієнтів, до 42 % підвищення вартості амбулаторного лікування, але до 47 % зниження витрат на стаціонарне лікування. Що цікаво, оцінка цих даних також служить індикатором важливості глікемічного контролю незалежно від препарату або методу лікування, який використовувався для зменшення мікросудинних

ускладнень. Хоча початкова вартість при початку інтенсивної терапії інсуліном підвищилася, в цілому витрати істотно зменшилися у зв'язку зі зниженням випадків невідкладних госпіталізацій у відділення інтенсивної терапії, зниженням ризику хронічних ускладнень і пов'язаних з ними госпіталізацій, що підтверджує ефективність витрат на добрий контроль діабету у тих пацієнтів, у яких це можливо [100]. Невдача в спробі знизити частоту макросудинних захворювань недвозначно відображає мультифакторну природу макросудинних ускладнень, що виникають на тлі ІР, наголошуючи на необхідності боротися з їх розвитком, починаючи контролювати безліч показників якомога раніше.

Очевидно, що більш ретельний глікемічний контроль пов'язаний зі зниженням ризику ретинопатії у діабетиків, незалежно від препарату, який застосовується для контролю глікемії. Деякі дані дозволяють припустити, що ретинопатія може виникнути на самому початку інтенсивного лікування, при поліпшеному глікемічному контролі, частково за рахунок ефектів інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1). Дослідження *in vitro* підтверджують, що аналоги інсуліну підвищують активність ІФР-1, хоча огляд недавніх клінічних досліджень за участю 2207 пацієнтів із ЦД 1 типу і ЦД-2 не показав наявності таких ризиків [453]. Очевидно, що ранній початок інсулінотерапії може бути абсолютно безцінним в досягненні глікемічного контролю. Таким чином, важливо пам'ятати про те, що поліпшення макросудинних факторів ризику при ЦД-2 має включати не тільки хороший глікемічний контроль, а й контроль ліпідного спектру крові та АТ, а також лікування ІР і пригнічення агрегації тромбоцитів.

### 3. *ОЖИРІННЯ, ЖИРОВА ТКАНИНА І АДИПОКІНИ*

При ожирінні відбуваються метаболічні, дисгормональні, гемодинамічні зміни в організмі, які впливають на міокард, викликаючи його структурні і функціональні зміни.

#### ***Мітохондріальна дисфункція й оксидативний стрес***

Міокард має високу потребу в АТФ, особливо для виконання скорочувальної функції. Основною структурою клітини, що бере участь в біосинтезі АТФ, є мітохондрії, дисфункція яких призводить до зниження енергетичного запасу в міоцитах, розвитку скоротливої дисфункції міокарду різного ступеня тяжкості. Ожиріння асоціюється зі зміною морфології мітохондрій, збільшенням їх числа, що було описано в дослідженнях на гризунах. Незважаючи на збільшення числа мітохондрій, відбувається

порушення їх функції зі зниженням окислювальної здатності [100, 451]. В експерименті при введенні ЖК в міокард мишей відзначалося збільшення споживання кисню мітохондріями зі зниженням продукції молекул АТФ. У цьому дослідженні при збільшенні концентрації ЖК в міокарді відзначалося збільшення кількості білка зчеплення, який бере участь у процесі скорочення. У декількох дослідженнях у пацієнтів з ХСН без ІХС було виявлено зниження співвідношення АТФ/О<sub>2</sub>, що підтверджує результати, отримані в вищеописаних дослідженнях на тваринах [20]. Крім того, в ряді досліджень доведено збільшення маркерів окисного стресу в міокарді мишей з ожирінням.

### ***ІР і гіперглікемія***

Відомо, що при ожирінні знижується чутливість міоцитів до інсуліну [167]. Поява ІР в міокарді на ранніх етапах ожиріння пояснюється адаптацією серця до висококалорійної їжі з великим вмістом жирів. В одному з експериментів у мишей були повністю заблоковані рецептори до інсуліну в кардіоміоцитах, після чого в них зазначалася поява дисфункції мітохондрій, а серце ставало більш вразливе до таких факторів ризику розвитку ГМЛШ, як збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і хронічна адренергічна стимуляція, що підтверджувалося і в інших дослідженнях [609]. Розвиток ІР і ЦД-2 у більшості пацієнтів з ожирінням вносять істотний внесок в розвиток дисфункції ЛШ. У таких великих дослідженнях, як STRONG і Фремінгемське, ЦД і метаболічний синдром були факторами ризику розвитку ГМЛШ.

### ***Запалення***

Доведено, що існує взаємозв'язок між ожирінням і судинним запаленням, а також між прозапальними цитокінами, що продукуються вісцеральним жиром, і ХСН. Так, С-реактивний білок, як найбільш вивчений маркер запалення, є фактором ризику смертності у пацієнтів з ХСН. У пацієнтів з ожирінням і ХСН в крові визначаються підвищені концентрації ІЛ-6, ІЛ-1, ФНП-α [567, 570]. Прозапальні цитокіни у пацієнтів з ожирінням впливають як на міокард, так і на стінку судин периферичного русла, потенціюючи прогресування ХСН. Проведено дослідження, які доводять, що цитокіни, які продукуються вісцеральним жиром, приймають участь у стимуляції розвитку ГМЛШ, апоптозу міоцитів, фіброзуванні та ремоделюванні міокарду [436, 568, 570].

### ***Підвищення системного АТ і збільшення ОЦК***

При ожирінні відбуваються гемодинамічні зміни, що призводять до розвитку ремоделювання серця. АГ є найчастішою асоційованою патологією у пацієнтів з ожирінням. Більше 60% людей з підвищеною вагою страждають на

АГ. Було виявлено, що у пацієнтів з ожирінням навіть при реєстрації нормальних «офісних» цифр АТ при 24-годинному моніторингу визначається недостатнє зниження АТ в нічний час (non-dipping). При підвищенні системного АТ поступово формується концентрична ГМЛШ. Було показано, що існує кореляційна залежність між величинами АТ, ІМТ і ГМЛШ [109]. Крім того, у пацієнтів з ожирінням відзначається підвищення ОЦК і збільшення УО серця. Ці зміни є наслідком підвищення метаболічних потреб організму через збільшення загальної маси і поверхні тіла. При наростанні жирової маси відбувається зниження периферичного судинного опору з поступовим депонуванням крові, що приводить до збільшення ОЦК і УО. У хворих на ожиріння відбувається зміна функціонування нирок із затримкою води і солей натрію, що також є механізмом підвищення ОЦК. Хронічне перевантаження об'ємом і тиском призводить до формування ексцентричної ГМЛШ, збільшення камер серця, його ремоделювання та розвитку ХСН.

### ***Синдром нічного апное***

У пацієнтів з ожирінням синдром нічного апное є частою асоційованою патологією, а при морбідному ожирінні цей синдром зустрічається майже в 100% випадків. До механізмів, що сприяють формуванню ГМЛШ при синдромі нічного апное, відносять «нічну гіпертонію», посилення активності симпатичної нервової системи, хронічну гіпоксемію, підвищення внутрішньогрудного тиску під час епізодів апное. В одному з досліджень було виявлено, що у пацієнтів з ожирінням ступінь ГМЛШ була прямо пропорційно пов'язана з величиною ІМТ і частотою епізодів нічного апное. В іншому дослідженні при використанні апарату з позитивним тиском на дихальні шляхи в нічний час вдалося досягти зворотного розвитку ГМЛШ [493].

### ***Підвищення нейрогуморальної активності***

При ожирінні відбувається активація симпатичної нервової системи. При цьому виникають гемодинамічні зміни, такі як підвищення системного АТ і післянавантаження на ЛШ за рахунок посилення периферичного опору, що призводять до ремоделювання міокарду ЛШ. Крім того, незалежно від змін гемодинаміки катехоламіни надають пряму дію на міокард, що приводить до ГМЛШ. Накопичення жирової тканини призводить до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), причому самі вісцеральні адипоцити здатні секретувати ангіотензиноген [511].

### ***Адипокіни вісцерального жиру***

Жирова тканина є не тільки інертним органом депонування ліпідів, але і секреторним органом, що продукує десятки біологічно активних речовин (цитокінів, адипокінів і біологічно активних протеїнів). В даний час адипокіни (адипонектин, лептин, резистин і інші) розглядаються як такі, що призводять до ремоделювання серця [266, 512].

- *Механізми впливу адипонектину на міокард*

Проведено безліч досліджень, які довели роль гіпоадипонектинемії в розвитку та прогресуванні ХСН у пацієнтів із ожирінням. Проведення генетичних досліджень довело, що адипонектин грає важливу роль в збільшенні маси ЛШ у пацієнтів з ожирінням при наявності G/G генотипу в 276 позиції гена адипонектину. За результатами деяких досліджень, рівень адипонектину в сироватці був запропонований як один з біомаркерів розвитку ХСН у пацієнтів з ожирінням для раннього призначення профілактичних та терапевтичних заходів [20].

Вплив адипонектина на структуру міокарду відбувається також за рахунок участі серцевого м'яза в окисленні глюкози та ВЖК із впливом на виробництво енергетичних субстратів, необхідних для серцевих скорочень. У пацієнтів, які перенесли гострий ІМ на тлі КМП і ХСН, при патологоанатомічному дослідженні адипонектин виявлявся безпосередньо в кардіоміоцитах, що доводить його участь в метаболічних процесах при наявності пошкодження міокарду.

Крім того, адипонектин бере участь в ремоделюванні міокарду також і опосередковано - через вплив на ендотеліальну функцію, атерогенез, судинне запалення. Більш того, адипонектин проникає через гематоенцефалічний бар'єр і впливає на функцію ССС через центральну нервову систему [436].

- *Механізми впливу лептину на міокард*

Лептин справляє свою дію на організм, в тому числі на міокард, через групу рецепторів ob.R. У пацієнтів з ожирінням виникає як гіперлептинемія, так і лептинорезистентність [421]. Доведено, що лептин через стимулюючу дію на симпатичну нервову систему бере участь у розвитку ГМЛШ як у людини, так і в експерименті у гризунів. В іншому дослідженні підвищений рівень лептину плазми був пов'язаний з дилатацією порожнини ЛШ [267]. Цікаво, що гіперлептинемія асоціювалася з високим ризиком розвитку ХСН у пацієнтів з ожирінням, а у пацієнтів з нормальною вагою не було виявлено діагностичної значущої гіперлептинемії [306, 567, 570]. В даний час вже доведений прямий вплив лептину на метаболізм міокарду. У дослідженні на культурі

кардіоміоцитів було виявлено, що обробка лептином підвищує синтез білка на 32%, збільшує розмір кардіоміоциту на 42 %, викликаючи гіпертрофію клітин за допомогою активації системи протеїнкіназ [267].

### ***Ліпотоксичний вплив ожиріння на міокард***

Прогресування ожиріння веде до відкладення жиру не тільки в класичних жирових депо (абдомінальний жир), а й навколо різних органів, в тому числі і серця. Жирові відкладення впливають на функцію близько розташованого органу декількома шляхами. Надлишкова жирова тканина надає механічну дію і тиск на орган, а також секретує біологічно активні речовини. Крім того, ліпіди накопичуються не тільки в адипоцитах, але і в інших клітинах організму (міоцитах, ендотеліоцитах і ін.), справляючи ліпотоксичний вплив і викликаючи їх дисфункцію й апоптоз.

КМП при ожирінні була описана ще в 1818 р.. З того часу проведено безліч досліджень, які доводять вплив ожиріння безпосередньо на міокард. Одним з механізмів відкладення жирової тканини в серцевому м'язі є процес метаболізму, коли відбувається заміна зрілих клітин (мезенхімальних або епітеліальних) іншими видами клітин (адипоцитами) [100]. Крім того, ліпотоксичний вплив на міокард надають ВЖК, недоокислені форми яких можуть викликати апоптоз міоцитів.

Згодом накопичення жирової тканини між м'язовими волокнами і заміна частини міоцитів адипоцитами призводить до порушень серцевого ритму, провідності та порушення насосної функції серця. Було виявлено, що жирові скупчення в серці мають вигляд смужок, що беруть свій початок від епікардіального жиру, великі скупчення якого знаходяться в ділянці правого шлуночка (ПШ) й атріовентрикулярної борозни. Таким чином, в процес жирової інфільтрації міокарду в першу чергу залучається ПШ, потім синусовий та атріовентрикулярний вузли. Згодом весь серцевий м'яз накопичує жирові відкладення, які надають механічний тиск на міоцити, викликаючи їх атрофію. У дослідженнях з використанням лабораторних тварин було виявлено, що при ожирінні відбувається накопичення ТГ у серцевому м'язі. Накопичення ТГ і таких метаболітів ліпідів як цераміди викликає апоптоз кардіоміоцитів у щурів з ожирінням. В іншому дослідженні було виявлено, що у щурів на тлі дієти, багатій насиченими жирами, визначалося збільшення вогнищ апоптозу кардіоміоцитів з розвитком ліпотоксичної КМП [306].

Такі сучасні методики як ехокардіографія (ЕхоКГ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ) дозволяють диференціювати жирову тканину від серцевого

м'яза і проводити розрахунок безпосередньої маси міокарда. Було виявлено, що кількість епікардіального жиру корелює з кількістю вісцерального жиру і ступенем ГМЛШ. Також було виявлено, що епікардіальна жирова тканина є одним з важливих факторів ризику розвитку аритмій. За допомогою МРТ було виявлено, що епікардіальний жир проникає в стінку ПШ. При використанні спектрометрії виявлено, що кількість ТГ в міокарді у людей з ожирінням значно більше, ніж у пацієнтів з нормальною вагою [562].

### ***Розвиток фіброзу й апоптозу в міокарді***

Зміна складу та структури позаклітинного матриксу призводить до зміни розмірів камер серця, порушення їх функції і розвитку ХСН. Було виявлено, що підвищення рівня металопротеїназ у ПКМ є раннім пусковим механізмом ремоделювання серця у пацієнтів з ожирінням. Доведено, що при ожирінні безпосередній вплив на посилення продукції та активності металопротеїназ надають адипокіни, які продукує вісцеральна жирова тканина. Так, лептин стимулює продукцію й активацію металопротеїназ. У пацієнтів з ожирінням було виявлено збільшення кількості колагену в позаклітинному просторі.

При обстеженні мишей з ХСН було виявлено збільшення продуктів деградації колагену і посилення продукції та активності металопротеїназ. Формування осередків фіброзу в м'язі серця при ожирінні було також описано в дослідженні на щурах і мишах. У мишей з ожирінням ділянки фіброзу визначалися, в основному, периваскулярно навколо коронарних судин. Крім того, вогнища фіброзу виявлялися також в міокарді на місці кардіоміоцитів, які зазнали апоптозу. Важливою складовою ремоделювання серця та структурних змін в ньому є апоптоз кардіоміоцитів. При проведенні біопсії міокарду у пацієнтів з ожирінням були виявлені численні ділянки апоптозу міоцитів [563]. У формуванні вогнищ некрозу і нефункціонуючого міокарду крім апоптозу відіграє важливу роль активація ряду протеїназ, що беруть участь в руйнуванні білків скорочення (актину, міозину, тропоніну) [564].

### ***Структурні та функціональні зміни в серці при ожирінні***

***Лівий шлуночок.*** Доведено, що ожиріння є незалежним чинником ризику ГМЛШ [401]. Були проведені дослідження хворих на ожиріння різних вікових груп без супутньої серцево-судинної патології. У даних дослідження визначення розмірів і форми камер серця, товщини стінок, оцінка функцій проводилася за допомогою ЕхоКГ, радіонуклідних методів і МРТ. На підставі даних досліджень було виявлено, що переважна більшість пацієнтів з ожирінням, незалежно від супутньої патології, мають ГМЛШ. Причому такі показники, як

збільшення порожнини ЛШ і товщини його стінки були прямо пропорційно пов'язані з віком пацієнтів [83]. Крім того, було виявлено, що концентрична ГМЛШ у пацієнтів з ожирінням превалює над ексцентричною. При оцінці впливу ожиріння на систолічну функцію міокарду ЛШ існує велика проблема у виключенні супутньої для ожиріння патології, такої як ІХС і АГ, які також впливають на фракцію викиду (ФВ) ЛШ.

У ранніх дослідженнях було виявлено збільшення камер серця та порушення функції ЛШ з розвитком «КМП ожиріння» у пацієнтів з підвищеною вагою [371]. Пізніше в декількох дослідженнях було показано, що у пацієнтів з ожирінням визначається нормальна ФВ ЛШ, або гіпердинамічна реакція серця зі збільшенням ФВ понад 80 % [469]. Згодом ці результати були пояснені тим, що на ранніх етапах ремоделювання ЛШ при ожирінні відбувається рефлекторне збільшення екскурсії ендокарду, що оточений гіпертрофованим шаром міокарду.

При вдосконаленні ЕхоКГ і використанні для оцінки ФВ методики Симпсона з вимірюванням швидкості систолічного вигнання крові з ЛШ було виявлено, що навіть при нормальній ФВ визначається зниження скоротливості міокарду у пацієнтів з початковими стадіями ожиріння [371].

У дослідженнях на тваринах було показано, що при ожирінні порушення систолічної функції ЛШ відбувається за рахунок зниження чутливості міокарду до іонів кальцію та зменшення кількості  $\beta$ -рецепторів в м'язі серця [60, 245]. В одному з досліджень у дітей і підлітків з ожирінням була виявлена ГМЛШ з порушенням систолічної функції міокарду, причому аналогічні зміни були зафіксовані у пацієнтів з ожирінням в тридцятирічному, сорокарічному і п'ятидесятирічному віці [575], що ставить під сумнів залежність порушення систолічної функції ЛШ від віку та тривалості ожиріння. В одному з досліджень було виявлено, що у пацієнтів з морбідним ожирінням ( $IMT > 40 \text{ кг/м}^2$ ) такі фактори ризику як вік і наявність ексцентричної ГМЛШ є предикторами розвитку систолічної дисфункції та посилення ДДЛШ.

Дослідження трансмітрального кровотоку в імпульсному режимі було найпершим доплерівським методом вивчення діастолічної функції ЛШ. Так, в деяких дослідженнях було показано, що у пацієнтів з ожирінням фіксується зниження швидкості Е-хвилі (потік раннього діастолічного наповнення ЛШ) і збільшення швидкості А-хвилі (трансмітрального потоку пізнього систолічного наповнення ЛШ) [211].

Пізніше було виявлено, що з віком у здорових людей відбувається зниження швидкості кровотоку в ранню фазу діастолічного наповнення. Більш

точним параметром для оцінки ДД МК ЛШ є час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT), який був збільшений у пацієнтів з ожирінням в ряді проведених досліджень [517].

Із вдосконаленням ЕхоКГ для оцінки ДДЛШ стали використовувати такі методики, як кольорове М-модальне дослідження швидкості поширення раннього діастолічного кровоплину в ЛШ і тканинне доплерівське дослідження. При використанні цих методик було виявлено зниження швидкості Е-хвилі у пацієнтів з ожирінням в порівнянні з групою пацієнтів з нормальною вагою [603].

**Правий шлуночок.** У ряді досліджень було виявлено, що у пацієнтів з ожирінням розміри ПШ і товщина його вільної стінки значно більше, ніж у пацієнтів з нормальною вагою. При цьому ступінь трикуспідальної регургітації у більшості пацієнтів був незначним, що свідчило про відсутність легеневої гіпертензії, тому пояснити збільшення правих відділів серця не можна було наявністю асоційованої патології бронхолегеневої системи (синдром нічного апное, хронічна обструктивна хвороба легень).

До теперішнього часу досліджень, присвячених вивченню дисфункції ПШ при ожирінні, проведено мало. Так, в одному з досліджень було виявлено зниження ФВ ПШ у пацієнтів з ожирінням [369]. У пацієнтів з ІМТ > 35 кг/м<sup>2</sup> відзначалося зниження ФВ ПШ в порівнянні з пацієнтами з нормальною вагою при використанні методики оцінки швидкості транстрикуспідального потоку. У цьому дослідженні була виявлена кореляція ІМТ зі зниженою ФВ ПШ, незалежно від віку, наявності ІР та АГ. У двох інших дослідженнях у пацієнтів з ожирінням не визначалося зниження систолічної функції міокарду ПШ, хоча в одному з них було виявлено порушення його діастолічної функції [64].

**Ліве передсердя.** До теперішнього часу проведені дослідження, які доводять, що у пацієнтів з ожирінням відбувається збільшення порожнини лівого передсердя (ЛП) [2]. Збільшення порожнини ЛП є основним фактором ризику фібриляції передсердь. У Фремінгемському дослідженні розмір міокарду ЛП був прямо пропорційний ризику розвитку фібриляції передсердь [3]. Механізмами збільшення ЛП є збільшення загальної маси тіла, системна гіпертензія, перевантаження об'ємом і ДДЛШ.

**Зміна клапанного апарату серця.** Погана візуалізація при проведенні трансторакальної ЕхоКГ ускладнює вивчення клапанної регургітації у пацієнтів з ожирінням. Наукових досліджень, присвячених даній темі, вкрай мало. Проблема змін клапанного апарату серця при ожирінні привертала до себе увагу

при вивченні препаратів для зниження ваги, побічною дією яких була поява мітральної й аортальної регургітації [64].

Таким чином, при ожирінні має місце пряме та опосередковане ліпотоксичне ураження міокарду. Крім того, метаболічні, дисгормональні, гемодинамічні зміни при ожирінні ведуть до значних структурних і функціональних змін серця. Розуміння основних механізмів ремоделювання міокарду при ожирінні може дозволити вивчити можливість захисту серця від дисметаболічного ліпотоксичного ураження [108].

#### *4. ДІАБЕТИЧНА ДИСЛІПІДЕМІЯ ТА ЛІПОТОКСІЧНІСТЬ*

Досить вивченим механізмом підвищеної схильності до атеросклерозу у хворих на ЦД-2 є діабетична дисліпідемія [531].

Результати дослідження UKPDS показали, що дисліпідемія, особливо підвищення рівня атерогенності ХС ЛПНЩ, сприяє збільшенню ризику розвитку ІХС у хворих на ЦД-2 [100].

Відомо, що ЦД-2 характеризується трьома класичними ліпідними порушеннями:

- 1) високим рівнем ТГ;
- 2) низьким рівнем ХС ЛПВЩ;
- 3) підвищенням дрібних і більш щільних частинок ХС ЛПНЩ.

Крім того, останнім часом встановлено, що у хворих на ЦД-2 важливе патогенетичне значення має збільшення вмісту в крові багатих на ТГ хіломікронів («харчових» ТГ), апо-В [194], а також гіпертригліцеридемія. На тлі ІР і абдомінального ожиріння зростає концентрація в крові ТГ та апо-В внаслідок їх підвищеного вивільнення з жирової тканини і зниження споживання м'язами [11]. У відповідь на це в печінці збільшується вироблення ЛПДНЩ, насичених ТГ, і інших жирових частинок, що містять апо-В, що призводить до зменшення гідролізу ЛПДНЩ ліпопротеїнліпазою [130]. На розвиток гіпертригліцеридемії впливає надмірне вживання в їжу простих вуглеводів, оскільки при цьому печінкою посилюється синтез ендогенних ТГ [11].

Слід підкреслити, що механізми атерогенезу при ЦД далеко не повністю пояснюються наявністю діабетичної дисліпідемії. Найбільш важливими неліпідними факторами розвитку атеросклерозу при ЦД є:

- окислювальний стрес внаслідок гіперпродукції реактивних форм кисню;

-посилення синтезу супероксид аніону в результаті глюкозозалежної активації РКС мітохондрій;

-накопичення в стінках судини кінцевих глікозильованих продуктів обміну;

-підвищене утворення в ендотелії та сполучнотканинному матриксі медіаторів запалення, зокрема ендотеліну, в умовах гіперінсулінемії;

-апоптоз гладком'язових клітин в стінці судини.

Все це в кінцевому підсумку призводить до дифузної генералізованої дисфункції судинного ендотелію, адгезії моноцитів до ендотелію і підвищеної схильності до атерогенезу і тромбоутворення [190, 439].

Таким чином, при ЦД створюються умови для швидкого формування особливого типу атеросклеротичних бляшок зі зниженим вмістом гладком'язових клітин, підвищеним вмістом в них активних макрофагів («пінистих клітин»), Т-лімфоцитів і великим ексцентрично розташованим ліпідним ядром під тонкою пухкою фіброзною оболонкою. Ця оболонка може розірватися при високому навантаженні. Її розриви у хворих на ЦД-2 зустрічаються майже в три рази частіше, ніж у осіб без діабету. Наслідком дестабілізації такого роду бляшок є розвиток при ЦД-2 ранніх і важких ускладнень ІХС при відсутності значущих стенозів коронарних артерій [285, 603].

Крім того, при підвищеній масі тіла порушення функції адипоцитів також грає важливу роль як ініціатора, а згодом і наслідку хронічної гіперглікемії, що посилює порочне коло метаболічних порушень. Запалені і аномально функціонуючі адипоцити, пошкоджені в результаті посиленого окисного стресу і активації NF- $\kappa$ B, вивільняють каскад цитокінів, що прямо впливає на гепатоцити та підвищує продукцію С-реактивного білку і амілоїду А, які модифікують структуру ХС ЛПВЩ, закриваючи собою ділянки для прикріплення apo-A1 і порушуючи зворотний транспорт холестерину. Запальні цитокіни, які продукуються жировою тканиною, також порушують експресію аполіпропротеїна, що впливає на метаболізм ліпідів всередині адипоциту. Лептин, синтезований в адипоциті, справляє прозапальний ефект на ендотеліальні клітини і тканинні макрофаги, в той час як концентрації адипонектину знижені, особливо в висцеральному жирі.

У порівнянні зі здоровими людьми пацієнти з порушеною толерантністю до глюкози та діабетом демонструють значне підвищення кількості атеросклеротичних бляшок, багатих на холестерин. Внутрішньосудинне УЗД

демонструє значно більший відсоток охоплення коронарних артерій атеросклеротичними бляшками у пацієнтів із метаболічним синдромом в порівнянні зі здоровими волонтерами відповідного віку, що вказує на те, що метаболічний синдром є незалежним предиктором формування атеросклеротичних бляшок, багатих на ліпіди.

В бляшках сонних артерій хворих на діабет було виявлено велику кількість щільних інфільтратів, пронизаних мононуклеарними клітинами, які пов'язані із запаленням, також поверхневі рецептори до AGE спостерігалися в підвищених кількостях, причому ця кількість прямо пропорційна ступеню вираженості хронічної гіперглікемії в пацієнта [546]. Зв'язування AGE з їх рецепторами ініціює хемотаксичну відповідь, що підсилює запальну реакцію, пояснюючи, чому пацієнти з діабетом не тільки більш схильні до розвитку атеросклерозу, але також більш схильні до формування небезпечних нестабільних атеросклеротичних бляшок.

Інші дослідження продемонстрували, що зниження коронарного кровотоку відбувається через порушення функції ендотелію та порушену вазодилатацію внаслідок гіперглікемії. В одному з них концентрація ТГ всередині кардіоміоцитів відрізнялася у практично здорових волонтерів, у пацієнтів з ожирінням, ПТГ і явним діабетом; кожному ступеню метаболічних порушень відповідав свій, більш високий рівень ТГ всередині кардіоміоцитів. До того ж вираженість ДДЛЖ також прогресувала разом з важкістю метаболічних порушень (ожиріння, НТГ, ЦД-2), демонструючи все більш виражену ступінь тяжкості, що дає розуміння патофізіологічної ролі ліпотоксичності міокарду в еволюції діабетичної КМП, діастолічної та систолічної СН на тлі діабету [100].

Підвищення рівня ВЖК в поєднанні з гіперглікемією і/або ІР служать особливими факторами ризику ураження серця, так як ВЖК і продукти їх окислення спричиняють токсичну дію на міокард, що згодом викликає розвиток діабетичної КМП. Окислені ХС ЛПНЩ токсичні для клітин ендотелію, оскільки вони перешкоджають вазодилатації через інактивацію NO і викликають руйнування ендотелію [87]. Надлишок ВЖК надає специфічний вплив на метаболізм міокарду - пригнічує процеси захоплення глюкози кардіоміоцитами, а також пригнічує її окислення.

Витіснення глюкози з окисного процесу полегшується тим, що транспортування ВЖК в мітохондрії при ЦД-2 різко підвищене. Підвищення рівня ВЖК в крові і їх посилене надходження в мітохондрії при активно функціонуючому процесі  $\beta$ -окислення призводять до надмірного накопичення в

мітохондріях кінцевого продукту процесу - ацетил-коензиму А [395]. Вважається, що такі проміжні сполуки є токсичними, компрометуючи продукцію АТФ і загальну життєздатність клітин [546].

Стеатоз серця може призводити до концентричного ремоделювання ЛШ і скорочувальної дисфункції при ЦД-2. Оскільки стеатоз міокарду є фактором, який може бути модифікованим, стратегії, спрямовані на зменшення вмісту ТГ в міокарді відповідно будуть успішними для зворотного розвитку концентричної гіпертрофії і поліпшення скорочувальної функції міокарду при діабеті.

ЦД-2 пов'язаний з підвищеним ризиком СН [450] і серцево-судинної смерті [10] навіть при відсутності ІХС. Причини цього точно не з'ясовані до теперішнього часу, але один з механізмів - це формування концентричної гіпертрофії міокарду ЛШ, що часто спостерігається при ЦД-2 [436, 160]. Передуючи розвитку клінічно манифестної СН, концентрична ГМЛШ є потужним предиктором серцево-судинних подій [100].

Концентричне ремоделювання ЛШ характеризується підвищеним співвідношенням маси ЛШ до кінцево-діастолічного об'єму (КДО) ЛШ при нормальній масі міокарду ЛШ [83]. Точний механізм розвитку концентричної ГМЛШ у хворих на ЦД-2 при відсутності значимої АГ залишається неясним. Однак однією з причин концентричного ремоделювання міокарду ЛШ при ЦД-2 вважається стеатоз серцевого м'яза, при якому надмірне відкладення ТГ в міокарді запускає сигнальні шляхи його гіпертрофії [65, 83].

Зв'язок між ліпотоксичністю і ремоделюванням міокарду був показаний в дослідженнях на тваринах, де спостерігалось надмірне накопичення ліпідів [160, 436] і на людях [597], зокрема у пацієнтів з генералізованою ліподистрофією [307], які демонструють виражену концентричну ГМЛШ і значний стеатоз міокарду.

До того ж, порушення метаболізму АТФ в міокарді - ще одна важлива відмінна риса діабетичної КМП [100]. Роль інтерстиціального фіброзу в патогенезі ГМЛШ в стабільній/ранній стадії діабетичної КМП недостатньо з'ясована, так як швидше аномальна гіпертрофія кардіоміоцитів, ніж інтерстиціальний фіброз, переважає на ранніх стадіях [563]. Однак інтерстиціальний фіброз також залучений в патогенез змін геометрії ЛШ [345] і спостерігається на виражених стадіях діабетичної КМП [549].

Концентричне ремоделювання ЛШ є несприятливою прогностичною ознакою майбутніх серцево-судинних подій [100], і воно пов'язане із скорочувальною дисфункцією (спочатку з прихованим зниженням

скорочувальних резервів) міокарду. Зв'язок концентричного ремоделювання міокарду з вмістом ТГ в міокарді і пікового систолічного стиснення ЛШ при ЦД-2 встановлена, але потрібне додаткове вивчення механізмів цих взаємозв'язків. З наявних результатів проведених досліджень неможливо точно встановити, чи є причинно-наслідкові зв'язки між вмістом ТГ в міокарді та відношенням маси ЛШ до КДО ЛШ. Оскільки стеатоз міокарду є оборотним [487, 597], слід розглядати його як можливу точку прикладання для нових методів лікування, метою яких є зменшення концентричного ремоделювання ЛШ і поліпшення функції міокарду при ЦД-2. Отримані дані дозволяють припустити, що процес концентричного ремоделювання міокарду спостерігається не тільки при поганому контролі діабету і нирковій дисфункції, а й у стабільних пацієнтів з нетяжким перебігом, хорошим контролем і відсутністю значущої АГ [575].

Значення стеатозу міокарду в патофізіології концентричного ремоделювання ЛШ було оцінене в експериментальних моделях. При діабеті забезпечення ВЖК перевищує окисні здатності міокарду, що призводить до продукції токсичних проміжних продуктів метаболізму ліпідів - таких як керамід і DAG [19]. Ці ліпотоксичні продукти порушують синтез АТФ, чутливість до інсуліну, що призводить до порушення скоротливості і апоптозу [422]. Нещодавно також було продемонстровано, що стеатоз міокарду потенціює ефекти ангіотензину-II (АТ II) в серцевому м'язі [372]. З огляду на той факт, що АТ II є потужним стимулом, який викликає ГМЛШ, а також те, що і щільність рецепторів до АТ II, і м-РНК цих рецепторів підвищені в міокарді при діабеті [597], ймовірно, саме ці механізми і призводять до гіпертрофії. Більш того, на тваринних моделях гіперекспресії переносників ВЖК і підвищеного синтезу ТГ обидва ці чинники пов'язані з виникненням стеатозу міокарду і концентричної ГМЛШ [395].

Таким чином, здорове серце здатне метаболізувати цілий ряд різних субстратів, щоб забезпечити потреби в АТФ. Залежно від доступності субстратів і фізіологічних умов, серце здатне перемикається на переважне використання одного субстрату. Ця метаболічна гнучкість втрачена при діабеті, тобто метаболізм в міокарді зміщений в сторону використання практично тільки окислення ВЖК [597]. Таке надмірне використання ВЖК призводить до зниження вироблення АТФ і втрати ефективності роботи мітохондрій [19].

Отже, навіть у пацієнтів з добре контрольованим ЦД-2 виявляється концентричне ремоделювання міокарду ЛШ незалежно від наявності АГ. Це концентричне ремоделювання асоційоване зі стеатозом міокарду, порушенням

обміну енергії в міокарді і субклінічною систолічною дисфункцією. Оскільки стеатоз міокарду незалежно прогнозує наявність концентричного ремоделювання міокарду та порушення систолічного скорочення міокарду, він може відігравати важливу роль в розвитку геометричного ремоделювання міокарду при ЦД-2. Важливо, що вміст ТГ в міокарді можна модифікувати, стратегії, спрямовані на зворотний розвиток стеатозу міокарду, можуть бути успішними для зворотного розвитку ремоделювання ЛШ і потенційно покращувати скоротливу функцію і прогноз у пацієнтів з діабетом [246].

#### ***Молекулярні механізми ліпотоксичного ураження кардіоміоцитів***

За останні роки проведено ряд досліджень, які доводять можливість і механізми ліпотоксичного ураження міокарду при ожирінні, при якому змінюється як структура міокарду, так і його функціональний стан [243, 513].

Ліпотоксичне ураження міокарду є результатом токсичного метаболічного зсуву, при якому відбуваються значне споживання і окислення ВЖК і зниження окислення глюкози з надмірним накопиченням так званих токсичних ліпідів - ацилкоензиму А, DAG і кераміду, які призводять до зміни інсулінового внутрішньоклітинного сигнального каскаду, стресу ER, активації PKC, модуляції PPARs, вивільненню цитохрому C із мітохондрій і, як наслідок, запуску процесів апоптозу [19]. Крім того, у пацієнтів з ожирінням спостерігається зниження рівня адипонектину, що володіє кардіопротективними, протизапальними, антиапоптозними й антиоксидантними властивостями, що може призводити до розвитку ліпотоксичності та пошкодження міокарду [100].

Накопичення токсичних ліпідів може призвести до ліпотоксичного ураження, клітинної дисфункції і порушення метаболізму в периферичних органах, таких як печінка, м'язи, підшлункова залоза й серце. Основні механізми ліпотоксичності полягають в посиленні ліполізу, адипогенезу та розвитку IP жирової тканини [555].

***Токсична дія ЖК.*** У нормі основним енергетичним субстратом для серця є ЖК, які забезпечують до 70 % енергетичних витрат міокарду. Джерелом ЖК для серця є ліполіз в жировій тканині і гідроліз ТГ. У адипоцитах ТГ гідролізуються з утворенням ВЖК плазми крові за участю внутрішньоклітинних ферментів гормончутливої ліпази та жирової тригліцеридліпази. Гідроліз ТГ з наступним надходженням ЖК в кардіоміоцити опосередковується ендотеліальною ліпопротеїнліпазою. ВЖК, що надійшли в кардіоміоцити, етерифікуються коензимом А за участю ферменту ацилкоензим А-синтетази, а

потім піддаються  $\beta$ -окисленню. Процеси окислення ВЖК регулюються безліччю факторів [19].

З іншого боку, кращим енергетичним субстратом в міокарді в патологічних ситуаціях (ішемія, гіпертрофія міокарда) є глюкоза. Перемикання метаболізму кардіоміоцитів на використання глюкози для отримання енергії в умовах гіпоксії розглядається як адаптивний процес, оскільки супроводжується зниженням споживання кисню при утворенні аденозинтрифосфату. При цьому, однак, пригнічення окислення ВЖК може призводити до розвитку метаболічних умов, несприятливих для функціонування кардіоміоцитів і серця в цілому. Це обумовлено тим, що ВЖК і їх ацилкоензим А більш інтенсивно, ніж в нормі, включаються в попередньо малоактивні процеси синтезу DAG і цераміду [554].

Церамід - ліпід, що складається з аміноспирту сфінгозину і ВЖК, може утворюватися в клітинах двома шляхами:

- розщеплення мембранного ліпиду сфінгом'єліну на фосфохолін і церамід під дією ферменту сфінгом'єлінази;
- синтез з пальмітинової кислоти, яка спочатку етерифікується в пальмітоїл-КоА, а потім перетворюється в сфінганін, дигідроцерамід і церамід [100].

Незважаючи на те, що збільшення рівня ТГ корелює з рівнем ІР і вісцеральним ожирінням, в експерименті було показано, що ТГ самі по собі є лише маркерами загального перевантаження клітин ліпідами. При цьому насичені довголанцюжкові ВЖК, особливо пальмітинова кислота, вважаються потенційно більш потужними факторами ліпотоксичності, ніж ненасичені довголанцюжкові ВЖК, такі як олеїнова кислота. Накопичення в клітині ВЖК корелює з підвищенням рівня внутрішньоклітинного цераміду, який має токсичну дію на кардіоміоцити [19]. Було доведено, що саме церамід, а не ТГ є токсичним і призводить до погіршення функції міокарду [100].

Слід зазначити, що завдяки останнім досягненням в МРТ-спектроскопії виявлено відкладення ТГ в кардіоміоцитах. В одному з досліджень цим методом показано зв'язок кількості ТГ в міокарді зі зниженням УО ЛШ [436]. Підвищене відкладення ліпідів в кардіоміоцитах асоційоване з ЦД, ожирінням, ІР, ПТГ незалежно від концентрації ТГ в крові [620].

Про відсутність зв'язку гіпертригліцеридемії з розвитком КМП свідчать і дані про генетично обумовлені дефекти транспорту ВЖК в клітини. Поглинання ВЖК клітинами відбувається через поверхневі клітинні рецептори CD36, а також за допомогою механізму безрецепторного транспорту, відомого як flip-flop. У

мишей з відсутністю рецепторів CD36 (CD36 <sup>-/-</sup>) спостерігалось зниження поглинання ВЖК м'язами і кардіоміоцитами. Люди з генетичним дефектом CD36 також мають дефект поглинання довголанцюжкових ЖК і приблизно трикратне підвищення споживання глюкози. Незважаючи на те, що у людей з дефектом рецепторів CD36 є виражена гіпертригліцеридемія й ІР, даних про наявність КМП у них не виявлено [100].

**Ліпоапоптоз кардіоміоцитів.** Одним з головних механізмів розвитку дисфункції міокарда при ожирінні, діабеті, старінні є апоптоз кардіоміоцитів. Цей процес пов'язаний з відповідним йому «перевантаженням» кардіоміоцитів ліпідами, перш за все насиченими ВЖК, що і сприяє ініціації каскаду апоптозу.

В ролі основного індуктора апоптозу в цих умовах розглядається церамід. Передбачається, що в кардіоміоцитах церамід активує с-Jun-N-кінцеву протеїнкіназу, яка через складний молекулярний каскад, що включає олігомерізацію білку Vax зовнішній мембрані мітохондрій, сприяє переміщенню кардіоліпіну до зовнішньої мембрани мітохондрій. Це підвищує проникність зовнішньої мембрани мітохондрій для одного з основних внутрішньоклітинних індукторів апоптозу - цитохрому С. Під час вивільнення з мітохондрій в цитоплазму цитохром С активує «знаряддя» апоптозу - ферменти каспаз.

Крім того, передбачається, що насичені ВЖК, зокрема пальмітинова кислота, при їх надмірному накопиченні можуть запускати апоптоз кардіоміоцитів внаслідок порушення структури та функцій ER [51]. Цей механізм ініціюється включенням пальмітинової кислоти в молекули фосфоліпідів і ТГ мембран ER. Порушення структури цих мембран супроводжується «витіканням» в цитозоль білків ER, в тому числі білків-шапіронів, які в нормі забезпечують відновлення порушеної конформації багатьох білків. Накопичення внаслідок цього в ER білків неправильної структури активує кінази, локалізовані на мембрані ER. Даний феномен називають «реакцією незгорнутих білків», або стресом ER. Кінази ER можуть активувати сигнальний каскад с-Jun-N-кінцевий протеїнкінази і мітохондріальний шлях включення апоптозу [19].

**Ліпідіндукована ІР.** В якості одного з механізмів, що призводить до порушення серцевої функції, відносять наявність ІР у пацієнтів з ожирінням. Існує кілька механізмів, за допомогою яких інсулін надає кардіопротективну і антиапоптичну дію: підсилює окислення глюкози, особливо при ішемії; прямо стимулює процес «виживання» клітини через активацію антиапоптичних протеїнкіназ В (PKB/Akt); змінює перфузію серця шляхом активації ендотеліальної NO-синтази.

Інсулін є не тільки важливим регулятором метаболізму субстратів в міокарді, але також надає регулюючий ефект на внутрішньоклітинні  $\text{Ca}^{2+}$  -потоки і виживання клітини. При порушенні будь-якого з цих шляхів можуть запускатися процеси ліпотоксичного пошкодження міокарду і розвитку КМП.

В якості одного з механізмів ослаблення інсулінового внутрішньоклітинного сигнального каскаду розглядається збільшення в клітині протеїнфосфатази-2, опосередковане церамідом. Цей фермент інактивує анти-апоптичні протеїнінази В шляхом дефосфорилування, що здатне індукувати апоптоз [484].

**Ослаблення ефекту PPARs.** Ще одним можливим механізмом розвитку ліпотоксичності вважають ослаблення стимулюючого ефекту PPARs на процес окислення ЖК в клітині. Сімейство PPARs включає 3 типи рецепторів: PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\beta/d$  (PPAR-b) і PPAR- $\gamma$ . Показано, що PPAR- $\alpha$  і PPAR- $\gamma$  опосередковують активацію процесів окислення ВЖК в серці і скелетних м'язах, PPAR- $\beta$  - в серці. Крім того, PPAR- $\gamma$  беруть участь в стимуляції ліпогенезу в жировій тканині. Опосередковане цими рецепторами окислення ВЖК у серці й інших тканинах обумовлено активацією в міоцитах пероксисомальних і мітохондріальних ферментів - ацил-коензим А-оксидаза і карнітин-пальмітоїлтрансфераза I. Показано, що при СН, ІМ, гіпоксії, при дії на клітини прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, а також АФК, експресія PPAR- $\alpha$  знижується [100].

Таким чином, патофізіологічні механізми ліпотоксичного ураження міокарду при ожирінні включають зростання концентрації ВЖК і ТГ у плазмі крові на тлі підвищеного споживання жирів, посилення синтезу ТГ в печінці та ліполізу в адипоцитах, дисбалансу в продукції адипокінів. Дані порушення призводять до надмірного накопичення й одночасного зниження окислення ЖК в кардіоміоцитах з посиленням продукції токсичних ліпідів і посиленням оксидативного стресу, стеатозу міокарда. Це, в свою чергу, веде до дисфункції мітохондрій, ER і, як наслідок, апоптозу. З апоптозом кардіоміоцитів, а також з порушеннями енергопродукції в цих клітинах внаслідок стеатозу серця в даний час пов'язують розвиток скорочувальної дисфункції міокарду при ожирінні й ІР [436].

**Морфологічна характеристика ліпотоксичного ураження міокарду.** Ліпотоксична КМП характеризується розвитком дифузного інтерстиціального і периваскулярного фіброзу. Regan T.J. і співавт. вперше виявили значне накопичення колагену навколо інтрамуральних судин і між міофібрилами в міокарді при біопсії у пацієнтів з ЦД та ожирінням [368]. Крім того, значна

кількість колагену типу III, але не типу I або IV, була виявлена у пацієнтів з ЦД-2 при ендоміокардіальній біопсії без анамнезу кардіоваскулярної патології та АГ [436]. ЦД-2, який часто асоційований з ожирінням, призводить до ліпотоксичного ураження міокарду, що веде до загибелі кардіоміоцитів і розвитку серцевої дисфункції [100].

Фіброз міокарду призводить до порушень діастолічної та систолічної функції і пов'язаний з розвитком несприятливих серцево-судинних подій. МРТ серця може однозначно характеризувати ступінь заміни міокарду фіброзом та може мати як діагностичне, так і прогностичне значення при різних КМП [563].

Патофізіологічні механізми, що призводять до формування фіброзу, різні. Іноді формування фіброзу відбувається швидко, як при ІМ, в інших випадках він має проградієнтний перебіг і є потенційно оборотним, як, наприклад, при гіпертонічній хворобі [49]. Фіброз міокарду, як показано в дослідженнях на тваринах, призводить до збільшення жорсткості стінок шлуночків, аномального ремоделювання серця та погіршення систолічної функції шлуночків. У клінічних дослідженнях було показано, що фіброз може бути незалежним прогностичним фактором несприятливих серцево-судинних подій [567].

Активация та накопичення фібробластів займають центральне місце в розвитку фіброзу за рахунок збільшення вироблення колагену й інших компонентів позаклітинного матриксу під впливом різних факторів (альдостерону, ангіотензину II, прозапальних цитокінів).

***Структурне ремоделювання міокарду при ліпотоксичному ураженні.*** У ряді досліджень було показано, що вже на ранніх стадіях ліпотоксичної КМП зазвичай розвиваються структурні та функціональні порушення міокарду. Раннє виявлення таких порушень може мати важливе значення у формуванні терапевтичної стратегії і моніторингу ефективності лікування КМП [48, 54]. Ожиріння є потужним стимулом для збільшення ЛП і ЛШ, що підтверджують численні епідеміологічні дослідження, причому ожиріння є предиктором розвитку ексцентричного типу ГМЛШ, проте у пацієнтів з АГ та ожирінням майже в 2 рази частіше зустрічається концентричний тип ГМЛШ у порівнянні з пацієнтами з АГ і нормальною масою тіла [315].

Збільшення маси міокарду ЛШ є незалежним чинником ризику розвитку СН і може робити внесок в зниження скорочувальної функції міокарду. Описано значущий взаємозв'язок між діабетом, центральним ожирінням і ризиком розвитку ГМЛШ [208, 597].

З'являється все більше даних про те, що цитокіни, які продукуються жировою тканиною, беруть участь у розвитку ГМЛШ. Наприклад, виявлено взаємозв'язок між лептином і ГМЛШ. Механізм, за допомогою якого лептин сприяє розвитку гіпертрофії, до кінця не вивчений, але вважають, що він може включати генерацію АФК. Подібно до лептину, резистин - один з адипокінів, який вивільняється з макрофагів, здатний індукувати гіпертрофію *in vitro* через порушення інсулінового внутрішньоклітинного сигнального каскаду [538]. Епідеміологічні дослідження виявили істотний взаємозв'язок між циркулюючим прозапальним ІЛ-6 і ризиком розвитку діабетичної (ліпотоксичної) КМП [577].

Більш того, в дослідженні, що було проведено на кафедрі внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, був виявлений значущий вплив прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-6 на формування ДДЛШ у хворих на ЦД-2, який посилювався в групі хворих з надмірною масою тіла [611].

ГІ та ІР також взаємопов'язані зі збільшенням маси ЛШ, в тому числі за рахунок потенціювання процесів ГМЛШ у хворих на метаболічний синдром та ожиріння.

Ліпотоксичне ураження характеризується раннім розвитком ДДЛШ, яка часто передуює розвитку систолічної дисфункції. Використання потокового і тканинного доплерівського методів ЕхоКГ показує високу поширеність ДДЛШ (40-75%) у хворих на ЦД 1 і 2 типів без інших ССЗ. Також на моделях тварин з ЦД-2 були виявлені ознаки ДДЛШ - E/E' і E/A відношення, де E і A (пікові швидкості раннього та пізнього наповнення шлуночку відповідно) були порушені [Alí A. 2019]. Також ознаки ДДЛШ були виявлені на моделях тварин з ЦД-2, таких як ob/ob, db/db миші і огрядні щури Цукера (Zucker diabetic fatty rats, ZDF). У даних моделей тварин були виявлені ожиріння, ІР, гіперглікемія, а також були відсутні ознаки атеросклерозу [554].

Таким чином, при ожирінні істотно зростає ризик розвитку ліпотоксичного ураження міокарду. Причиною дисфункції міокарду є апоптоз, індукований ожирінням на тлі порушень ліпідного обміну, «перевантаженням» кардіоміоцитів ліпідами, які сприяють ініціації каскаду апоптозу. Наслідком ліпотоксичного ураження міокарду є розвиток його фіброзу, що в першу чергу характеризується появою ДДЛШ і формуванням СН.

#### ***Ураження міокарду у пацієнтів з епікардіальним ожирінням***

Майже 90% жирової тканини представлено підшкірним жиром, розташованим в основному на животі, стегнах і сідницях. Вісцеральна жирова

тканина знаходиться в ектопічних жирових депо, в тому числі епікардіальному. Саме вісцеральна жирова тканина продукує прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ , а також адіпокіни, такі як лептин, резистин, вісфатин; і протективні чинники - адипонектин, оментин і ін. [19].

У деяких дослідженнях був виявлений взаємозв'язок між ступенем епікардіального ожиріння та ризиком розвитку ССЗ, причому незалежно від наявності інших факторів ризику. Відомо, що збільшення товщини епікардіальної жирової тканини, яка вимірюється при ЕхоКГ, асоціюється зі збільшенням маси міокарду ЛШ, розмірів ЛП, зниженням діастолічної функції ЛШ [100, 443, 570].

Тобто, значення товщини епікардіальної жирової тканини можна вважати орієнтиром при вивченні епікардіального ожиріння як фактора ризику ліпотоксичного ураження міокарду, його ремоделювання та порушення діастолічної та систолічної функцій у пацієнтів як з ожирінням, так і без нього.

Таким чином, при ожирінні ризик розвитку ліпотоксичного ураження міокарду істотно зростає, особливо при наявності епікардіального ожиріння.

## *5. ГІПЕРГЛІКЕМІЯ ЯК ІНДУКТОР ОКИСНОГО СТРЕСУ*

Гіперглікемія характерна як для ЦД 1 типу, так і для ЦД-2. У кількох дослідженнях був виявлений зв'язок між підвищенням концентрації глюкози в плазмі крові та зростанням серцево-судинної смертності та/або захворюваності [5]. Зростаючі зусилля спрямовані на з'ясування впливу глюкози на функцію судин, в тому числі на ендотеліальну функцію та біодоступність NO.

Ендотелій вносить вклад в контроль тонуусу гладенької мускулатури стінки судин шляхом виділення NO, що викликає вазодилатацію й інгібує активність тромбоцитів (тобто запобігає судинному спазму та формуванню тромбу).

Реакцію утворення NO з термінального гуанідинового атому азоту L-аргініну каталізують ферменти сімейства NO-синтази (NOSs). Один з цих ферментів, ендотеліальна NO-синтаза (eNOS), Ca<sup>2+</sup>-залежна. Вона постійно перебуває в клітинах різних типів, включаючи клітини ендотелію.

Активність перетворення L-аргініну в NO визначається балансом між синтезом і розпадом NO шляхом його реакції з супероксид-аніоном O<sub>2</sub><sup>-</sup>. У фізіологічних умовах O<sub>2</sub><sup>-</sup> помітно не впливає на утворення цієї молекули, тому NO може надавати свою протективну дію на судини, сприяючи підтримці антиатеросклеротичних умов. Однак при наявності факторів серцево-судинного

ризикую продукція супероксид-аніону швидко стає надмірною, NO інактивується, підвищується концентрація пероксинітриту (ONOO-) - дуже потужного оксиданту. Втрата біодоступності NO передусе розвитку незворотного атеросклерозу та служить незалежним предиктором несприятливих серцево-судинних подій [100].

Мітохондріальна продукція  $O_2$  - важливий медіатор гіперглікемічного ураження судин [535]. Подальше підвищення концентрації  $O_2$ - відбувається за принципом порочного кола, в якому АФК індукують активацію РКС [476] і призводять до підвищення РКС-опосередкованої продукції АФК. Показано, що активація РКС глюкозою залучена в регуляцію й активацію НАДФ-залежної оксидази - важливого судинного джерела продукції  $O_2$ . [474]. Активність НАДФ і експресія субодиниць білка у пацієнтів з діабетом підвищені у внутрішніх грудних артеріях і великих підшкірних венах стегна [535]. Хоча активація РКС під дією високої концентрації глюкози веде до позитивної регуляції експресії NO-синтази, підвищений розпад NO перекриває цей ефект і викликає в кінцевому рахунку скорочення біодоступності NO. Таким чином, активація протеїнкіназного шляху - той вузол у внутрішньоклітинній передачі сигналу, який веде до індукованого гіперглікемією оксидативного стресу та ЕД [540].

Надлишок вільних кисневих радикалів впливає на ЕД декількома шляхами. Супероксид-аніон швидко інактивує NO і перетворює його на пероксинітрит [472] - потужний оксидант, який легко проходить через фосфоліпідні мембрани та викликає нітрацію субстратів, блокуючи регуляторні рецептори, ферменти-інактиватори вільних радикалів [538, 553] і ключові кофактори eNOS, наприклад тетрагідробіоптерина [449].

Мітохондріальна продукція супероксид-аніону підвищує внутрішньоклітинне утворення продуктів кінцевого глікозилювання, що несприятливо відбивається на ендотеліальній функції у зв'язку з посиленням утворення вільних радикалів і прозапальних цитокінів в клітинах судин і збільшенням ендотеліальної експресії різних молекул адгезії, що беруть участь в атерогенезі [215].

Активація рецепторів продуктів кінцевого глікозилювання підвищує внутрішньоклітинне утворення супероксид-аніону [214] і, ймовірно, є ключовим моментом у розвитку атеросклеротичного ураження [449].

Продукція супероксид-аніону активує гексозаміновий шлях, який знижує активацію NOS під дією протеїнкінази Akt [330]. Активація Akt далі

обмежується РКС-залежним пригніченням фосфатидилінозитол-3-кіназного шляху.

Оксидативний стрес в результаті підвищення концентрації глюкози збільшує вміст діметіларгініну - конкурентного антагоністу NOS [214].

Білок-адаптор p66Shc контролює клітинну відповідь на оксидативний стрес. Для лабораторних щурів з дефіцитом білка p66Shc (p66Shc -/-) характерною є підвищена резистентність до АФК, велика тривалість життя і менш виражений атеросклеротичний процес при високому споживанні жирів. Це свідчить про позитивний вплив p66Shc на процес старіння та появу захворювань з віком [235]. Показано також, що у старих щурів з дефіцитом білку p66Shc зберігається, в порівнянні з дикими родичами того ж віку з того ж посліду, здатність до ендотелійзалежної релаксації судин. Крім того, в клітинах з фенотипом p66Shc -/- знижена внутрішньоклітинна концентрація АФК і менш виражені зміни в структурі мітохондріальної ДНК.

Таким чином, білок p66Shc служить найважливішим компонентом внутрішньоклітинних окисно-відновних процесів. Хоча біохімічну роль білка p66Shc ще тільки належить точно встановити, відомо, що він бере участь у мітохондріальній продукції вільних радикалів, виступаючи в якості окислювально-відновного ферменту, і здатний окислювати цитохром С, утворюючи проапоптичні АФК у відповідь на специфічні стресові впливи [63]. Ці дані підтримують концепцію центральної ролі білка p66Shc в контролюванні оксидативного стресу і участі його в патогенезі судинних захворювань.

Експресія гену білку p66Shc значно підвищується в моноцитах крові хворих на ЦД, що корелює з плазмовими концентраціями ізопростанів - маркерів оксидативного стресу *in vivo* [503]. Отже, генетична делеція білку-адаптору p66Shc запобігає індукованій гіперглікемією ЕД і оксидативному стресу [235]. За сукупністю зазначених даних можна зробити висновок, що білок p66Shc служить частиною сигнального шляху, що відноситься до індукованого гіперглікемією судинного пошкодження, і його можна розглядати як потенційну мішень терапевтичних впливів, спрямованих проти судинних ускладнень діабету.

Вплив ЦД на судинну функцію не обмежується впливом на ендотелій. Відбувається ослаблення вазодилатуючої відповіді на екзогенні донори NO, а дисрегуляція функції гладком'язових клітин стінки судини ще більше посилює порушення функціонування симпатичної нервової системи. При діабеті збільшується активність РКС, продукція NF- $\kappa$ B і утворення вільних кисневих

радикалів, в тому числі в клітинах гладеньких м'язів судин. Більш того, діабет сприяє посиленню міграції гладеньких м'язів судин в ділянку формування атеросклеротичних пошкоджень, де ці клітини реплікуються та продукують позаклітинний матрикс. Так здійснюються важливі етапи формування атеросклеротичної бляшки [607].

Апоптоз судинних гладком'язових клітин в атеросклеротичній бляшці також посилений настільки, що в бляшках пацієнтів з діабетом визначається мала кількість гладком'язових клітин, чим і обумовлена виражена схильність бляшок до розривів [286]. Вироблення цитокінів призводить до зменшення синтезу колагену гладком'язовими клітинами судин і підвищує продукцію матриксних металопротеїназ, значно підвищуючи ймовірність дестабілізації бляшки. З огляду на вищеописані ефекти гіперглікемії на функцію судин можна прийти до висновку, що забезпечення доброго глікемічного контролю саме по собі здатне захистити пацієнта від мікро- і макросудинних пошкоджень і поліпшити прогноз.

Епідеміологічні дослідження довели, що підвищення плазмової концентрації глюкози асоційоване з ССЗ. Однак про ефект суворого глікемічного контролю відомо менше. Кілька клінічних досліджень із значними періодами спостереження зосередилися на вивченні впливу різних цукрознижуючих препаратів на смертність і розвиток захворювань системи кровообігу у хворих на діабет. Рандомізоване проспективне мультицентрове клінічне дослідження UKPDS показало, що інтенсивні схеми цукрознижувальної терапії у пацієнтів з вперше виявленим ЦД-2 були асоційовані зі зменшенням ризику мікросудинних ускладнень і недостовірним зниженням ризику ІМ. При оцінці стану осіб, які отримували лікування в рамках UKPDS, через 10 років після завершення дослідження зберігалася перевага раннього досягнення хорошого глікемічного контролю щодо мікро- і макросудинних ускладнень [227, 583].

Більшість хворих на ЦД-2 схильні до ожиріння, або, як мінімум, мають надмірну вагу. Вже на ранній стадії захворювання (в так званому стані передожиріння), часто ще до досягнення ІМТ величини, що відповідає I ступеню ожиріння ( $IMT < 30 \text{ кг/м}^2$ ), в клітинах жирової тканини формуються два тісно взаємопов'язаних види стресу: метаболічний та окислювальний [147, 271].

Поява в адипоциті надмірної кількості АФК, характерне для стану окисного стресу, запускає кілька сигнальних шляхів. Під їх впливом починається посилена продукція прозапальних цитокінів макрофагами [193], які інфільтрують жирову тканину, що в кінцевому підсумку обумовлює формування

системного хронічного запалення в організмі хворого на ожиріння [170]. Крім того, окислювальний стрес активує диференціювання преадипоцитів і стимулює гіпертрофію зрілих жирових клітин. В подальшому окислювальний стрес і запалення взаємопідсилюються, формуючи порочне коло [84, 244].

Гіперглікемія, поряд з посиленням потоку неетерифікованих ВЖК в клітини, що обумовлене гіперліпідемією, є специфічним для ожиріння механізмом формування окисного стресу. Так, відомо, що ступінь пероксидації ліпідів мембран еритроцитів *in vitro* пропорційна концентрації глюкози в середовищі інкубації [190] і концентрації глюкози у крові *in vivo*, що пов'язане з наростанням вмісту HbA1c у пацієнтів з діабетом [474]. У щурів зі стрептозотоциновим діабетом активність процесів пероксидації ліпідів можна знизити, нормалізуючи концентрацію глюкози крові ін'єкціями інсуліну. Посилення продукції АФК в акумульованому жирі призводить далі до індукції окисного стресу в кровоносному руслі, що сприяє поширенню окисного стресу на "віддалені" від жирового депо органи: печінку, скелетні м'язи та стінку аорти [442].

Ця думка базується на результатах досліджень, які показали, що в акумульованому жирі мишей з ожирінням в першу чергу відбувалася експресія субодиниць НАДФ-оксидази, і дана оксидаза адипоцитів знаходиться в активованому стані [247]. Результати таких спостережень добре узгоджуються з даними, згідно яких продукти пероксидації ліпідів, такі як транс-4-окси-2-ноненаль і малоновий діальдегід, є хемоаттрактантами для моноцитів і макрофагів [535].

Таким чином, посилення процесів пероксидації ліпідів в акумульованому жирі сприяє залученню й інфільтрації макрофагами жирової тканини при ожирінні, активно сприяючи запуску реакцій запалення. Вважають, що індукований гіперглікемією окислювальний стрес реалізується як в результаті прямої активації реакцій утворення АФК, так і внаслідок порушення редокс-гомеостазу клітини. При вже сформованому ЦД гіперглікемія - фактор посилення окисного стресу завдяки триваючій стимуляції пероксидації ліпідів мембран [65, 541, 578, 582, 591].

## *6. ОКИСЛЮВАЛЬНИЙ СТРЕС І МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ДІАБЕТИ*

Відомо, що високий рівень активних форм кисню та ВЖК в плазмі крові відіграє важливу роль у механізмах розвитку ускладнень ЦД. Важливим фактором, що визначає рівень ВЖК в плазмі крові, є ліполіз в жировій тканині [19, 538, 554, 555]. Останні роботи в цій області показали, що ліполіз - не просто метаболічний шлях, стимульований катехоламинами й інгібований інсуліном, а більш складний і тонко регульований процес. Відкриття нових білків, залучених в регуляцію гідролізу триацилгліцеролів, ряду ендокринних і паракринних факторів призвели до перегляду деяких механізмів трансдукції гормональних сигналів в жирових клітинах [571, 582].

Жирова тканина відіграє важливу роль в регуляції енергетичного гомеостазу, модулює чутливість тканин-мішеней до інсуліну, метаболізм глюкози і ліпідів - через секрецію специфічних білків, пептидів і ряду гормонів. Жирова тканина активно залучена в регуляцію метаболізму через комплекс ендокринних, паракринних і аутокринних сигналів, які впливають на відповідь багатьох тканин і органів, включаючи гіпоталамус, гіпофіз, підшлункову залозу, печінку, скелетні м'язи, нирки, ендотелій, імунну систему й ін.

Адипоцити секретують гормони та цитокіни, які справляють як центральну дію на регуляцію енергетичного обміну (наприклад, лептин), так і периферичні ефекти на чутливість до інсуліну або ІР (наприклад, резистин, адипонектин і білок, стимулюючий ацетилювання) [19, 542, 555]. У жирових клітинах експресуються рецептори ряду цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6), факторів росту, рецептори гормонів: тиротропіну, АТ II, глюкагону, інсуліну, лептину, гормону росту, а також  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори. Крім того, адипоцити, реагуючи на нейроендокринні сигнали, що надходять, беруть участь у ліпогенезі, ліполізі та термогенезі [100, 336].

Було виявлено, що адипокіни володіють різноманітними метаболічними ефектами. Вони регулюють проліферацію, диференціювання та метаболізм клітин жирової тканини, надаючи вплив ауто- й/або паракринним способом. При надходженні в загальну циркуляцію адипокіни діють як ендокринні сигнали, регулюючи функції різних органів і систем організму: мозку, печінки, м'язів, нирок, ендотелію, імунної системи та ін. [542, 611].

В адипоцитах міститься висока концентрація субстратів, схильних до ПОЛ. У хворих на ЦД 1 і 2 типів в клініко-лабораторних дослідженнях в крові та

тканинах реєструється підвищений рівень продуктів ліпідної пероксидації: дієнових кон'югатів, гідроперекисів ліпідів, 4-гідрокси-ноненалу, малонового діальдегіду та ін. Вміст продуктів ПОЛ корелює з тяжкістю ускладнень ЦД, а антиоксиданти, пригнічуючи вільнорадикальне окислення, покращують прогноз захворювання [19].

АФК відіграють важливу роль в патогенезі ЦД 1 і 2 типів [119, 124]. Виявлений кореляційний зв'язок між рівнем активних форм кисню в інсулінзалежних клітинах і розвитком ІР [170, 186]. Раніше в експериментах була виявлена зворотна залежність між збільшенням вмісту продуктів вільнорадикального окислення ліпідів і зниженням рівня інсуліну в сироватці крові щурів при вираженому емоційно-больовому стресі [442]. Висока чутливість  $\beta$ -клітин острівців Лангерганса до шкідливої дії АФК обумовлена, головним чином, низькою активністю ферментів антиоксидантного захисту [193, 265].

Підвищення вмісту АФК призводить до активації спонтанного ліполізу і, ймовірно, є одним з факторів порушення здатності інсуліну блокувати стимульований гідроліз триацилгліцеролів. Дійсно, АФК беруть участь в регулюванні дії інсуліну. Вони, з одного боку, полегшують трансдукцію гормонального сигналу, а з іншого - беруть участь в механізмах розвитку ІР [115]. В експериментах *in vitro* показано, що окислювальний стрес пригнічує ефекти інсуліну на жирову тканину. Це виражається в зниженні транслокації транспортерів глюкози GLUT-4 в плазматичну мембрану та порушення фосфорилування субстратів інсулінового рецептору [265].

Інсулін стимулює продукцію NO в адипоцитах [212], а NO бере участь у модуляції ліполізу та його ефекти пов'язані значною мірою з антиоксидантною дією [195]. У зв'язку з цим активація базального й інгібування стимульованого агоністами ліполізу, можливо, обумовлені зниженням продукції NO в жировій тканині щурів в умовах гіпоінсулінемії при алоксановому діабеті. Активація базального ліполізу може бути одним з патогенетичних механізмів ІР, що розвивається в адипоцитах при зниженні продукції NO [476].

У дослідженнях останніх років показано, що високий рівень ЖК також порушує трансдукцію інсулінового сигналу в адипоцитах [397, 423].

Зниження антиліполітичної дії інсуліну в умовах окисного стресу призводить до підвищення концентрації ВЖК в плазмі крові, що сприяє формуванню ІР в інших органах-мішенях, таких як печінка та скелетні м'язи, що може супроводжуватися розвитком діабету [24, 423].

Таким чином, ІР скелетних м'язів і клітин печінки призводить до зниження поглинання глюкози міоцитами й активації гліоконеогенезу та глікогенолізу в гепатоцитах, що сприяє розвитку гіперглікемії [423, 442]. ІР жирової тканини супроводжується активацією спонтанного ліполізу і хронічним підвищенням рівня ВЖК в плазмі крові, а вони, в свою чергу, надають токсичну дію на  $\beta$ -клітини острівців Лангерганса, призводячи до їх загибелі [323, 512].  $\beta$ -клітини підшлункової залози компенсаторно збільшують секрецію інсуліну, що сприяє формуванню ГІ. При декомпенсації ЦД високий рівень глюкози в крові надає шкідливу дію на  $\beta$ -клітини острівців Лангерганса, що призводить до прогресивного зниження їх кількості та виникнення стійкої гіперглікемії, обтяжує перебіг ЦД і сприяє розвитку ускладнень даної патології [100, 454].

### *7. ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ЦД*

З сучасних позицій розуміння патогенезу ССЗ при ЦД-2 запропонована концепція участі судинного ендотелію в ініціації і прогресуванні ураження ССС [616, 617, 621]. ЕД розглядається не тільки як ранній доклінічний маркер ризику коронарного атеросклерозу, а й важливий предиктор коронарних подій при діагностованому атеросклерозі [581]. Завдяки появі васкулярної біології розкриті механізми впливу гіперглікемії на судинний ендотелій - накопичення AGE в субендотеліальному просторі [100, 612], активація вільнорадикальних процесів із гіперпродукцією АФК [437, 621], активація РКС [560].

Крім перерахованого вище, NO є ключовим ендотеліальним фактором релаксації, що відіграє центральну роль в забезпеченні судинного тонусу і реактивності, що вивільняється як в спокої, так і при стимуляції безліччю різних речовин і при механічному стресі стінки судин. На додаток до того, що він є головним фактором, що визначає базальний тонус гладеньких м'язів судин, NO опонує потужним судинозвужувальним факторам, що синтезуються в ендотелії, таким як АТ II і ендотелін-1. NO є найважливішим медіатором взаємодії клітин і відіграє істотну роль в регуляції судинного тонусу й АТ [575, 599]. Хронічне інгібування NO-синтази швидко призводить до всіх органічних наслідків важкої і тривалої АГ, включаючи атеросклероз і судинні органні ураження [615, 616]. Специфічна інактивація гену ендотеліальної NO-синтази супроводжується збільшенням середнього АТ приблизно на 15-20 мм рт. ст. [579]. В даний час підвищення в крові рівня циркулюючих ендотеліальних клітин розглядається як індикатор ЕД і відображає ступінь пошкодження ендотелію. У дослідженнях

виявлено підвищення десквамації ендотеліальних клітин у хворих на ЦД, ІХС, ІМ [157].

Кардіоваскулярна патологія є основним чинником, що викликає високу летальність хворих на ЦД. Ураження серця при цьому може бути обумовлене діабетичною мікроангіопатією, КМП, вегетативною діабетичною кардіальною нейропатією, а також коронарним атеросклерозом. Крім того, у хворих на ЦД в поєднанні з АГ значно частіше розвивається раптова серцева смерть, обумовлена електричною нестабільністю та дисфункцією міокарду, ГМЛШ [617].

Таким чином, роль ініціатору ЕД у хворих на ЦД відводять накопиченню кінцевих продуктів глікозилювання білків AGE в субендотеліальному просторі й активації вільнорадикальних процесів зі збільшенням продукції супероксиданіону [369]. Оксидативний стрес, у свою чергу, сприяє розвитку так званого «активованого ендотелію» [118].

Дисфункція ендотелію - найраніший етап в патогенетичному ланцюзі несприятливих подій від дії специфічних чинників ризику до розвитку клінічно значущих серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД [109, 369, 568, 569, 570]. На думку Аметова А.С. і співавт. [537], порушення рівноваги в системі утворення вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів, з одного боку, і вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів, з іншого, може відігравати важливу роль у зниженні коронарного резерву у хворих з ангіографічно неушкодженими коронарними артеріями.

Однак, ЕД має велике значення і на пізніх стадіях атеросклеротичного ураження, таких як порушення ендотеліозалежної релаксації і підвищена адгезивність ендотеліальної вистилки, і на цьому етапі ЕД можуть сприяти гладком'язовий спазм, розвиток бляшки і подальший розрив її поверхні [157]. Здатність гіперглікемії впливати на нормальне функціонування ендотелію обумовлене численними причинами, переважно пов'язаними з гіперпродукцією АФК [118, 369]. Особливо вразлива перша мішень гіперглікемії - дихальний ланцюг мітохондрій, основне місце синтезу великої кількості супероксид-аніону  $O_2$ .

Таким чином створюються умови для створення порочного кола, що включає індукцію АФК РКС. Активована РКС забезпечує стимуляцію НАДФН-оксидази, адапторного мітохондріального p66Shc і ЦОГ-2, призводячи до підвищеного синтезу тромбоксану, пригнічення продукції NO [118]. Надалі запускаються сигнальні каскади, залучені в патогенез ускладнень з боку серцево-

судинної системи, включаючи потік поліолів, утворення продуктів глікозилювання і рецепторів до них, РКС та гексозаміновий шлях.

Порушення біогенезу мітохондрій з утворенням АФК при ЦД може пояснити феномен «пам'яті метаболізму», тобто прогресування судинної дисфункції незважаючи на хороший контроль рівня глюкози [299, 369]. Тобто, активація поліолового (сорбітолового) шляху окислення глюкози, підвищене утворення кінцевих продуктів неферментативного глікування, активація РКС, оксидативний стрес при ЦД сприяють розвитку ЕД в судинах, що грає ключову роль в патогенезі діабетичної ангіопатії та діабетичних ускладнень в цілому [118, 299, 369]. В умовах ІР і супутньої ГІ в скелетних м'язах і жировій тканині надмірне утворення ВЖК викликає утворення АФК, що веде не тільки до зниження працездатності транспортера глюкози GLUT-4 [19], а й активації мітогенактивованої протеїнкінази, блокування активності ендотеліальної синтази NO, зниження продукції NO, наростання ЕД і судинного ремоделювання (потовщення комплексу інтима-медіа). Це є важливим предиктором ССЗ. Подальше накопичення АФК провокує підвищену продукцію запальних молекул адгезії і цитокінів [560].

Наразі, встановлено, що з ЕД асоціюються основні фактори ризику атеросклерозу: АГ [575], дисліпідемія [11], ІР і ЦД [277, 451], куріння [10], гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) [420, 533]. Порушення функції ендотелію посідає одне з очільних місць у розвитку макросудинних ускладнень у хворих на ЦД-2 (ГПМК, ІМ), а також у прогресуванні мікросудинних діабетичних ускладнень (нефропатія та ретинопатія).

Патогенез цих захворювань і їх ускладнень пов'язаний з дисбалансом біологічно активних речовин (БАР), що виробляються ендотелієм. У фізіологічних умовах ендотелій синтезує велику кількість БАР. Синтезовані ендотелієм БАР мають антагоністичну дію. Першим свідченням порушення стану ендотелію, його дисфункції є втрата здатності ендотеліальних клітин регулювати співвідношення синтезованих ними БАР.

Ендотелій може синтезувати як фактори згортання, так і протизгортання. Перші одночасно є вазоконстрикторами, другі - вазодилаторами. Найбільш важливою функцією ендотелію є регуляція судинного тонуусу. Можливість ізольованої судини реагувати на розтягнення була виявлена на рубежі ХХ століття. Реакція отримала назву феномена Бейліса.

Самостійну роль ендотелію в регуляції судинного тонуусу вперше виявили R. Furchgott, J. Zawadzki: продукт синтезу ендотелію - NO - надає модулюючий

ефект при вазодилаторному ефекті ацетилхоліну. У 1998 р. лауреатами Нобелівської премії в області фізіології та медицини стали три американських вчених: Роберт Фарчготт (R. Furchgott), Луїс Ігнаро (L. Ignarro) і Ферид Мюрад (F. Murad). Премія була вручена за відкриття «оксиду азоту як сигнальної молекули в кардіоваскулярній системі». Останнім часом NO надають великої ваги в регуляції метаболізму практично у всіх органах і тканинах як в нормі, так і при патології [581].

NO не тільки підтримує судинний тонус, будучи одним з найпотужніших вазодилаторів, а й виконує ряд інших важливих функцій, беручи участь в регуляції фізіологічних процесів в серцево-судинній системі та перешкоджаючи атерогенезу. Антиатерогенні властивості NO реалізуються за рахунок пригнічення міграції та проліферації гладком'язових клітин, тобто утворення неоінтимі та гіпертрофії судин [157]. NO блокує також експресію адгезивних молекул ендотелію - ICAM-1, VCAM-1, E-селектину та хемотаксичних пептидів моноцитів; зменшує агрегацію, злипання й інфільтрацію судинної стінки нейтрофілами та моноцитами. Більш того, NO гальмує агрегацію й адгезію тромбоцитів.

Таким чином, NO перешкоджає розвитку запалення і атеросклеротичного процесу в судинній стінці [118, 369].

Посилене утворення АФК при ЦД призводить до розвитку ЕД і атеросклерозу. Перше, на що потрібно звернути увагу, це те, що підвищення рівня АФК (особливо супероксид-аніону) викликає порушення синтезу і активності NO. Супероксид-аніон з'єднується з NO, утворюючи сильний оксидант - ONOO-; в результаті NO втрачає свою біологічну активність і антипроліферативні властивості. ONOO- пошкоджує клітини шляхом нітрування білків. Нітрування пригнічує роботу калієвих каналів, відповідальних за вазорелаксацію. ONOO- здатний також пошкоджувати ДНК, що є обов'язковим стимулом для активації ядерного ферменту полі (АДФ-рибоза) полімерази (Pol $\gamma$  (ADP-ribose)). Ця полімераза виснажує внутрішньоклітинну концентрацію коферменту нікотинамідаденіндинуклеотиду, сповільнюючи гліколіз, транспорт електронів і утворення АТФ, блокує активність гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази, що призводить до ЕД і розвитку діабетичних ускладнень [119].

Ще один механізм зниження синтезу NO - роз'єднання eNOS на тлі окисного стресу. У фізіологічних умовах eNOS існує у вигляді димеру і продукує NO. Для синтезу NO необхідна дія кофактору - тетрагідробіоптерину. При

нестачі цієї речовини дія ферменту зміщується в бік синтезу супероксиду. ONOO- окислює тетрагідробіоптерин, що призводить до роз'єднання eNOS і продукування супероксид-аніону замість NO [124].

Другий аспект дії АФК - індукція експресії ICAM-1, VCAM-1, що призводить до адгезії моноцитів, лімфоцитів на ендотеліальній стінці та до полегшення проникнення навантажених ліпідами моноцитів, ліпідів і тромбоцитів в субендотеліальний простір [571]. Більш того, надмірне утворення супероксидних і гідроксильних радикалів ініціює окислення ЛПНЩ. Перекисно-модифіковані ЛПНЩ в силу своєї токсичності ушкоджують ендотеліальний покрив артерій і також накопичуються в субендотеліальному просторі [555]. Тут вони набувають здатності секретувати біологічно активні сполуки (фактори росту, хемотаксини, мітогени). Ці сполуки стимулюють міграцію фібробластів із медії в інтиму, їх проліферацію та синтез сполучної тканини. АФК регулюють також експресію різних факторів росту і ростових протоонкогенів. Це призводить до проліферації в інтимі артерій гладком'язових клітин і посиленню продукції ними колагену й еластину [538].

Встановлено, що хронічний дефіцит NO в організмі призводить до розвитку АГ. Так, професор Г.Г. Арабідзе, зокрема, зазначив: «В основі прогресування гіпертонії лежить порушення рівноваги між ангіотензином і NO з надлишком першого і/або з нестачею іншого». Велика кількість досліджень свідчить, що при хронічних ССЗ, як правило, спостерігається зниження синтезу NO. І одна з причин цього - зниження доступності запасів L-аргініну. В теперішній час в патогенезі ІХС провідну роль відводять саме дисфункції судин ендотелію, яка ініціює атерогенез і сприяє розвитку нестабільної стенокардії [157].

В подальшому з'ясувалося, що ендокринна функція ендотелію не обмежується виробленням NO. Були виявлені активні речовини, що діють як антагоністично, так і синергічно NO. Таким чином, клітини ендотелію - ендотеліоцити - володіють різносторонніми ендокринними властивостями, що характерно для дифузійної ендокринної системи, що виробляє гістогормони.

Виробляючи різні БАР, ендотелій бере безпосередню участь у підтримці судинного тону, атромбогенності судинної стінки, регуляції тромбоцитарного і плазмового гемостазу, бере участь в процесах запалення та ангіогенезу [424]. Якщо цілісність ендотелію збережена та функції його не порушені, то переважає його вазодилатуюча, антикоагулянтна, протизапальна дія. Однак при

пошкодженні ендотелію динамічна рівновага зсувається в протилежний бік за рахунок порушення вироблення вазоактивних речовин.

Проведені в останні роки дослідження показали, що при ЦД-2 атеросклеротичні зміни в судинній системі морфологічно схожі з такими в осіб без ЦД, однак є деякі відмінності, в тому числі більш ранній розвиток і швидке прогресування процесу, мультисегментарність і симетричність ураження дистально розташованих артерій середнього і малого калібру [118, 369].

Так, на кафедрі внутрішньої медицини № 3 та ендокринології Харківського національного медичного університету було проведено дослідження, метою якого було оцінити характер ураження коронарних судин у хворих на ІХС в залежності від наявності ЦД-2. Нами було виявлено, що у хворих на ІХС на тлі ЦД-2 атеросклеротичний процес має несприятливий перебіг, тобто частіше реєструється трьохсудинне ураження, більш вираженими є ураження коронарних судин, а саме середнє значення кількості бляшок та середня кількість уражених сегментів на одного пацієнта; середня кількість гемодинамічно значущих стенозів на пацієнта були достовірно вищими, ніж в осіб без супутнього ЦД. Крім того, у хворих на ЦД-2 загальна кількість уражених дистальних сегментів була вище, ніж у пацієнтів без діабету. Важливим є те, що у пацієнтів з ЦД-2 виявлено достовірно більш часте ураження правої коронарної артерії, огинаючої артерії, передньої низхідної артерії через багатосудинне ураження коронарного русла [568].

Як вже було показано, одним з основних механізмів розвитку і прогресування атеросклерозу - ключової ланки патогенезу більшості ССЗ, перш за все АГ, ІХС, ГПМК, - є порушення функції ендотелію, під яким розуміють дисбаланс між гуморальними чинниками, що мають потенційну захисну дію (NO, ендотеліальний фактор гіперполяризації, простагландини), і факторами, які пошкоджують стінку судини (ендотелін-1, тромбоксан А2, супероксиданіон). Слід підкреслити, що механізм участі ендотелію в розвитку та прогресуванні судинних ускладнень при ЦД-2 пов'язаний не тільки з регуляцією судинного тону, але й з участю в процесах атерогенезу, тромбоутворення, захисту цілісності судинної стінки. Грунтуючись на результатах численних експериментальних і клінічних досліджень, сформульована основна мета профілактичних і лікувальних заходів для макро- і мікросудинних ускладнень у хворих на ЦД-2 - це нормалізація стану ендотелію, так як саме дисфункція останнього грає ключову або підтримуючу роль у патогенезі пошкодження ССС [118, 157].

Необхідно відзначити, що при ЦД ЕД розвивається досить рано. За даними літератури, в крові та нирках щурів і мишей з експериментальним ЦД збільшується концентрація АФК. Останні ініціюють процеси ПОЛ, які відіграють роль в гломерулярному та тубулярному ураженні, розвитку функціональних і патоморфологічних змін судинної стінки [119, 124]. В умовах окисного стресу порушується біодоступність одного з найважливіших вазодилатуючих чинників - NO. Відомо, що одним з молекулярних маркерів стимуляції і пошкодження ендотелію є фактор Віллебранда. При активізації БАР (наприклад, гістаміну, прозапальних цитокінів, активованих фрагментів системи комплементу й ін.), що відбувається в умовах гіперглікемії, фактор Віллебранда вивільняється з ендотеліоцитів [16, 165] і, як наслідок, посилюється ЕД.

Є дані, в яких проаналізовані клінічні неврологічні симптоми та характер ендотеліальних порушень у пацієнтів з ГПМК, у хворих на ІХС на тлі гіперглікемії. Вираженість ендотеліальних порушень може бути одним з прогностичних маркерів тяжкості перебігу мозкового інсульту та ІХС у пацієнтів з ЦД-2 [581].

#### *8. ОСОБЛИВОСТІ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ, ТРОМБОУТВОРЕННЯ ТА ФІБРИНОЛІЗУ ПРИ ДІАБЕТІ*

ІР та дисліпідемія, властиві пацієнтам із ХСН і ЦД-2, беруть активну участь у формуванні всіх розладів мікроциркуляції. На початкових стадіях порушень мікроциркуляції під впливом ГІ з'являється погіршення перфузії тканин, при спастичному гемодинамічному типі мікроциркуляції активується артеріо-венозне шунтування, опосередковане впливом ІР на ЕД.

Вагомий внесок в мікрогемодинамічні зміни, що сприяють появі застійних явищ і артеріовенозних шунтів, погіршення нутритивного кровотоку, вносять глюкозотоксичність і гіпертригліцеридемія. Метаболічні порушення асоціюються з поступовим виснаженням компенсаторних можливостей ендотелію, посилюючи патологічні порушення мікрогемодинаміки мікроциркуляції у хворих із ХСН і ЦД-2 [87].

ХСН в поєднанні з ЦД-2 ведуть до збільшення ступеня ураження органів-мішеней, прискорення атеросклерозу магістральних артерій. У патогенезі цих процесів, викликаних як гіпоксичними змінами, так і метаболічними порушеннями, важливу роль відіграють мікроциркуляторні розлади, розвиток ЕД і формування патологічних типів мікроциркуляції як у пацієнтів з ХСН, так і

з ЦД 2-го типу [452]. У деяких дослідженнях відзначалися тісні кореляційні взаємозв'язки між тяжкістю ХСН і збільшенням частоти патологічних типів мікроциркуляції. При цьому в судинах мікроциркуляторного русла найчастіше виявлялися явища вазоспазму [567].

У пацієнтів з ЦД-2 порушення мікроциркуляції з'являються раніше ознак ураження органів-мішеней [313]. За даними І.В. Самойлової та ін., у хворих на ЦД-2 зазначається зменшення резервного капілярного кровотоку, розвиток венозного застою. Також був помічений тісний взаємозв'язок порушень вуглеводного обміну з появою змін периферичної гемодинаміки [215].

Крім того, в дослідженні Косівцової М.А. було виявлено, що в групі хворих на ХСН і ЦД-2 достовірно частіше зустрічалися патологічні типи мікроциркуляції. Прогностично більш несприятливий спастичний тип мікроциркуляції переважав в групі хворих на ХСН і ЦД-2, при цьому в групі хворих тільки на ХСН переважав гіперемічний тип мікроциркуляції. При діагностиці порушень мікроциркуляції та їх особливостей у пацієнтів з ХСН і ЦД-2 встановлена достовірно велика частота виявлення спастичного типу мікроциркуляції в порівнянні з групою пацієнтів із ізольованою ХСН, де значимо переважав гіперемічний тип. Більш високі показники перфузії периферичних тканин спостерігалися у пацієнтів із ХСН при відсутності поєднання з ЦД-2 незалежно від гемодинамічних типів мікроциркуляції. При оцінці вкладу різних компонентів у формування певного типу мікроциркуляції відзначена велика роль нейрогенного компоненту у пацієнтів з ХСН на тлі ЦД-2, в той час як у хворих на ХСН без ЦД-2 переважала роль міогенного і, в меншій мірі, ендотеліального компонентів [87].

Під впливом характерних для ЦД-2 порушень метаболізму відбуваються зміни гемостазу [215, 544]. Порушується баланс і фібринолізу, що призводить до підвищеної схильності до утворення і стабілізації тромбу [615, 616]. При ЦД-2 спостерігається зміна тромбоцитарної функції [215], зміна рівня інгібітору тканинного активатору плазміногену-1 в плазмі [615, 544], зростає вміст фібриногену [616], що призводить до підвищення ризику тромбозу [534].

Хронічна гіперглікемія відіграє важливу роль у порушенні функції тромбоцитів. У нормі утворення тромбоцитарного згустку проходить 4 стадії: спазм пошкодженої артерії, адгезія й агрегація тромбоцитів, ретракція тромбу, що зароджується. Його морфологічний субстрат формують тромбін і серінова протеаза. Остання регулює агрегацію тромбоцитів через експресію G-протеїнов'язаної протеази-1.

В умовах підвищеного рівня глюкози в крові, в тому числі за рахунок осмотичної дії, відбувається глікування поверхневих білків тромбоцитів із подальшим підвищенням концентрації медіаторів, що стимулюють їх активацію - РКС та G-протеїнов'язаної протеази-1, що призводить до надмірного утворення тромбіну, зміни структури кров'яних пластинок і підвищенню їх адгезивних властивостей [215].

При цьому поступово підвищується рівень Р-селектину, великої молекули, що експресується тромбоцитами, надлишок якого призводить до розвитку тромбоцитарно-лейкоцитарної адгезії. В осіб зі стабільними формами ІХС Р-селектин підвищений і досягає максимальної концентрації в разі розвитку гострого коронарного синдрому [209]. У пацієнтів з ЦД навіть за відсутності ІХС концентрація Р-селектину перевищує нормальний рівень і залежить від тривалості захворювання.

При хронічній гіперглікемії змінюється не тільки морфологія тромбоцитів, але і прискорюється їх продукція. Відповідно, концентрація ретикулярних форм, менш стійких до зовнішніх впливів, також збільшена [498]. Ці дані узгоджуються з результатами пілотного клінічного дослідження, яке показало, що чим вище відсоток циркулюючих ретикулярних тромбоцитів, тим нижче чутливість до основних складових супроводжуючої подвійної антитромботичної терапії як до аспірину, так і до клопідогрелю [472].

Якщо при ЦД-1 відбувається аутоімунне руйнування  $\beta$ -клітин підшлункової залози і виникає абсолютний дефіцит секреції інсуліну, то для ЦД-2, що становить 90-95% всіх випадків діабету, характерні резистентність до дії інсуліну і компенсаторна реакція у вигляді його гіперсекреції. В результаті формується інсулінорезистентний стан, який впливає на зміну функції тромбоцитів за допомогою різних механізмів [225, 435]. Один з них пов'язаний з субстратом інсулінового рецептору, великого цитоплазматичного білку. Раніше передбачалося, що він є специфічним тільки для інсуліну, але в останні роки доведено, що субстрат інсулінового рецептору являє собою основу для багатьох рецепторних систем, в тому числі для ІФР-1, який подібний за структурою до проінсуліну. *In vitro* тромбоцити не тільки експресують субстрат інсулінового рецептору й ІФР-1, а й стимулюють фосфорилування рецепторів ІФР-1, тирозинових залишків субстрату інсулінового рецептору та РКС. Цей процес залежить від його дози: чим вище ІР, тим більш виражений вплив субстрату інсулінового рецептору й ІФР-1 на підвищення агрегаційних властивостей тромбоцитів.

Іншим інсулін-опосередкованим механізмом, що впливає на створення аномальної структури тромбоцита при ЦД, є підвищення концентрації внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  і його іонізація [80]. У нормі іонізований кальцій через активізацію таких ферментів, як фосфоліпази С і А, запускає каскад арахідонової кислоти з подальшим утворенням тромбоксану та простагланіну (простагландину I<sub>2</sub>). В умовах ІР і відносного дефіциту інсуліну його взаємодія з тромбоцитами через субстрат інсулінового рецептору й ІФР-1 зменшує експресію простагланінового рецептору [800, 359]. При цьому порушується рівновага між простагланіном, потужним інгібітором агрегації тромбоцитів і стимулятором їх агрегації тромбоксаном на користь останнього.

Значення ІР у розвитку дисфункції тромбоцитів продемонстровано на прикладі тiazолідиндіонів: розиглітазон збільшує чутливість тромбоцитів до монооксиду азоту, що секретується ендотелієм, і зменшує експресію Р-селектину [215, 472], тим самим підтверджуючи гіпотезу, що користь від зниження рівня глюкози залежить від шляху, яким це було досягнуто.

ЦД-2 асоціюється з цілим рядом метаболічних станів, таких як дисліпідемія, ожиріння, системне запалення [182]. У свою чергу, вираженість діабетичної дисліпідемії тісно пов'язана з ГІ, в умовах якої відбувається посилення ліполізу в жировій тканині та зростає концентрація ВЖК і ТГ.

Ожиріння, особливо вісцеральне, частий супутник ЦД. При ожирінні кількість і середній об'єм тромбоцитів істотно вище в порівнянні з особами, які мають нормальний ІМТ. Крім цього, адіпокін лептин, який безпосередньо пов'язаний зі ступенем ожиріння, підсилює адгезію тромбоцитів за допомогою лептинових рецепторів [231].

Результати численних досліджень дозволили сформулювати гіпотезу тісного зв'язку тромботичної оклюзії артерій внаслідок формування або пошкодження атеросклеротичної бляшки та факторів запалення, таких як ФНП- $\alpha$ , С-реактивний протеїн, ІЛ-6 [456]. У пацієнтів з ЦД, навіть за відсутності ІХС, рівні маркерів запалення підвищені [570, 611]. В таких умовах надмірне утворення оксидантів (супероксидних аніонів) призводить до пригнічення синтезу антиоксидантів, в тому числі тромбоцитарних, і до експресії інтегринів адгезії тромбоцитів - Р-селектину, а також поверхневих протеїнів і глікопротеїнів.

Підвищена реактивність тромбоцитів - не єдина причина атеротромботичних ускладнень, порушені й інші ланки гемостазу. Аномалії прокоагуляції, такі як підвищений синтез факторів коагуляції в плазмі крові

(фактор VII і тромбін) і коагулянтів, сконцентрованих в зоні пошкодження (тканинний фактор), надмірне зниження рівня ендогенних антикоагулянтів (протеїн С і тромбомодулін), а також посилення синтезу інгібітора фібринолізу підвищують ризик тромбоутворення у хворих на ЦД [353, 429].

Таким чином, при ЦД система гемостазу характеризується дисрегуляцією цілого ряду сигнальних шляхів як з боку взаємодії рецептора та поверхневої мембрани клітин згортання крові, так і з боку наступних внутрішньоклітинних змін. При цьому сам тромбоцит надзвичайно мінливий і залежить не тільки від спадкових, але і набутих факторів, де істотну роль грає хронічна гіперглікемія та її наслідки [525, 544].

### *9. РОЛЬ РОДИНИ НАТРІЙУРЕТИЧНИХ ПЕПТИДІВ В ФОРМУВАННІ ПАТОЛОГІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ*

Натрійуретичні пептиди (НУП) є регуляторами водно-сольового обміну в організмі. Основним стимулом їх секреції служить підвищення напруги міокарду при збільшенні тиску в порожнинах серця. При серцево-судинній патології НУП відображають скоротливу здатність міокарду, тому їх можна використовувати в діагностиці СН [508].

#### *Загальні відомості*

До родини НУП відносять групу гормонів, що мають схожу молекулярну структуру і є природними антагоністами ренінангіотензинової, симпатoadреналової систем, альдостерону і вазопресину. Відомі чотири представники цього сімейства: передсердний натрійуретичний пептид (англ. Atrial Natriuretic Peptide (ANP)), мозковий натрійуретичний пептид (англ. Brain Natriuretic Peptide (BNP)), С-натрійуретичний пептид (англ. Natriuretic Peptide-C (CNP)) і D-натрійуретичний пептид (англ. Dendroaspis Natriuretic Peptide-D (DNP)).

Дослідження НУП почалося з середини 1950-х рр., коли в кардіоміоцитах виявили гранули, аналогічні гранулам ендокринних залоз. У ті ж роки відзначили збільшення діурезу при балонній дилатації лівого передсердя у собак [276]. У 1981 р. Adolfo J. de Bold і співавт. показали, що внутрішньовенне введення екстракту з тканини передсердь щурам викликає збільшення екскреції натрію і води. У 1984 р. ідентифікували структуру першого представника сімейства НУП - ANP [73]. У 1988 р. Sudoh T. в складі дослідницької групи Matsuo H. представив ANP-подібний НУП, виділений із головного мозку морських свинок і названий

BNP. У подальших дослідженнях переконливо показано, що основним джерелом BNP є клітини міокарду [276, 314]. У 1990 р. з тканини головного мозку морських свинок отримали третій представник сімейства НУП - CNP. Дослідники виявили, що CNP синтезується переважно в центральній нервовій системі, ендотелії судин і деяких клітинах крові. У 1992 р. виділили DNP з отрути змії виду Green Mamba. Пізніше DNP-подібний пептид виявили в передсердях і плазмі крові людини [314].

### *Хімічна будова натрійуретичних пептидів*

Всі НУП мають загальну кільцеву структуру з 17 амінокислот, стабілізовану дисульфідним зв'язком між двома цистеїновими залишками [276]. НУП розрізняються за послідовністю амінокислот і структурою карбоксильних термінальних груп: ANP містить 28 амінокислот, BNP - 32, CNP - 22 і DNP - 38. НУП синтезуються з неактивних прогормонів, що мають високу молекулярну масу і не циркулюють в плазмі. Кожен НУП має власний ген продукції, проте в еволюційному відношенні всі вони походять від загального попередника. Гени, що кодуєть структуру ANP і BNP, розташовані парою в дистальному короткому плечі 1-ої хромосоми, а CNP - у 2-й хромосомі. Ген продукції DNP ще не виявлений. ANP і BNP мають схожі механізми дії і синтезуються переважно в кардіоміоцитах [276, 314].

ANP - гормон білкової природи, що синтезується міоцитами передсердь як прогормон і накопичується в секреторних гранулах у вигляді білкового ланцюжка довжиною в 126 амінокислотних залишків. Також в невеликих кількостях ANP синтезується в клітинах шлуночків серця, легенів, нейронах центральної і периферичної нервової систем. У плазмі крові ANP знаходиться у вигляді декількох форм прогормону. При вивільненні прогормон виділяється у вигляді попередника ANP з високою біологічною активністю (також відомий як  $\alpha$ -ANP) і N-термінальної частини - proANP.  $\alpha$ -ANP зв'язується зі специфічними рецепторами. Період напіврозпаду  $\alpha$ -ANP становить 3-4 хв. Рецептори для proANP невідомі, і цей пептид циркулює довше, що веде до більш високих його концентрацій в крові в порівнянні з  $\alpha$ -ANP. ProANP далі розщеплюється на дві форми: proANP1 і proANP2. Концентрація ANP в плазмі підвищується у пацієнтів з прогресуючим погіршенням гемодинаміки [276].

Зріла форма BNP секретується переважно в шлуночках серця. Початково BNP синтезується як прогормон proBNP108, який в подальшому розщеплюється на біологічно активний C-термінальний, власне BNP (BNP32), і N-термінальний неактивний фрагмент (NT-proBNP) і накопичується в специфічних гранулах

кардіоміоцитів. Регуляція BNP, мабуть, відбувається також на рівні експресії гена. У нормі BNP і N-BNP в рівних пікомолярних концентраціях присутні в плазмі. При наростанні дисфункції ЛШ N-BNP починає перевищувати BNP в 2-10 разів. Період напіввиведення BNP становить 22 хв., що в 7 разів більше, ніж період напіввиведення ANP [294].

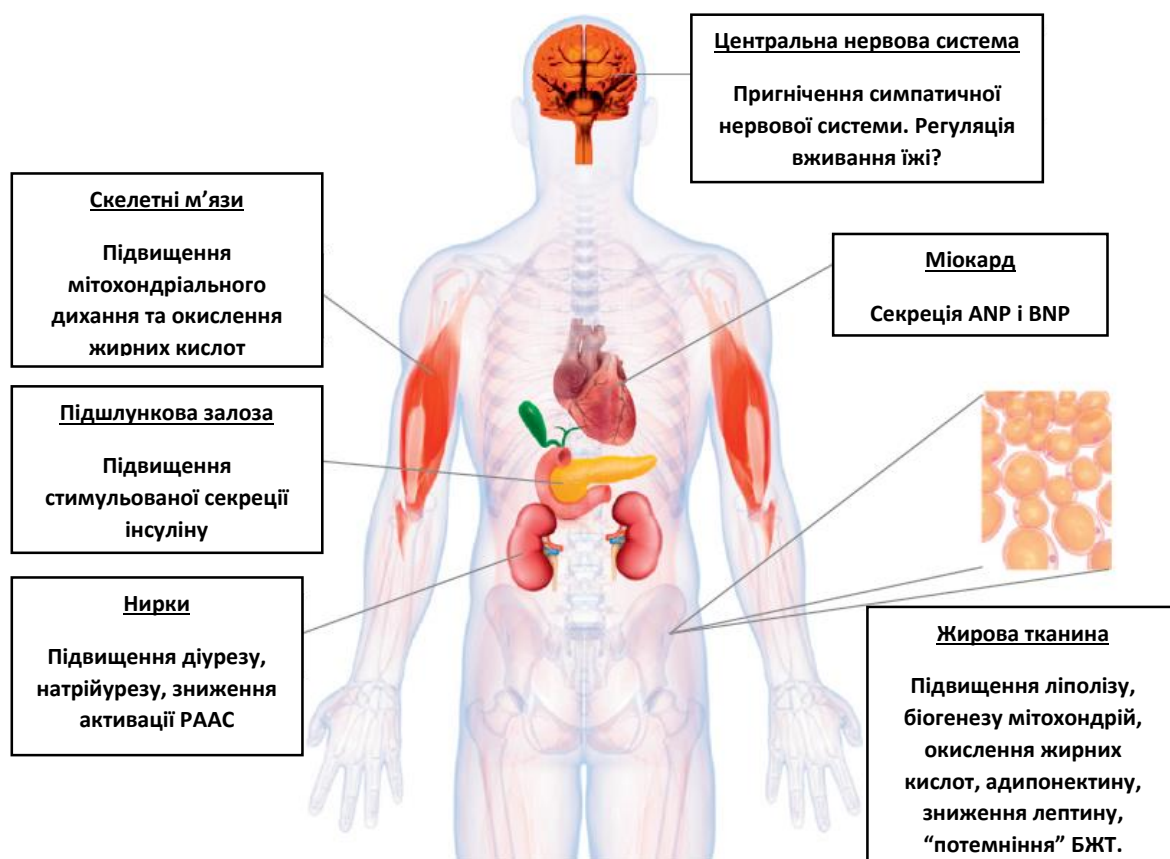
Біологічно активний BNP, інтактний N-термінальний фрагмент BNP (N-BNP) та решта прогормону циркулюють в плазмі крові та можуть бути визначені методом імунного аналізу. BNP досить зручний в практичному застосуванні: аналіз крові може бути взятий в будь-який час, а сам пептид є стабільним в плазмі більше доби. Найбільш доцільним для оцінки сімейства НУП є визначення N-BNP перед BNP [276, 294]. Це обумовлено високими концентраціями їх в крові в зв'язку з великою молекулярною вагою, що забезпечує легке детектування N-BNP на ранніх стадіях порушення функції міокарду і ДДЛШ. Крім того, N-BNP стабільніший і має в 6 разів більший період напіврозпаду, ніж BNP (120 хв. для N-BNP, 22 хв. для BNP) [276, 314]. Гормон BNP більше схильний до циркадних ритмів, що пов'язано з його коротким періодом напіввиведення - 20 хв., на відміну від N-BNP - 1-2 г.

Таким чином, концентрація BNP в крові схильна до значних добових коливань і швидко змінюється в залежності від стану і функції ЛШ. Кумулятивний рівень N-BNP відображає функцію міокарду в цілому, його концентрація в крові корелює зі ступенем порушення серцевої функції [294], тобто дозволяє більш об'єктивно оцінити стадію захворювання та прогноз, а також може застосовуватися для тривалого моніторингу захворювання.

### ***Фізіологічні та патофізіологічні механізми дії НУП***

Головним стимулом до підвищеної секреції ANP і BNP є перевантаження передсердь об'ємом. Цікаво, що внутрішньоутробно ANP більшою мірою синтезується кардіоміоцитами шлуночків, а в постнатальному періоді, навпаки, ця секреція знижується. BNP синтезується в однаковій мірі міокардом як передсердь, так і шлуночків. Однак внесок шлуночків у збільшення плазматичної концентрації BNP більш значущий у зв'язку з більшою масою міокарду шлуночків [33]. Згідно із законом Лапласа, міокардіальний стрес прямо пропорційний внутрішньопорожнинному тиску та радіусу ЛШ і зворотно пропорційний товщині стінки міокарду. Це важливо для розуміння патофізіологічних причин підвищення BNP, основним пусковим механізмом підвищеного виділення якого є збільшений кінцево-діастолічний тиск [73]. При безсимптомній СН, коли кінцево-діастолічний тиск у ЛШ ще не збільшений,

підвищена робота міокарда обумовлена дилатацією порожнин серця [33]. Відомо, що синтез НУП може збільшуватися під впливом АТ II, ендотеліну-1, глюкокортикостероїдів і при різних клінічних станах, наприклад, тахікардії. Різке збільшення BNP в крові протягом години (для ANP протягом 3 годин) спостерігається у відповідь на гемодинамічний стрес [198]. Клінічні ефекти НУП відіграють важливу роль в підтримці нормального функціонування ССС та інших органів і систем (мал. 5).



Мал. 5. Органи-мішені НУП [388]

ANP і BNP справляють в організмі схожу дію. ANP виконує як місцеві, так і системні функції, а BNP вважається паракринним медіатором серця, діючи на міокард в більшій мірі локально. ANP і BNP забезпечують кардіо-, васкуло- і ренопротекцію за кількома фізіологічними механізмами:

1. Зниження системного тиску крові і венозного повернення (переднавантаження) до серця, балансування електролітного гомеостазу шляхом:

- збільшення клубочкової фільтрації;
- інгібування реабсорбції натрію та посилення натрійурезу і діурезу; гальмування реакцій вазопресину/антидіуретичного гормону;

- розслаблення гладеньких м'язів судин.

2. Зменшення впливу симпатичної нервової системи на серце та судини за рахунок гальмування функцій РААС шляхом інактивації реніну й альдостерону, АТ II.

3. Перешкоджання ремоделюванню міокарду і стінок судин в результаті:

- інгібування запальних, гіпертрофічних і проліферативних процесів в ендотелії, гладком'язових клітинах, міокарді;
- зниження активності РААС і систем цитокінів, факторів росту, матриксних металопротеїназ, катехоламінів та ін.;
- впливу на процеси коагуляції і атеротромбозу [199, 222, 276, 294, 450, 491].

### ***Клінічна значущість НУП у діагностиці патології серця***

BNP має патофізіологічне значення в діагностиці СН, стратифікації ризику і контролі ефективності терапії ХСН [33, 74]. Оскільки підвищений BNP з'являється в плазмі крові раніше, ніж стають помітними клініко-інструментальні ознаки дисфункції ЛШ і застійної СН, BNP практично незамінний для діагностики цієї патології на ранніх стадіях, опиняючись чутливішим за ЕхоКГ. Велика кількість досліджень BNP з високою діагностичною значущістю рівня доказів проведена в групі дорослих пацієнтів. У 2003 р опубліковані результати великого багатоцентрового дослідження The Breathing Not Properly Multinational Study, в якому взяли участь 1 586 пацієнтів, що надійшли до приймальних відділень 7 центрів США, Франції та Норвегії. Результати цього дослідження показали, що підвищений BNP в сироватці крові свідчить про наявність СН. Крім того, рівень BNP чітко корелював з функціональним класом СН за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця [277]. Схожі дані отримані в дослідженні, в якому взяли участь 250 чоловік старшої вікової групи (94% склали чоловіки), 97 з яких мали вроджені та набуті вади серця. В цьому дослідженні BNP у пацієнтів із пороками серця був достовірно вищим, ніж у групі пацієнтів із патологією органів дихання [198].

### ***Діагностичні рівні НУП***

До теперішнього часу відсутня єдина точка зору про рівні BNP, що характеризують наявність або відсутність ХСН і ступінь її розвитку. Фірми-виробники наборів для визначення НУП дають різні референсні значення. Відсутня єдина стандартизація методів, в методиках використовують антитіла до різних амінокислотних послідовностей BNP. Так, Shionogi & Company Ltd. в якості верхньої межі норми пропонує використовувати рівень BNP 18 пг/мл,

Peninsula Laboratories - 15,2 пг/мл, Bayer Diagnostics і Biosite Diagnostics - 100 пг/мл. Для NT-proBNP згідно Roche Diagnostics прийняті нормальні значення 5-334 пг/мл.

У рекомендаціях з діагностики та лікування ХСН 2012 р. визначено порогові значення НУП в різних клінічних ситуаціях. Так, при гострому початку захворювання або різкому наростанні симптомів для виключення СН діагностичним було прийнято рівень N-BNP менше 300 пг/мл і BNP менше 100 пг/мл; при поступовому початку симптомів N-BNP становив менше 125 пг/мл і BNP менше 35 пг/мл. Нормальний вміст НУП при відсутності попереднього лікування фактично виключає значуще ураження серця [2, 508]. Залежність між плазмовим рівнем BNP, N-BNP та ANP, клінічною картиною і прогнозом захворювань представлена і в інших роботах зарубіжних авторів [602].

### ***Доказові основи використання НУП для встановлення діагнозу СН***

В ході виконання дослідження Breathing Not Properly Study [277] концентрацію BNP вимірювали у 1586 хворих, які звернулися у відділення невідкладної допомоги з приводу задишки, що гостро розвинулась. Результати дослідження свідчили про те, що в групі хворих, у яких був встановлений діагноз СН, концентрація BNP була вище в порівнянні з хворими, у яких не було СН, причому відзначався прямий зв'язок між збільшенням тяжкості СН і підвищенням концентрації BNP. Рівень BNP в крові був найбільш сильним прогностичним фактором встановлення діагнозу СН у порівнянні з такими факторами, як дані анамнезу, результати фізичного дослідження, дані рентгенологічного дослідження грудної клітини та лабораторні показники.

Незважаючи на те, що кліренс N-BNP відрізняється від кліренсу BNP, вважається, що використання обох маркерів приблизно однаково ефективно відображає ймовірність СН. Можливість застосування N-BNP для підтвердження діагнозу декомпенсації СН, що гостро розвинулась, вперше була встановлена в ході виконання дослідження PRIDE.

В подальшому в ході виконання дослідження ICON [199] вивчалися оптимальні підходи до використання концентрації N-BNP у 1256 хворих, які звернулися в зв'язку з задишкою, що гостро розвинулась. У хворих з декомпенсацією СН, що гостро розвинулась, концентрації N-BNP в крові були істотно вище в порівнянні з хворими без СН, причому був відзначений прямий зв'язок між тяжкістю клінічних проявів СН і рівнем N-BNP в крові. Крім того, результати дослідження свідчили про те, що дуже низькі концентрації N-BNP

практично виключають СН при дуже високій прогностичній цінності негативного результату.

Слід зазначити, що можливість використання оцінки рівнів BNP і N-BNP для виключення СН була підтверджена і в умовах первинної ланки охорони здоров'я у хворих з менш гострим початком захворювання [273].

Використання біомаркерів дозволяє у багатьох хворих уточнити тактику лікування або відмовитися від необґрунтованого застосування терапії. Крім того, оцінка рівня відповідних біомаркерів необхідна для більш точної стратифікації ризику розвитку ускладнень захворювання серця. В європейських клінічних рекомендаціях з тактики ведення хворих на ХСН припускається, що в деяких лікувальних установах може бути недоступним визначення BNP в якості стандартної тактики обстеження хворих із ймовірною СН. В цих же рекомендаціях відзначається роль підвищеної концентрації BNP і N-BNP вище порогового рівня для вирішення питання про призначення антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів у хворих на СН з низькою ФВ ЛШ, а також підкреслюється важливість оцінки BNP і N-BNP у хворих із задишкою, що гостро розвинулась, для виключення інших причин задишки, не пов'язаних із СН [349].

Визначення концентрації НУП вважається одним з необхідних критеріїв діагнозу СН зі збереженою ФВ ЛШ (для встановлення діагнозу СН у таких випадках, крім клінічних проявів і певних ЕхоКГ показників, потрібно, щоб BNP і/або N-BNP були більші за 35 і 125 пкг/мл, відповідно) [2].

Відповідно до рекомендацій з тактики ведення хворих з СН визначення BNP і N-BNP вважається важливим для виключення СН, але не її підтвердження [349].

В останньому варіанті американських рекомендацій з тактики ведення хворих із СН, опублікованих в 2017 р., вимірюванню концентрації біомаркерів в крові відводиться важлива роль в різних клінічних ситуаціях. Так, з класом рекомендацій I і рівнем доказовості A у хворих, які звертаються за медичною допомогою у зв'язку з розвитком задишки, вважається обґрунтованим використання в якості біомаркерів концентрації BNP для підтвердження діагнозу СН або його виключення [508].

Зазначено, що використання BNP в якості біомаркерів у амбулаторних хворих із хронічною СН може впливати на оцінку стану хворого, особливо в тих випадках, коли причина розвитку задишки не з'ясована. У гострій ситуації рівні BNP є високочутливими і можуть бути корисними для виключення СН, але не

для її підтвердження [2, 508]. Незважаючи на те, що низький рівень НУП виключає наявність СН, і прогностична значимість позитивного результату для встановлення діагнозу СН може обґрунтовано вважатися вищою при більш високій концентрації НУП в крові, лікарі повинні враховувати, що підвищена концентрація обох НУП може бути пов'язана з різними причинами, зумовленими як захворюванням ССС, так і іншими захворюваннями [198]. Зокрема, ожиріння відносять до факторів, при яких рівні BNP і N-BNP в крові можуть бути зниженими [314]. Фактори, при яких концентрації BNP і N-BNP в крові можуть підвищуватися, включають захворювання міокарду (наприклад, ГМЛШ, інфільтративні КМП, а також КМП, що гостро розвинулися, запальні захворювання міокарду, ІХС), клапанні пороки серця, аритмії (фібриляція та тріпотіння передсердь), застосування кардіотоксичних засобів, порушення функції нирок, анемію, а також наявність таких важких захворювань, як бактеріальний сепсис, опіки та респіраторний дистрес-синдром дорослих, ГПМК і певні ураження легенів, які можуть призводити до негативного впливу на серце.

Експерти підкреслюють важливу роль оцінки рівнів біомаркерів в крові, і, зокрема, BNP або N-BNP для оцінки прогнозу і додаткової стратифікації ризику розвитку ХСН. У хворих із СН вважається обґрунтованим вимірювання концентрації BNP або N-BNP для оцінки прогнозу або тяжкості захворювання (клас рекомендацій I, рівень доказовості A) [2, 508]. Слід зазначити, що, в порівнянні з попереднім варіантом рекомендацій, вважається корисним вимірювання початкового рівня BNP і/або кардіоспецифічних тропонинів для оцінки прогнозу хворих на СН, що гостро розвинулася при навантаженні (клас рекомендацій I, рівень доказовості A) [199, 276]. Таким чином, підкреслюється, що корисно оцінювати рівень BNP в момент госпіталізації.

Більш високі концентрації НУП в момент госпіталізації зазвичай супроводжуються більш високим ризиком розвитку несприятливих клінічних результатів, включаючи смерть від будь-якої причини і смерть від ускладнень ССЗ, а також більш високою частотою розвитку ускладнень і кінцевих точок, що були включені в комбіновані показники в різні періоди спостереження за хворими з декомпенсованою СН [276, 508]. Аналогічно патологічні концентрації циркулюючого кардіоспецифічного тропоніну зазвичай виявляють у хворих з декомпенсацією СН, що гостро розвинулась, часто за відсутності явних ознак ішемії міокарду або супутньої ІХС; причому в таких випадках є зв'язок з несприятливими клінічними результатами та більш високим ризиком смерті [2, 148, 450, 508].

Результати досліджень свідчать про збільшення прогностичного значення таких біомаркерів при стандартній оцінці ризику розвитку ускладнень ССЗ. Слід зазначити відмінності в моделях прогнозування ризику, а також точках поділу для різних реактивів і тривалості спостереження [314]. Більш того, не у всіх хворих для оцінки прогнозу може вимагатися вимірювання концентрації біомаркерів, особливо у випадках тяжкої СН, при якій є несприятливий прогноз, а також в разі попереднього стійкого підвищення рівня біомаркерів в крові. Отже, використання концентрації НУП для більш точної оцінки прогнозу не повинно передувати застосуванню відповідних клінічних підходів до діагностики хворих; більш того, в кожному разі в першу чергу слід дотримуватися індивідуального підходу.

Наразі вважається корисним, хоча і в меншій мірі обгрунтованим, використання BNP в якості біомаркера у осіб з підвищеним ризиком розвитку СН [2, 148, 314].

Розробка стандартизованої тактики обстеження та лікування осіб з високим ризиком розвитку СН може представляти труднощі у зв'язку з відмінностями у визначенні ризику розвитку СН, гетерогенності поширеності таких факторів в різних популяціях, різною тривалістю періоду до розвитку клінічних проявів СН або дисфункції ЛШ, а також варіабельністю втручань для зміни факторів ризику або методів лікування, що застосовуються.

Необхідні подальші дослідження для оцінки співвідношення між вартістю й ефективністю такої тактики обстеження, обумовленим ним ризиком, а також для вивчення впливу такої тактики на якість життя і смертність.

### ***Роль НУП як непрямих показників клінічної ефективності терапії у хворих на СН***

З огляду на особливості сучасного етапу доказової кардіології, який характеризується уповільненням впровадження нових методів лікування в клінічну практику через необхідність перевірки ефективності втручань в ході виконання великих рандомізованих клінічних досліджень з оцінкою частоти розвитку несприятливих наслідків, мабуть, може бути корисно застосування непрямих (або «сурогатних») критеріїв оцінки ефективності втручань. Для застосування такого підходу критерії зміни певних непрямих показників (тобто не клінічних результатів) повинні відповідати змінам частоти розвитку клінічних результатів.

Крім того, був встановлений статистично значущий прямий зв'язок між зниженням концентрації BNP і/або N-BNP та зниженням загальної смертності.

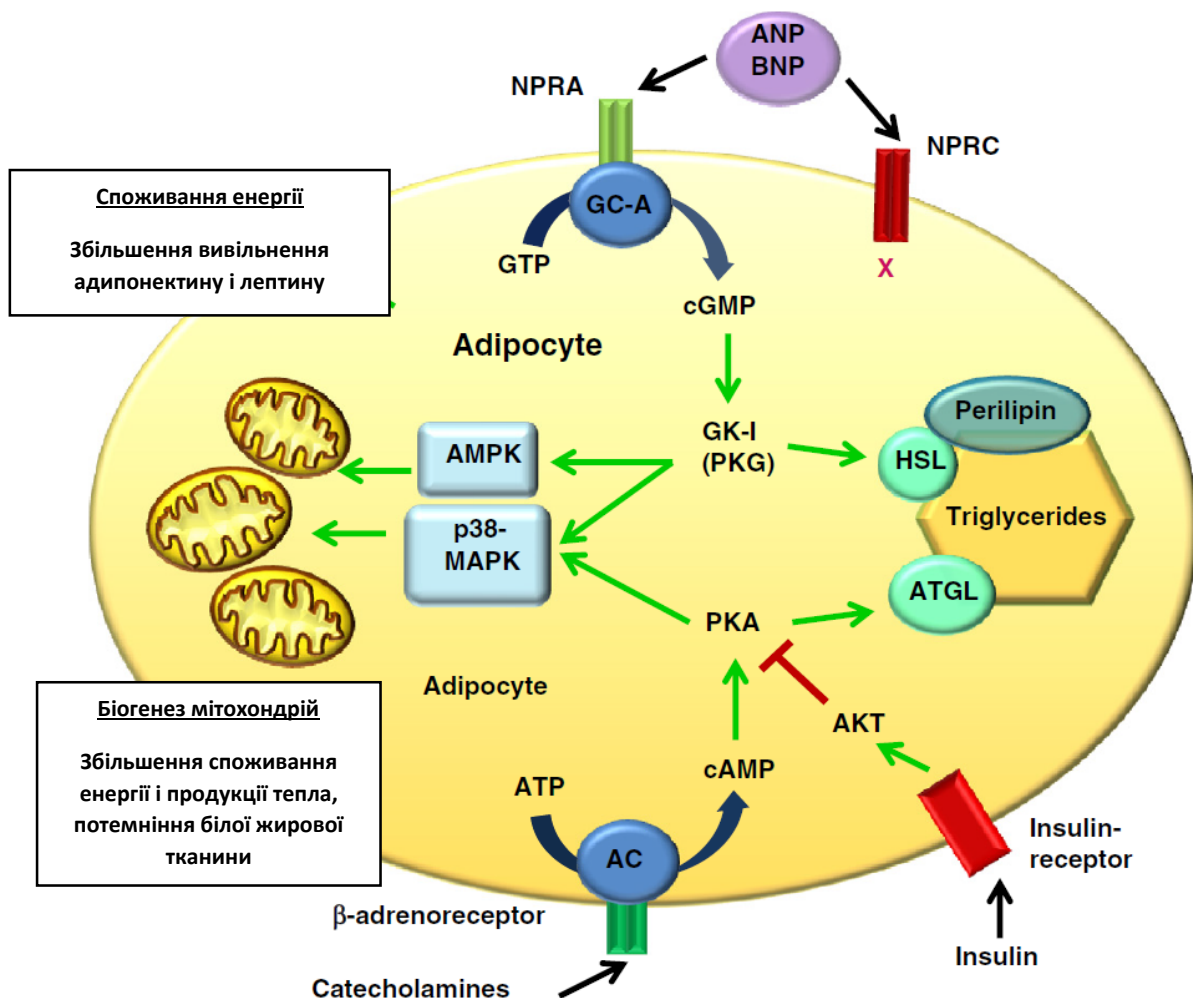
Зокрема, такий зв'язок був встановлений у великому дослідженні PARADIGM-HF [426]. Зниження смертності за рахунок застосування сакубітрілу/валсартану порівняно з застосуванням еналаприлу супроводжувалося статистично значущим зниженням концентрації N-BNP, який через 4 тижні і 8 міс. після початку терапії був достовірно нижчим при використанні комбінації валсартану/сакубітрілу.

Крім того, результати недавно виконаного мета-аналізу [73] свідчили про те, що зниження концентрації НУП у хворих на СН із зниженою ФВ супроводжується зниженням потреби в госпіталізації з приводу декомпенсації СН, тобто важливого показника, що відображає тяжкість перебігу і вираженість прогресування СН.

У хворих на СН достовірно абсолютне та відносне зниження концентрації НУП може розглядатися як об'єктивний прогностичний маркер, який може вказувати на клінічні переваги оцінюваного втручання, і часто пов'язаний з поліпшенням прогнозу. Крім того, при збігу з результатами оцінки таких показників, що відображають стан хворого (наприклад, тест з ходьбою протягом 6 хв., зниження концентрації НУП) дозволяє вважати ще більш переконливими висновки про клінічно значущі переваги досліджуваної терапії [551].

## *10. НАТРІЙУРЕТИЧНІ ПЕПТИДИ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ*

Однак НУП беруть участь не тільки у формуванні СН. На даний момент не виникає сумнівів в наявності взаємозв'язків між НУП та регуляцією метаболічних порушень в організмі, причому це стосується ліпідного і вуглеводного обмінів (мал. 6) [388].



Мал. 6. Роль НУП в ліпідному та вуглеводному обміні.

Протягом останнього десятиліття НУП стали вважатися метаболічними гормонами. Нові дослідження показали потенційну ліполітичну роль в жирових клітинах людини [34]. Пізніша робота ілюструє, що НУП контролює не тільки мобілізацію жиру, а й утилізацію жиру, сприяючи розсіюванню енергії у вигляді тепла в ВАТ [69], посилюючи процес потемніння WAT, а також окислення жиру в скелетних м'язах. Також було показано, що НУП можуть надавати вплив на роботу печінки, підшлункової залози, кишечника і центральної нервової системи, впливаючи на метаболічну регуляцію. Паралельно численні епідеміологічні та когортні дослідження виявили негативний зв'язок між рівнями НУП в плазмі й ожирінням [134], гіпертонією [294], чутливістю до інсуліну і ЦД-2 [34]. Проспективні дослідження додатково підкреслюють прогностичну цінність рівнів НУП у плазмі крові при ЦД-2 [294].

Разом епідеміологічні дослідження пацієнтів і дослідження на мишах наводять аргументи на користь ключової ролі НУП в регуляції енергетичного метаболізму [107].

### ***НУП активують ліполіз***

Регуляція ліполізу в жировій тканині була ретельно досліджена. Протягом багатьох років катехоламіни вважалися основними фізіологічними ліполітичними активаторами. Катехоламіни індукують ліполіз за допомогою стимуляції адренергічних  $\beta$ -рецепторів адипоцитів і подальшої цАМФ-залежної активації гормоночутливої ліпази (ГЛ) [306, 329, 469].

Потенційні ліполітичні властивості НУП були вперше описані Sengenès et al.. Автори помітили, що всі представники сімейства НУП сприяють ліполізу в жировій тканині людини, причому ANP є найбільш потужним активатором ліполізу, за яким йдуть BNP і CNP в порядку зменшення [402]; переконливі дані про ліполітичні властивості DNP в даний час відсутні.

Є повідомлення про паралельні шляхи реалізації ліполітичних властивостей НУП і катехоламінів. Одночасна стимуляція жирової тканини ANP і  $\beta$ -адренергічними агоністами призводить до адитивного посилення ліполітичних ефектів в адипоцитах людини [237, 307].

Відомо, що інсулін, хоч і не має прямої антиліполітичної дії, може побічно послаблювати опосередкований НУП ліполіз за рахунок зниження рівня циркулюючих НУП.

Крім прямої активації ліполізу, були описані і інші ефекти цієї групи на жирову тканину. Сарзані і співавт. припустив, що ANP може послаблювати зростання адипоцитів людини [385]. Проте це питання вимагає подальшого вивчення, щоб повністю визначити вплив НУП на адіпогенез. Крім того, Моро і колеги показали, що ANP уповільнює вивільнення прозапальних цитокінів і хемокінів з людських адипоцитів і макрофагів жирової тканини [307]. Механізм може бути корисним, оскільки хронічне уповільнене запалення сприяє ожирінню, пов'язаному з IP і ССЗ.

### ***НУП підсилюють окислення ліпідів і мітохондріальне дихання***

НУП-індукований ліполіз різко збільшує доступність ВЖК [Bartels E. 2019]. Мабуть, ці ЖК служать субстратами для окислювальних процесів в метаболічно активних тканинах, таких як скелетні м'язи, печінка, а також «бежева» жирова тканина і ВАТ. Більш того, дослідження на людях і мишах показують, що НУП підсилюють окислення ліпідів в жировій тканині, скелетних м'язах і печінці, дозволяючи цим тканинам житися ЖК шляхом  $\beta$ -окислення з підвищеною швидкістю.

Було з'ясовано, що короткочасне внутрішньовенне введення ANP різко збільшує окислення ліпідів і витрати енергії після прийому їжі у здорових

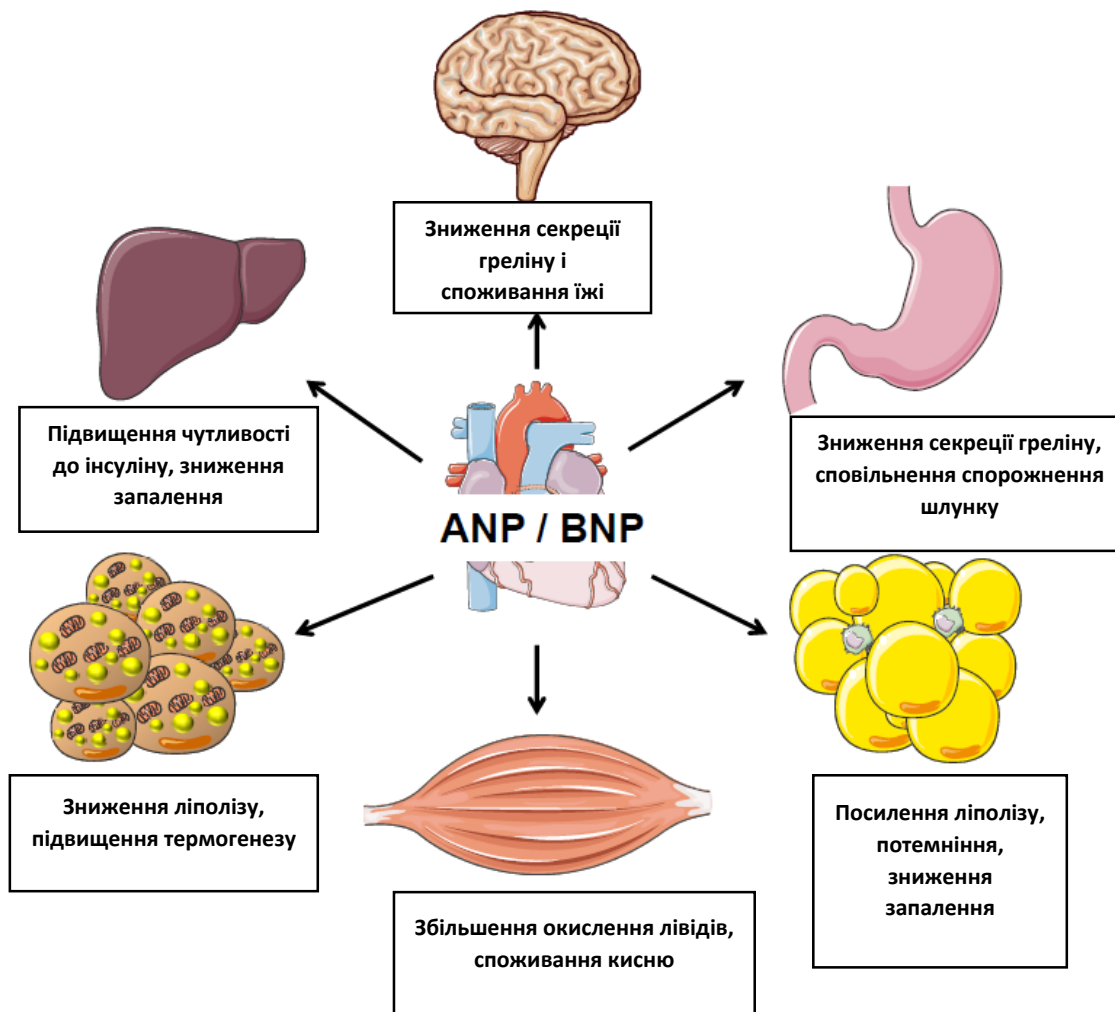
волонтерів [57]. По-друге, крім посилення гострого окислення ліпідів, ANP і BNP індукують мітохондріальний біогенез скелетних м'язів, дихання й окислення ліпідів в клітинах людини та у гризунів *in vitro* і *in vivo* [300]. Хронічна гіперекспресія BNP призводить до збільшення кількості мітохондрій у м'язах, окислювальної здатності й окислення ліпідів у мишей. Посилення окисного метаболізму було пов'язане з захистом від ожиріння і IP, викликаного дієтою з високим вмістом жирів.

На людських міофібрилах було показано, що ANP і BNP індукують мітохондріальне дихання й окислення ліпідів [57].

У WAT і BAT НУП опосередковують аналогічні ефекти. Крім того, Souza et al. показали, що ANP індукує мітохондріальний біогенез і підсилює експресію мітохондріальних генів, що беруть участь у транспорті й окисленні ЖК в адипоцитах людини [34]. Необхідні додаткові дослідження, щоб зібрати всі дані в єдину цілісну картину.

### ***НУП і потемніння WAT***

Останнім часом значення мітохондріального метаболізму в жировій тканині було переглянуто, враховуючи, що з'явилися нові дані про BAT та функції жирової тканини. Крім того, адипоцити людини можуть переходити від стану білої до функцій бурою і навпаки («бежева» жирова тканина) [388]. Жир в основному зберігається в WAT. BAT є ще одним резервуаром жиру, який на відміну від WAT здатний генерувати тепло і підтримувати достатню температуру тіла. Цей механізм розвинувся у ссавців, розсіюючи велику кількість біохімічної енергії в формі тепла для захисту від холоду. При холодовому впливі BAT активується центральними нервовими механізмами через симпатичну нервову систему [42]. Адренергічна стимуляція збільшує перетворення енергії в BAT, можливо, знижуючи масу тіла у людей з ожирінням [59]. Вплив на людську клітинну лінію адипоцитів ANP призводить до індукції термогенних і мітохондріальних генів, що тягне за собою роз'єднання дихання. Застосування BNP у мишей збільшувало витрату енергії і підвищувало рівні термогенності в WAT і BAT. При впливі холоду циркулюючі рівні НУП зростають [68]. Мабуть, активація системи НУП викликає термогенну програму в жировій тканині. Таким чином, деякі представники НУП, мабуть, беруть участь у фізіологічній адаптації BAT до змін температури навколишнього середовища [388] (мал. 7).



Мал. 7. Модель метаболічних процесів НУП у енергетичному обміні  
***Взаємодія НУП з адипокінами***

Крім прямого активного впливу на ліполіз і окислення ліпідів, НУП також, ймовірно, справляють регуляторний вплив на деякі адипокіни, які беруть участь у метаболізмі. ANP різко підвищує системні рівні загального і високомолекулярного адипонектину [56]. Ці дані узгоджуються з рядом досліджень, що показують позитивний зв'язок між циркулюючими НУП і рівнями адипонектину, як, наприклад, у пацієнтів з СН. Лептин може бути іншим НУП-регульованим адипокіном. ANP зменшує вивільнення лептину з адипоцитів людини [240]. Меленовський і його колеги спостерігали значну зворотну залежність між системними рівнями BNP і плазмовими концентраціями лептину у хворих на СН [470]. В умовах зі зниженим рівнем НУП, таких як ожиріння, цей механізм може сприяти формуванню метаболічного синдрому [269]. Однак на сьогоднішній день механізм і значення взаємозв'язків між НУП та адипокінами залишаються не зовсім зрозумілими.

### ***НУП, секреція інсуліну та гомеостаз глюкози***

Ряд досліджень передбачає, що НУП прямо й опосередковано впливають на метаболізм глюкози. В експерименті було виявлено підвищення рівня інсуліну під час інфузії ANP у людей [446]. Ефект може бути пояснений прямою модулюючою дією на функції  $\beta$ -клітин або, рідше в гострій фазі, на кількість  $\beta$ -клітин. ANP безпосередньо посилював стимульовану глюкозою секрецію інсуліну в культивованих острівцях. Крім того, ANP індукував зростання  $\beta$ -клітин в ізольованих острівцях підшлункової залози щура, тоді як значно менші острівці зі зменшеною масою  $\beta$ -клітин виявлялися у обстежених мишей [463]. Таким чином, ANP може збільшити поглинання глюкози шляхом стимуляції виділення інсуліну підшлунковою залозою.

Цікаво відзначити, що інфузія НУП у десяти здорових молодих людей натщесерце трохи підвищила рівень глюкози в крові [486]. Цей ефект може бути пояснений впливом ANP на всмоктування ліпідів, різко збільшуючи приплив ВЖК до метаболічних органів, чутливих до інсуліну, і, таким чином, індукуючи резистентність до інсуліну. Уявлення про те, що мобілізація ліпідів підсилює розподіл ЖК в ектопічних органах, які індукують IP, підтверджується тим фактом, що короткочасна інфузія ANP, не збільшуючи рівня ВЖК, незначно знижує концентрації циркулюючої глюкози протягом початкової фази тесту на толерантність до глюкози, а також на зниження секреції інсуліну. Цей ефект може бути опосередкований збільшенням периферичної вазодилатації і поліпшенням транспорту глюкози через стінку капіляра в інтерстиціальний простір [177]. Разом ці дослідження припускають, що НУП можуть посилювати стимульоване інсуліном споживання глюкози. Чи впливає НУП безпосередньо на передачу сигналів інсуліну чи ні, заслуговує більш детального вивчення.

НУП можуть знижувати ліпідіндуковану IP за допомогою активації окислення ліпідів в печінці і м'язовій тканині. НУП зберігають мітохондріальну функцію і чутливість до інсуліну при споживанні їжі з високим вмістом жиру в експерименті на мишах [56].

### ***НУП в прийомі їжі та ситості***

З огляду на те, що рецептор CNP переважно знаходиться в мозку, було висловлено припущення, що CNP може відігравати певну роль в центральній регуляції енергетичного обміну та споживанні їжі. Ця гіпотеза була підтверджена дослідженням, що перевіряло внутрішньоцеребровентрикулярне застосування різних варіантів CNP у мишей. Це втручання істотно зменшило споживання їжі після 48-годинного та нічного прийому їжі, тоді як

внутрішньочеревна ін'єкція CNP не змінила харчової поведінки. Автори вважають, що анорексигенні ефекти CNP викликалися активацією меланокортинової системи, а також пригніченням орексигенних медіаторів, таких як грелін і нейропептид Y [505]. У людей короткострокові інфузії BNP пригнічують почуття голоду, можливо, за рахунок зниження концентрації загального та ацетильованого греліну [470]. Проте, регулювання споживання їжі є складним, і вплив НУП на фізіологію голоду та насичення все ще є областю дослідження, що розвивається [204]. Крім того, високі рівні BNP пов'язані зі зменшенням рівня лептину у пацієнтів з СН, що свідчить про регулюючий вплив системи НУП на вивільнення лептину [240].

### ***НУП при ожирінні***

Протягом останніх років численні дослідження продемонстрували зворотну залежність між рівнями циркулюючих НУП і масою тіла [107]. Ця кореляція також може спостерігатися у пацієнтів із ХСН, незважаючи на підвищені рівні НУП, через окисний стрес в міокарді [276].

Підвищені рівні НУП, пов'язані з генетичним поліморфізмом, асоційовані з більш низькою поширеністю ожиріння й абдомінального ожиріння в порівнянні з індивідуумами з інтактним рецептором CNP [385]. Інший генетичний поліморфізм в області промотора ANP пов'язаний з більш високими рівнями ANP і сприятливим кардіометаболічним фенотипом, включаючи більш низький ІМТ і АТ, а також більш низьку поширеність ожиріння та метаболічного синдрому [322].

Тим не менш, деякі дослідження показують суперечливі результати, що вказують на відсутність або навіть позитивну кореляцію між ІМТ і системними концентраціями НУП [107]. Підвищені рівні N-BNP, зіставні з СН I, відзначалися у пацієнтів з морбідним ожирінням (ІМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>). Однак, автори пов'язують свої висновки з наявністю СН, що розвинулася на тлі патологічного ожиріння [181]. Проте загально визнано, що ожиріння є станом дефіциту НУП. Можливо, відмінності в методах обробки зразків і аналітичних методів можуть давати неоднозначність результатів і їх трактувань [361].

У здорових людей з нормальною масою тіла вивільнення ANP різко посилюється при фізичному навантаженні [111]. У марафонців N-BNP підвищувався безпосередньо після пробігу, в той час як BNP демонстрував сповільнену реакцію [243]. Цікаво, що обидва гормони демонструють стійке збільшення протягом перших 24 годин після тривалого бігу з відстроченим

поверненням до базальних рівнів більш ніж через 24 години після пробіжки [111].

На відміну від людей з нормальною масою тіла, у людей з ожирінням циркулюючі рівні НУП зменшуються, а швидкі відповіді НУП притупляються [361], однак вони можуть бути відновлені шляхом тривалої фізичної підготовки [111]. Обстеження 7770 пацієнтів і волонтерів, які брали участь в дослідженні Framingham Heart Study і Malmö Diabetes and Cancer Study, виявило, що ожиріння й ІР пов'язані з помітно зниженим рівнем НУП в плазмі [224]. Клінічно значущий гіперкортицизм супроводжується центральним ожирінням і повним спектром симптомів метаболічного синдрому. Незважаючи на метаболічний фенотип, рівні НУП, мабуть, підвищуються у суб'єктів з гіперкортицизмом [107]. Підвищені рівні НУП можуть бути віднесені до ССЗ, а також основних детермінант смертності при гіперкортицизмі. Цікаво відзначити, що при гіперкортицизмі реакція НУП здається сповільненою, незважаючи на підвищені їх рівні [387]. Однак роль НУП в клінічно значущих випадках гіперкортицизму ще остаточно не з'ясована, тобто зміни в розподілі НУП і їх сигналізації в зв'язку з гіперкортицизмом заслуговують на подальше вивчення.

До теперішнього часу було розглянуто кілька потенційних причин відносного дефіциту НУП при метаболічних захворюваннях. Рецептори ANP і CNP були виявлені в жировій тканині людини в достатку, що свідчить про те, що жирова тканина є не тільки органом-мішенню для НУП, але також справляє регуляторний вплив на рівні циркулюючого НУП [385]. Рівень рецепторів CNP збільшується в жировій тканині пацієнтів з ожирінням і АГ у порівнянні з пацієнтами без ожиріння та нормотензивними пацієнтами [361]. Більш того, ГІ викликає експресію рецепторів CNP в адипоцитах і моноцитах людини [224]. Крім того, неприлізин, НУП-деградуюча ендопептідаза, експресується в жировій тканині людини та її рівень підвищується при ожирінні [282]. Взяті разом, ці ефекти призводять до прискорення кліренсу НУП через зсув відношення рецепторів ANP до рецепторів CNP в сторону CNP і підвищення рівня неприлізину при метаболічних захворюваннях у людини, що призводить до порочного кола пригнічення активності НУП, прогресуванню ожиріння і формуванню ІР.

У відповідності до цих знань стає зрозумілим, що обмеження калорій і втрата ваги можуть відновлювати рівні BNP у людей [72] і передачу сигналів НУП у гризунів шляхом зменшення експресії рецепторів CNP в жировій тканині [385]. Цей ефект може частково пояснювати редукцію ГІ при втраті ваги.

Крім зворотного зв'язку з кількістю маси жирової тканини, НУП можуть впливати на розподіл жирової тканини. Підвищені рівні НУП пов'язані із об'ємом вісцеральної жирової тканини й ектопічним відкладенням внутрішньоорганного жиру, таким як внутрішньопечінковим накопиченням ліпідів [385]. Одним з можливих пояснень цього є підвищена сприйнятливість до НУП-опосередкованого ліполізу при скороченні кількості вісцерального жиру внаслідок підвищеної експресії рецептору НУП у вісцеральній жировій тканині в порівнянні з підшкірною [578]. Інше можливе пояснення полягає в тому, що підшкірна жирова тканина зазвичай проявляє меншу ліполітичну активність, ніж вісцеральна [402].

Є також ознаки порушення продукції ANP при метаболічних захворюваннях. У осіб, що страждають на ожиріння, зниження активності НУП-реакції, викликані сольовим навантаженням, спостерігалося ще 20 років тому [192]. Зовсім недавно ряд досліджень продемонстрував, що циркулюючі рівні попередників НУП також знижуються при ожирінні. Як згадувалося вище, N-термінальний фрагмент ANP і N-BNP є побічними продуктами обміну НУП. Ці пептиди відщеплюються від амінокінця неактивних прогормонів з утворенням біологічно активних ANP і BNP. Продукти розщеплення амінотерміналу ANP і BNP структурно відрізняються від біологічно активних пептидів, які роблять малоімовірною деградацію, опосередковану рецепторами CNP [352]. Мідзуно і співавт. недавно спостерігали, що відмінності між рівнями BNP, вимірюваними в корені аорти, і рівнями BNP в коронарному синусі негативно корелюють з ІМТ, підтверджуючи гіпотезу про ослаблення вивільнення BNP у осіб з ожирінням [301]. Інші дослідники спостерігали кореляцію між рівнями НУП в плазмі і м'язовою, а не жировою масою [204]. Цікаво, що більш низькі рівні НУП були тісно пов'язані з високими рівнями глюкози й інсуліну, незалежно від складу тіла і розподілу жирової тканини [107].

### ***НУП при ІР та діабеті***

Потенційний зв'язок між рівнями глюкози та інсуліну в плазмі та НУП спостерігався в декількох дослідженнях. Гостра гіперглікемія викликає швидке підвищення рівнів ANP у відповідь на викликану гіперглікемією затримку натрію і рідини [471]. З іншого боку, низькі рівні BNP пов'язані з ІР і діабетом 2 типу [99]. Ця кореляція може бути частково пояснена асоціацією ЦД-2 і ожиріння. Проте, статистична корекція ІМТ не усуває кореляцію між рівнями НУП і предіабетом. Дані дослідження здоров'я жінок показали, що у пацієнтів з

рівнями N-BNP на верхній межі норми захворюваність на діабет значно нижче [139].

Великі перехресні дослідження підтверджують зв'язок між низькими концентраціями НУП і високими рівнями глюкози й інсуліну, а також високими концентраціями холестерину та тригліцеридів у плазмі [107]. Дані 7770 учасників дослідження Framingham Heart Study і Malmö Diet and Cancer Study показали, що більш низькі рівні НУП пов'язані з більш високим ризиком ІР як у худих, так і у огрядних людей [224]. Більш того, в когорті поздовжнього дослідження Malmö Diet and Cancer Study низькі концентрації НУП чітко корелювали з розвитком нового діабету, а також гіперглікемією протягом періоду дослідження [274]. Відповідно підвищені рівні НУП, мабуть, захищають від ІР і ЦД-2 [322]. В цьому плані Heinisch et al. виявили, що інфузія BNP під час проведення ГТТ тимчасово знижує концентрацію глюкози в крові, збільшуючи об'єм розподілу глюкози у здорових чоловіків [177].

Ці дані свідчать про те, що НУП можуть захищати від ЦД-2 завдяки прямому інсуліннезалежному антигіперглікемічному ефекту, а також за рахунок збільшення швидкості окислення ліпідів і функціонування мітохондрій, як описано вище. Навпаки, дефіцит НУП сприяє і поглиблює, ймовірно, такі метаболічні порушення, як ІР і розвиток ЦД-2 в довгостроковій перспективі.

### ***НУП при коморбідній патології***

Іншим аспектом метаболічних захворювань є зв'язок між ожирінням і АГ. У пацієнтів з ожирінням поширеність АГ в два-три рази вище, ніж в осіб з нормальною масою тіла [385]. Хоча багато аспектів АГ, пов'язаних з ожирінням, інтенсивно вивчалися в останні роки, не всі механізми достатньо вивчені [195]. У худих здорових людей введення натрієвого навантаження або вазопресорів індукує вивільнення НУП міокарду і, отже, підсилює натрійурез, а у пацієнтів з ожирінням ця відповідь порушена [26]. Можливо, ожиріння сприяє розвитку гіпертензії частково за рахунок зниження прямих судинних і ниркових НУП-відповідей, а також порушення НУП-опосередкованого інгібування РААС [475]. Дефіцит НУП може сприяти розвитку АГ, пов'язаної з ожирінням, безпосередньо за рахунок зниження вазодилатації і посилення реабсорбції натрію і води, а також зниження пригнічення РААС [204]. Всі ці механізми вважаються основними факторами, що сприяють ожирінню, у пацієнтів з АГ.

Крім того, посилення активності симпатичної нервової системи має на увазі розвиток АГ, пов'язаної з ожирінням. Було показано, що НУП послаблюють активність м'язових симпатичних нервів, частково шляхом блокування

гангліонарної нейротрансмісії, тим самим послаблюючи рефлекторну симпатичну відповідь на дезактивацію барорецепторів [99]. Brunner-La Rocca et al. продемонстрували інгібуючий вплив на активність системної та серцевої симпатичної нервової системи для BNP на фізіологічних рівнях [73]. Таким чином, недостатня НУП-відповідь може сприяти посиленню активності симпатичної нервової системи в умовах ожиріння.

Крім впливу на регуляцію АТ, НУП також сприятливо впливають на ремоделювання серця при есенціальній гіпертонічній хворобі, знижуючи ГМЛШ. І навпаки, стани, пов'язані з дефіцитом НУП, призводять до підвищеного ризику гіпертрофії міокарду у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Рубатту і співавт. продемонстрували, що у пацієнтів з гіпертонічною хворобою на тлі метаболічного синдрому більш низькі рівні ANP і N-BNP, більш висока маса міокарду і більш висока поширеність ГМЛШ в порівнянні з пацієнтами з гіпертонічною хворобою без метаболічного синдрому [376].

В цілому ці результати припускають, що більш низькі рівні НУП пов'язані з ожирінням і підвищеним ризиком метаболічних і ССЗ, в той час як більш високі рівні НУП супроводжуються більш сприятливим кардіометаболічним фенотипом.

Таким чином, НУП добре відомі своїми серцево-судинними ефектами. Вони широко використовуються в якості прогностичних біомаркерів при СН, і ряд терапевтичних стратегій спрямований на використання гіпотензивних, натрійуретичних і антигіпертрофічних властивостей системи НУП. Метаболічні та ССЗ тісно пов'язані між собою і представляють серйозну проблему суспільної охорони здоров'я у всьому світі. Зростаюча кількість свідчень вказує на те, що НУП можуть брати участь у регуляції енергетичного обміну в міокарді і організмі в цілому. У парадигмі серце може розглядатися як орган, який контролює метаболізм ліпідів і глюкози в організмі. Поєднуючи серцево-судинний і енергетичний обмін, система НУП надає безліч варіантів для фармакологічного втручання.

## *11. ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ ЯК ФАКТОР КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА ЦД*

Порівняно недавно до потенційних факторів кардіоваскулярного ризику стали відносити гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ). Ще в 1969 р. професор кафедри патології Гарвардського університету Kilmer S. McCully запропонував пов'язати

підвищений рівень гомоцистеїну (ГЦ) з розвитком патології судин на основі проведеного патологоанатомічного дослідження дитини з гомоцистеїнурією, яка померла в 7 тижнів, з виявленням на аутопсії вираженого атеросклеротичного ураження судин, схожого з тими, які спостерігаються в осіб похилого віку. Після цього були проведені численні клінічні та епідеміологічні дослідження [39, 98, 150], в яких доведена роль ГЦ як самостійного фактору ризику раннього розвитку і швидкого прогресування атеросклерозу і тромбозу артерій.

Результати досліджень послужили підставою для створення гомоцистеїнової теорії патогенезу розвитку атеросклерозу [39, 98, 150]. На думку Esse R. та ін., ГЦ може бути незалежним фактором розвитку ЕД або посилювати вже наявне пошкодження ендотелію [137]. Xu W. [502] припустив, що ефекти ГЦ обумовлені як безпосереднім токсичним впливом на ендотелій, так і роллю ГЦ в якості каталізатора окислювального стресу, стимулятора проліферативної активності гладеньких м'язів судин і активатора факторів гемостазу. З наявністю вільної тіолової групи пов'язана схильність ГЦ до утворення дисульфідів гомоцистеїну, гомоцистеїну-тіолактону з подальшим запуском каскаду окислення ліпідів з формуванням дрібних щільних частинок, які захоплюються макрофагами і перетворюються в «пінисті клітини», посилюючи подальше пошкодження ендотелію [509].

ГЦ здатний викликати стрес ЕР ендотеліоцитів і кардіоміоцитів, тим самим сприяючи апоптозу клітин та активації запальної відповіді [238]. У процесах ЕД відводиться важлива роль мітогенній активності ГЦ, яка, гіперактивує N-метил-D-аспартат-рецептори гладеньких м'язів судин, збільшує експресію матричної металопротеїнази 9-го типу й ІЛ-1 $\beta$  [348]. У літературі є відомості про тромбофілічні ефекти ГЦ, пов'язані зі стимуляцією агрегації тромбоцитів, порушенням функції тканинного активатора плазміногену, а також інгібуючим впливом на функцію природних антикоагулянтів (антитромбіну III і протеїну C). Так само ГЦ викликає стимуляцію факторів згортання - V, X і XII [132].

Поширеність ГГЦ (>14 мкмоль/л) у хворих на ЦД-2 становить від 25,8 до 31 %, в той час як серед практично здорових волонтерів близько 5 %, а серед хворих із симптомами атеросклеротичного ураження судин - 13-47 % [348, 312]. Kangabam N. [210] при ЦД-2 пов'язує підвищення рівня ГЦ з судинними ускладненнями у пацієнтів. В окремих роботах відзначено наявність ГГЦ у хворих на ЦД-2 [312, 348]. Platt D.E. та ін. [348] виявив при виражених атеросклеротичних змінах у пацієнтів, які страждають на ЦД, високу концентрацію ГЦ в крові.

Точних і вичерпних даних про вплив ГГЦ на формування патології міокарду та ССС, зокрема у хворих на ЦД, в даний час немає, і ця тема є відкритою для наукових розробок.

## *12. ДІАБЕТ І ПКМ*

ПКМ серця складається з добре розвиненої мережі колагену, з наявністю фібрилярного колагену I і III типів в міокардіальному інтерстиції та нефібрилярного колагену IV і VI, і глікопротеїнів фібронектину та ламініну в базальній мембрані міоцитів [372]. Діабетичне ремоделювання ПКМ впливає на розвиток КМП, атеросклерозу, ураження сонних артерій і формування інтерстиціального фіброзу. При діабетичній КМП, яка характеризується як відсутність інших кардіоваскулярних факторів ризику, таких як гіпертензія або ІХС, надмірне відкладення колагену, особливо колагену I, III, та IV, призводить до порушення функції ЛШ [241].

Діабет-індуковані зміни ПКМ пов'язані з декількома видами серцево-судинних порушень. У результаті кількох досліджень моделей діабету були отримані зміни рівнів протеогліканів, особливо зниження гепаран-сульфату та підвищення рівня хондроїтину та дерматан-сульфату [413]. Rienks M. et al. припустили, що порушення експресії протеогліканів можуть призводити до підвищеного накопичення холестерину в артеріальній стінці, таким чином стимулюючи розвиток атеросклерозу [372]. У щурів і свиней в моделях діабету втрата еластину в інтимі пов'язана з підвищеною фрагментацією еластину [164]. Попередні роботи також показали збільшення колагенових депо в судинних гладеньком'язових клітинах при діабеті. Знову синтезований колаген може піддаватися неферментативному глікуванню, яке, в свою чергу, підвищує зв'язування та утримання ЛПНЩ судинною стінкою, викликаючи атеросклероз [81]. До того ж глікування колагену в судинній стінці може призводити до зниження судинного комплаєнсу при діабеті [372], що може спричинити підвищення навантаження на серце.

Культура тканини аорти, взята у мишей, хворих на ЦД-2, показала підвищення кількості м-РНК колагену I типу і зниження м-РНК фібронектину. Більш того, клітини аорти, культивовані у високій концентрації глюкози, показали підвищений вміст колагену I і III типів в порівнянні з контрольними клітинами, які культивувалися в умовах нормоглікемії [164].

Добре відомо, що білки ПКМ зазнають не тільки ферментну модифікацію, а й модифікацію в результаті взаємодії з іншими біомолекулами. Центральну роль при діабеті займають AGE. У широкому розумінні, AGE представляють собою білки або ліпіди, які були гліковані за допомогою неензиматичного процесу, відомого як реакція Майллара (Maillard reaction). AGE виявляються в безлічі тканин при нормальному фізіологічному старінні, однак при діабеті їх кількість значно підвищена і є передвісником метаболічних порушень, судинних ускладнень, захворювань серця, а також інших патологічних станів. Перш за все, переважно, AGE-продукти ушкоджують довгоживучі білки, наприклад, колагенові волокна [304].

Акумуляція колагену в позаклітинному матриксі, або фіброз, в безлічі органів пов'язаний з появою міофібробластів. Вони вважаються скорочувальними фібробластами, описуються як активовані фібробласти, що мають характерні особливості гладких клітин. У цьому активованому стані у міофібробластів підвищена рухливість, скоротність і секреція компонентів позаклітинного матриксу, таких як колаген і фібронектин. Міофібробласти грають ключову роль в ремоделюванні пошкоджених тканин, наприклад в загоєнні ран; персистенція міофібробластів пов'язана з рядом патологічних фібротичних станів [377].

Дослідження, що вивчають фіброз, показали, що міофібробласти - найважливіші джерела міжклітинної речовини в міокарді й інших органах. Міофібробласти пов'язані з безліччю хвороб серця, при яких фібробласти трансдиференціюються в міофібробласти у відповідь на дистрес міокарду і клітинну смерть. Серцеві міофібробласти відповідають на безліч різних факторів і стимулів, які змушують їх виробляти ПКМ, наприклад в результаті дії прозапальних цитокінів (ІЛ-1 і ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  й ін.), вазоактивних білків (АТ II, ендотелін-1, ANP, BNP), норадреналіну, ішемії і реперфузії, а також механічних стимулів [164].

Оскільки фіброз порушує нормальну функцію органів при діабеті, міофібробласти, як первинні модулятори продукції позаклітинного матриксу, є потенційною терапевтичною метою для профілактики патологічного ремоделювання матриксу. Цікаво, що в роботах Li et al. (2004) було показано, що міофібробласти можуть бути активовані в присутності AGE незалежно від присутності тканинного фактору росту. Оскільки AGE є наслідком тривалої гіперглікемії, це відкриває унікальну парадигму при виборі терапевтичних агентів, спрямованих на фіброз при діабеті [377].

Надмірне фібротичне рубцювання також є проблемою, і при ньому також описано диференціювання фібробластів в міофібробласти. Також було продемонстровано, що миші з діабетом без ожиріння показували знижену проліферацію клітин, трансдиференціацію міофібробластів, присутність аномальної клітинної смерті [413].

Незважаючи на те, що у багатьох пацієнтів з діабетичною КМП розвивається патологічний фіброз міокарда, роль міофібробластів в цьому процесі недостатньо вивчена. У дослідженні фіброзуючих властивостей альдостерону і високих рівнів глюкози (хронічної діабетичної гіперглікемії) в обох випадках спостерігалася підвищена проліферація серцевих міофібробластів *in vitro* [81]. Це дозволяє припустити, що високі рівні глюкози можуть бути стимулом для серцевих міофібробластів і подальшого ремоделювання ПКМ цими клітинами. Підвищена проліферація серцевих міофібробластів спостерігається вже через 6 тижнів хронічної гіперглікемії (модель ЦД-1 на пацюках) [409].

Інше дослідження людських серцевих міофібробластів з використанням глікованого (метилгліоксаль-модифікованого) колагену (метилгліоксалу) *in vitro* показало підвищення рівня альфа-гладком'язового актину та додатковий домен А - фібронектинпозитивних міофібробластів, незалежно від тканинного фактору росту [36].

Ці дані свідчать на користь того, що глікований колаген при діабеті викликає диференціювання фібробластів в міофібробласти, активацію цих клітин незалежно від інших біохімічних факторів. Згідно з цим, епітеліальні клітини диференціюються в міофібробласти під впливом AGE [248].

### ***Клітинні механізми діабет-індукованої міокардіальної дисфункції***

Акумуляція AGE в білках позаклітинного матриксу, таких як колаген, ще більше підсилює механічні зміни міокарду і знижує його комплаєнс [241]. До того ж внутрішньоклітинне накопичення AGE призводить до зниження транспорту іонів  $Ca^{2+}$  і зниження скоротливості міоцитів [506]. Крім того показано значне зниження утворення колагену в міокарді та підвищену розчинність колагену при зниженні глікемії [241]. Ці дослідження показують на те, що одним з механізмів діабет-індукованої ДДЛШ є порушення утворення позаклітинного матриксу та поперечних зшивок колагену, що призводить до порушення фізіології міокарду.

Таким чином, незважаючи на значні серцево-судинні наслідки, багато питань щодо механізмів діабет-індукованого ремоделювання міокарду

залишаються не до кінця з'ясованими. Наприклад, гіперглікемія, ГІ, дисліпідемія справляють значний вплив на функції міокарду, включаючи збільшення об'єму ПКМ і глюкоз-індуковану модифікацію компонентів ПКМ. Фіброз міокарду, очевидно, пов'язаний з підвищенням рівня глюкози і механізми його розвитку наступні:

- 1) прямиий ефект гіперглікемії на фібробласти, на експресію їх генів і на їх активацію;
- 2) як наслідок стресу і смерті кардіоміоцитів;
- 3) стимуляція фібробластів через рецептори, що знаходяться на їх поверхні AGE, за допомогою AGE-модифікованого ПКМ.

Ключ до створення нових терапевтичних стратегій для контролю міокардіального фіброзу при діабеті - підвищення розуміння ролі міофібробластів в діабетичній серцево-судинній хворобі. Ідентифікація механізмів, які відповідальні за активацію фібробластів і їх перетворення в міофібробласти, дозволить проводити ранні втручання, спрямовані на профілактику фіброзу за допомогою впливу на клітинний фенотип [187, 253, 372].

### *13. ДІАБЕТИЧНА АВТОНОМНА НЕЙРОПАТІЯ СЕРЦЯ*

Найбільш раннім ураженням серця при діабеті є ДДЛШ, що асоціюється з тяжкістю та тривалістю захворювання. В результаті порушення іннервації міокарду можуть виникати кардіалгії і різноманітні порушення серцевого ритму. З іншого боку, кардіоваскулярна форма автономної нейропатії зменшує больову чутливість кардіоміоцитів до гіпоксії, що призводить до більш частого розвитку безбольової ішемії міокарду [584].

Раптова серцева смерть серед всієї кардіоваскулярної летальності при ЦД становить 50%, центральне місце в механізмі якої займає аритмогенний характер ЦД [519]. ЦД підвищує смертність у пацієнтів із СН, що вижили після ІМ. За даними дослідження CHARM, наявність ЦД була незалежним предиктором смертності, включаючи раптову серцеву смерть, у хворих на ХСН незалежно від ФВ ЛШ [37, 514].

Поширеність синусової тахікардії при ЦД-2 типу становить 43,1% (без супутнього ЦД - 27,3%), пароксизмальних форм фібриляції передсердь, що збільшують ризик смерті в 1,8-2 рази, у пацієнтів з ЦД - 2-8,6 % (проти поодиноких у осіб без ЦД), суправентрикулярної екстрасистолії - 15,5% (проти

9,1%) [405]. В основі порушення електричної стабільності міокарду при ЦД лежать неспецифічні механізми: ранній розвиток ДДЛШ зі збільшенням розмірів ЛП і формуванням вогнищ фіброзу, часто супутня АГ, прискорений розвиток коронарного атеросклерозу з його потужним ішемізуючим впливом на міокард і формуванням вогнищевих зон фібросклерозу як морфологічної основи феномену «re-entry». Значна роль надається активізації маркера системного запалення - С-реактивного білку, що прискорює розвиток міокардіального фіброзу і ДДЛШ [560].

Відповідно до сучасних уявлень, основна роль у розвитку діабетичної нейропатії належить хронічній гіперлікемії [351]. Один з механізмів - виникнення активації поліолового шляху і зниження активності  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази. Окисний стрес посилюється, що справляє пряму цитотоксичну дію на нервово волокно, затримка рідини, набряк мієлінової оболонки, дегенерація периферичних нервів, глікозилювання білків. Відбувається демієлінізація, порушується проведення нервового імпульсу [142]. Під впливом порушень обміну ВЖК ендоневральний кровотік ослаблюється, виникає пригнічення фактору росту нервів, пов'язане з виробленням аутоімунних комплексів [19]. У результаті AGE накопичується в клітинах, в результаті чого підвищується внутрішньоклітинна осмолярність. Гіперосмолярність сприяє надходженню рідини в нерв. Відбувається дегенерація нервів, сегментарна демієлінізація й аксонопатія [142].

Підвищена концентрація сорбітолу в периферичних нервах пов'язана зі зменшенням вмісту таурину. Таурин - антиоксидант, необхідний для відновлення нейронів. Під впливом активації поліолового шляху відбувається виснаження пулу міоїнозитулу. Міоїнозитол необхідний для синтезу фосфоліпідів і проведення нервових імпульсів. Зниження вмісту внутрішньоклітинного міоїнозитулу веде до зменшення активності  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази. Виникає затримка натрію, що призводить до набряку. Виникає дегенерація нервового волокна. В умовах хронічної гіперглікемії відбувається глікування білків, що призводить до порушення функції тканин, зміни рівня NO, який, в свою чергу, призводить до вазоконстрикції [37, 351].

Цікаві генетичні передумови формування діабетичної нейропатії. Доведено, що в патогенезі діабетичної нейропатії беруть участь гени, відповідальні за утворення ламініну. Ламінін входить до складу базальної мембрани капілярів та необхідний для регенерації нейронів. Експресія гена В2 ламініну порушується у пацієнтів із ЦД-2 [171].

Таким чином, під впливом вищевказаних механізмів відбуваються структурні зміни та порушення проведення імпульсу по нервових волокнах, згодом нейрони гинуть. У хворих в цей час виникають клінічні прояви у вигляді порушення чутливості і больової симптоматики.

Діабетична мікроангіопатія може змінити метаболізм синусового вузла, провідної системи серця і стати причиною розвитку порушень ритму і провідності. Автономна нейропатія коронарних судин лежить в основі дисфункції їх тонічних властивосте, що призводить до порушення кровопостачання різних відділів міокарду [37].

Ключову роль у розвитку та прогресуванні ДАНС відіграє недостатній контроль глікемії. У дослідженні Jun J. E. зі співавт. показано, що ознаки ДАНС при ЦД-2 корелюють із варіабельністю показників глікемії у пацієнтів з неадекватним глікемічним контролем [206]. Встановлено, що у пацієнтів з ЦД-2 і ДАНС відзначаються більш високі показники HbA1C, ЗХ, ТГ [405].

Дані про поширеність ДАНС серед хворих на ЦД-2 значно варіюють. Ряд досліджень показав, що ДАНС розвивається вже на ранніх стадіях захворювання. Можливо навіть виявлення ознак автономної нейропатії до встановлення діагнозу ЦД-2.

При проведенні порівняльного аналізу поширеності ДАНС в залежності від тривалості ЦД-2 встановлено, що ранній розвиток ДАНС на першому році захворювання виявляється у 15,1 % хворих [44]. При тривалості ЦД-2 більше 5 років ризик ДАНС зростає в 3,1 рази в порівнянні з тривалістю захворювання менше 5 років [351].

Для ДАНС характерні різні прояви: тахікардія спокою, фіксований ригідний серцевий ритм, безбольова ішемія та ІМ, ортостатична гіпотензія, аритмії, відзначаються зниження толерантності до фізичного навантаження, зміни ЕКГ (інверсія позитивного зубця Т, подовження інтервалу QT), набряки, ДДЛЖ, раптова серцева смерть [21, 44]. Наявність ДАНС є одним із факторів, що сприяють прогресуванню ХСН [405]. При ДАНС відбувається порушення взаємин парасимпатичної та симпатичної нервової системи. Відбувається первинне порушення функції парасимпатичної нервової системи. Це призводить до того, що блукаючий нерв втрачає свій стримуючий вплив на частоту серцевих скорочень (ЧСС). Спостерігається фіксована тахікардія, яка погано піддається терапії β-адреноблокаторами («ригідний пульс») [207].

Вагусна денервація збільшує ризик розвитку раптової коронарної смерті, в тому числі зупинки серця при анестезіологічному втручанні, обумовлюючи високий операційний ризик [351].

В експериментальних роботах показано, що підвищена активність симпатичної та знижена активність парасимпатичної нервової систем знижують поріг фібриляції шлуночків, в той час як вагусна стимуляція та брадикардія збільшують електричну стабільність міокарду [534].

ЧСС може бути важливим фактором у патогенезі коронарного атеросклерозу. Висока ЧСС підвищує ризик пошкодження атеросклеротичної бляшки за рахунок гідродинамічних порушень, що лежить в основі розвитку гострого коронарного синдрому [453].

За даними багатоцентрових проспективних досліджень, зменшення ЧСС за допомогою  $\beta$ -блокаторів і антагоністів кальцію допомагає поліпшити прогноз хворих [437].

При прогресуванні ДАНС відбувається зниження активності і симпатичного відділу також. Це може супроводжуватися зникненням тахікардії. На цій стадії може відзначатися відсутність тахікардії у відповідь на функціональні проби і емоційний стрес - так зване «деінероване» серце. Симпатична денервація призводить до розвитку ортостатичної гіпотонії. Ортостатична гіпотонія, крім непритомності, може проявлятися зниженням працездатності в ранковий час, головним болем [591]. Причинами ортостатичної гіпотензії при ДАНС є ураження симпатичних аферентних волокон судин, порушення викиду з ЛШ, відсутність адекватної реакції на норадреналін. Знижуються адаптаційні можливості ССС до фізичних навантажень. Крім того, денервація серця пояснює виникнення у хворих на ЦД-2 безбольової ішемії міокарду [44, 610].

У зв'язку з високою частотою безбольової ішемії при ЦД-2 незрозуміла слабкість, набряки, нудота, аритмія, кашель, задишка повинні розглядатися як можливі сигнали безбольового ІМ [29].

Доведено наявність зв'язку між ДАНС і гіпертензією, що обумовлено роллю підвищення активності симпатичної нервової системи в патогенезі АГ [428, 610]. Згідно з даними добового моніторингування АТ встановлено підвищення АТ у значної частини пацієнтів з ДАНС, а також виявлено кореляцію ступеня тяжкості ДАНС з рівнем підвищення систолічного і діастолічного АТ [37].

За даними Reaven G. в основі патогенезу підвищення АТ при ЦД-2 лежить ІР [365]. У роботах Nakano S. і співавт. описано переконливий взаємозв'язок між

IP і ДАНС [112, 318]. У літературі є дані про взаємозв'язок між ступенем IP і ДАНС. Крім того було показано, що при прогресуванні вегетативних порушень відзначається збільшення середньої концентрації інсуліну, максимально виражене при грубих вегетативних порушеннях [473].

Зв'язок судинних і метаболічних факторів ДАНС здійснюється через NO. Ендоневральна гіпоксія разом з порушенням обміну вуглеводів уповільнює процеси біологічного окислення, виникає активація оксидативних процесів, відбувається зниження антиоксидантного захисту, зниження утворення NO, що грає важливу роль в підтримці рівня АТ [591, 610].

При ДАНС відбувається порушення добового профілю АТ, переважно у вигляді його недостатнього зниження в нічний час. Може відзначатися виражений підйом АТ в нічні години [143, 258]. Причиною відсутності зниження АТ в нічний час є порушення балансу симпатичної і парасимпатичної активності, відносна перевага симпатичної іннервації вночі. При цьому для ДАНС характерна ортостатична гіпотензія, поєднання АГ з фіксованим серцевим ритмом, раннім виявленням мікроальбумінурії, ретинопатії, метаболічних порушень, ГМЛШ, ЕД [258]. Гіпертензивні порушення при ЦД-2 і ДАНС взаємопов'язані. ДАНС вносить свій внесок у формування АГ, а АГ посилює ДАНС [143, 54].

Майже у 60% пацієнтів ДАНС навіть за відсутності симптомів кардіальної патології виявляється ДДЛШ [591, 610]. Було виявлено наявність зв'язку між тахікардією, що розвивається при парасимпатических порушеннях, і ДДЛШ [54, 428]. Автономна нервова система контролює ЧСС, скорочення і релаксацію міокарду, опір периферичних судин. Ці механізми можуть призводити до ДДЛШ при ДАНС [493, 534].

Bhuyan A. A. вказує на специфічний трансмембранний фосфоінозитоловий механізм, що пояснює формування електрофізіологічного ремоделювання іонних каналів сарколемальної мембрани кардіоміоцитів у хворих на ЦД. У нормі він представляє своєрідний глюкозотранспортний механізм, який активується при зв'язку інсуліну з клітинним рецептором або при взаємодії похідних сульфанілсечовини з клітинним компонентом фосфоліпази С. Утворений DAG, стимулюючи піруваткіназу С, підвищує доступність транспортерів глюкози і сприяє дифузії глюкози всередину кардіоміоцитів. Одночасно відбувається формування електролітних потоків кардіоміоциту, що забезпечують правильний потенціал дії міокардіальної клітини, періоди її електричної рефрактерності (КАТФ-залежні канали, Са-баланс, Na/H-обмін).

Електрофізіологічну діяльність іонних каналів також різко порушують процеси ІР і/або відсутність інсуліну [54].

Високий ризик електрофізіологічних порушень при ЦД пов'язують з перевантаженням кардіоміоцитів іонами  $\text{Ca}^{2+}$ . Деякі дослідники називають ЦД хворобою внутрішньоклітинного обміну кальцію. На тлі різкого зниження гліколізу виникає ситуація, при якій саркоплазматичний ретикулум виявляється нездатним поглинати кальцій з нормальною швидкістю. В якості захисту від надлишку кальцію включається механізм захоплення мітохондріями, однак в обмін на кальцій мітохондрії повинні інтенсивно викачувати протони, що супроводжується таким же інтенсивним споживанням АТФ і зменшенням його пулу. Так формується міокардіальна контрактура, порушується сполучення електрофізіологічних і контрактильних процесів міокарду. Крім цього надлишок кальцію активує деякі фосфоліпази, сприяючи тим самим руйнуванню клітинних мембран і призводячи до накопичення шкідливих поверхнево активних лізолейцинів [560].

Результати проведених епідеміологічних досліджень довели значущу асоціацію ДАНС з високою очікуваною кардіальною смертністю (56% протягом 5 років з моменту появи перших клінічних симптомів порушення автономної іннервації), причинами якої є раптова зупинка серця, аритмії, апное уві сні, 5-кратне збільшення ризику загальної смертності в найближчі 5 років [17, 560].

Безбольова ішемія реєструється у 38% хворих з ДАНС в порівнянні з 4% пацієнтів з ЦД без ДАНС, що так само є фактором ризику формування ІМ і раптової смерті. Частота поширеності ДАНС у хворих на ЦД-2 становить від 16,6-20% хворих, досягаючи 44% у віці 40-70 років, 65% при довготривалому захворюванні [534, 560].

Більш серйозну проблему представляє низький рівень діагностики даного стану. У 2009 році під керівництвом Верткіна А.Л. проведено епідеміологічне дослідження по виявленню нейропатії у стаціонарних хворих на ЦД 1 і 2 типів. При цьому відзначалася висока поширеність ДАНС - в 47,6% випадків: доклінічна стадія виявлена у 28%, клінічно значуща - у 19,6%. У той же час ДАНС звучала в діагнозі тільки у 2,7% від загального числа пацієнтів з цим ускладненням ЦД [309].

Американська діабетична асоціація (ADA) зазначила доцільність додаткового використання кількісної оцінки вегетативної активності (варіабельності серцевого ритму - ВСР) та оцінки QT інтервалу, вказуючи на їх

важливу роль в якості діагностичного та прогностичного маркера кардіоваскулярних подій, в тому числі раптової серцевої смерті при ЦД-2 [451].

Зниження ВСР вважається найбільш ранньою ознакою кардіальної дизавтономії при ЦД [451, 560]. Нещодавно було виявлено кореляцію параметрів тимчасового та спектрального аналізу ВСР із тривалістю діабету [534, 610], та ступенем компенсації вуглеводного обміну [560].

Benichou T. зі співавт. задокументували при ЦД-2 патофізіологічні ВСР-синдроми, які проявляються або тотальною депресією VLF, LF і HF, або ізольованою депресією компонентів спектру ВСР [46].

За даними Williams S. та ін., порушення ВСР розвивається на ранніх стадіях діабету до розвитку клінічних проявів атеросклерозу. Встановлено залежність ВСР з АГ, ІМТ, ліпідами плазми, товщиною комплексу інтима-медіа сонної артерії; не виявлено взаємозв'язку між ВСР та ЕД у хворих на ЦД-2 після поправки на традиційні фактори ризику [493].

У роботах Єсіної М.В. та співавт. виявлення транзиторного подовження QT у хворих на ЦД-2 склало 75%. Сумарна тривалість епізодів подовженого QT позитивно корелювала з рівнем HbA1c. Тривалість інтервалу QT збільшується з віком, при ЦД-2 зберігаються статеві відмінності в тривалості інтервалу QT: у жінок середньодобовий QT більше, ніж у чоловіків [566].

Однак Lu Z. й ін. при обстеженні 3156 хворих на ЦД-2, що не мали електролітних порушень, захворювань серця, хронічної ниркової недостатності в анамнезі, гострих інфекційних процесів в останні 24 години, встановили подовження інтервалу QT лише в 30,1 % випадках. Була виявлена залежність між інтервалом QT і рівнем постпрандіальної глікемії, інсуліну натще, окружністю талії, діастолічним АТ і наявністю мікроальбумінурії [262].

За даними Yang X. і ін., подовжений інтервал QT був у 34,6 % хворих на ЦД-2 ((відношення ризиків (ВР) 24,24%-47,9%; 95% довірчий інтервал (ДІ)), без достовірної відмінності у чоловіків (30,4%) і жінок (39,6%),  $p=0,41$ ), при значущій кореляції інтервалу QT з ІР за оцінкою НОМА-ІР [510].

Деякі автори в своїх роботах вказали на прогностичне значення подовженого інтервалу QT в розвитку поліморфної шлуночкової тахікардії за типом torsade de pointes, яка нерідко переходить в фібриляцію шлуночків і призводить до раптової серцевої смерті. Було виявлено сильний кореляційний зв'язок подовження інтервалу QT з виразністю варіабельності глікемії протягом доби [406, 601].

Гаріпова А.Ф. і співавт. не виявили зв'язку подовженого інтервалу QT у хворих на ЦД-2 на тлі ІХС з НbA1c, а також рівнем АТ, загального холестерину, калієм, натрієм, кальцієм; проте встановили чітку залежність з реєстрацією передчасної шлуночкової активності високих градацій [550].

В рекомендаціях робочої групи з діабету, предіабету і ССЗ Європейського товариства кардіологів (ESC) у співпраці з Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD) в розділі «Прогалини в знаннях» сказано: «...вимірювання VCP і QT можуть стати цінними предикторами раптової серцевої смерті при ЦД, але даних, які б дозволили зробити їх загальноприйнятими і рекомендованими, поки недостатньо» [163, 561, 599].

Діагностика ДАНС в даний час проводиться на підставі дослідження кардіоваскулярних рефлексів, так званих 5 стандартних тестів по Ewing [251].

1. Зміна ЧСС при повільному глибокому диханні (6 за одну хвилину). Спостережуване в нормі прискорення ЧСС на вдиху і сповільнення на видиху зникає в міру прогресування недостатності парасимпатичної іннервації серця. Різниця між мінімальною і максимальною ЧСС в 10 ударів і менше свідчить про порушення парасимпатичної іннервації серця ( $N > 15$ ).

2. Тест Вальсальви. При підвищенні внутрішньолегенового тиску (пацієнт натужується - дихання в мундштук, з'єднаний з манометром, з метою підтримки тиску в спірометрі на рівні 40 мм рт. ст. протягом 10-15 с) в нормі ЧСС підвищується з наступною компенсаторною брадикардією. При порушенні парасимпатичної регуляції серцевої діяльності цей феномен не виявляється. Величина відношення максимального R-R інтервалу в перші 20 секунд після проби до мінімального інтервалу R-R під час проби менш 1,20 свідчить про наявність ДАНС.

3. Тест Шелонга (ортостатична проба). Пацієнт спокійно лежить на спині протягом 10 хвилин, після чого вимірюється АТ. Потім пацієнт встає, АТ вимірюється на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й і 10-й хвилинах. Падіння систолічного АТ на 30 мм рт. ст. і більше вважається патологічним і свідчить про наявність ДАНС із порушенням симпатичної іннервації ( $N < 10$  мм. рт. ст.).

4. Тест 30:15. Тест заснований на збільшенні ЧСС при вставанні з максимальним значенням до 15-го удару з подальшим сповільненням ритму з мінімальним значенням до 30-го удару. Величина відношення 15-го R-R інтервалу до 30-го з моменту початку вставання при ортопробі нижче 1,0 є діагностичним критерієм ДАНС ( $N > 1,04$ ).

5. Проба з ізометричним навантаженням. При стисненні динамометру протягом 3 хвилин до 1/3 максимальної сили руки відзначається підйом діастолічного АТ. Підвищення діастолічного АТ менш ніж на 10 мм. рт. ст. говорить про ДАНС з недостатньою симпатичною іннервацією ( $N > 16$  мм. рт. ст.).

Використання даних тестів вважається достатнім для виявлення раннього та субклінічного вегетативного ураження нервової системи на тлі ЦД [610].

Крім того, доречним є використання дослідження ВСР (проводиться аналіз частотних і часових характеристик серцевого ритму) для діагностики ДАНС [550, 561, 598]. Ознаками наявності ДАНС вважаються аномальне зниження загальної потужності спектру, відсутність збільшення низькочастотного компоненту при вставанні [550, 601]. Також в діагностиці ДАНС використовується радіонуклідне сканування адренергічних нейронів міокарду, вимірювання коригованого інтервалу QT, дисперсії інтервалу QT [550, 560, 598].

Для оцінки вираженості ХСН при ДАНС можна використовувати ЕхоКГ, тест із шестихвилинною ходьбою, шкалу ШОКС за модифікацією Марєєва [302, 560, 598].

ДАНС погіршує якість життя хворих на ЦД-2. Наявність автономної нейропатії є передвісником несприятливого прогнозу [262, 550, 601]. У популяційному дослідженні HOORN відзначено підвищення ризику смерті, який був майже в два рази підвищений у хворих на ЦД-2 з порушеними вегетативними функціями в порівнянні з пацієнтами, які не мають ДАНС [340]. Yun J. et al. відзначили 56% смертність протягом 5 років у хворих на ЦД-2 з клінічно вираженою ДАНС в порівнянні з 15% рівнем смертності хворих на ЦД-2 при відсутності ДАНС [520]. У дослідженні Bissinger A. показана асоціація ДАНС з підвищенням ризику розвитку мозкового інсульту, а також інтраопераційних і післяопераційних ускладнень [58]. У деяких дослідженнях показана асоціація ДДЛШ у хворих на ЦД-2 з проявами ДАНС при проведенні тестів Евінг, а також кореляція маркерів ДАНС та ВСР [444], описано зв'язок між показниками ВСР та формуванням ДДЛШ у пацієнтів з ЦД-2 [256], а також показано зв'язок між ДАНС і ГМЛШ [331].

Несприятливий прогноз ДАНС особливо актуальний при безбольовому Було проведено дослідження, в ході якого відзначено виникнення значущих кардіоваскулярних ускладнень у 50% хворих з ДАНС при наявності безбольової ішемії [445].

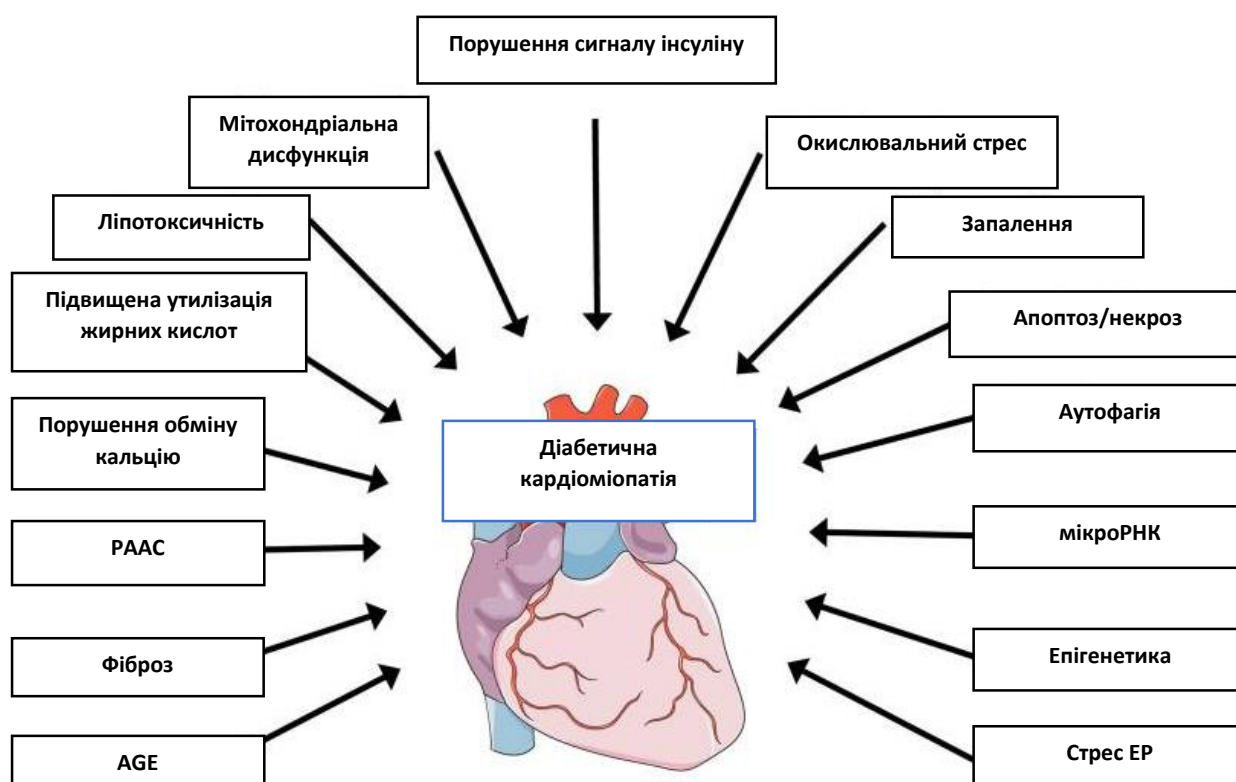
Подовження інтервалу QT і збільшення його дисперсії погіршує прогноз пацієнтів у зв'язку зі зростанням ризику шлуночкових аритмій [550].

Клінічним проявом ДАНС також є тахікардія спокою [610]. Було відзначено наявність зв'язку тахікардії спокою і смертності, пов'язаної з ССЗ [591]. Зниження ВСР асоційоване з більш тяжким клінічним перебігом ХСН і з погіршенням прогнозу ХСН [560]. Зниження показників ВСР у хворих на ХСН корелює з ризиком аритмічних ускладнень і раптової смерті [550]. Дослідження Р. Е. Drawz з співавт. (2013) показало, що зміна ВСР пов'язана з підвищенням смертності у пацієнтів з хронічною хворобою нирок [125].

Найбільш важким наслідком ДАНС є раптова смерть, потенційними причинами якої можуть бути безбольовий ІМ, шлуночкові порушення серцевого ритму, апное уві сні [534].

#### 14. ГЕОМЕТРІЯ ТА РЕМОДЕЛЮВАННЯ ДІАБЕТИЧНОГО СЕРЦЯ

Різні патогенетичні механізми впливають на зміну функції і геометрії міокарду, формуючи структурні зміни діабетичної КМП (мал. 8).



Мал. 8. Схема взаємопотенціуючих механізмів, що впливають на розвиток діабетичної КМП [75].

Виділяють наступні стадії формування діабетичної КМП.

*Перша стадія* діабетичної КМП характеризується відсутністю симптомів, підвищенням фіброзу і жорсткості міокарду, зниженням раннього діастолічного наповнення ЛШ і підвищенням наповнення передсердь, збільшенням розміру передсердь, підвищенням кінцево-діастолічного тиску в ЛШ. В основі цих змін лежать гіперглікемія, системна і кардіальна ІР, підвищення рівнів ВЖК, системне запалення, окислювальний стрес, активація РААС і симпатичної нервової системи. Порушення роботи  $\text{Ca}^{2+}$ -насосу викликає витік  $\text{Ca}^{2+}$  з саркоплазматичного ретикулуму кардіоміоцитів і відіграє важливу роль у розвитку ДДЛШ.

*Друга стадія* діабетичної КМП характеризується ГМЛШ, ремоделюванням міокарду, вираженою ДДЛШ і клінічними симптомами СН зі збереженою ФВ. ДД і знижений комплаєнс серця можуть співіснувати з систолічною дисфункцією, що призводить до зниження ФВ, подовження періоду напруги, що передує скороченню, розширенню ЛШ, скорочення часу викиду, підвищеного опору та тиску наповнення.

Порушення функціонування скорочувальних і регуляторних білків призводить до механічних дефектів в скороченні серця. Зниження чутливості до  $\text{Ca}^{2+}$  разом із зсувом співвідношення ізоформ важких ланцюгів міозину від V1 до V3 призводить до порушення систолічної функції ЛШ. Фосфорилування тропоніну також призводить до зниження скоротливості міокарду, оскільки легкі ланцюги міозину та тропоніну I залучені до регуляції скоротливості міокарду [437].

Таким чином, дисфункція міокарду при ЦД-2 прогресує від субклінічних порушень, таких як фіброз ЛШ, до розвитку ДДЛШ і потім призводить до систолічної СН із клінічно значущою зниженою ФВ.

В основі механізму підвищення жорсткості міокарду при ЦД-2 лежить порушення проведення інсулінового сигналу, при якому знижується експресія GLUT4, знижується його перенесення з цитоплазми на клітинну мембрану, і, відповідно, знижується поглинання глюкози. Як наслідок цього знижується активність кальцієвого насоса в саркоплазматичному ретикулумі і підвищується рівень внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  в кардіоміоцитах. Також на тлі порушення сигнального шляху інсуліну знижується інсулін-стимульована активація eNOS, знижується синтез NO, що підвищує чутливість кардіоміоцитів до внутрішньоклітинного кальцію і знижує захоплення  $\text{Ca}^{2+}$  саркоплазматичним ретикулумом. Крім того, зниження біодоступності NO призводить до фосфорилування тініну, що робить цей протеїн більш жорстким, збільшується

вміст більш жорстких ізоформ тітину. Ці патофізіологічні порушення включають підвищення жорсткості серця і порушення релаксації, а також кардіальні прояви діабетичної КМП [403].

Гіперглікемія, ІР і окислювальний стрес сприяють експресії декількох генів ГМЛШ, таких як ген важкого ланцюга  $\beta$ -міозину, ген рецептора ІФР-1, ген VNP. Високі рівні інсуліну індукують ГМЛШ, зв'язуючись з рецептором ІФР-1. ІФР-1 також стимулює розвиток гіпертрофію міокарду, зв'язуючись із інсуліновим рецептором [65]. Переплетення сигнальних шляхів інсуліну й ІФР-1, які пов'язані з гіперглікемією й ІР, відіграють важливу роль в гіпертрофії і фіброзі міокарду при діабетичній КМП.

Розвиток фіброзу міокарда при діабетичній КМП включає відкладення жорсткого колагену та формування поперечних зшивок в ньому, фіброз інтерстиція серця, прогресуючу загибель кардіальних міофібрил, периваскулярний фіброз, потовщення та склероз дрібних коронарних судин, потовщення базальної мембрани, коронарний мікросудинний склероз і мікроаневризми [620].

Активація РААС і симпатoadреналової системи, стимуляція AGE, ГІ і гіперглікемія спільно призводять до активації трансформуючого фактора росту  $\beta 1$  і його сигнальних шляхів і порушення деградації позаклітинного матриксу [574]. Деякі біомаркери синтезу колагену, які включають запальні цитокіни, фактор росту сполучної тканини, металопротеїнази, галектін-3, можуть бути використані для виявлення міокардіального фіброзу. Знижена біодоступність NO, підвищений окислювальний стрес і активація сигнального шляху трансформуючого фактора росту  $\beta 1$  в поєднанні з порушенням сигнальних шляхів інсуліну підвищують вміст фібронектину і колагену в міокарді, підсилюють інтерстиціальний фіброз міокарду, характерний для діабетичної КМП [564].

Механізм, що викликає жорсткість міокарду при ЦД-2, включає порушення проведення інсулінового сигналу та відповідне йому порушення захоплення глюкози [620]. Більш того, нормальне проведення інсулінового сигналу критично необхідне для активації eNOS і біодоступності NO, який забезпечує оптимальний кардіальний мікросудинний кровотік і адекватне функціонування міокарду [403, 437]. Вимкнення інсулінових рецепторів у серці знижує споживання глюкози міокардом, підвищує синтез реактивних форм кисню й індукує мітохондріальну дисфункцію, що призводить до зниження

вмісту АТФ у міокарді, порушення функції і метаболізму міокарда, підвищення фіброзу міокарда і, як наслідок, ХСН [65, 403].

Порушення продукції NO також призводить до підвищеної активації ферментів, що утворюють поперечні зшивки колагену, таких як трансглютамінази, таким чином посилюється фіброз і жорсткість міокарду [432]. Прозапальні цитокіни, такі як ФНП- $\alpha$ , викликають IP серця за допомогою активації сигнального шляху NF- $\kappa$ B [18, 156].

Крім того, в умовах оксидативного стресу відбувається зрушення динамічної рівноваги з переважанням ВЖК над глюкозною системою в енергозабезпеченні кардіоміоциту. Це запускає каскад роз'єднання окисного фосфорилювання в міокарді, зниження процесів гліколізу. В умовах сформованого кисневитратного механізму енергообміну відбувається формування компенсаторної ГМЛШ, а безперервна гіперфункція призводить до послідовної мобілізації енергетичних і структурних резервів міокардіальних клітин з наступним раннім зношуванням міокарду і порушенням його функцій [553, 574, 607].

Негативна дія ВЖК поширюється і на регуляцію кальцієвого обміну кардіоміоциту. Надмірне надходження ВЖК в мітохондрії призводить до накопичення продуктів  $\beta$ -окислення (ацил-коензиму А, ацилкарнітину, вільних радикалів, арахідонату і простагландину E2). Це сприяє пригніченню кальцієвого насосу саркоплазматичного ретикулуму, збільшує утворення циклічного аденозинмонофосфату, викликає перевантаження кардіоміоцитів  $\text{Ca}^{2+}$ , підвищує ригідність міокарду та знижує його розтяжність [247].

Необхідно відзначити, що внутрішньосерцеве накопичення ВЖК і продуктів їх метаболізму обумовлює формування феномену «кардіальної ліпотоксичності», який характеризується появою зон інтерстиціального склерозу з ділянками роз'єднання кардіоміоцитів, ознаками їх глибокої гібернації, дедиференціювання й апоптотичної дегенерації [560].

### III. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ОСНОВНИХ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НА ТЛІ ЦД-2

#### 1. АГ ТА ЦД-2

Клінічні дослідження показали, що близько 50% пацієнтів з гіпертонічною хворобою мають супутню ГІ або ПТГ, в той час як щонайменше 80% хворих на ЦД-2 мають супутню гіпертонію [576]. Співіснування АГ та ЦД значно підвищує ймовірність розвитку у цих пацієнтів інших ССЗ. Передбачається, що порушення вазодилатації, кровотоку та активності РААС можуть бути пов'язані з гіпертензією й ІР [578]. Додатковою причиною гіпертонії у інсулінорезистентних пацієнтів є надмірна активність симпатичної нервової системи, яка сприяє гіпертрофії міоцитів, інтерстиціальному фіброзу та зниженню скорочувальної функції, що супроводжується підвищеним апоптозом міоцитів [336].

Найважливішу роль у патогенезі АГ відіграє РААС, яка за даними цілого ряду досліджень підрозділяється на циркулюючу та локальну [623]. Безпосередньо локальна РААС бере участь у формуванні характерного для ЦД синдрому гіпоренімічного гіпоальдостеронізму, при якому низька концентрація реніну і альдостерону в плазмі крові поєднується з високою концентрацією циркулюючого АТ II [553]. До розвитку гіпоренімії веде висока активність локального ниркового АТ II, концентрація якого в 1000 разів перевищує концентрацію циркулюючого [246]. Крім нирок настільки висока активність локальної РААС виявлена при ЦД в серці і ендотелії судин [500]. Надмірне утворення АТ II в нирках веде до внутрішньоклубочкової гіпертензії, потім до склерозу та фіброзу ниркової тканини, в серці - до ремоделювання міокарду, в судинах сприяє розвитку атеросклерозу [184].

Таким чином, порушення функціонування локальної РААС при ЦД призводить до розвитку АГ, чому сприяє і характерне для ЦД підвищення чутливості судин до констрикторних впливів. Дослідження останніх років показали, що гіперактивність РААС грає важливу роль в розвитку ІР [173]. Відомо, що інгібування АПФ веде до зниження ІР і може супроводжуватися розвитком гіпоглікемічних станів [223].

За допомогою сучасних молекулярно-біологічних технологій було встановлено, що пострецепторні сигнальні системи АТ II і інсуліну тісно пов'язані. АТ II блокує один з ключових ферментів інсуліну (РІЗ-К), який бере

участь в транспорті глюкози в клітини, синтезі NO, і в той же час активує інші ферменти, відповідальні за мітогенні та проліферативні процеси в судинній стінці [173].

Компоненти локальної РААС виявлені як в екзокринних протоках, так і в  $\beta$ -клітинах острівців підшлункової залози [155].

Це дозволило пояснити блокуючу дію АТ II на секрецію інсуліну і посилення IP периферичних тканин при його надмірній секреції [542].

Гіперглікемія збільшує транскрипцію ангіотензиногена, АПФ і АТ II [333, 529]. З іншого боку, активація РААС в діяльності ССС була виявлена у хворих на ЦД-2. Підвищена активність РААС може сприяти розвитку багатьох діабетичних ускладнень, включаючи мікросудинні і макросудинні [162]; крім того, було показано, що підвищується регуляція АТ II і активація мінералокортикоїдів рецепторами альдостерону може сприяти IP [200].

Більш того, було показано, що активація РААС і ПІ може синергічно справляти негативний вплив, пошкоджуючи судинну стінку, викликаючи дисфункцію ендотелію і сприяючи розвитку атеросклерозу [529]. Крім того, нові дослідження показали, що шляхи передачі сигналу інсуліну й АТ II спільно використовують ряд деяких ефекторів і перехрещуються на декількох рівнях [310]. У зв'язку з цим активація РААС (АТ II і альдостерону) і переїдання сприяють ЕД за рахунок збільшення продукції ROS, опосередкованого НАДФ-оксидазою, крім того, це сприяє також формуванню АГ і інших ССЗ [484]. Дійсно, АФК, в свою чергу, призводить до активації редокс-чутливих кіназ, таких як S6K1 та mTOR, викликаючи пригнічення сигнального шляху інсуліну-PI3K. Останній механізм призводить до пригнічення передачі сигналів фосфорилування, транслокації GLUT4 в сарколемму та продукції NO в ендотелії [310].

Крім того, гіпертонія та ЦД-2 також пов'язані зі зменшенням числа і порушенням функції ендотеліальних клітин-попередників, які є циркулюючими стовбуровими клітинами, що походять з кісткового мозку та відіграють важливу роль у відновленні ендотелію судинної стінки [289].

У деяких клінічних і експериментальних дослідженнях було показано, що гальмування РААС покращувало передачу сигналів інсуліну та чутливість до інсуліну, проте в інших не було показано жодного позитивного ефекту [346]. Ця невідповідність може бути пояснена або відмінностями в дизайні експерименту, або в досліджуваних популяціях.

Таким чином, активація TOR/S6K за допомогою РААС або переїдання призводить до ІР з метаболічними та біологічними наслідками. Це також призводить до порушення утилізації глюкози в міокарді і зниження діастолічної релаксації [336].

Необхідно відзначити, що, крім іншого, інтерлейкіновий дисбаланс у пацієнтів з АГ і ЦД-2 більшою мірою пов'язаний з підвищеними ризиками кардіометаболічних ускладнень. Перелік відомих інтерлейкінів з року в рік продовжує поповнюватися: прозапальні інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-12), протизапальні (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13), важливим є визначення їх ролі в патогенезі розвитку ЦД-2 і АГ [624].

Дослідження по стратифікації ризику у пацієнтів з АГ і ЦД-2, проведене в Україні показало, що майже половина пацієнтів з ЦД-2 і неконтрольованою АГ мають дуже високий 4-х річний ризик кардіоваскулярних ускладнень, які характеризуються підвищеним АТ і наявністю супутніх патологічних змін [543].

В експериментальних і клінічних дослідженнях показано, що наявність ЦД-2 негативно впливає на функцію міокарду, навіть при відсутності атероматозних уражень коронарних судин. Кардіальні порушення при ЦД-2 мають перебіг у вигляді СН і субклінічних порушень скорочувальної здатності міокарду [596].

Багато вчених відзначають, що при ЦД-2 спостерігається дифузне ураження і ГМЛШ, а також порушення його скорочувальної здатності [586]. Інші вчені розглядають той факт, що головною ознакою ураження міокарду при ЦД-2 є розвиток КМП зі зниженням швидкості діастолічного розслаблення міокарду [579].

Тобто, патогенетичні механізми, що обумовлюють розвиток АГ, ІР і ЦД-2, багато в чому перехрещуються та призводять до прогресування захворювань і розвитку ускладнень. Супутнє ожиріння у пацієнтів з АГ і ЦД-2 є фактором прогресування метаболічних порушень, ІР, активації маркерів імунного запалення й атерогенезу. В свою чергу вісцеральне ожиріння сприяє дисбалансу продукції адипоцитокінів, що веде за собою ланцюг патофізіологічних порушень в організмі. Дисбаланс адипоцитокінів ускладнює перебіг ЦД-2 і сприяє погіршенню показників вуглеводного обміну. Таким чином, комплексний підхід до вивчення генетичних предикторів у формуванні поєднання АГ і ЦД-2, і безпосередньо ІР, може сприяти підбору більш точної терапевтичної тактики у пацієнтів з АГ і ЦД-2.

## 2. ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ПЕРЕБІГУ ІХС У ХВОРИХ НА ЦД-2

Зниження тягаря атеросклеротичних серцево-судинних захворювань при діабеті є основним клінічним напрямком, якому слід приділити першочергову увагу, щоб знизити передчасну смерть, поліпшити якість життя та зменшити індивідуальний і економічний тягар, пов'язаний з цим захворюванням, зниження продуктивності праці і високу вартість медичної допомоги. Атеросклеротичне серцево-судинне захворювання залишається основною причиною смерті та інвалідності серед пацієнтів з діабетом, особливо у хворих на ЦД-2, у яких воно зазвичай виникає на 14,6 роки раніше, з більшим ступенем тяжкості, ніж у людей без діабету [214].

Крім того, близько двох третин смертей у людей з діабетом відбувається через серцево-судинні захворювання: з них приблизно 40 % - від ІХС, 15 % - від інших форм серцево-судинних захворювань, головним чином ХСН, і близько 10 % від гострої серцево-судинної недостатності. Серед людей з діабетом надмірний ризик смерті від будь-якої причини і смертності від ІХС особливо помітний у людей більш молодого віку, з більш вираженим тягарем глікемії і більш вираженими нирковими ускладненнями в порівнянні з тими, у кого немає діабету [389].

Хоча частота ускладнень, пов'язаних з діабетом, включаючи серцево-судинні захворювання, зменшилася за останні два десятиліття, у пацієнтів з діабетом залишається значно підвищеним ризик судинних ускладнень в порівнянні з особами без діабету [114]. За оцінками, в усьому світі 382 мільйони чоловік страждають діабетом, і очікується, що це число досягне 592 мільйона до 2035 року [167], підкреслюючи глобальний вплив діабету на виникнення ССЗ.

### ***Епідеміологія ІХС при діабеті***

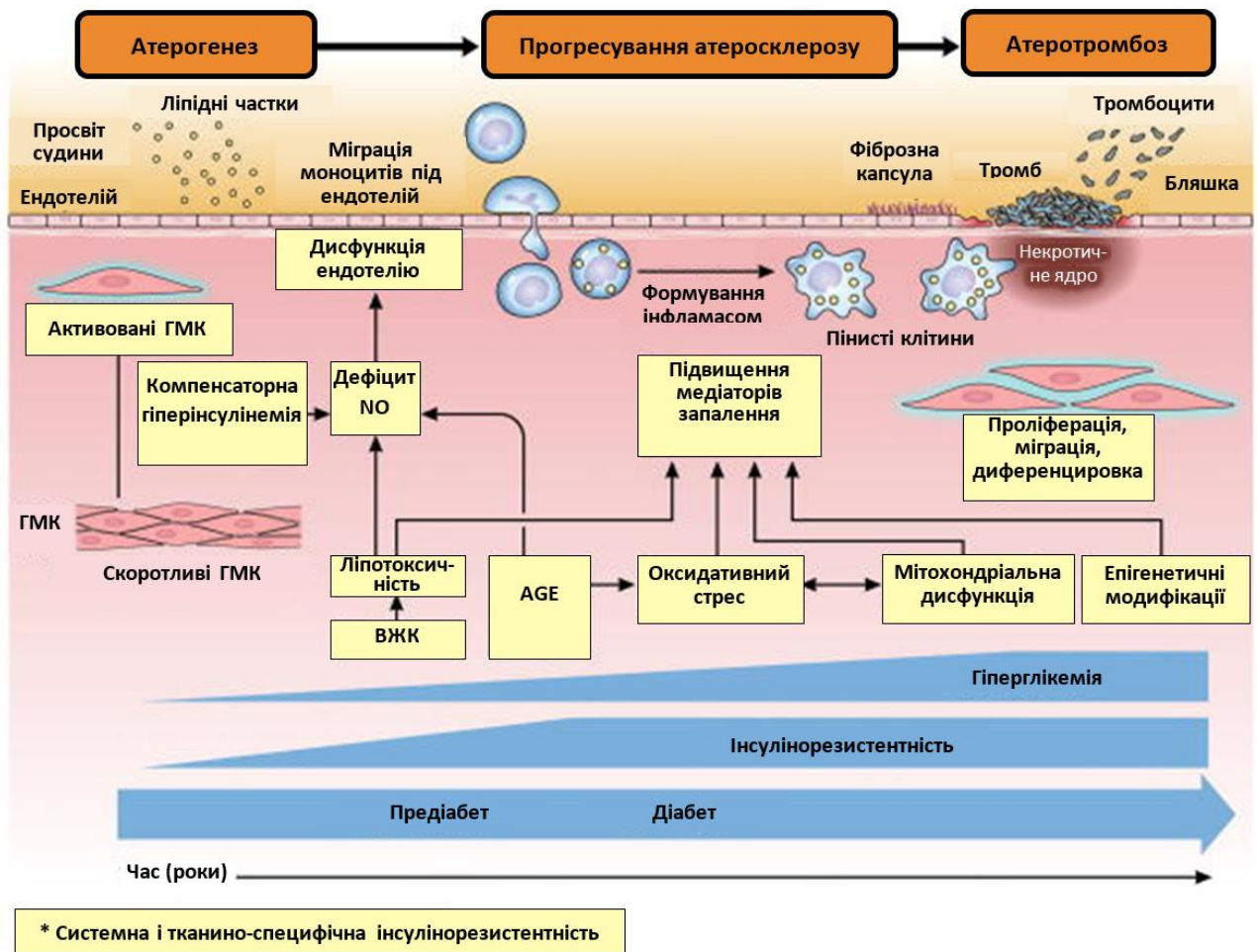
Висока поширеність ІХС у людей з діабетом була визнана протягом більш ніж одного століття [205], проте здатність покращувати частоту серцево-судинних подій за рахунок зниження рівня глюкози як такої залишається неясною.

Підвищений ризик розвитку ІХС при діабеті не можна повністю пояснити пов'язаними традиційними серцево-судинними факторами ризику; наявність діабету в поєднанні з іншими факторами ризику, мабуть, викликає синергетичний, а не адитивний додатковий ризик. Важливо відзначити, що вплив діабету на ризик ІХС був потенційно недооціненим в дослідженні Framingham

Heart, яке також включало осіб з аномальною толерантністю до глюкози (яка визначалась тоді як випадкова глюкоза в крові  $>120$  мг/дл). Подальші дослідження підтвердили важливість діабету в якості фактора ризику ІХС в різних популяціях і передбачуваний діабет як еквівалент ризику для встановленої ІХС, хоча це залишається дещо суперечливим [451]. У людей з діабетом, але без ІМ в анамнезі, був продемонстрований високий ризик ІМ (захворюваність 20,2 % протягом 7 років), схожий з таким у людей з попереднім ІМ, але без діабету, як показано в дослідженні Схід-Захід, проведеному в рамках населення Фінляндії [169]. Аналогічним чином співмірні коефіцієнти ризику серцево-судинної смерті були виявлені в осіб у віці 30 років і старше, які страждають на діабет та потребують зниження рівня глюкози, але без попереднього ІМ, в порівнянні з особами з перенесеним ІМ, серед 3,3 мільйона чоловік з Данії, у тому числі 71 801 з діабетом і 79 575 с перенесеним ІМ, але без діабету [393]. Крім того встановлено, що причиною 21 % всіх смертей серед корінних жителів Аляски з діабетом є ІХС [392]. Ці дослідження, що проводяться в різних популяціях, підтверджують визначення ЦД в якості риск-еквіваленту ІХС та наголошують на необхідності кращого розуміння ІХС і оптимізації лікування серед пацієнтів з діабетом.

### ***Механізми підвищеного ризику ІХС і серцево-судинної смертності при діабеті 2 типу***

Множинні клітинні та молекулярні патофізіологічні чинники приймають участь у формуванні ІХС [214], створюючи «ідеальний шторм» для атеросклерозу. Пацієнти з ЦД-2 мають велике навантаження на атеросклеротичні бляшки, більший обсяг атероми і менший діаметр просвіту коронарної артерії, ніж люди без діабету [431]. Загальний огляд атерогенезу, прогресування атеросклерозу й атеротромбозу при діабеті представлений на малюнку 8.



Мал. 8. Сучасна уява про патогенез ІХС при ЦД 2 типу

**Пояснення:** Резистентність до інсуліну присутня до початку предіабету або діабету та поступово збільшується, в той час як гіперглікемія розвивається при предіабеті і погіршується з розвитком діабету. ІР з порушенням передачі сигналів інсуліну, гіперінсулінемія та гіперглікемія сприяють множинним процесам, включаючи підвищену концентрацію ВЖК, AGE, активацію РКС, окислювального стресу, дисфункцію мітохондрій і епігенетичні модифікації, які разом сприяють дисфункції ендотелію та запаленню, що призводить до активації клітин гладких м'язів судин, ендотеліальних клітин і моноцитів. Концентрації модифікованих ЛПНЩ вище при діабеті і зберігаються в субендотеліальному шарі вразливих відділів судинної мережі. Лейкоцити, що циркулюють, прикріплюються і мігрують через ендотеліальну стінку в шар інтими гладеньких м'язів судин. Ці моноцити поглинають залишкові ліпопротеїни та перетворюються в пінисті клітини/макрофаги, що містять ліпіди, які продукують протеїнази і медіатори запалення, включаючи ФНП-α й інтерлейкіни. Реакції на стрес, в тому числі активація запального комплексу і напруженість ER, призводять до проліферації макрофагів і запальної активації з результатом макрофагом і фенотипічним перемиканням клітин

гладком'язових судин (проліферація, міграція і дедифференціювання). У відповідь на пошкодження судин клітини гладком'язових судин виділяють колаген з утворенням фіброзної оболонки, яка сприяє стабільності атеросклеротичних бляшок. Однак, коли стабільне ураження нашаровується всередину, відбувається прогресуючий стеноз артерій. Бляшки можуть стати вразливими при витонченні фіброзної шапки і апоптозу макрофагів при застарілих атеросклеротичних ураженнях, коли порушений фагоцитарний кліренс макрофагів з ліпідним вантажем призводить до утворення некротичного ядра, що прискорює судинне запалення, некроз, тромбоз. Отриманий нестабільний атеросклеротичний комплекс схильний до раптового розширення від гострого тромбоутворення, утворюючи вузол склеювання тромбоцитів, крововиливу мікросудин атеросклеротичного нальоту та розриву фіброзної кришки.

### **Роль гіперглікемії**

Діабет діагностується на основі рівня глюкози в плазмі натще  $\geq 126$  мг/дл (7,0 ммоль/л), 2-годинної глюкози при проведенні ГТТ  $\geq 200$  мг/дл (11,1 ммоль/л),  $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5$  % (48 ммоль/л), або випадкової концентрації глюкози в плазмі  $\geq 200$  мг/дл, підтверженої повторним тестуванням при відсутності ознак і/або симптомів гіперглікемії або гіперглікемічної кризи [451].

Діабет є гетерогенним захворюванням з гіперглікемією, що необхідна для його діагностики, і, незважаючи на те, що етіологія помітно різниться, діабет 1, і 2 типів пов'язаний з більш високою поширеністю ІХС, ніж у людей співставного віку без ЦД. Існують переконливі дані, що свідчать про підвищений ризик ІХС зі збільшенням дисглікемії з передбачуваним збільшенням серцево-судинних подій на 11-16 % на кожні 1 % збільшення  $\text{HbA}_{1c}$  [94].

Шведський національний реєстр діабету надав переконливі докази про значущість  $\text{HbA}_{1c}$  як предиктора фатальних і нефатальних ішемічних захворювань серця, фатального і нефатального інсульту, фатальних і нефатальних ССЗ і загальної смертності в дослідженні 18 334 хворих на ЦД-2, які спостерігалися в середньому протягом 5,6 років [86]. Взаємозв'язок між  $\text{HbA}_{1c}$  та макросудинними захворюваннями виглядає лінійно, а не J-подібно, і спостерігається в підгрупах пацієнтів з коротшою ( $\leq 7$  років) і більшою тривалістю діабету, в анамнезі з кардіоваскулярними захворюваннями і різними видами глікемічної терапії (пероральні цукровознижуючі препарати або інсулін).

Крім того, збільшення ризику ІХС на 12 % на кожні 18 мг/дл (1 ммоль/л) підвищення рівня глюкози натще вище 105 мг/дл [384] і аналогічне 13 %

збільшення співвідношення ризику для судинної смерті на кожні 18 мг/дл збільшення рівня глюкози натще вище 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) було продемонстровано групою Співробітництва з виявлення факторів ризику (Emerging Risk Factors Collaboration group) в численних дослідженнях [451].

Дослідження *in vitro* й *in vivo*, в яких гіперглікемія індукується у відсутності дисліпідемії, узгоджуються з прямим впливом гіперглікемії на ЕД, тяжкістю та складністю атеросклеротичного ураження [389] і бляшок. Так, клінічна модель діабету включала лікування стрептозотоцином, який є токсичним для  $\beta$ -клітин підшлункової залози, у схильних до атеросклерозу тварин, таких як миші з дефіцитом апо-Е. Гіперглікемія призводила до утворення атеросклеротичних уражень, яких можна було запобігти інтенсивною інсуліновою терапією [370]. В іншому дослідженні у свиней розвивалися атеросклеротичні ураження, дуже схожі на ті, що спостерігаються у людей; тварини отримували дієту з високим вмістом холестерину і жирів після формування стрептозоточин-індукованого діабету. При цьому атеросклероз в аорті і коронарних артеріях розвивався прискорено зі складними ураженнями, крововиливами та кальцифікацією [291].

Гостра гіперглікемія може послаблювати функцію ендотелію та знижувати біодоступність NO [296] при одночасному підвищенні адгезії лейкоцитів до ендотеліальних клітин [258], що частково обумовлено підсиленням окислювального стресу та запаленням. Збільшення потоку через альдозоредуктазний шлях, синтез DAG з активацією РКС і виробництво продуктів з покращенням глікування AGE сприяють активації рецепторів ендотеліальних клітин для AGE [467]. Клітини гладких м'язів судин проходять фенотипічне перемикавання зі стану спокою, скорочувального стану в активований проліферативний міграційний дедиференційований стан в умовах гіперглікемії [528]. Високі концентрації глюкози призводять до запалення макрофагів і посилення реакції на запалення [323], і навіть короткочасна гіперглікемія призводить до епігенетичних змін при активації шляху NF- $\kappa$ B, який зберігається навіть після повернення до нормоглікемії [133].

В експериментальних умовах для симуляції глікемічної мінливості у людей з діабетом 6 годин гіперглікемії чергувалися з нормоглікемією в межах 24-годинного періоду. Було виявлено, що це чергування сприяє погіршенню функції ендотелію та збільшення оксидативного стресу в порівнянні з безперервною гіперглікемією навіть при концентраціях глюкози в сироватці 15,6 ммоль/л [88]. Разом вони представляють різні та перехресні механізми, за

допомогою яких гіперглікемія може сприяти атерогенезу і прискорювати прогресування атеросклерозу (мал. 8, стор. 114).

### ***Роль інсулінорезистентності/гіперінсулінемії***

Епідеміологічні дані тісно пов'язують ІР із серцево-судинним ризиком. Особи з ІР мають більш високі показники АТ, дисліпідемії та більш значущі порушення толерантності до вуглеводів, що сприяє розвитку, прогресуванню і складності атеросклерозу. Порушення передачі сигналів інсуліну в декількох точках шляху в ендотеліальних клітинах [296], клітинах гладком'язових судин і макрофагах сприяє розвитку та прогресуванню атеросклерозу, як і прозапальний стан, індукований резистентністю до інсуліну (мал. 8, стор. 114).

Як системна, так і тканинспецифічна судинна ІР сприяє розвитку атеросклерозу й уразливості бляшок. При ЦД-2 спостерігається виборче порушення передачі сигналів інсуліну через фосфоінозитидін-3-кіназу/протеїнкіназу В, яка забезпечує метаболічні ефекти інсуліну для підтримки нормального стану метаболізму глюкози [336]. На мишачій моделі атеросклерозу з дефіцитом  $\alpha\text{v}\beta\text{E}$  селективне пригнічення рецептора інсуліну в ендотеліальних клітинах судин призводить до важкого атеросклерозу [362].

Крім того, порушення передачі сигналів інсуліном впливає на активацію eNOS в ендотеліальних клітинах і продукування NO з подальшою дисфункцією ендотелію [197], фенотипічною модуляцією клітин гладком'язових судин з виборчим порушенням передачі сигналів інсуліну [233], які можуть приймати участь у прогресуванні атеросклерозу. Порушення передачі сигналів інсуліну надає комплексний вплив на макрофаги в залежності від підтипу макрофагів. Кілька додаткових запальних сигнальних шляхів можуть бути активовані при ІР і можуть також стимулювати атеросклеротичні процеси [336].

### ***Роль діабетичної дисліпідемії***

Діабет і дисліпідемія зазвичай виникають разом, при цьому порушення ліпідного обміну впливають на 60-70% ЦД-2 і прискорюють утворення атером в умовах діабетичної дисліпідемії [391, 517]. Частинки ХС ЛПНЩ є більш атерогенними при діабеті, навіть при відсутності явного збільшення їх концентрації [517]. Діабетична дисліпідемія також характеризується підвищенням ТГ, низьким рівнем ХС ЛПВЩ та більш високими концентраціями аполіпропротеїну В [182]. Механізми, що лежать в основі діабетичної дисліпідемії, залишаються не в повному обсязі зрозумілими. Зміни ліпідів спостерігаються у інсулінорезистентних осіб з нормальною толерантністю до глюкози і в осіб з метаболічним синдромом за роки до встановлення діагнозу

ЦД-2, що вказує або на асоціацію незалежних розладів, або на патофізіологічну роль IP, а не гіперглікемії, в розвитку діабетичної дисліпідемії [336].

Метаболізм ХС ЛПДНЩ, основного переносника ТГ натще, регулюється інсуліном на різних рівнях [466]. Інсулін пригнічує ліполіз і регулює циркулюючі ВЖК, які є субстратами для збірки і секреції ХС ЛПДНЩ. У печінці інсулін опосередковує перенесення ТГ в апоВ і регулює активність ліпопротеїнліпази для деліпидування ХС ЛПДНЩ. Ліпопротеїн-ліпазна активність може порушуватися підвищенням циркулюючих ВЖК і інгібуватися аполіпопротеїном СIII, в той час як аполіпопротеїн СIII перешкоджає засвоєнню в печінці ліпопротеїнів, багатих на ТГ. Таким чином, в інсулінорезистентному стані гіпертригліцеридемія може бути наслідком підвищеного рівня ВЖК і зниженої деградації аполіпопротеїну-В, що приводить до перевиробництва ХС ЛПНЩ, порушеної активності ліпопротеїнліпази і зменшеному поглинанню ЛПНЩ печінкою зі зниженням кліренсу ХС ЛПНЩ.

Інші порушення обміну ліпідів, що спостерігаються при діабеті, можуть бути частково пов'язані з підвищенням рівня ТГ. Перенесення ТГ з багатих ТГ ліпопротеїнів в ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ полегшується за допомогою білка-транспортера ефірів холестерину [500]. Гіпертригліцеридемія стимулює активність білка-транспортера ефірів холестерину, що призводить до підвищення рівнів ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ з високим вмістом ТГ. Збагачення ТГ робить частки ХС ЛПВЩ схильними до підвищеного катаболізму, знижуючи концентрацію ХС ЛПВЩ в плазмі, а частинки ЛПНЩ, збагачені ТГ, піддаються гідролізу, зменшуючи розмір часток.

Підвищені рівні ВЖК погіршують передачу сигналів інсуліну і викликають субклінічне запалення з подальшою дисфункцією  $\beta$ -клітин підшлункової залози [334]. Підвищення рівня ВЖК також може бути пов'язано з термінальними аритміями й індукцією протромботичного стану [266]. Інгібітор білка-транспортера ефірів холестерину торцетрапіб підвищує концентрацію ХС ЛПВЩ, але також покращує стан глікемії.

Крім того, рекомбінантні інфузії ХС ЛПВЩ покращують дисрегуляцію глюкози у пацієнтів із ЦД-2 [228]. Ці дані вказують на роль ХС ЛПВЩ в метаболізмі глюкози. Ймовірні механізми включають протизапальні властивості ХС ЛПВЩ і його центральну роль у забезпеченні зворотного транспорту ХС або відтоку ХС, що може згодом поліпшити секрецію і/або чутливість до інсуліну [415].

### ***Роль запалення***

Паралельні епідемії ожиріння, діабету й ІХС припускають загальні молекулярні механізми для цих захворювань і нові терапевтичні цілі. Підвищені маркери і медіатори запалення виявляються при ожирінні, зі збільшенням кількості компонентів метаболічного синдрому, АГ, ЦД-2, серцево-судинних подіях [234, 263, 441]. Високочутливий С-реактивний білок додає прогностичну інформацію про ССЗ, крім традиційних факторів ризику, у всіх оцінюваних основних когортах.

Гіперліпідемія в атеросклеротичній бляшці призводить до рекрутування і міграції моноцитів та інших імунних і запальних клітин в субендотеліальний шар судин. Вербовані моноцити диференціюються в макрофаги або дендритні клітини. Активовані макрофаги експресують рецептори акцептора, полегшуючи поглинання як нативного, так і окисленого ХС ЛПНЩ, утворюючи пінисті клітини, які поряд з іншими запальними клітинами збільшують продукцію хемокінів і цитокінів. Ці механізми працюють в циклі прямого зв'язку, сприяючи прогресуванню атеросклеротичного ураження в запальному середовищі [305].

На додаток до шкідливого впливу ХС ЛПНЩ на клітини макрофагів самі кристали ХС можуть активувати запальний комплекс білків в місті атеросклеротичного ураження [196]. Це призводить до підвищеної транскрипції NF-κB і продукції ІЛ-1β, що забезпечує додатковий механізм прямого зв'язку для посилення шкідливого впливу частинок ХС, які накопичилися в багатій на ліпіді бляшці [414] і можуть брати участь в прискореному атеросклерозі при діабетичній дисліпідемії. На додаток до сигнального шляху ІЛ-1β різні інші шляхи клітинного стресу (включаючи ФНП-α, окислений ХС ЛПНЩ, рецептор кінцевих продуктів пізнього глікування, АФК, представники сімейства ферментів РКС і стрес ЕР), багато з яких підвищено при діабеті, можуть активувати шлях транскрипційного фактора NF-κB. NF-κB, в свою чергу, регулює експресію проатерогенних молекул, включаючи поверхневі білки, цитокіни і хемокіни. Пригнічення цього шляху затримує розвиток атеросклерозу в експериментальних моделях на мишах [255].

Однак дослідження *in vivo* дають суперечливі результати з деякими проатерогенними і протиатерогенними ефектами [336], що вказує на те, що цей шлях відіграє складну роль в атеросклерозі. З огляду на складність взаємодії між різноманітними компонентами запалення в майбутніх дослідженнях необхідно вивчити клінічні переваги модуляції цих окремих шляхів, а також їх взаємозв'язку між собою.

### ***Роль АФК***

АФК і реактивні форми азоту (RNS) в основному продукуються через активізацію ланцюга перенесення електронів в мітохондріях і іншими шляхами, включаючи ксантиноксидазу, ліпоксигеназу, мієлопероксидазу і синтазу NO. Зміни в активності ланцюга перенесення електронів призводять до збільшення електрохімічних градієнтів і витоку вільних радикалів. Процеси інактивації та деградації АФК/RNS регулюються складними зв'язками білків і сигнальних шляхів, включаючи супероксиддисмутазу, каталазу, глутатіонпероксидазу, пероксиредоксин і тіоредоксин. АФК/RNS беруть участь в роз'єднаних сигнальних шляхах, які необхідні для нормальної серцево-судинної фізіології. Однак надлишок АФК/RNS, який утворюється через пошкодження мітохондрій, аномальної судинної гемодинаміки і/або гіперглікемії, призводить до окислювального стресу з підвищеною проліферацією клітин та їх міграцією, стресу ER, аутофагії та прискореного старіння. Це проявляється у вигляді гіпертонії через дисфункції ендотелію судин, реперфузійного пошкодження у пацієнтів з генералізованим оклюзійним атеросклерозом і прискореного атеросклерозу. Гіперглікемія викликає підвищене утворення АФК, які окислюються з утворенням AGE, які, в свою чергу, активують стимуляцію NADPH-оксидази-1 з внутрішньоклітинною продукцією АФК [176].

### ***Роль ЕД***

Ендотеліальна функція послаблюється як при ЦД-1, так і ЦД-2. Навіть короткий вплив високих концентрацій глюкози досить для зниження біодоступності NO та ендотелій-залежної вазодилатації. ЕД сприяє адгезії лейкоцитів і тромбоцитів, тромбозу та запалення. Інсулін стимулює вироблення eNOS ендотеліальними клітинами, сприяючи дисфункції ендотелію. Продукція вазоконстрикторів ендотеліну-1 і АТ II збільшується при наявності компенсаторної ГІ і впливає на подальший розвиток ЕД і гіпертонії. Пацієнти з ЦД-2 також мають патологічну функцію АФК/RNS, яка посилює пов'язану з діабетом ЕД [296, 449].

### ***Роль гіперкоагуляції***

Хворі на ЦД-2 мають підвищений ризик рецидивуючого атеротромбозу. Експериментально викликана ГІ і гіперглікемія призводять до підвищеної прокоагулянтної активності циркулюючого тканинного фактора й інших протромботичних білків, які посилюються слабким глікемічним контролем. Більш високі концентрації факторів згортання (II, V, VII, VIII, X) і нижчий антикоагулянт (білок С) також пов'язані з концентраціями глюкози в крові. Ці

протомботичні процеси можуть сприяти атеротромбозу при діабеті, і недавнє дослідження з використанням антагоніста рецептора тромбіну Ворапаксару для вторинної профілактики ІХС при діабеті показало більш низьку частоту основних судинних подій [15, 308, 424].

### *Роль кальцифікації судин*

Хворі на діабет з більшою ймовірністю мають кальцифіковані атеросклеротичні ураження, які зустрічаються при складнішому атеросклерозі [504]. Показник кальцію в коронарних артеріях, який вимірюється за допомогою електронно-променевої комп'ютерної томографії, є незалежним чинником ризику серцево-судинних подій і смертності від усіх причин у осіб як з діабетом, так і без цього захворювання [366]. Хворі на ЦД-2 мають більш високі показники кальцифікації коронарних артерій, ніж ті, у кого немає діабету. Крім того, пацієнти з діабетом мають підвищений ризик розвитку захворювання периферичних артерій зі схильністю до порушень циркуляції дистальної великогомілкової артерії. Кальцифікація великогомілкової артерії пов'язана з підвищеним ризиком ампутації кінцівок і смертності від усіх причин. Основні механізми цього можуть бути пов'язані з роллю гіперглікемії та підвищенням AGE, які прискорюють кальцифікацію судин [216]. Гіперглікемія також призводить до збільшення посттрансляційної модифікації білка, яка запускає каскад проатерогенних шляхів, що підсилюють кальцифікацію судин. Крім того, змінена регуляція остеопротегерина й остеокальцину може сприяти кальцифікації артерій при діабеті. Нарешті, як зазначалося вище, діабет пов'язаний із запаленням артерій, підвищенням рівня ФНП- $\alpha$ , який є медіатором кальцифікації артерій [249].

### *3. ХСН ПРИ ЦД*

Як відомо, ЦД є незалежним фактором ризику розвитку СН, що вперше доказово було продемонстровано в 70-х роках минулого сторіччя у Фремінгемському дослідженні: у віковій групі 45-74 років ризик розвитку СН при ЦД виявився вищим, порівняно з загальною популяцією, в 2 рази для чоловіків і в 5 разів - для жінок [167]. Можна говорити, що ризик розвитку СН у пацієнтів з ЦД принаймні в 2,5 рази вище, ніж в загальній популяції [403].

В групі пацієнтів з ЦД в якості незалежних факторів ризику розвитку СН встановлено такі предиктори: вищий рівень HbA<sub>1c</sub>, підвищений ІМТ, більш старший вік, ІХС, інсулінотерапія, кінцеві стадії хронічної хвороби нирок,

нефропатія, протеїнурія й альбумінурія, ретинопатія і тривалість ЦД. У численних дослідженнях показано, що ЦД асоціюється також з підвищенням ризику госпіталізацій з приводу СН і є незалежним предиктором декомпенсації СН [451, 573] з можливими гендерними відмінностями. Зокрема, за даними епідеміологічних досліджень ЦД як причина виникнення декомпенсації СН виявляється більш значущим фактором для жінок [594]. У свою чергу серед пацієнтів із СН поширеність ЦД вище, ніж у загальній популяції, і, за деякими даними, складає 25 % і 9 % відповідно. Ще більш висока поширеність ЦД (до 40 %) реєструється серед пацієнтів з гострою декомпенсацією СН і серед пацієнтів, що мають ознаки СН зі збереженою ФВ [572]. Таким чином, зв'язок між ЦД і СН є двоспрямованим. Поєднання ЦД і СН істотно обтяжує прогноз: ЦД є маркером гіршого прогнозу і незалежним предиктором смертності в популяції пацієнтів із СН, з іншого боку, розвиток СН у пацієнтів з ЦД в 12 разів підвищує смертність в порівнянні з хворими на ЦД без СН [579].

Асоціація ЦД і СН, що спостерігається, може бути пояснена відразу декількома очевидними механізмами. Серед пацієнтів з ЦД є високою поширеність найбільш значущих факторів ризику СН - АГ і ІХС [552]. Структурно-функціональні зміни міокарду хворих на ЦД за відсутності явної кардіальної патології можуть бути прямим наслідком комплексних порушень, асоційованих з ЦД. У таких випадках при клінічних ознаках СН і відсутності ІХС, вад серця, АГ, вроджених, інфільтративних захворювань серця є правомочним говорити про наявність діабетичної КМП.

За сучасними спостереженнями найтипівший фенотип пацієнта, що страждає на діабетичну КМП, - пацієнт (частіше - літня жінка з ЦД-2 і ожирінням), що має ознаки рестриктивної КМП: невелику порожнину ЛШ, нормальну ФВ ЛШ, потовщення стінок і підвищений тиск наповнення ЛШ, збільшення ЛП, що відповідає СН зі збереженою ФВ [339]. Частина дослідників вважають, що при ЦД, як і в загальній популяції, рестриктивна КМП і/або СН зі збереженою ФВ є стадією, що передують формуванню дилатаційної КМП і/або СН зі зниженою ФВ [69], тоді як інші обґрунтовують незалежність цих двох варіантів діабетичної КМП, їх клінічні та патофізіологічні відмінності [399].

Передбачається, що в патогенезі дилатаційної діабетичної КМП більшу роль відіграють аутоімунні механізми, і цей варіант діабетичної КМП більш характерний для ЦД 1 типу, на відміну від найбільш типового для ЦД-2 рестриктивного варіанту КМП [572].

Інший бік проблеми - підвищення ризику ЦД у пацієнтів із СН, який пояснюється також цілою низкою встановлених на сьогодні феноменів: формуванням ІР, в генезі якої при СН імовірно відіграє роль гіперактивація симпатичної нервової системи, що призводить до підвищення ліполізу в жировій тканині і, відповідно, збільшення рівня ВЖК, переважання глюконеогенезу і глікогенолізу в печінці, зниження захоплення глюкози скелетними м'язами, зниження вироблення інсуліну, а також обмеження фізичної активності, дисфункції ендотелію, підвищеному впливу цитокінів, втрати м'язової маси [76].

Незважаючи на складність патогенетичних взаємодій між ЦД і СН, успішне лікування ЦД і його ускладнень дозволяє істотно зменшити ризик розвитку СН (клас ІІА, рівень доказовості А) [565].

Традиційно тяжкість СН (систолічної) пов'язують зі зміною скоротливої функції серця [572]. Але необхідно відзначити, що у багатьох хворих на СН не відбувається значущого зниження ФВ ЛШ [561]. Необхідно враховувати, що діастолічна СН може протікати ізольовано, в той час як систолічна СН зазвичай характеризується як систолічними, так і діастолічними порушеннями, тобто частіше носить змішаний характер. Залежно від прояву явищ застою в малому або великому колі кровообігу виділяють право- та лівошлуночкову ХСН [570, 606].

ЦД-2 тісно пов'язаний із СН. За даними дослідження GUSTO у хворих на ЦД ХСН розвивається в 2 рази частіше, смертність протягом першого року після перенесеного ІМ вище [624]. Однак, незважаючи на використання сучасних методів діагностики та лікування ССЗ, у значної кількості пацієнтів із ЦД-2 уникнути появи СН не вдається.

СН є частою причиною госпіталізації пацієнтів із ЦД-2 [586]. Крім того, при наявності ЦД-2 хворі на СН мають менш сприятливий прогноз. У дослідженні SOLVD ЦД-2 показав себе як незалежний предиктор захворюваності і смертності [572]. Пацієнти із ЦД-2 мають підвищений ризик розвитку СН і смерті після перенесеного ІМ. У дослідженні DIGAMI (Diabetes mellitus Insulin-Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction) було виявлено, що СН - найчастіша причина захворюваності та смертності у хворих на ЦД-2 в постінфарктному періоді [598].

При ЦД-2 збільшується частота формування несприятливих типів ремоделювання міокарду хворих на ХСН, що пов'язано з впливом ГІ та ІР. Відбувається стимуляція росту фіброblastів, гладком'язових клітин стінок судин, ендотеліальних клітин. Відзначається підвищення накопичення колагену

в інтерстиції. Зменшується кількість кардіоміоцитів внаслідок апоптозу [534, 586].

Таким чином, будучи поширеним соціальним захворюванням при безлічі макро- і мікроциркуляторних ускладнень ЦД розглядається одночасно як фактор ризику розвитку СН, так і значно обтяжуючий її перебіг.

Як було згадано вище, ЦД через розвиток мікро- і макросудинних ускладнень в значній мірі впливає на прогноз ХСН, що підтверджується результатами ряду досліджень [567, 587]. У дослідженні DIABHYCAR поєднання ХСН і ЦД-2 характеризувалося 12-кратним збільшенням смертності протягом року у порівнянні з хворими на ЦД, але без ознак ХСН (36 % проти 3%). При цьому декомпенсація ХСН стала основною причиною повторних госпіталізацій хворих на ЦД [250, 284].

## IV. ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ Й ОСНОВНИХ СУПУТНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ССС

### *1. РАННЄ ВИЯВЛЕННЯ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА ПОВ'ЯЗАНОГО З НИМИ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ*

Підходи до раннього виявлення ЦД-2 та інших розладів обміну глюкози включають:

1. Вимір глюкози плазми або HbA1c для встановлення поширеності ЦД і порушень регуляції обміну глюкози.

2. Використання демографічних і клінічних характеристик і колишніх лабораторних знахідок у пацієнта для оцінки ймовірності наявності етіологічних факторів ЦД-2.

3. Застосування опитувальників для виявлення факторів ризику ЦД-2 (табл. 3) [588]. Останні два підходи не дозволяють оцінити поточний рівень глікемії, тому даний тест необхідний у всіх трьох випадках: це важливо для встановлення наявності ЦД-2 та інших розладів обміну глюкози. Проте, результати подібного поверхневого скринінгу дозволять зменшити число осіб, яким проводиться більш детальне дослідження обміну глюкози, а також оцінка інших факторів ризику ССЗ. Другий підхід, зокрема, доцільний для осіб з уже наявними ССЗ і для жінок з анамнезом гестаційного діабету, тоді як третій підхід може бути кращим для загальної популяції і для осіб з надмірною масою тіла або ожирінням.

Існує ряд шкал для оцінки ЦД. Більшість цілком ефективні, і в недавньому огляді підкреслюється, що не важливо, яка з них використовується [590]. FINDRISC ([www.diabetes.fi/english](http://www.diabetes.fi/english)) використовується найбільш часто в Європі. Цей спосіб, доступний на більшості європейських мов, дозволяє оцінити 10-річний ризик ЦД-2, включаючи безсимптомний ЦД і ПТГ, з 85 % -ною точністю [588, 590]. Він був опробований в більшості європейських популяцій.

Важливо розділяти людей за трьома різними сценаріями:

1. Загальна популяція.
2. Особи з передбачуваними порушеннями (ожиріння, гіпертензія, сімейна історія ЦД).
3. Пацієнти з переважанням ССЗ.

Таблиця 3. Опитувальники для виявлення груп ризику ЦД-2.

Назва	Фактори ризику, які оцінюються в опитувальнику
Голандський опитувальник	Вік, стать, наявність ожиріння, використання гіпотензивних препаратів + сімейний анамнез, фізична активність, ІМТ
Кембріджський опитувальник	Вік, стать, ІМТ, спадковість щодо ЦД, використання гіпотензивної або стероїдної терапії, куріння
Датський опитувальник	Вік, стать, ІМТ, спадковість щодо ЦД, АГ, фізична активність
Фінський опитувальник FINDRISC	Вік, ІМТ, окружність талії, використання гіпотензивної терапії, гіперглікемія в анамнезі, фізична активність, вживання фруктів, овочів і ягід, спадковість по ЦД
Опитувальник ADA	Вік, стать, народження дитини з великою вагою, етнічна приналежність, рівень освіти, ожиріння, гіподинамія, спадковість щодо ЦД

У загальній популяції і у осіб з передбачуваними порушеннями кращою стратегією скринінгу буде починати зі шкали оцінки ЦД і потім більш детально дослідити осіб з високим балом за допомогою ГТТ або комбінації HbA1c і ГП натщесерце [590]. У осіб з ССЗ немає потреби застосовувати шкали оцінки, їм необхідно провести ГТТ, якщо дані по HbA1c і ГП натщесерце не дають достатніх даних, так як у осіб, що відносяться до цієї групи, нерідко діабет виявляється тільки за наявністю підвищеної 2х-годинної глюкози плазми [588].

Як недіагностований ЦД-2, так і інші порушення обміну глюкози є факторами ризику ССЗ. Найбільш переконливі дані такого зв'язку отримані в дослідженні DECODE, що включало аналіз ряду когортних європейських досліджень із застосуванням ГТТ. Підвищена смертність була виявлена у хворих на ЦД і ПТГ, виявлених за даними 2х-годинної глюкози плазми, але не у осіб зі збільшеною ГП натщесерце. Високий рівень 2х-годинної глюкози плазми корелював з усіма формами серцево-судинної смерті після корекції даних по іншим ключовим факторам ризику, тоді як підвищення лише глюкози натще не впливало на прогноз, якщо не брався до уваги рівень 2х-годинної глюкози плазми. Найбільш висока смертність була виявлена в осіб з ПТГ, але при цьому

нормальна глюкоза натщесерце. Взаємозв'язок між 2х-годинної глюкози плазми і смертністю була лінійної, і її не було в відношенні глюкози натщесерце [160].

Ряд досліджень показав, що підвищений HbA1c також пов'язаний з ризиком ССЗ [451]. Дослідження, в яких порівнювалися відразу три показники глікемії (глюкоза натщесерце, 2х-годинна глюкоза плазми і HbA1c) виявили, що найтісніша асоціація у смертності з 2х-годинною глюкозою плазми, і зв'язок смертності з глюкозою плазми натщесерце і HbA1c несуттєвий, якщо вдається досягти контролю над 2х-годинною глюкозою плазми [167, 451].

У жінок з вперше діагностованим ЦД-2 більш високий ризик серцево-судинної смертності, ніж у чоловіків. Огляд впливу статі на смертність від ІХС показав, що відношення ризиків жінок до чоловіків так само 1,46 (95 % ВР, ДІ 1,21-1,95) при наявності діабету і 2,29 (95 % ВР, ДІ 2,05-2,55) без нього, що дозволяє припустити зменшення статевих відмінностей по ІХС при наявності ЦД [167]. Загострюючий увагу на смертності від ІХС мета-аналіз 37 проспективних когортних досліджень (n=447064 хворих на ЦД) показав більш високу смертність при наявності ЦД, ніж без нього (5,4 і 1,6 %, відповідно) [587]. ВР, при наявності або відсутності ЦД був істотно вище у жінок (ВР 3,50; 95 % ДІ 2,70-4,53), ніж у чоловіків (ВР 2,06; 95 % ДІ 1,81-2,34).

Таким чином, статеві відмінності в перебігу ССЗ, що спостерігаються в загальній популяції, набагато менше в осіб з ЦД, і причина цього поки неясна. Недавнє британське дослідження відкрило більше несприятливий вплив ЦД *per se* на кількість жирової тканини, гомеостатичну модель ІР, а також АТ, ліпіди, дисфункцію ендотелію і системне запалення у жінок, в порівнянні з чоловіками, що і може робити внесок в їх більш високий відносний ризик ІХС [581]. Крім того, схоже, що жінки більш схильні до повноти, а значить, до змін з набору факторів ризику і підвищення шансів розвитку ЦД [587].

Найважливіше значення в розвитку ЦД-2 мають неправильне харчування і сидячий спосіб життя. Як було показано в заснованому на доказовій базі європейському керівництві щодо запобігання ЦД-2 [598], рандомізовані дослідження демонструють, що модифікація способу життя, яка полягає тільки лише в зменшенні маси тіла і підвищенні фізичної активності, запобігає або уповільнює прогресування порушень обміну глюкози у осіб з ПТГ. Тому особам з високим ризиком ЦД-2 і з наявною ПТГ має бути проведено роз'яснення щодо необхідності модифікації способу життя і надана допомога в її реалізації.

Нещодавно в цих цілях був розроблений набір для працівників охорони здоров'я [10]. Зовні менший ступінь зниження ризику в індійському і

китайському протоколах був пов'язаний з більшою поширеністю ЦД-2 в цих популяціях, і абсолютне зниження ризиків було однаковим в 15-20 випадках на 100 людино-років. Встановлено, що втручання в спосіб життя має здійснюватися стосовно 6,4 осіб високого ризику протягом 3 років, щоб запобігти 1 випадку ЦД. Ясно, що це дуже ефективно [167]. Спостереження протягом 12 років за чоловіками з ПТГ, які брали участь в дослідженні в Мальме показало, що сукупна смертність від усіх причин серед чоловіків, яким коли-небудь раніше проводилася модифікація способу життя, була нижче, ніж за відсутності такої, і дорівнює смертності чоловіків з нормальною толерантністю до глюкози (6,5 проти 14,0 на 1000 людино-років;  $p=0,009$ ) [451].

Учасники з ПТГ в китайському дослідженні 6-річної модифікації способу життя навіть через 20 років мали меншу поширеність ЦД-2 і на 17 % меншу смертність від серцево-судинних причин, в порівнянні з контролем [167]. Більше того, середньозважена частота важкої ретинопатії була на 47 % нижче, ніж в групі контролю, що було пояснено меншою частотою ЦД-2 як такого [587].

Протягом 7-річного періоду спостереження в фінському дослідженні DPS було показано значуще і стійке зниження частоти ЦД-2 у людей, які раніше приймали участь в програмах модифікації способу життя (середньої тривалості 4 роки) [167]. У 10-річному періоді спостереження загальна смертність і частота ССЗ не відрізнялися між контролем і групою втручання, але ті учасники DPS, які початково мали ПТГ, показали меншу смертність від усіх причин і меншу поширеність ССЗ, якщо порівнювати з подібною когортою ПТГ фінського дослідження [10]. Протягом 10-річного періоду спостереження в програмі по запобіганню випадків ЦД в США частота ЦД-2 в групі, що початково піддавалася змінам способу життя, залишалася нижчою, ніж у контролі [451].

### ***Шкали оцінки серцево-судинного ризику, розроблені спеціально для діабету***

Британське проспективне дослідження UKPDS дозволило сформулювати шкалу з високою чутливістю (90 %) для британської популяції, проте з перебільшенням ризику для іспанської популяції і з помірною специфічністю для грецької популяції [21]. Крім того, ця шкала була створена до введення сучасних стратегій запобігання ССЗ. Шведський національний реєстр діабету NDR був випробуваний на шведській популяції і показав добру прогностичну цінність [168]. Фремінгемське дослідження з інсульту було випробувано тільки на іспанській групі 178 пацієнтів і показало переоцінку ризику [316]. UKPDS з інсульту недооцінювало ризик фатального інсульту в популяції США [144].

Дослідження ADVANCE - це сучасна модель запобігання серцево-судинного ризику, розроблена на основі міжнародної когортної вибірки. Ця модель, що включає в себе вік на момент постановки діагнозу, відому тривалість ЦД, стать, пульсовий тиск, лікування гіпертензії, миготливу аритмію (МА), ретинопатію, HbA1c, відношення альбумін/креатинін сечі і не-ЛПВЩ-холестерин, початково показала достатню здатність до визначення ступеню ризику і добре калібрування підчас відпрацювання [221]. Практична застосовність шкали була вивчена на незалежній когорті осіб з ЦД-2 і показала подібні високі якості.

Нещодавно проведений мета-аналіз 17 шкал ризику, з них 15, в основному, популяція білої раси США і Європи і 2 китайські (Гонг-Конг). Підстави припускати, що спеціалізовані шкали з ЦД кращі, ніж загальні шкали ризику ССЗ, невеликі. Шкали з ЦД показували кращі результати в популяціях, в яких вони були розроблені, в інших же - необхідне коригування [10, 221].

### ***Оцінка ризику ССЗ на підставі біомаркерів***

У дослідженні ARIC, присвяченому ризику атеросклерозу в спільнотах, проспективно оцінювалася доцільність додавання С-реактивного білку або іншого з 18 сучасних факторів ризику до базової моделі факторів ризику для поліпшення прогнозованості ІХС у чоловіків і жінок середнього віку. Жоден з «нових» факторів ризику не був доданий в шкали [20].

Датське дослідження, що включало 972 пацієнта з ЦД, використовувало ризик, розрахований за UKPDS, а також дані про накопичення кінцевих продуктів глікозилювання в шкірі за допомогою аутофлуоресценції [86]. Додавання кінцевих продуктів глікозилювання до UKPDS призвело до рекласифікування 27 % пацієнтів з групи низького до групи високого ризику. 10-річна частота серцево-судинних подій була вищою у пацієнтів з оцінкою UKPDS більше 10 %, коли кінцеві продукти глікозилювання знаходилися на рівні вище медіани (56 проти 39 %) [330]. Цей спосіб може стати корисним при стратифікації ЦД, але потрібна додаткова верифікація.

Для пацієнтів з ЦД-2 альбумінурія - фактор ризику для майбутніх серцево-судинних подій, ХСН і загальної смертності, навіть після корекції за іншими факторами ризику [403]. Підвищений рівень N-BNP також часто є сильним предиктором загальної та серцево-судинної смертності, незалежно від альбумінурії та інших класичних факторів ризику [276].

Субклінічний перебіг атеросклерозу, який визначається за наявністю кальцію в коронарних артеріях, виявився значно більш інформативним у

порівнянні з іншими факторами ризику при прогнозуванні німої ішемії міокарду і короткострокових результатів. Кальцій і перфузійна сцинтиграфія міокарду були синергічні в короткостроковому прогнозуванні серцево-судинних подій [327].

Лодичечно-плечовий індекс, товщина комплексу інтима-медіа сонних артерій і виявлення бляшок в сонних артеріях, жорсткість стінки артерії за даними вимірювання швидкості пульсової хвилі, стандартні тести по визначенню ДАНС можуть розглядатися як корисні маркери, що додають прогностичну цінність до звичайної оцінки ризику [96, 425, 614].

ІХС дуже часто не викликає болю у хворих на ЦД; до 60% інфарктів міокарда можуть бути безсимптомні і діагностовані тільки при плановій ЕКГ [580]. Безбольова ішемія може бути виявлена при пробах з фізичним навантаженням, сцинтиграфії міокарду або стрес-ЕхоКГ. Безбольова ішемія зустрічається у 20-35% хворих на ЦД, що мають додаткові фактори ризику; до 35-70% пацієнтів з безбольовою ішемією, за даними ангиографії, мають значущі стенози коронарних артерій. У решти ішемія, мабуть, пов'язана з порушенням функції ендотелію і зміненою мікроциркуляцією.

Безбольова ішемія міокарду - значущий серцево-судинний фактор ризику, особливо, якщо її супроводжує наявність стенозів в артеріях. Оцінка наявності обох зазначених проблем включена в рутинну практику прогнозування ризику ССЗ при ЦД [547]. Але слід зазначити, що у безсимптомних пацієнтів рутинний скринінг ІХС є суперечливим. Він не рекомендується АДА, оскільки не впливає на результати захворювання, як тільки стають модифікованими серцево-судинні фактори ризику [451].

Ця думка, як і раніше, обговорюється, тому конкретні критерії для включення пацієнтів в скринінг ІХС повинні бути краще уточнені. Більше даних потрібно для обґрунтування необхідності скринінгу безбольової ішемії у всіх хворих на ЦД високого ризику, таких, наприклад, як хворі з периферичним атеросклерозом або високим вмістом кальцію коронарних артерій, або мають протеїнурію, а також особи, які бажають піддаватися серйозним фізичним навантаженням в рамках модифікації факторів ризику.

Ураження органів-мішеней, що включає низький лодичечно-плечовий індекс, підвищену товщину комплексу інтима-медіа сонних артерій, жорсткість еластичних артерій або кальциноз коронарних артерій, ДАНС і безбольову ішемію міокарду, грають важливу роль в збереженні серцево-судинного ризику навіть після контролю над загально визнаними факторами ризику. Виявлення

даних порушень вимагає ретельної оцінки ризику і більш інтенсивного контролю факторів, що модифікуються, включаючи жорсткі цілі за рівнем ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л.

Пацієнтам з безбольовою ішемією медикаментозне лікування або реваскуляризація можуть бути рекомендовані в індивідуальному порядку. Відношення ціна-ефективність даної стратегії вимагає вивчення [10].

## *2. ДІАГНОСТИКА ДІАБЕТИЧНОЇ КМП*

Довготривала гіперглікемія може, навіть за відсутності інших факторів ризику (наприклад, ІХС, АГ або пороків клапанів), вражати міокард, підвищуючи ризик його дисфункції. Зниження еластичності ЛШ - рання ознака діабетичної КМП- може бути виявлена вже на початку розвитку ЦД [437]. Частота поєднання АГ і ЦД робить важким відокремлення глюкометаболічного статусу при оцінці причин ДД. Патогенетичні механізми включають накопичення продуктів глікозилювання, синтез колагену й інтерстиціальний фіброз, що призводить до порушення гомеостазу кальцію і рецепції інсуліну. Ці процеси підвищують ригідність міокарду та знижують його розтяжність [247].

Відповідно до рекомендацій ESC діастолічна функція ЛШ визначається за допомогою кількісної оцінки діастолічних властивостей ЛШ з використанням доплерографії трансмітрального потоку крові, а також тканинного доплеру для візуалізації мітрального кільця. ДД асоційована з прогресивним зростанням кінцевого діастолічного АТ в ЛШ, що в свою чергу, впливає на трансмітральний потік [10].

Діабетична КМП є поліфакторним захворюванням, яке клінічно характеризується зменшенням еластичності ЛШ з розвитком ДД. Однак КМП при ЦД може призвести до погіршення систолічної функції ЛШ з розвитком хронічної СН [6, 606].

Виявлення ознак діабетичної КМП при ЕхоКГ є складним завданням. Вивчення цього явища почалося в першій половині 1990-х рр., коли з'явилися результати Фремингемського дослідження, які свідчать про збільшення маси ЛШ у жінок, хворих на діабет, незалежно від інших традиційних факторів ризику [113]. Подальші дослідження підтвердили наявність змін в міокарді хворих на ЦД обох статей і документували незалежний зв'язок між діабетом або ПТГ і структурної патологією ЛШ (концентричним ремоделюванням міокарду) [200].

Сучасні методи ультразвукової доплерографії дозволяють виявляти і кількісно оцінювати ДД і порушення коронарного кровоплину.

При доплерівській ЕхоКГ початкові порушення релаксації ЛШ характеризуються зменшенням діастолічного кровотоку в ранній фазі і збільшенням його в пізній фазі, що вважається ранньою ознакою ДД (I ступінь) [578]. При більш важких ступенях ДД наповнення відбувається в основному в ранню фазу діастолі з подальшим уповільненням. Поворотним моментом у розвитку ДД є проміжна стадія - псевдонормальний патерн, при якому підвищується тиск наповнення ЛШ, щоб підтримувати нормальний серцевий викид. Псевдонормальний і нормальний патерн неможливо розпізнати шляхом оцінки трансмітрального потоку, оскільки він залежить від переднавантаження.

Відповідно трансмітральне відношення Е/А має U-подібну форму: у пацієнтів зі значеннями менш 0,6 (порушення релаксації) і більше 1,5 (рестриктивний патерн) ризик смерті є підвищеним, в той час як у хворих зі значеннями від 0,6 до 1,5 негативного прогностичного впливу не зареєстровано. На цій стадії для точного оцінювання ДД необхідно додаткове дослідження маневру Вальсальви, венозного кровотоку в легенях і/або визначення об'єму ЛП [410].

У дослідженні Dokainish H. у дорослих хворих, 16 % з яких страждали на ЦД, індекс об'єму ЛП був пов'язаний зі ступенем ДД незалежно від ФВ ЛШ, віку, статі та судинних факторів ризику. Псевдонормальний патерн вдалося розпізнати у 28 % хворих на діабет завдяки маневру Вальсальви (зменшення відношення Е/А більше або дорівнює 25 %) і/або дослідження легеневого венозного кровотоку (тривалість швидкості передсердного повернення більше тривалості мітрального [122]). Ці показники мають фундаментальне значення для дослідження хворих на ЦД-2 без ІХС, у яких часто спостерігаються порушення релаксації ЛШ при збереженій систолічній функції. Коли з'являються клінічні прояви, зокрема задишка, цей розлад називають «ізольованою» систолічною СН [607]. В основі цих змін, ймовірно, лежать фіброз міокарду і апоптоз кардіоміоцитів.

Останні досягнення відкривають нові перспективи використання ЕхоКГ при діабетичній КМП. Відхилення в побудові міокарда і, відповідно, його діастолічних характеристиках і тиску заповнення ЛШ може бути опосередковано змінами в коронарній мікроциркуляції.

Результати досліджень, що проводилися на початку 1980-х рр., показали наявність змін в судинах міокарду при ЦД [247]. Результати інших досліджень

свідчили про наявність ГМЛШ і фіброзу з ураженням дрібних судин різного ступеня тяжкості [568, 572]. При патоморфологічному дослідженні були виявлені ознаки ГМЛШ, інтерстиціального фіброзу, змін ендотелію і потовщення базальної мембрани капілярів [562]. На мікроскопічному рівні були виявлені зміни в дрібних інтрамуральних коронарних артеріях, зокрема зменшення їх просвіту, обумовлене проліферацією ендотеліальних клітин, потовщенням стінки артеріол внаслідок накопичення мукополісахаридів, пошкодженням еластичних волокон, міоцитоліз і периваскулярний фіброз [247]. Накопичення колагену типів I і III спостерігалось переважно в епікарді та периваскулярних ділянках, в той час як колаген типу IV в основному перебував у ендокардіальному шарі [596].

Зниження резерву коронарного кровотоку виявлено при ЦД-1 і ЦД-2; це вважається прямим наслідком гіперглікемії. Функції ендотелію порушуються вже на ранніх стадіях діабету, що може впливати на резерв коронарного кровотоку і розвиток ДД [188]. Як зменшення резерву коронарного кровотоку, так і ДД пов'язані з гіперглікемією, ІР, концентричним ремоделюванням ЛШ, ДАНС, порушеннями з боку РААС і ЕД [83, 437].

З огляду на це, можна припустити, що при ДД ураження коронарних мікросудин грає механічну роль. Порушення діастолічної функції ЛШ у хворих на ЦД може виникати внаслідок змін в структурі колагену, зокрема збільшення перехресного зв'язування або кінцевих продуктів гліколізації. Результати клінічних досліджень свідчать про позитивний зв'язок між рівнем кінцевих продуктів гліколізації в сироватці і часом ізоволюметричної релаксації і діаметром ЛШ підчас діастолі [403]. Детермінанти мікроваскулярної дисфункції при ЦД, зокрема гіперглікемія і ІР, поряд з такими чинниками, як підвищений симпатичний тонус, ЕД і концентричне ремоделювання ЛШ, сприяють розвитку діабетичної КМП [247]. Таким чином, ультразвукове дослідження серця у хворих на діабетичну КМП при ЦД-2 обов'язково повинне включати оцінювання діастолічної функції і вимірювання тиску заповнення ЛШ.

В останні роки широкого поширення набула методика speckle-tracking ЕхоКГ. Вона дозволяє аналізувати деформацію міокарду для вивчення показників скорочення і розслаблення серця на різних рівнях і більш детально оцінювати діастолічну функцію ЛШ за допомогою показників обертання.

Speckle-tracking ЕхоКГ — це нова неінвазивна ультразвукова технологія, яка дозволяє проводити кількісну оцінку глобальної і регіональної функції міокарду. Методика заснована на аналізі руху ультразвукового сірошкального

зображення міокарду в В-модальному режимі. Від кадру до кадру протягом серцевого циклу відбувається відстеження ультразвукових плям сірої шкали (kernels) в трьох просторових напрямках: поздовжньому, радіальному і циркулярному [104].

Вважається, що у хворих на ХСН зі збереженою ФВ систолічна функція ЛШ також збережена. При рутинному ЕхоКГ дослідженні не представляється можливим глибоко і детально оцінити скоротливу здатність міокарду, так як ФВ характеризує лише зміни об'ємних параметрів [2].

Перевага speckle-tracking ЕхоКГ полягає в кількісній оцінці деформації міокарду в кожному сегменті, що, в свою чергу, дозволяє виявити початкові порушення систолічної функції ЛШ у даної категорії хворих. Крім того, в ряді досліджень було показано, що існує кореляційна залежність між показниками поздовжньої деформації міокарду та ФВ ЛШ. Таким чином, показники міокардіальної деформації можуть бути використані для детального аналізу систолічної функції ЛШ [419, 545].

При цьому більш повно оцінити внутрішньосерцеву диссинхронію могло б застосування speckle-tracking в 3D режимі. Додатковою перевагою оцінки деформації міокарду за допомогою технології speckle-tracking є можливість виявлення зони рубця, що в сукупності з оцінкою диссинхронії розглядається в якості можливого свідчення для визначення оптимального положення лівошлуночкового електроду. Позиціонування даного електроду в місці найбільш пізньої механічної активації і поза рубцевої зони визнається ключовим чинником в досягненні оптимальної відповіді на серцево-судинну процедуру.

Новим підходом до ехокардіографічної оцінки диссинхронії, що набирає популярність, є візуальна оцінка похитування верхівки (apical rocking) і миготіння перетинки (septal flash). Перевагою даного підходу до аналізу диссинхронії є те, що він може виконуватися за допомогою звичайної двомірної ЕхоКГ. Це не вимагає апаратури експертного рівня [593].

### ***Диссинхронія: основні положення***

Диссинхронією називається патологічна роз'єднаність скорочення або релаксації окремих камер серця або сегментів міокарду, обумовлена порушенням проведення електричних імпульсів [546]. Феномен диссинхронії може спостерігатися як під час систоли (систолічна диссинхронія), так і під час діастоли (діастолічна диссинхронія). Слід зазначити, що останній варіант вивчений в значно меншому ступені. Відповідно до порушення характеру

активації і скорочення різних камер серця виділяють наступні види диссинхронії:

1. АВ-диссинхронія відзначається при патологічній зміні затримки між механічними скороченнями передсердь і шлуночків. При АВ-диссинхронії спостерігаються зменшення часу наповнення лівого шлуночка і передчасне скорочення передсердь в фазу пасивного наповнення. Даний стан може призводити до пізньої діастолічної мітральної регургітації.

2. Міжшлуночкова диссинхронія спостерігається при наявності механічної затримки між скороченнями ПШ і ЛШ. Найчастіше міжшлуночкова диссинхронія відзначається у пацієнтів з блокадою лівої ніжки пучка Гіса, при якій відбувається передчасне скорочення ПШ, що супроводжується патологічним рухом міжшлуночкової перетинки, порушенням координованих скорочень ЛШ і зниженням ФВ ЛШ.

3. Внутрішньошлуночкова диссинхронія виникає при зміні фізіологічної послідовності активації міокарду ЛШ, що проявляється у вигляді некоординованих скорочень окремих сегментів ЛШ. При внутрішньошлуночковій диссинхронії сегменти ЛШ, які скорочуються раніше, не беруть участі у вигнанні крові і піддаються розтягуванню при скороченні сегментів, активація яких відбувається пізніше. Наявність внутрішньошлуночкової диссинхронії призводить до зниження ефективності систоли і збільшення метаболічних потреб міокарду ЛШ.

Вперше про прогностичне значення механічної диссинхронії повідомляється в дослідженні Bader і співавт., в якому взяли участь 104 пацієнта з ХСН і ФВ менше 45 %. Більш ніж в 50 % випадків спостерігалось розширення комплексу QRS. Незважаючи на те, що при спостереженні протягом 1 року не було зареєстровано смертельних випадків, госпіталізація в зв'язку з декомпенсацією ХСН потрібна була в 86 випадках (83 %). Незалежними предикторами госпіталізацій були міжшлуночкова диссинхронія, верифікована за допомогою тканинного доплера, ФВ ЛШ і тривалість комплексу QRS [30].

В іншому ранньому дослідженні 106 хворих на ХСН з вираженим порушенням систолічної функції ЛШ (фракція викиду ЛШ менше 35 %) і шириною комплексу QRS не більше 120 мс спостерігалися тривалістю  $17 \pm 11$  місяців. Оцінка внутрішньошлуночкової диссинхронії проводилася за допомогою тканинного доплера. У апікальних дво- і чотирьохкамерних позиціях оцінювалася величина стандартного відхилення електромеханічного інтервалу по базальним і середнім сегментами ЛШ. В ході дослідження було

продемонстровано взаємозв'язок між збільшенням стандартного відхилення електромеханічного інтервалу понад 37 мс і частотою небажаних серцево-судинних подій, в тому числі трансплантації серця і госпіталізацій з приводу ХСН [149].

Нещодавно тією ж групою авторів були опубліковані результати дослідження, в якому взяли участь 167 пацієнтів з ХСН при середній тривалості спостереження 33 місяці. В ході дослідження вивчався причинно-наслідковий зв'язок між серцево-судинними подіями, електричною (тривалість комплексу QRS не менше 120 мс) і механічною диссинхронією (затримка між піками систолічних потовщень міжшлуночкової перетинки і задньої стінки ЛШ>65 мс). При використанні багатофакторної регресійної моделі Кокса продемонстрована більш висока прогностична цінність механічної диссинхронії (ВР 2,37;  $p=0,002$ ) в порівнянні з тривалістю комплексу QRS (ВР 1,88;  $p=0,028$ ). Крім того, у пацієнтів з електричною і механічною диссинхронією величина відносного ризику серцево-судинних подій склала 3,98 ( $p<0,001$ ) в порівнянні з хворими, у яких ознаки диссинхронії були відсутні [Schrub F. 2020].

### *3. БАГАТОФАКТОРНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦД*

#### *Принципи багатофакторного підходу*

Пацієнти з порушенням обміну глюкози однозначно вимагають ранньої оцінки ризику ССЗ і супутніх захворювань [136]. Це включає оцінку:

\*факторів ризику (звички і спосіб життя, що включають куріння, гіпертензію і дисліпідемію);

\*макро- і мікросудинні захворювання й автономну дисфункцію;

\*коморбідність (наприклад, СН, аритмії);

\*спровокована ішемія за даними навантажувального тесту, стрес-ехокардіографії або сцинтиграфії міокарду;

\*механічні властивості міокарду, його працездатність за даними ехо-доплероскопії і магнітно-резонансної візуалізації [134, 451].

Діагностична цінність навантажувального тестування, стрес-ЕхоКГ і сцинтиграфії міокарду не завжди однозначно дозволяють встановити ішемію міокарду при ЦД. На заваді стають високий больовий поріг через ДАНС, багатососудина природа ІХС, зміни на ЕКГ, наявність периферичного атеросклерозу і застосування безлічі лікарських препаратів.

Загальний ризик серцево-судинних ускладнень відноситься до синергічної взаємодії між ІР, дисфункцією  $\beta$ -клітин і подальшої гіперглікемії, але також і пов'язаний з накопиченням факторів ризику. Тому ефективне зменшення ризику базується на ретельному виявленні та усуненні всіх факторів, що модифікуються, як можна побачити в шкалах і системах оцінки ризику. Слід зазначити, однак, що такі інструменти вимагають постійного оновлення [451].

Доцільність інтенсифікованого багатофакторного підходу до лікування пацієнтів з ЦД-2 в загальній практиці вивчалася в дослідженні ADDITION. Частота виникнення першої серцево-судинної події дорівнювала 7,2 % (13,5 на 1000 людино-років), в інтенсивній групі 8,5 % (15,9 на 1000 людино-років), в групі стандартної терапії 6,7 % (12,5 на 1000 людино-років), ВР 0,91; 95 % ДІ 0,69-1,21. Був зроблений висновок про те, що втручання з метою посилення терапії на ранніх стадіях ЦД-2 асоціюються з незначною редукцією частоти серцево-судинних подій і смерті [166]. Можливим обмежувачем довіри до даних ADDITION був тільки злегка більш якісний контроль важливих факторів ризику (HbA1c, ліпідний профіль, АТ) в групі інтенсивного лікування.

Навпаки, цінність багатофакторного втручання при наявності мікроальбумінурії у пацієнтів з ЦД була продемонстрована в дослідженні STENO 2, в якому була використана високоселективна вибірка з 160 пацієнтів, що піддавалися інтенсивному багатофакторному цілеспрямованому лікуванню або звичайній терапії. Цілі в групі інтенсивного підходу були: HbA1c < 6,5%, загальний ХС < 4,5 ммоль/л, АТ < 130/80 мм рт.ст. Всі пацієнти в цій групі отримували блокатори РААС і низькі дози аспірину. Хоча стратегії лікування не завжди були досягнуті в групі інтенсивного лікування, загальна організація була набагато краще, ніж в групі звичайного. Це призвело до приблизно 50 % -го зменшення частоти мікро- і макросудинних подій протягом 7,8 років спостереження. Найбільш успішно була досягнута мета щодо ХС, що висвітлює вкрай важливу роль статинів в загальній стратегії профілактики. Потім цілеспрямована терапія була рекомендована пацієнтам в обох групах. Їх спостерігали в цілому 13 років. До цього моменту пацієнти, що початково належали до інтенсивної групи, показали зменшення загальної смертності на 20 %, а загальний ризик по смерті, в порівнянні зі звичайною групою, був 0,54 (95 % ДІ 0,3-0,9;  $p < 0,02$ ). Абсолютне зниження ризику серцево-судинних подій дорівнювало 29%. Крім того, відбулося істотне скорочення діабетичної нефропатії (ВР 0,6; 95 % ДІ 0,4–0,9;  $p = 0,01$ ).

При економічному аналізі інтенсивне лікування пацієнтів виявилось більш ефективним, ніж звичайне. Оскільки збільшені витрати на інтенсивний тип лікування були пов'язані з витратами на препарати і лікарські консультації, такий тип лікування може стати переважаючим (тобто життєзберігаючим, ефективним за вартістю при використанні генеричних препаратів в первинній ланці надання допомоги) [451].

Дані Європейського дослідження серцево-судинної патології у відношенні до діабету підтримують багатофакторний підхід, позначаючи його наріжним каменем ведення пацієнтів. Серед 1425 пацієнтів з ЦД-2 і ІХС 44% отримували засновану на доказовій базі фармакотерапію, в яку входили аспірин,  $\beta$ -блокатори, блокатори РААС і статини - при відсутності протипоказань. Пацієнти з подібною комбінацією препаратів показали значно меншу смертність (3,5 проти 7,7 %,  $p=0,001$ ) і менше число серцево-судинних подій (11,6 проти 14,7 %,  $p=0,05$ ) після одного року спостереження, в порівнянні з тими, хто не отримував повної комбінації цих препаратів [109].

Виважений загальний ризик для взаємини ЦД і лікування показав, що застосування заснованого на доказовій базі комплексу препаратів при ЦД-2 має незалежний захисний ефект (ВР для смерті=0,4). Прикладом неадекватного підходу із застосуванням одного препарату для зниження частоти ССЗ є дослідження, в якому були рандомізовані 37 пацієнтів з ожирінням і ІР, без ЦД, для застосування розиглітазону, фенофібрату або дієти з обмеженням калорій. Жоден з застосованих впливів не виявився ефективним в нормалізації всіх (або хоча б більшості) метаболічних порушень (тобто ІМТ, чутливості до інсуліну, ХС, ТГ і 2х годинної глюкози плазми) у цих пацієнтів з дуже високим серцево-судинним ризиком [5].

#### *4. ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ССЗ У ХВОРИХ НА ЦД*

##### *Спосіб життя*

Об'єднане Наукове рішення ADA і EASD передбачає модифікацію способу життя (включаючи дієту, фізичну активність і відмову від куріння) як захід першої лінії в профілактиці і/або лікуванні ЦД-2, з цільовими значеннями маси тіла і зниженням серцево-судинного ризику [10]. Індивідуальний підхід до ЦД-2 рекомендується також і іншими організаціями [451]. Нещодавно опублікований огляд бази даних Cochrane вказує, що інформація щодо впливу змін дієти при ЦД-2 досить мізерна і має невисоку якість [179]. ADA в своїй постанові

"Рекомендації зі зміни харчування і іншим втручанням при діабеті" публікує більш детальне дослідження з цього питання [451].

Більшість європейців з ЦД-2 страждають на ожиріння, тому контроль маси видається центральним пунктом в зміні способу життя. Дослідження AHEAD було великим протоколом по вивченню довгострокових результатів зміни маси тіла у зниженні глікемії і запобіганні серцево-судинних подій при ЦД-2. Річний результат дослідження показав, що при інтенсивному втручанні в образ життя відбувається зниження маси тіла на 8,6 %, істотно знижується HbA1c, зменшується ряд факторів ризику ССЗ, і переваги зберігалися протягом 4 років. У 2012 році дослідження було зупинено в зв'язку подальшою безглуздістю, оскільки потім ніяких відмінностей по частоті серцево-судинних подій між групами виявлено не було [130].

Зниження ваги або хоча б її стабілізація в осіб з надлишковою масою і помірним ожирінням все ще залишається важливою складовою програми зміни способу життя і має плейотропний ефект. У людей з морбідним ожирінням корисне застосування бариатричної хірургії, яка показала тривалий ефект щодо зниження ваги і зменшення частоти ЦД-2 і смертності [281].

### *Дієта*

Рекомендовані EASD зміни дієти менш директивні, ніж більшість пропонувалися форм організації харчування, що пропонувалися раніше [10]. У них вказується на ряд можливих стереотипів дієти і підкреслюється, що адекватне споживання загальної енергії і достатнє вживання фруктів, овочів, цільозернових злакових продуктів і низькожирових джерел білку більш важливе, ніж точні кількості енергії, що вносяться тим чи іншим макронутрієнтом. Вказівка на скорочення споживання солі зберігається.

Було показано, що немає суттєвої різниці між високобілковою і високовуглеводною дієтами при ЦД-2. Особливі дієтичні рекомендації включають обмеження алкоголю, насичених транс-жирних кислот і жирів, контрольоване споживання вуглеводів і підвищення частки харчових волокон в дієті. Постійне додавання антиоксидантів, наприклад, вітамінів Е, С і каротину, не рекомендується, так як не показало ефективності і має суперечливі дані про довгострокову безпечність [10]. Для тих, хто вважає за краще більшу кількість жиру, можливе використання середземноморської дієти, оскільки в ній жири споживаються у вигляді мононенасичених масел. Це було показано в дослідженні PREDIMED з використанням оливкової олії першого віджиму [138].

Рекомендований розподіл макронутрієнтів [10, 451]:

*Білки:* 10-20% загальної денної енергії у пацієнтів без нефропатії (при наявності нефропатії - менше).

*Насичені та трансненасичені ЖК:* комбінація <10% загальної денної енергії. Менша кількість (до 8 %), якщо підвищені ЛПНЩ.

*Масла, багаті на мононенасичені ЖК:* корисні джерела жирів і можуть становити 10-20 % загальної енергії, з урахуванням, що загальна кількість жиру не перевищує 35 %.

*Поліненасичені ЖК:* до 10 % загальної денної енергії.

Загальна кількість жиру не повинна перевищувати 35%. При надлишковій масі тіла споживання <30% жиру сприяє зниженню ваги. Рекомендується споживати 2-3 порції жирної риби на тиждень або рослинні джерела омега-3 ЖК (рапсове, соєве масло, горіхи і деякі зеленолистові овочі). Щоденна кількість ХС не повинна перевищувати 300 мг або менше, якщо підвищений рівень ХС ЛПНЩ. Споживання транс-жирних кислот необхідно знизити до мінімуму, в тому числі, до нуля - штучного походження, і менше 1 % денної енергії - рослинного.

Вуглеводи можуть становити 45-60% загальної денної енергії. Особливості обміну речовин припускають, що найбільш прийнятна кількість для осіб, що страждають на ЦД, знаходиться в цьому діапазоні. Підстав для дуже низьковуглеводної дієти при ЦД немає. Кількість, джерела і розподіл вуглеводів повинні забезпечувати довгостроковий контроль нормоглікемії. У людей, які отримують лікування інсуліном або пероральними засобами, доза і час використання препарату повинні відповідати кількості і природі споживаних вуглеводів. Якщо кількість вуглеводів знаходиться на верхній межі рекомендованого діапазону, важливо звертати увагу на продукти, багаті харчовими волокнами і з низьким глікемічним індексом.

Овочі, бобові, фрукти і цільозернові пластівці повинні бути включені в дієту.

Харчові волокна повинні споживатися в кількості більше 40 г на день (або 20 г на 1000 ккал в день), з яких половина повинна бути у вигляді розчинних. Денне споживання 5 і більше порцій багатих волокнами овочів і тижневе - 4 і більше порцій бобів покриває потреби в харчових волокнах. Застосовувані крупи повинні бути цільозерновими і багатими на волокна. Споживання алкоголю в помірних кількостях, що не перевищують два келихи або 20 г в день для чоловіків або один келих та 10 г в день для жінок, як показано, це знижує ризик ССЗ, якщо порівнювати з абсолютно непитущими або з тими, хто зловживають,

як у осіб з ЦД, так і без нього [451]. Надмірне споживання пов'язане з гіпертригліцеридемією і гіпертензією [314].

Кава пов'язана зі зменшенням ризику ССЗ у хворих на ЦД при споживанні понад 4 чашок в день, але важливо відзначити, що нефільтрована зварена кава підвищує рівень ХС ЛПНЩ і її слід уникати [10].

### ***Фізична активність***

Фізична активність важлива в запобіганні розвитку ЦД-2 в осіб з ПТГ і для контролю глікемії і пов'язаних серцево-судинних ускладнень [10, 451]. Аеробні та силові тренування покращують роботу інсуліну і рівень глюкози, ліпідів плазми, АТ і знижують серцево-судинний ризик [101]. Регулярні вправи обов'язкові.

Небагато відомо про те, яким шляхом найкраще підвищувати фізичну активність у пацієнтів; однак дані ряду досліджень підтримують необхідність стимулювання її працівниками охорони здоров'я. Систематичні огляди показали, що структуровані аеробні вправи або силові тренування знижували рівень HbA1c приблизно на 0,6% при ЦД-2. Оскільки зниження HbA1c асоційоване зі зниженням частоти ССЗ і вираженості мікросудинних ускладнень [10, 451], довгострокові режими тренування, що ведуть до поліпшення контролю глікемії, можуть сприяти скороченню судинних ускладнень. Комбінація аеробних і силових тренувань надає більш виражений ефект на HbA1c, ніж ті або інші окремо [101].

У недавньому мета-аналізі 23 досліджень показано, що структуровані тренування асоціювалися зі зниженням HbA1c на 0,7 % в порівнянні з контролем [317]. Тренування тривалістю понад 150 хвилин в тиждень давали 0,9 % зниження HbA1c, а менш 150 хв/тиждень - 0,4 %. В цілому, модифікація фізичної активності виявлялася успішною для зниження HbA1c, тільки якщо поєднувалася з дієтою [10, 451].

### ***Куріння***

Куріння підвищує ризик ЦД-2, ССЗ і передчасної смерті, і має бути виключено. Відмова від куріння знижує ризик ССЗ. Особам з ЦД, що курять на теперешній час, необхідно надати консультування за програмою відмови від куріння, включаючи фармакологічну підтримку бупропіоном або варенциліном, якщо необхідно [35, 270].

### ***Контроль глюкози***

Численні рандомізовані дослідження надають переконливі докази того, що мікросудинні ускладнення ЦД знижуються при ретельному контролі глікемії, що

веде до невеликого, але все-таки значущого впливу на ССЗ, який стає виразним через багато років. Проте, інтенсивний контроль глікемії, комбінований з ефективним контролем АТ і ліпідемії, показав досить швидкий позитивний вплив на частоту серцево-судинних подій [10, 20, 451].

### ***Мікросудинні захворювання***

Інтенсифікація зниження глюкози, націлена на рівні HbA1c 6,0-7,0%, жорстко асоційована зі зниженням частоти і тяжкості мікросудинних ускладнень. Це відноситься як до ЦД 1 типу, так і ЦД-2, хоча результати не так очевидні для ЦД-2 з уже розвиненими ускладненнями, при яких "занадто багато потрібно лікувати" [451]. Дані досліджень контролю і ускладнень діабету DCCT і UKPDS показали постійний взаємозв'язок між підвищенням HbA1c і мікросудинними ускладненнями, без виразного порогового рівня [13]. У DCCT зниження HbA1c більш ніж на 2 % істотно зменшувало ризик розвитку та прогресування ретинопатії і нефропатії, хоча абсолютне зниження було низьким на рівні HbA1c < 7,5 %. UKPDS показало подібний взаємозв'язок у хворих на ЦД-2 [311].

### ***Макросудинні захворювання***

Хоча існує сильний взаємозв'язок між глікемією і мікросудинними захворюваннями, ситуація щодо макросудинних розладів менш з'ясована. Гіперглікемія на нормальному підвищеному рівні з мінімальним підвищенням HbA1c пов'язана лінійно зі збільшеним серцево-судинним ризиком. Проте, ефекти нормалізації глікемії щодо серцево-судинного ризику залишаються недостатньо вивченими, а недавні рандомізовані контрольовані дослідження не надали вичерпних даних для прояснення цього питання. Причини цього включають в себе наявність коморбідних станів при ЦД-2, що має довгостроковий перебіг, і взагалі формування IP комплексного фенотипу високого ризику [10].

### ***Середньострокові ефекти контролю глікемії***

Дослідження ACCORD (дії з контролю серцево-судинного ризику при діабеті). Всього було включено 10251 учасників з ЦД-2 і високим ризиком серцево-судинних ускладнень. Рандомізація проводилася в групу досягнення доброго контролю глікемії з цільовим HbA1c 6,4% або в групу стандартного контролю з HbA1c 7,5 %. Після періоду спостереження (в середньому 3,5 років) дослідження було припинено в зв'язку з більш високою смертністю в групі інтенсивного лікування (14 ‰ проти 11 ‰ смертей на рік), яка була обумовлена численними серцево-судинними факторами. Подальший аналіз показав, що

більш висока смертність може пояснюватися коливаннями рівня глюкози, а також нездатністю домогтися адекватного контролю глюкози відповідно до мети, незважаючи на в цілому агресивне глюкозознижуваче лікування. Недавні дані щодо розширеного спостереження в ACCORD не підтримали гіпотезу про те, що важка гіпоглікемія пов'язана з більш високою смертністю [153].

Дослідження ADVANCE (дії при діабеті та судинних захворюваннях - претеракс і діамікрон модифікованого вивільнення). Було рандомізовано 11140 учасників з ЦД-2 високого ризику в групі інтенсивної або стандартної глюкозознижувачої терапії. Інтенсивна група досягала HbA1c 6,5 %, стандартна - 7,3 %. Первинні кінцеві точки (великі мікро- і макросудинні ускладнення) досягалися рідше в інтенсивній групі (BP 0,90; 95 % ДІ 0,82-0,98) завдяки зниженню частоти нефропатії. Інтенсивний контроль глікемії не вплинув на макросудинний компонент первинних кінцевих точок (BP 0,94; 95 % ДІ 0,84-1,06). На відміну від дослідження ACCORD не було збільшення смертності (BP 0,93; 95 % ДІ 0,83-1,06), незважаючи на подібне зменшення рівня HbA1c. У ADVANCE важка гіпоглікемія була рідше на 2/3 в порівнянні з тією ж гілкою лікування ACCORD, а зниження HbA1c до цільового рівня досягалося повільніше [178].

Дослідження VADT (управління діабетом у ветеранів). У цьому протоколі 1791 осіб з ЦД-2 були рандомізовані в групу інтенсивного або стандартного контролю глікемії з цільовим HbA1c 6,9 % і 8,4 %, відповідно. Значного зниження первинної комpositної серцево-судинної кінцевої точки в групі інтенсивного лікування не було (BP 0,88; 95 % ДІ 0,74–1,05) [126].

Дослідження ORIGIN (зменшення частоти випадків при терапії гларгіном). Було рандомізовано 12537 чоловік (середній вік 63,5 років) з високим серцево-судинним ризиком і ЦД-2, ПТГ або підвищеним рівнем глюкози плазми натще. Хворі отримували інсулін гларгін (з цільовим рівнем глюкози натще 5,3 ммоль/л) або стандартну терапію. Після періоду спостереження в середньому 6,2 років частота серцево-судинних результатів була однаковою в обох групах. Частота тяжкої гіпоглікемії була, відповідно, 1.00 проти 0.31 на 100 людино-років. Середня маса тіла підвищилася на 1,6 кг в групі гларгіну і знизилася на 0,5 кг в групі стандартного лікування. Асоціації з розвитком раку в інсуліну гларгіну виявлено не було [155].

Таким чином, мета-аналіз серцево-судинних результатів, заснований на протоколах VADT, ACCORD і ADVANCE, дозволив припустити, що зниження HbA1c на  $\approx 1$  % асоційоване з відносним зниженням ризику на 15 % у відношенні

до нефатального ІМ, але без переваг щодо ГПМК і загальної смертності [61]. Проте, пацієнти з нещодавно виявленим ЦД-2, з меншим початковим НbA1c і без анамнезу серцево-судинної патології, як виявилось, отримували більше переваг від більш інтенсивних режимів нормалізації глюкози. Ця інтерпретація підтримується дослідженням ORIGIN, яке не продемонструвало переваг або небезпек раннього початку інсулінотерапії щодо серцево-судинних кінцевих точок, хоча інсулін гларгін був пов'язаний з більш частою гіпоглікемією. Це підтримує думку про те, що інтенсивний контроль глікемії повинен здійснюватись тільки індивідуалізовано, зокрема, з урахуванням віку, тривалості ЦД-2 та анамнезу ССЗ.

### *Довгострокові ефекти контролю глікемії*

Дослідження DCCT і EDIC (ускладнення діабету і контроль). У DCCT частота серцево-судинних подій була значимо пов'язана з інтенсивністю інсулінотерапії. Після закінчення дослідження 93 % когорти продовжували спостерігатися ще 11 років в рамках дослідження EDIC, протягом яких відмінності по НbA1c зникли. Протягом загального 17-річного спостереження ризик будь-якої серцево-судинної події був зменшений в групі інтенсивного лікування на 42 % (ВР 9–63 %,  $p < 0,01$ ) [320].

Дослідження UKPDS (британське проспективне дослідження діабету). Хоча зменшення частоти мікросудинних ускладнень було очевидним, частота ІМ знизилася всього на 16 % ( $p = 0,052$ ). У розширеній фазі дослідження зниження ризику ІМ залишалось на рівні 15 %, що ставало значущим разом із зростанням числа спостережень. Більш того, сприятливі ефекти зберігалися і у відношенні до всіх інших пов'язаних з ЦД кінцевих точок; смертність від ІМ та інших причин знизилася на 13 % [311]. Потрібно відзначити, що це дослідження проводилося в той час, коли ефективність ліпідзнижуючої і антигіпертензивної терапії була нижче, ніж сьогодні, в основному, через відсутність сучасних ефективних препаратів.

Тобто, UKPDS виконувалося тоді, коли інші важливі компоненти багатофакторного лікування були менш ефективні. Можна припустити, що в той час відстежувати позитивні ефекти безпосереднього зниження рівня глюкози було легше, ніж в більш пізніх дослідженнях.

На закінчення можна сказати, що дослідження DCCT і UKPDS показали, що при ЦД-1 і ЦД-2 контроль глікемії важливий для запобігання довгострокових мікросудинних ускладнень; для демонстрації такого ефекту потрібний дуже

довгий період спостереження; крім того, важливий як можна більш ранній контроль глюкози у зв'язку з ефектом «метаболічної пам'яті».

### ***Цілі глікемії***

Мета за рівнем HbA1c - досягнення  $<7,0\%$  - вважається загальноновизнаною для мінімізації мікросудинних ускладнень [451]. Доказова база по цілям HbA1c щодо макросудинних ускладнень менш переконлива, частково зважаючи на складнощі, що оточують хронічну прогресуючу природу ЦД і ефекти метаболічної пам'яті [532]. Угода досягнута щодо  $HbA1c \leq 7\%$ , але із застереженням, що потрібно враховувати індивідуальні особливості пацієнта. В ідеалі найбільш жорсткий контроль повинен досягатися у молодих людей, на початку захворювання, без явної супутньої патології. Глюкоза плазми натще повинна бути нижче 7,2 ммоль/л, а постпрандіальна нижче 9-10 ммоль/л на індивідуальній основі.

Успішна цукрознижувальна терапія вимагає самостійного контролю глюкози крові, особливо, при інсулінзалежному ЦД. У той час як нормоглікемія є предметом обговорення, постпрандіальна глікемія вимагає уваги поряд з глікемією натщесерце. Хоча постпрандіальна глікемія асоційована зі збільшеною частотою серцево-судинних подій, залишається неясним, чи враховуються переваги щодо серцево-судинних результатів в стратегіях досягнення постпрандіальної глікемії.

Більш жорсткі цільові рамки (наприклад, HbA1c 6,0-6,5 %) можуть бути застосовані у деякого числа пацієнтів з ЦД, що нетривало перебігає, довгою очікуваною тривалістю життя і без істотних ССЗ, якщо вони можуть бути досягнуті без гіпоглікемії і інших побічних явищ. Як обговорювалося вище, накопичені результати досліджень ЦД-2 припускають, що ніхто не отримує користі від агресивного контролю глікемії. Тому важливо індивідуалізувати стратегії лікування [10].

### ***Глюкозознижуючі препарати***

Вибір фармацевтичного препарату, комбінації, що використовуються і потенційні побічні ефекти залежать від механізму дії препарату. Вибір його, умови застосування і роль комбінованої терапії ретельно розглядаються в рекомендаціях ADA і EASD [10, 451]. Стисло препарати для контролю глікемії можна розділити на три групи:

1) інсулін і його модифікатори (інсулін, сульфонілсечовина, меглітіни, агоністи рецептора GLP-1 подібного глюкагону, інгібітори діпептиліпептидази-4 (DPP-4));

2) підвищуючі чутливість до інсуліну (метформін, піоглітазон);

3) інгібітори всмоктування глюкози (інгібітори  $\alpha$ -глікозидази і натрій-глюкоза контранспортеру-2).

Препарати сульфонілсечовини, меглітініди і міметики інкретину (агоністи GLP-1 і інгібітори DPP-4) діють шляхом стимуляції панкреатичних  $\beta$ -клітин, збільшуючи ендогенну секрецію інсуліну. Агоністи рецептору GLP-1 і інгібітори DPP-4, крім того, мають додаткові ефекти в шлунково-кишковому тракті і головному мозку, що впливають на відчуття насичення (інгібітори DPP-4 нейтральні відносно маси тіла, агоністи рецепторів GLP-1 сприяють схудненню), хоча можлива нудота, яка розвивається у 20 % пацієнтів протягом 4-6 тижнів після початку терапії. Піоглітазон - це агоніст PPAR з ефектом PPAR- $\alpha$ , який знижує рівень глюкози шляхом пригнічення IP, тоді як метформін - це бігуанід, що досягає тих же ефектів за рахунок активації АМФ-кінази. Обидва препарати мають тенденцію до зниження потреби в інсуліні при інсулінзалежному ЦД-2 і, як було показано в дослідженні піоглітазону PROactive, його застосування було асоційоване зі зменшенням потреби в інсуліні, що тривало зберігалось [135]. Акарбоза знижує абсорбцію глюкози в шлунково-кишковому тракті, а інгібітори SGLT2 знижують абсорбцію глюкози в звивистих каналцях нирок. Очікуване зниження HbA1c при застосуванні кожного з пероральних препаратів або підшкірного введення агоністів GLP-1 в якості монотерапії, знаходиться в інтервалі 0,5-1,0 %, хоча і залежить від тривалості ЦД та інших індивідуальних чинників.

Потрійна терапія - метформін плюс два препарати на вибір з піоглітазону, сульфонілсечовини, міметиків інкретину, меглітініду й інгібіторів абсорбції глюкози - повсюдно рекомендується при прогресуванні захворювання.

При ЦД-1 інтенсивна цукрознижуча терапія в формі базально-болусного введення за допомогою багаторазових ін'єкцій або інсулінових дозаторів, є «золотим стандартом». При ЦД-2 метформін - препарат першої лінії, особливо при ожирінні [10]. Основною проблемою при використанні метформіну був ризик лактацидозу, особливо при порушенні функції нирок або захворюваннях печінки. У ряді оглядів даних досліджень з тим чи іншим набором пацієнтів лактацидоз не зустрічається дуже часто. Проте, метформін не рекомендується при розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації менше 50 мл/хв [189]. Як і раніше немає згоди щодо цієї величини, вона вважається надмірно високою. Рекомендації Британського національного інституту клінічної ефективності

вільніші: дозвіл використовувати метформін до швидкості клубочкової фільтрації 30 мл/хв зі зменшенням дози, починаючи з 45 мл/хв [191].

Щоб досягти цільових показників глікемії, застосування комбінації препаратів, що знижують рівень глікемії, рекомендується незабаром після установки діагнозу. Рання агресивна терапія, схоже, грає роль в зниженні серцево-судинних результатів, однак поки не досліджена в проспективних протоколах.

### ***Серцево-судинна безпека цукрознижувальних засобів***

Питання стали з'являтися з того моменту, коли виник сумнів, чи безпечний розиглітазон щодо серцево-судинної патології. 10-річне спостереження після завершення UKPDS виявило, що у пацієнтів, які отримували лікування сульфонілсечовиною та інсуліном, було зниження ризику щодо ІМ до 0,85 (95 % ДІ 0,74-0,97;  $p=0,01$ ) і відносно смерті до 0,87 (95 % ДІ 0,79-0,96;  $p<0,007$ ) [227]. Рекомендоване зниження ризиків по метформіну для пацієнтів з надлишковою масою тіла було 0,67 (95 % ДІ 0,51-0,89;  $p=0,005$ ) і 0,73 (95% ДІ 0,59-0,89;  $p=0,002$ ). Хоча в UKPDS було показано, що метформін має переваги щодо серцево-судинних результатів (що призвело до визнання цього препарату засобом першої лінії при ожирінні і ЦД-2), важливо відзначити, в цілому, недостатню доказову базу такої думки. Існує також припущення, що при поєднанні з сульфонілсечовиною можливий розвиток важких наслідків, що роблять внесок і в захворюваність, і в смертність. Проте результати даного мета-аналізу також припускають переваги тривалого лікування у більш молодих пацієнтів [344].

Піоглітазон зменшував частоту вторинної композитної кінцевої точки по загальній смертності, фатальному ІМ і інсульту в дослідженні PROActive (BP 0,84; 95 % ДІ 0,72-0,98;  $p=0,027$ ) у хворих з ЦД-2 і високим ризиком макрососудістих ускладнень [135]. Оскільки первинні результати в дослідженні PROActive не досягнули статистичної значущості, інтерпретація цих результатів залишається неоднозначною. Використання піоглітазону пов'язано із затримкою рідини через вторинні впливи на нирки, що веде до набряків і погіршення функціонального класу СН у схильних осіб.

Терапія діуретиками для зменшення такого впливу можлива. У дослідженні STOP-NIDDM акарбоза, що застосовується у пацієнтів з ПТГ, знижувала кількість серцево-судинних подій, включно зі смертністю від ССЗ [92].

Меглітінід формально не досліджувався при ЦД-2, але у пацієнтів високого ризику з ПТГ натеглінід не знижував ні фатальні, ні нефатальні серцево-судинні події [174].

Немає також даних рандомізованих досліджень про наслідки щодо препаратів агоністів глюкагоноподобного пептиду-1, інгібіторів DPP-4 або інгібіторів SGLT-2, проте в даний час великі проспективні дослідження з урахуванням серцево-судинних результатів цих препаратів ведуться.

### ***Важливі уточнення***

*Гіпоглікемія.* Інтенсивне зниження глюкози підвищує частоту виникнення тяжкої гіпоглікемії трьох-чотириразово і при ЦД 1 типу, і при ЦД-2. Порушення відчуття гіпоглікемії посилюється з плином ЦД і є важливим фактором розвитку епізодів гіпоглікемії, що має бути враховано при призначенні терапії. На додаток до короткострокових ризиків порушень ритму серця і серцево-судинних подій, довгостроковий період включає ризики деменції і когнітивної дисфункції [78].

Результати досліджень щодо зниження глюкози поставили питання про те, чи є гіпоглікемія серйозним фактором ризику ІМ при ЦД. Ця проблема була детально вивчена, в результаті чого представлено докази цілого ряду несприятливих дій гіпоглікемії на ССС, зокрема, при наявності нейропатії [159]. Інсулін, меглітіні і сульфонілсечовина частково асоційовані з гіпоглікемією при діабеті обох типів. Увагу необхідно приділяти способам уникнути цього стану, досягаючи глікемічних цілей індивідуалізацією підходів.

*Глюкозознижуючі препарати при хронічній хворобі нирок.* Приблизно 25 % осіб з ЦД-2 мають хронічну хворобу нирок 3-4 стадії (швидкість клубочкової фільтрації <50 мл/хв). Метформіну, акарбози і більшості препаратів сульфонілсечовини слід уникати при хронічній хворобі нирок 3-4 стадії, тоді як терапія інсуліном і піоглітазоном можуть бути використані [326]. Інгібітори DPP-4 вимагають зміни дози з прогресуванням ураження нирок, за винятком лінагліптину, який добре переноситься в даних умовах. Інгібітори SGLT2 не досліджувалися в цій ситуації.

*Пацієнти похилого віку.* У літніх людей нерідко є високий ступінь розвитку атеросклерозу, знижена функція нирок і велике число супутніх захворювань. Очікувана тривалість життя у них невисока, особливо при наявності ряду ускладнених станів. Глікемічні цілі для літніх людей з діабетом, що давно перебігає і є досить ускладненим, не повинні бути настільки жорсткими, як для молодих більш здорових людей. Якщо більш низькі рівні не можуть бути досягнуті простими втручаннями, рекомендований HbA1c складає <7,5-8,0 %, з

деяким підвищенням разом з віком і складнощами самообслуговування, когнітивними, психологічними та економічними проблемами, недостатньою підтримкою з боку [219].

*Індивідуалізована допомога.* Вплив на якість життя, небажані ефекти поліпрагмазії і низьку прихильність до інтенсивного глюкозознижувачого режиму повинні бути ретельно розглянуті для кожного пацієнта з ЦД.

З позиції суспільного здоров'я навіть мінімальне зниження середнього рівня глікемії може виявитися вельми сприятливим. Але, з іншого боку, інтенсифікований вплив на глюкозу може вплинути негативно і привести до шкоди для здоров'я. Кожен пацієнт повинен бути налаштований на знаходження найкращого компромісу між контролем глюкози і судинним ризиком і, якщо інтенсифікована терапія призначається, пацієнтам потрібно пояснювати можливі ризики і очікувані переваги.

### ***Артеріальна гіпертензія у хворих на ЦД***

Поширеність АГ серед хворих на ЦД-1 вище, ніж в середньому в популяції (до 49 %, по DCCT/EDIC), і більше ніж 60 % пацієнтів з встановленим ЦД-2 мають АГ [10, 320]. Відповідно до сучасних патофізіологічних уявлень, це пов'язано з ГП, що веде до посиленої реабсорбції натрію; підвищеним тонусом симпатичної системи; підвищеною активністю РААС [336, 578]. Ожиріння, вік і наявність хвороб нирок сприяють розвитку АГ. ЦД і АГ є факторами ризику ССЗ. Тоді як ЦД-2 підвищує серцево-судинний ризик у чоловіків в два рази, а у жінок - в три рази, наявність АГ додатково збільшує ризик чотириразово у осіб з ЦД [10, 162]. Хоча стратегії лікування розроблені і доступні, слід пам'ятати, що лікування підвищеного АТ повинно бути індивідуалізованим. Наприклад, множинна коморбидність, вік, лікарські взаємодії і в цілому фенотип, що сприяє судинній патології, можуть вплинути на терапевтичні підходи і цілі.

У рекомендаціях EASD 2018 року наводяться наступні цільові цифри САТ для пацієнтів з ЦД: у пацієнтів молодше 65 років рекомендовано досягнення цільового САТ на антигіпертензивній терапії в діапазоні 120-130 мм рт. ст., старше 65 років - в діапазоні 130-140 мм рт.ст.

В рекомендаціях 2018 р. щодо лікування АГ експерти вказали об'єднаний рівень доказів для заходів щодо зміни способу життя для впливу на АТ та інші серцево-судинні фактори ризику, а також на жорсткі кінцеві точки (серцево-судинні наслідки). Пацієнтам з АГ рекомендується: більш жорстке обмеження споживання солі - до 5 г на добу (клас рекомендацій I, рівень доказовості A), в порівнянні з 5-6 г на добу в попередній версії рекомендацій; споживання

алкоголю в нових рекомендаціях розраховане на 1 одиницю (125 мл вина або 250 мл пива) і становить 14 одиниць на тиждень для чоловіків і 7 одиниць на тиждень для жінок (клас рекомендацій I, рівень доказовості A), слід уникати рясного вживання алкоголю (клас рекомендацій III, рівень доказовості A); збільшити споживання овочів, свіжих фруктів, риби, горіхів, ненасичених ЖК (оливкової олії); споживання молочних продуктів з низьким вмістом жиру; знизити споживання червоного м'яса (клас рекомендацій I, рівень доказовості A); контролювати масу тіла, запобігати ожирінню ( $IMT > 30 \text{ кг/м}^2$  або окружність талії більше 102 см у чоловіків і більше 88 см - у жінок), підтримувати здоровий  $IMT$  ( $20-25 \text{ кг/м}^2$ ) і окружність талії (менше 94 см у чоловіків і менше 80 см - у жінок) для зниження АТ і серцево-судинного ризику (клас рекомендацій I, рівень доказовості A); регулярні аеробні фізичні навантаження - не менше 30 хв. помірної динамічної фізичної активності протягом 5-7 днів в тиждень (клас рекомендацій I, рівень доказовості A); відмова від куріння, заходи підтримки і допомоги, направлення пацієнтів до програм відмови від куріння (клас рекомендацій I, рівень доказовості A).

Медикаментозна терапія, яка складає основу лікування хворих на ЦД і АГ, як і раніше включає 5 класів антигіпертензивних препаратів: інгібітори АПФ (I-АПФ), блокатори рецепторів АТ II,  $\beta$ -адреноблокатори, антагоністи кальцію, діуретики тіазидні і тіазидоподібні, такі як хлорталідон або індапамід (клас рекомендацій I, рівень доказовості A) [10].

В американських рекомендаціях щодо АГ лікарськими засобами 1-го ряду вважаються тіазидні і тіазидоподібні діуретики, I-АПФ, блокатори рецепторів АТ II і антагоністи кальцію, 2-го ряду - петльові діуретики, калійзберігаючі діуретики, антагоністи альдостерону,  $\beta$ -адреноблокатори,  $\alpha$ -адреноблокатори, прямі інгібітори реніну, препарати центральної дії і прямі вазодилататори.

Обґрунтовуючи свій вибір, американські експерти вказують на те, що препарати 2-го ряду не підтвердили свої переваги над препаратами 1-го вибору щодо впливу на ризик серцево-судинних ускладнень, або їх безпечність і переносимість недостатні. Це визначає їх місце в якості препаратів 2-ї лінії [451].

Усталилося місце комбінованої терапії, в новій версії європейських рекомендацій 2018 року вона показана більшості пацієнтів, за винятком пацієнтів низького ризику з АГ 1-го ступеня (якщо систолічний АТ  $< 150 \text{ мм рт. ст.}$ ), дуже літніх пацієнтів (старше 80 років), а також пацієнтів зі старечою астеною незалежно від хронологічного віку.

Головним аргументом для використання комбінованої терапії в якості стартової є обґрунтовані побоювання щодо того, що при призначенні одного препарату з перспективою подальшої титрації дози або зміни препарату на наступних візитах більшість пацієнтів залишаться на досить ефективній монотерапії або зовсім відмовляться від лікування, особливо при АГ 1-го ступеня. При цьому підвищені клас і рівень доказовості ініціації терапії з подвійною фіксованою комбінацією (стратегія «однієї таблетки») до класу рекомендацій I, рівень доказовості B. З цієї позиції думки європейських і американських експертів дуже близькі. З точки зору останніх початок лікування з двох препаратів 1-й лінії з різних класів антигіпертензивних препаратів як у вигляді вільної, так і у вигляді фіксованої комбінації рекомендується дорослим з II стадією АГ (при АД  $\geq$  140/90 мм рт. ст.) і рівнями АТ, що більш ніж на 20/10 мм рт. ст. перевищують цільові.

Початок лікування з монотерапії може бути рекомендованим у пацієнтів з I стадією АГ (при АТ 130-139/80-89 мм рт. ст.) і цільовими значеннями АТ < 130/80 мм. рт. ст. При цьому підкреслюється, що початок терапії з двох препаратів може бути рекомендовано більшості пацієнтів, так як воно підвищує прихильність терапії і дозволяє швидше досягати цільових рівнів АТ. Монотерапія на 1-му ступені лікарської терапії, в свою чергу, має переваги у літніх пацієнтів, схильних до гіпотонії, в осіб з підвищеним ризиком розвитку побічних ефектів на лікарську терапію.

Рекомендованими комбінаціями залишаються поєднання блокаторів РААС (I-АПФ або блокаторів рецепторів АТ II) з антагоністами кальцію і тіазідами, переважно в одній таблетці (клас рекомендацій I, рівень доказовості A).

Відзначено, що і інші препарати з 5 основних класів можуть застосовуватися в комбінаціях. При неефективності подвійної терапії повинен бути призначений третій антигіпертензивний препарат. В якості базової зберігає свої пріоритети потрійна комбінація блокаторів РААС (I-АПФ або блокатори рецепторів АТ II), антагоністи кальцію з тіазидними діуретиками (клас рекомендацій I, рівень доказовості A). Якщо цільові рівні АТ не досягаються на трикомпонентній терапії, рекомендовано приєднання малих доз спіронолактону. При його непереносимості можуть бути використані еплеренон, або амilorид, або високі дози тіазидних діуретиків, або петльових діуретиків. До терапії також можуть бути додані  $\beta$ - або  $\alpha$ -адреноблокатори. Одноставні експерти щодо того, яких комбінацій слід уникати.

Вважається, що комбінації препаратів, які мають однаковий механізм дії і впливають на одні й ті ж системи контролю АТ, неефективні і потенційно небезпечні. Наприклад, два препарати одного класу не повинні призначатися разом. Виняток становить спільне призначення тiazидних діуретиків, калійзберігаючих діуретиків і/або петльових діуретиків в різних комбінаціях. Також можуть комбінуватися дигідропіридинові і недигідропіридинові антагоністи кальцію.

Один з найважливіших моментів, на якому був зроблений акцент європейськими експертами, - прихильність пацієнтів до лікування. Погану прихильність виділяють як ключову причину недостатнього контролю АТ. З метою поліпшення прихильності і підвищення контролю АГ запропоновано проведення заходів на декількох рівнях. Необхідно:

а) на рівні лікаря - надання інформації про всі ризики, пов'язані з АГ, і користь терапії, призначення оптимальної терапії, що включає зміни способу життя і комбіновану медикаментозну терапію в одній таблетці завжди, коли це можливо, більш широке використання можливостей пацієнта і отримання зворотного зв'язку від нього, взаємодія з фармацевтами та медичними сестрами;

б) на рівні пацієнта - самостійний і дистанційний моніторинг АТ, використання нагадувань і мотиваційних стратегій, участь в освітніх програмах, самостійна корекція терапії відповідно до простих алгоритмів для пацієнтів, соціальна підтримка;

в) на рівні системи охорони здоров'я - розвиток систем моніторингу, фінансова підтримка взаємодій з медичними сестрами та фармацевтами, відшкодування пацієнтам витрат на фіксовані комбінації, розвиток національної інформаційної бази лікарських призначень, доступної лікарям і фармацевтам, збільшення доступності препаратів [8, 10, 451].

Слід враховувати, що виражене зниження може бути пов'язане з більш високим ризиком серйозних побічних явищ, особливо у літніх пацієнтів з більш довгим плином ЦД-2. Тому ризики і користь інтенсивного зниження АТ повинні бути оцінені індивідуально.

Таким чином, головна мета при лікуванні АГ у хворих на ЦД повинна враховувати рівень АТ <140/85 мм рт. ст. Для досягнення цієї мети більшості хворих необхідне призначення гіпотензивних препаратів. У пацієнтів з гіпертензією та нефропатією з явною протеїнурією можливий розгляд рівня систолічного АТ <130 мм, якщо він добре переноситься. Можуть застосовуватися всі доступні антигіпертензивні засоби, але доказова база вимагає включення

блокатора РААС (І-АПФ або блокаторів рецепторів АТ II) в разі наявності протеїнурії. Потрібно пам'ятати, що не завжди у хворих на ЦД вдається досягти цільових значень АТ [8]. Нарешті слід зазначити, що на відміну від контролю глікемії і застосування статинів, для гіпертензії немає «ефекту пам'яті», тому в даному випадку рекомендується жорсткий контроль і моніторинг зі зміною терапії при необхідності [4].

### *Дисліпідемія і судинний ризик при діабеті 2 типу*

Численні дані досліджень типу випадок-контроль, механізмів, генетики, а також великих обсерваційних протоколів підтверджують взаємозв'язок між підвищенням багатих на ТГ частинок, ХС ЛПНЩ і серцево-судинним ризиком. Дані досліджень статинів підсилюють переконаність в тому, що низький рівень ЛПВЩ є незалежним предиктором ризику ССЗ [11].

Дані дослідження фенофібрату при діабеті FIELD і дослідження ACCORD показали, що частота серцево-судинних подій протягом 5-річного періоду спостереження була істотно вище в осіб з дисліпідемією (ХС ЛПНЩ  $\geq 2,6$  ммоль/л, ТГ  $\geq 2,3$  ммоль/л і ЛПВЩ  $\leq 0,88$  ммоль/л) [153, 220, 396]. У дослідженні FIELD [220, 396] вихідними показниками пацієнтів, що володіли кращими прогностичними якостями протягом 5-річного спостереження, були співвідношення ліпопротеїнів (загальний ХС/ХС ЛПВЩ). Взаємозв'язок аполіпопротеїн В - аполіпопротеїн А також має відношення до серцево-судинних наслідків, але цей коефіцієнт не має переваг перед традиційними співвідношеннями ліпопротеїнів як таких. Серед власне концентрацій тих чи інших ліпопротеїнів найкраще серцево-судинні події прогнозували ХС ЛПВЩ, аполіпопротеїн А, не-ЛПВЩ і аполіпопротеїн В. Предиктивна потужність сироваткових ТГ знизилася після статистичної корекції за ХС ЛПВЩ. Такі результати були несподіваними, оскільки дисліпідемія при ЦД завжди викликає порушення ліпідів, які проявляються одразу в аполіпопротеїні А і ХС ЛПНЩ.

Дані, правда, знаходяться у відповідності з результатами дослідження ERFC [27], заснованого на 68 дослідженнях, що включали разом 302 430 учасників без анамнезу ССЗ. Це дослідження показало, що підвищення ХС ЛПВЩ на один інтервал стандартного відхилення ( $0,38$  ммоль/л) асоціюється з 22 % зменшенням ризику ІХС. ВР для ХС ЛПВЩ було схожим з тим же, що спостерігалось щодо аполіпопротеїну В, аполіпопротеїну А і виявилось корисним методом діагностики і оцінки ризику, асоційованого з ростом багатих на ТГ білків в клінічній практиці. Використання аполіпопротеїну В і відношення

аполіпопротеїну А-аполіпопротеїну В доцільно тільки в широкій практиці і показано при наявності ЦД-2.

### *Лікування дисліпідемії*

**ЦД-2.** Детальні і вивірені дані зібрані з питання механізму дії та ефективності статинів в запобіганні серцево-судинних подій при ЦД-2. Переваги терапії статинами у зниженні рівня ХС ЛПНЩ і зменшення ризику ССЗ проявляються у всіх групах аналізу великих досліджень. У мета-аналізі 14 великих рандомізованих досліджень з кількістю хворих на ЦД 18686 середня тривалість спостереження була 4,3 року, і за цей час відбулося 3247 великих серцево-судинних подій. У дослідженні повідомлялося про зниження на 9 % загальної смертності і на 21 % частоти виникнення серцево-судинних подій на кожен ммоль/л зниження ХС ЛПНЩ (ВР 0,79; 99 % ДІ 0,72-0,87,  $p < 0,0001$ ). Величина переваги була асоційована з абсолютним зниженням ХС ЛПНЩ, підтверджуючи позитивний взаємозв'язок між ХС ЛПНЩ і серцево-судинним ризиком, і з'являлася вже на рівні 2,6 ммоль/л [11].

Результати перших мета-аналізів серцево-судинних подій в групах інтенсивної та помірної терапії статинами показали зниження ризику ІМ або коронарної смерті на 16 %. Дані 10 рандомізованих досліджень, що включали 41778 пацієнтів, які спостерігалися протягом 2,5 років, показали, що інтенсивна терапія статинами знижувала композитну кінцеву точку ІХС на 10 % (95% ДІ; ВР 0,84-0,96,  $p < 0,0001$ ), але не зменшувала серцево-судинну смертність [55, 321]. У підгрупі пацієнтів з гострим коронарним синдромом інтенсивна терапія статинами знижувала загальну і серцево-судинну смертність. Інтенсивне зниження ХС ЛПНЩ статинами показало позитивний вплив проти прогресування росту бляшок і при ЦД, і без ЦД [11].

Інтенсифікація зниження ХС ЛПНЩ може бути досягнута додаванням езетімібу до статинів, проте до цих пір немає даних про те, що така комбінація має значимий вплив на серцево-судинні наслідки. Дослідження IMPROVE-IT, присвячене віторину, правда зараз ще триває. Аналіз об'єднаних даних з безпеки, що порівнює ефективність і безпеку комбінації езетімібу/статину з монотерапією при ЦД і без ЦД ( $n=21794$ ), показав, що комбінована терапія дає більше переваг у відношенні до всіх основних показників ліпідного обміну. Дослідження SHARP повідомляє про 17 %-не зменшення великих пов'язаних з атеросклерозом подій при хронічній хворобі нирок в групі лікування езетімібом зі статинами проти плацебо [11, 31]. У такому контексті слід підкреслити, що незважаючи на рівність відносного зниження подій у хворих з ЦД і без нього, абсолютна

перевага вище у хворих на ЦД, так як вони піддаються в цілому більшому ризику.

**Первинна профілактика.** Дослідження CARDS оцінювало переваги статинів у пацієнтів з ЦД-2 і хоча б одним фактором ризику: гіпертензією, курінням, ретинопатією або альбумінурією. Було рандомізовано 2838 пацієнтів з ЦД-2 в групу аторвастатину 10 мг/день або плацебо. Дослідження завершилося передчасно у зв'язку з 37% -ним зниженням (95 % ДІ -52 до -17,  $p=0,0001$ ) первинної кінцевої точки (перша гостра серцево-судинна подія) [103]. У дослідженні HPS брало участь 2912 пацієнтів (в основному, з ЦД-2) без попередньої ІХС. Симвастатин (40 мг/день) знижував композитну кінцеву точку на 33 % ( $p=0,0003$ , 95% ДІ 17-46) [23]. У дослідженні ASCOT підгрупа аналізу пацієнтів з ЦД без ССЗ, які отримували аторвастатин 10 мг/день, мала на 23% меншу частоту серцево-судинних подій і процедур (95% ДІ 0,61-0,98,  $p=0,04$ ) [407].

**Безпека статинів.** Дані великих досліджень показують, що статини безпечні і добре переносяться [11]. Частота небажаних явищ, виключаючи м'язові симптоми, невисока. У більшості випадків міопатії або рабдоміоліз пов'язані з лікарською взаємодією при дозі статинів вище стандартної [321]. Комбінації гемфіброзилу і статинів потрібно уникати через фармакокінетичну взаємодію, щодо ж фенофібрату і статинів даних про проблеми безпеки поки немає [11, 321].

Мета-аналіз із загальним числом пацієнтів 91140 показав, що терапія статинами асоційована з ризиком виникнення ЦД-2 (загальний ризик 1,09; 95 % ДІ 1,0-1,2), ризик підвищувався з віком [325]. Мало місце виникнення нового випадку ЦД-2, коли 255 пацієнтів отримували лікування протягом 4 років. За цей же час статини запобігають 5,4 серцево-судинним подіям на кожен ммоль/л зниження ХС ЛПНЩ. Мета-аналіз п'яти досліджень статинів показав, що ризик нового ЦД підвищується разом з інтенсифікацією терапії (аторвастатин або симвастатин 80 мг/день, ВР 1,12; 95 % ДІ 1,04-1,22), в порівнянні з помірними дозами (симвастатин 20 мг, правастатин 40 мг). У інтенсивній групі було два додаткових випадки виникнення ЦД на 1000 пацієнтів-років, тоді як число серцево-судинних подій в 6,5 раз менше. Дані, що підтримують безпеку статинів надаються мета-аналізом 27 рандомізованих досліджень, який показав, що на кожен 1 ммоль/л зниження ХС ЛПНЩ відбувається зниження ризику великих серцево-судинних подій на 10 %, що виражається в абсолютному зниженні на 11 на кожен 1000 пацієнто-років протягом 5 років, без підвищення частоти раку або

смерті від інших причин. Переваги багаторазово перевищують несприятливий вплив статинів [11, 513].

**Залишковий ризик ХС ЛПНЩ-знижуючої терапії.** Навіть при досягненні цільових рівнів ХС ЛПНЩ, пацієнти з ЦД-2 мають підвищений ризик ССЗ [10]. Це пов'язано з багатьма факторами, серед яких підвищення ТГ, зниження ХС ЛПВЩ і наявність малих і щільних ХС ЛПНЩ. Існує припущення, що досягнення цільових рівнів зниження ТГ (якщо вони вище 2,2 ммоль/л) і/або ХС ЛПВЩ (якщо нижче 1,0 ммоль/л), може дати додаткову користь. У дослідженні FIELD терапія фенофібратом зменшувала частоту досягнення первинної кінцевої точки (смерть від ІХС або нефатальний ІМ), але загальне число серцево-судинних подій було знижено з 14 % до 12,5 % (ВР 0,9; 95 % ДІ 0,80-0,99,  $p=0,035$ ) [220, 396].

У дослідженні ACCORD 5518 пацієнтів були розподілені в групи прийому фенофібрату плюс симвастатину (20-40 мг на день) або плацебо; істотного впливу на кінцеві точки отримано не було. У підгруповому аналізі пацієнтів з  $TG > 2,3$  ммоль/л і  $ХС ЛПВЩ < 0,9$  ммоль/л серцево-судинний ризик був зменшений на 31 % в групі фенофібрату з симвастатином (для співвідношення між пацієнтами з таким ліпідним профілем і не з таким,  $p=0,06$ ) [366]. Підгруповий аналіз пацієнтів з дисліпідемією ( $TG > 2,3$  ммоль/л і  $ХС ЛПВЩ < 0,9$  ммоль/л) в FIELD виявив 27 %-не зниження ризиків [220, 396].

І в FIELD, і в ACCORD фенофібрат був пов'язаний з вираженою редукцією ТГ (22 %), тоді як підвищення ХС ЛПВЩ залишалось менше, ніж очікувалося (+2 % і +2,4 %, відпов.). Мета-аналізи підтвердили клінічну ефективність фібратів щодо великих серцево-судинних подій, але не щодо серцево-судинної смертності [153, 220, 366]. Ймовірно, ці ефекти обумовлені нормалізацією ТГ.

**Стратегії підвищення ХС ЛПВЩ.** Рівень ХС ЛПВЩ знаходиться у зворотному зв'язку з ССЗ як в епідеміологічних дослідженнях, так і в багатьох дослідженнях статинів [10, 451]. Низькі рівні ХС ЛПВЩ асоційовані з підвищенням ТГ і часто виявляються у пацієнтів з метаболічним синдромом і/або ЦД. Зниження ХС ЛПВЩ в цілях запобігання ССЗ поки не має доказової бази.

Два рандомізованих дослідження інгібіторів білку-транспортю ефірів ХС торцетрапібу і далцетрапібу, що закінчилися не так давно, не показали зниження серцево-судинних подій, незважаючи на 30-40 %-не підвищення рівня ХС ЛПВЩ [41, 430]. Поясненням цьому може бути неповноцінність і неправильна структура частинок ЛПВЩ. Якщо це правда, просте підвищення кількості

ЛПВЩ без поліпшення функції може не впливати на ступінь серцево-судинного ризику.

На сьогодні доступних фармакологічних способів підвищити ХС ЛПВЩ у пацієнтів з ЦД небагато. У фенофібрату в цьому відношенні ефективність досить невиразна, можливості ніацину дещо кращі: він показав підвищення ХС ЛПВЩ на 15-30 %, асоційоване зі зростанням аполіпопротеїну А1 [220, 396], крім зниження ТГ (на 35 %), ХС ЛПНЩ (на 20 %), аполіпопротеїну В (до 30 %). Хоча в дослідженні були отримані сприятливі впливи на ангиографічні дані і на зниження площі ураження стінки сонної артерії за даними МРТ протягом 1 року терапії [41], два недавніх клінічних дослідження не підтвердили корисність ніацину в запобіганні серцево-судинних ускладнень.

Дослідження AIM-HIGH не показало переваг ніацину у пацієнтів з метаболічним синдромом. У протоколі HPS-2 THRIVE 25673 пацієнти з встановленим ССЗ були рандомізовані в групи плацебо або ніацин/ларопіпрант на тлі терапії статинами або статином/ezetімібом. Дослідження було зупинено достроково із середнім періодом спостереження 3,9 років. До цього моменту 15 % пацієнтів у контрольній групі і 1,45 % в групі ніацину/ларопіпранту досягли кінцевої точки: коронарної смерті, нефатального ІМ, ГПМК або реваскуляризації коронарних артерій. Більш того, була на 3,7 % статистично значуща перевага ризику ускладнень ЦД і 1,8 % значуща перевага нового ЦД. На додаток, лікування ніацином викликало на 1,4 % вищий ризик інфекції і на 0,7 % вищий ризик кровотечі, включаючи ризик геморагічного інсульту [22].

Грунтуючись на цих даних, Європейське медичне агентство вивело з ринку ліцензію на ніацин/ларопіпрант. Тому модифікація способу життя з відмовою від куріння, підвищенням фізичної активності, зниженням маси тіла і зменшенням споживання швидких вуглеводів залишається наріжним каменем терапії щодо підвищення ХС ЛПВЩ. У пацієнтів з високими ТГ (> 5,4 ммоль/л) навчання правильному способу життя (з акцентом на зниження ваги і відмову від алкоголю при його зловживанні), а також поліпшення контролю глікемії є головними цілями. Ризики, асоційовані з ТГ - це гострий панкреатит і полінейропатія.

В аналізі даних ряду рандомізованих досліджень використання статинів було асоційоване з меншим ризиком панкреатиту у пацієнтів з нормальним або злегка підвищеним рівнем ТГ. Фібрати не були ефективні для захисту або навіть підвищували ризик [194]. Омега-3 жирні кислоти (2-4 г/день) можуть бути використані для зниження ТГ в осіб з гіпертригліцеридемією [134]. Не існує,

правда, впевненості, що такі добавки достовірно несуть переваги для серцево-судинної системи при ЦД.

### ***Аспірин.***

Аспірин гальмує залежну від тромбоксану А2 активацію тромбоцитів, необоротно блокуючи циклооксигеназу (ЦОГ)-1 [527]. Не було проведено досліджень, спеціально присвячених дозо- і часової залежності дії аспірину на тромбоцити при ЦД-2, тому зараз рекомендується застосовувати його щодня в дозі 75-162 мг, тобто так само як у пацієнтів без ЦД [451]. Одноразове в день застосування аспірину, проте, може не повністю пригнічувати ЦОГ-1 і функцію тромбоцитів, можливо, у зв'язку з прискореним життєвим циклом їх при ЦД [344]. Це змушує припускати додаткові позитивні ефекти застосування аспірину двічі в день при поєднанні ССЗ і ЦД [451].

**Вторинна профілактика.** Перший огляд досліджень тромбоцитів показав, що антитромбоцитарна терапія (головним чином, аспірин) однаково ефективна серед пацієнтів з вже наявними симптоматично ССЗ, незалежно від наявності ЦД [390]. Вони проаналізували дані по «серйозним судинним подіям» (нефатальний ІМ, нефатальний ГПМК або судинна смерть) приблизно 4500 пацієнтів з ЦД в рандомізованих дослідженнях і виявили, що лікування антитромбоцитарними препаратами давало пропорційне зниження майже на чверть [31].

Тому немає об'єктивних причин лікувати пацієнтів з ЦД і ССЗ не так, як пацієнтів з ССЗ без ЦД, і низькі дози аспірину зазвичай рекомендуються в обох ситуаціях для лікування як гострих ішемічних синдромів, так і їх вторинної профілактики [10, 451].

**Первинна профілактика.** Низькодозовий аспірин рекомендується декількома північноамериканськими організаціями для первинної профілактики серцево-судинних подій в дорослих з ЦД [451]. Але прямих доказів його ефективності і безпеки або немає, або дані не дозволяють зробити однозначний висновок.

Так, в найбільш свіжому мета-аналізі, що включав 3 протоколи, що проводилися спеціально серед хворих на ЦД, і 6 протоколів, в яких такі пацієнти представляли підгрупу всередині більш широкої популяції, аспірин виявив зв'язок з незначним 9 %-ним зниженням ризику коронарних подій (ВР 0,91; 95 % ДІ 0,79-1,05) і незначне 15 %-не зниження ризику інсульту (ВР 0,85; 95 % ДІ 0,66-1,11) [527]. Слід підкреслити, що загальна кількість хворих на ЦД, що були включені в ці 9 протоколів, була 11787 з екстраполяцією 10-річної частоти

виникнення коронарних подій від 2,5 % до 33,5 % [257]. Ці результати інтерпретувалися з припущенням про те, що аспірин веде до помірного зменшення ризику серцево-судинних подій, але обмежений обсяг даних не дозволяє дати точну оцінку. Відповідно до такої неясності, антитромбоцитарна терапія аспірином дорослим з низьким ризиком ССЗ не рекомендована П'ятим об'єднаним комітетом ESC та інших Товариств з серцево-судинної профілактики [5].

**Відношення ризик-користь для аспірину.** На підставі даних мета-аналізів шести досліджень з первинної профілактики, застосування аспірину було асоційоване з 55 %-ним підвищенням ризику екстракраніальних (в основному, шлунково-кишкових) кровотеч, як у осіб без діабету (більшість), так і з ЦД [527]. З метою знаходження рівноваги між потенційною користю і несприятливим впливом аспірину в первинній профілактиці, ці дані можуть відображати кращий можливий сценарій, оскільки особи з підвищеним ризиком шлунково-кишкових кровотеч були виключені, а люди похилого віку - представлені недостатньо. У тому ж аналізі наявність ЦД початково була пов'язана не тільки з дворазовим підвищенням судинних подій, а й з 50 %-ним підвищенням ризику великих екстракраніальних кровотеч в період спостереження [275].

Рекомендації Товариства ендокринологів, як і Наукова постанова ADA/Американської Асоціації серця/Американської Колегії кардіологів, віддають аспірину перевагу до використання у дорослих з ЦД, якщо 10-річний ризик серцево-судинних подій  $>10\%$  [451]. Однак відносно слабо підкреслюється і в тому, і іншому документі, що необхідно оцінювати індивідуальний ризик кровотеч у пацієнта. Тоді як 10-річний ризик серцево-судинних подій при ЦД може варіюватися 10-кратно, річний ризик кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту варіюється приблизно 100-кратно в загальній популяції, в залежності від віку та анамнезу виразкової хвороби [134].

Блокатор рецепторів АДФ клопідогрель, що необоротно блокує рецептори тромбоцитів до АДФ P2Y<sub>12</sub>, є альтернативою для пацієнтів, що мають протипоказання до аспірину або мають клінічно виражене захворювання периферичних судин, оскільки його спектр показань настільки ж широкий, як у аспірину [136, 559]. Більше того, клопідогрель (75 мг 1 раз на день) має додатковий кардіопротективний ефект, якщо комбінується з низькими дозами аспірину (75-160 мг 1 раз на день) у пацієнтів з гострим коронарним синдромом і тих, кому виконується черезшкірне коронарне втручання [136].

Існує, правда, інформація з дослідження CHARISMA про те, що клопідогрель, доданий до вживаного аспірину, може привести до тяжких наслідків у пацієнтів з пізніми стадіями нефропатії [53]. Більш ефективні блокатори рецепторів АДФ - це прасугрел і оборотно діючий препарат тікагрелор [134].

У дослідженні TRITON-TIMI 38 прасугрел (60 мг навантажувальної дози і потім 10 мг щодня) виявився достовірно кращим за клопідогрель (300 мг і потім 75 мг в день) в запобіганні повторних ішемічних подій після гострого коронарного синдрому; але в загальній когорті дослідження ця перевага виявилася пов'язаною з підвищеним ризиком кровотеч при тромболізісі з приводу гострого ІМ [497]. У піддослідженні хворих на ЦД було виявлене подібне зниження частоти ішемічних подій, але серед цих пацієнтів не було збільшення кровотеч [328]. Тікагрелор (180 мг навантажувальна доза, потім 90 мг двічі на день) також виявився ефективнішим за клопідогрель (300-600 мг навантаження і потім 75 мг щодня) в зниженні ризику смерті від серцево-судинних причин і загальної смертності протягом 12 місяців в загальній когорті після гострого коронарного синдрому, а також знижував кількість ішемічних подій в хворих на ЦД без явної провокації кровотеч. Важливо, що тікагрелор виявився кращим і у хворих на коронарний синдром і порушення функції нирок. Не існує переконливих доказів, чи є кращими або гіршими клопідогрель або нові препарати у хворих на ЦД і без нього [51].

## 5. ЛІКУВАННЯ ІХС ПРИ ЦД

### *Оптимальне медикаментозне лікування при хронічній ІХС і діабеті*

Діабет асоційований з погіршенням прогнозу у пацієнтів з гострою і стабільною ІХС. Це з'ясовано щодо хворих з діагностованим ЦД і ПТГ [100], і хоча абсолютний ризик вище у чоловіків, пропорційне підвищення ризику вище для жінок, у яких втрата кардіопротективного ефекту розвивається разом з ЦД [547]. Всі пацієнти з ІХС без відомих раніше проблем з глікемією повинні, з метою адекватної стратифікації ризику і цілеспрямованого лікування, пройти дослідження глікемічного статусу. Підвищені рівні HbA1c і глюкоза натщесерце можуть допомогти встановити діагноз ЦД, але нормальні значення не виключають наявності проблем з глюкозою. Відповідно, найбільш корисний метод скринінгу - ГТТ, який не повинен виконуватися раніше ніж через 4-5 днів

після гострого коронарного синдрому (тобто ІМ або нестабільної стенокардії), щоб мінімізувати хибнопозитивні результати [134, 451].

Внутрішньогоспітальна і довгострокова смертність від ІМ знизилася, але результати, як і раніше, погані серед пацієнтів з ЦД. Причини цього не з'ясовані, однак більш висока частота ускладнень в поєднанні з нестачею достатньої заснованого на доказах лікування, відіграє чималу роль [552].

Лише кілька фармакологічних досліджень було проведено у відношенні до хворих на ЦД, а інформація щодо лікування зазвичай ґрунтується на підгруповому аналізі більш широких досліджень. Головний недолік тут - розгляд пацієнтів з ЦД, які підходять за критеріями для участі в протоколі, але у яких фенотип діабету не з'ясований в достатній мірі. Більш того, пацієнти з ССЗ часто мають метаболічний синдром або не виявлений ЦД. З такими обмеженнями доступна інформація підтримує приблизно рівну ефективність впливу на серцево-судинний ризик при ЦД або без нього. З урахуванням більш високого ризику серцево-судинних подій абсолютні переваги виявляються вищими для хворих на ЦД, а обсяг впливу для запобігання однієї серцево-судинної події нижче в цій популяції [548, 552].

### ***β-адреноблокатори***

Як показано в Європейських рекомендаціях з ІХС, β-блокатори показані при всіх формах ІХС, з різним ступенем доказовості і рівнем рекомендацій. β-блокатори зменшують симптоматику ішемії міокарду в хворих зі стабільною ІХС і можуть давати переваги в прогнозі, як було показано в проспективних плацебо-контрольованих дослідженнях [5]. β-блокатори особливо ефективні в поліпшенні прогнозу після ІМ у пацієнтів з ЦД, завдяки зниженню ймовірності реінфаркту, раптової смерті або шлуночкових аритмій. β-блокатори можуть мати негативні метаболічні впливи, наприклад, збільшуючи ІР або маскуючи симптоми гіпоглікемії, - і тут, мабуть, є різниця між невазоділатуючими β1-антагоністами (наприклад, метопрололом або атенололом) і β-блокаторами з вазодилатуючими властивостями (наприклад, β/α-блокатори карведілол і лабеталол, β1-блокатор з ефектом модулювання синтезу NO небіволол). Останні, як показано, мають кращий глюкометаболічний профіль [451]. Загальний позитивний ефект β-блокади на прогноз переважає негативні глюкометаболічні ефекти.

### ***Блокатори РААС***

Лікування інгібіторами АПФ і антагоністами рецепторів АТ II має бути розпочато підчас госпіталізації з приводу гострого коронарного синдрому та продовжено потім для пацієнтів з ЦД та ФВ ЛШ<40%, АГ або хронічною

хворобою нирок [7], а також розглянуто для всіх пацієнтів з ІМ з підйомом ST (STEMI). Пацієнтам з ЦД і стабільною ІХС також рекомендуються інгібітори АПФ [9].

Дослідження HOPE показало 25%-не зниження ІМ, ГПМК і серцево-судинної смертності у пацієнтів з відомою судинною патологією або ЦД, що були рандомізовані в групи раміприлу і плацебо. Це відповідало попередньому підгруповому аналізу пацієнтів з ЦД. Приблизно така ж позитивна тенденція спостерігалася в підгрупі пацієнтів з ЦД в дослідженні EUROPA, яке включало популяцію низького серцево-судинного ризику [146].

Дослідження ONTARGET порівнювало інгібітор АПФ раміприл і антагоніст рецептору АТ II телмісартан в популяції високого ризику, подібно до HOPE. При такому порівнянні один-до-одного, телмісартан виявився рівним раміприлу щодо первинних результатів (загальна і серцево-судинна смертність, ІМ, інсульт або госпіталізація у зв'язку з СН), тоді як комбінація обох препаратів викликала більше небажаних явищ без приросту переваг [379].

#### ***Ліпідзнижуючі засоби***

Позитивний ефект статинів при ІХС і ЦД точно встановлений. Більш докладна терапія описана раніше.

#### ***Нітрати і антагоністи кальцію***

Немає даних про прогностичний вплив нітратів, але вони можуть використовуватися в якості симптоматичних засобів. Блокатори кальцієвих каналів ефективні для зняття симптомів ішемії; верапаміл і дилтіазем можуть запобігати повторному інфаркту і смерті. Ці препарати можуть бути придатними для тривалого використання у пацієнтів без СН як альтернатива β-блокаторам або коли β-блокатори виявляються не найкращим вибором, наприклад, при хронічних обструктивних хворобах легенів.

Комбінація антагоністів кальцію і β-блокаторів небезпечна ризиком брадикардії, порушень атріо-вентрикулярного проведення або погіршення функції ЛШ. В якості альтернативи також можуть бути використані дигідропіридини, такі як амлодипін, фелодипін, нікардіпін [10, 451].

#### ***Івабрадин***

Препарат, що специфічно знижує ЧСС при синусовому ритмі, антиангінальний інгібітор Іf потоку - первинний модулятор спонтанної діастолічної деполяризації синусового вузла. Івабрадин показаний для лікування стабільної стенокардії й ІХС у пацієнтів з протипоказаннями чи непереносимістю β-блокаторів, або в комбінації з β-блокаторами, якщо на їх тлі

зберігаються симптоми або при ЧСС > 70 за хвилину, особливо, при наявності дисфункції ЛШ. Він може бути використаний у ряду пацієнтів з гострим коронарним синдромом без підйому ST в разі непереносимості β-блокаторів або недостатньому зниженні ЧСС при прийомі їх максимально переносимої дози [9]. Висока ЧСС пов'язана з погіршенням прогнозу при ЦД [2], і івабрадин ефективний в запобіганні нападів стенокардії у цих пацієнтів без будь-яких проблем щодо безпеки або впливу на обмін глюкози [9].

### ***Антитромбоцитарні й антитромботичні засоби***

У вторинній профілактиці антитромбоцитарна терапія у вигляді низькодозового аспірину (75-160 мг) або клопідогрелю (окремо або в комбінації) знижує ризик ГПМК, ІМ або судинної смерті, хоча переваги зазвичай виявляються меншими при наявності ЦД [7, 9]. У пацієнтів з гострим коронарним синдромом без підйому ST особливо ефективними у хворих на ЦД здаються блокатори P<sub>2</sub>/Y<sub>12</sub> рецепторів, хоча це і не було підтверджено в недавньому дослідженні Early-ACS [159].

Інші антитромбоцитарні препарати, такі як тієнопіридини (тіклопідин, клопідогрель, прасугрел і тікагрелор), знижують ризик серцево-судинних подій, якщо додаються до аспірину при ІМ. Частота серцево-судинної смерті, ІМ або ГПМК знижується з 11,4 до 9,3 % (BP 0,8; 95 ДІ 0,72-0,90), як було показано для хворих на ЦД [1, 7].

У порівнянні клопідогрелю й аспірину (дослідження CAPRIE), у пацієнтів з недавнім ГПМК, ІМ або периферичним атеросклерозом, для тих з них, які страждають на ЦД і ССЗ, захист від серйозних серцево-судинних подій був кращим для клопідогрелю, ніж для аспірину. Річний рівень подій у хворих на ЦД був 15,6 % в групі клопідогрелю і 17,7 % - аспірину, тобто абсолютне зниження ризику було 2,1 % ( $p=0,042$ ), що відповідає зниженню загального ризику на 13 % (BP 0, 87; 95 % ДІ 0,77-0,88); також було менше і кровотеч. З огляду на більш високу кількість подій у пацієнтів з ЦД абсолютні переваги клопідогрелю більш помітні в цьому клінічному сегменті [152].

У підгруповому аналізі дослідження TRITON хворі на ЦД мали тенденцію до більшого зниження ішемічних подій без явного підвищення частоти кровотеч при прийомі прасугрела в порівнянні з клопідогрелем [404]. Дуже важливо відзначити, що в багатьох дослідженнях не робляться окремі висновки по результатах у хворих на ЦД, і рекомендації ґрунтуються на наявній доказовій базі досліджень, що включає пацієнтів і з ЦД, і без нього.

### *Контроль глюкози при гострому коронарному синдромі*

Підвищений рівень ГП під час гострого коронарного синдрому асоційований з більш серйозним прогнозом у хворих на ЦД, ніж без ЦД [1, 7, 134]. Гіперглікемія може мати відношення до раніше недиагностірованих коливань глікемії, а також індукується стресом і викидом катехоламінів, підвищенням ВЖК, зниженням продукції інсуліну з підвищенням ІР і глікогенолізом [437], що має негативний вплив на метаболізм міокарду і його функцію. Дві стратегії були перевірені в спробах поліпшити прогноз пацієнтів з гострим коронарним синдромом.

Метаболічна модуляція включає в себе введення глюкозо-інсуліново-калієвої суміші, незалежно від наявності ЦД або підвищення глюкози плазми. Вона заснована на припущенні про те, що підвищення внутрішньоклітинного калію стабілізує кардіоміоцити і сприяє транспорту глюкози в клітини [71]. Інші позитивні ефекти - це зниження рівня  $\beta$ -окислення ВЖК, зміщення в бік використання глюкози для продукції енергії та посилення функції ендотелію і фібринолізу. Рандомізовані дослідження не показали переваг в захворюваності і смертності, як було показано Клонер і Несто [202]. Це могло бути пов'язане з підвищенням глюкози або перевантаженням рідиною при інфузії глюкозо-інсуліно-калієвої суміші.

Дослідження IMMEDIATE, в якому пацієнти були рандомізовані в середньому через 90 хвилин після початку передбачуваної гострої коронарної події у позалікарняному центрі екстреної медичної допомоги та отримували глюкозо-інсуліно-калієву суміш або плацебо, показало зниження частоти композитних результатів або зупинки серця або внутрішньогоспітальної смертності в групі глюкозо-інсуліно-калієвої суміші, але на запропоновані кінцеві точки це впливу не зробило (наприклад, на прогресування гострого коронарного синдрому при ІМ протягом 24 год) [400].

Контроль глікемії був досліджений в дослідженні DIGAMI 1 і 2 [279] і в HI-5 [91]. Перше DIGAMI включало 620 пацієнтів з ЦД і гострим ІМ, рандомізованих в групу 24-годинної інфузії глюкози і інсуліну, за якою відбувалося багаторазове введення інсуліну, або в групу стандартної глюкозознижуючої терапії. Смертність після 3,4 років була 33 % в групі інсуліну і 44 % ( $p=0,011$ ) в контрольній групі. У DIGAMI 2 не вдалося показати переваг в прогнозі. Найбільш вірогідне пояснення такої невідповідності полягає в тому, що в DIGAMI 1 рівень HbA1c при госпіталізації знизився істотніше (на 1,5 % з рівня 0,1 %), якщо порівнювати з 0,5 % (від 8, 3 %) в DIGAMI 2 [279]. Крім того,

використання  $\beta$ -блокади, статинів і реваскуляризації було більш інтенсивним в DIGAMI 2.

Відмінності між рівнями глюкози в контрольній і інсулінової групах HI-5 були незначними, і не було показано зміни рівня смертності серед пацієнтів, які отримували лікування інсуліном [91]. Об'єднані дані з трьох цих досліджень підтвердили, що інфузія інсуліну-глюкози не зменшує смертність при відсутності контролю глюкози у пацієнтів з ІМ і ЦД (ВР 1,07; 95 % ДІ 0,85-1,36,  $p=0,547$ ) [71, 202]. Оскільки ні DIGAMI 2, ні HI-5 не досягли відмінностей в контролі глюкози між групами інтенсивного лікування і контрольною, залишається відкритим питання, наскільки ефективним є зниження рівня глюкози.

В дослідженні HEART2D порівнювалися ефекти прандіального (інсулін перед їжею тричі на день,  $n=557$ ) і базального контролю глікемії (тривало діючий інсулін один або два рази на день,  $n=558$ ) на серцево-судинні події у пацієнтів з ЦД-2. Цільові рівні глюкози були такими: постпрандіальний 7,5 ммоль/л, натщесерце 6,7 ммоль/л. В групі базального інсуліну була нижча середня глюкоза натще (7,0 проти 8,1 ммоль/л,  $p<0,001$ ), але однакова глюкоза натще і безпосередньо перед їжею (7,7 проти 7,3 ммоль/л,  $p=0,233$ ) в порівнянні з прандіальною групою і однаковим рівнем HbA1c. Дослідження було зупинено при середній тривалості спостереження 963 дня в зв'язку з недоліком ефективності [363].

Деякі реєстри дозволяють припустити, що існує J- або U-образна залежність між глюкозою плазми натще та прогнозом в тому сенсі, що і гіпоглікемія, і гіперглікемія можуть бути прогностично несприятливими [14]. Компенсаторні механізми, індуковані гіпоглікемією, наприклад, посилення викиду катехоламінів, можуть посилити ішемію міокарду або спровокувати аритмії [519]. Недавні дані показують, що гіпоглікемічні епізоди вказують на пацієнта високого ризику з інших причин (наприклад, СН, дисфункція нирок і порушення харчування) і глікемія не є незалежним фактором ризику при корекції статистичного аналізу [116].

Рациональні висновки з DIGAMI 1 можуть полягати в тому, що ЦД і ІМ будуть протікати більш сприятливо, якщо контроль глікемії буде адекватним в разі дуже високого вихідного рівня ( $>10$  ммоль/л) [279]. Рух у бік нормоглікемії, з менш суворими цілями в осіб з вираженою супутньою патологією, є розумною метою, але конкретні завдання ще повинні бути поставлені. Інфузія інсуліну -

найбільш ефективний спосіб досягнення швидкого контролю над глікемією. У довгостроковій перспективі контроль глікемії представлений раніше.

## 6. СН і ЦД

СН і ЦД-2 часто супроводжують одна одного, впливають на перебіг одна одного. Переважання факторів ризику СН характерне для хворих на ЦД, найбільш важливі з них - АГ і ІХС. Крім того, порушення глікемії може само по собі несприятливо впливати на міокард, призводячи до діабетичної КМП, одною з найбільш ранніх властивостей якої є порушена діастолічна функція. Аналіз 987 пацієнтів із СН з нормальною ФВ ЛШ, включених в дослідження з вивчення дигіталісу [2], показав, що ЦД-2 асоційований зі значно збільшеним ризиком розвитку несприятливих наслідків СН. Клінічний підхід до кардіоміопатії включає в себе ЕхоКГ діастолічної функції ЛШ, яка може погіршуватися при фізичному навантаженні [437]. ІР, що характеризує синдром СН, незалежно від етіології, схоже, є важливим чинником, що пояснює підвищений ризик розвитку ЦД у хворих на СН. Незважаючи на переконливі дані, що зв'язують СН і ЦД, оптимальне ведення пацієнтів з цими двома супутніми станами досі повністю не підкріплено доказовою базою.

### **Поширеність і зустрічальність СН при діабеті 2 типу, а також діабет 2 типу при СН**

***Поширеність і зустрічальність СН при ЦД.*** Поширеність СН в загальній популяції дорівнює 1-4 %, а у 0,3-0,5 % є і СН, і ЦД-2. Дослідження популяцій з СН показують поширеність ЦД-2 12-30 %, зростаючи з віком [2, 548]. ЦД-2 - один з основних незалежних факторів ризику розвитку СН.

У Фремінгемському дослідженні відносний ризик СН у пацієнтів з ЦД-2 (у віці 45-74 року) був подвоєний у чоловіків і в шість разів збільшений у жінок [135]. Висока зустрічальність СН у хворих на ЦД-2 була також підтверджена Національним дослідженням здоров'я і харчування, яке показало, що ЦД-2 є незалежним чинником ризику для СН, і ЗР рівний 1,85 (95 % ДІ 1,51-2,28) при ЦД-2 в порівнянні з його відсутністю [354].

Результати дослідження Voornman-de Winter et al. [67], який вивчав датську групу з 581 пацієнта з ЦД-2 (більше 60 років) говорять про те, що 28 % (95 % ДІ 24-31 %) вже мали нерозпізнану СН; у 5 % - зі зниженою ФВ, а у 23 % - зі збереженою ФВ. Поширеність швидко збільшувалася з віком, і СН зі збереженою ФВ ЛШ була більш характерна для жінок, ніж для чоловіків. Дисфункція ЛШ

була діагностована у 26 % (95 % ДІ 22-29 %), а у 25 % (95 % ДІ 22-29 %) була ДДЛШ. Це підкреслює важливість пошуку симптомів і ознак порушеної функції міокарду у пацієнтів з ЦД-2.

Ряд клінічних корелятив є незалежними факторами ризику розвитку СН при ЦД-2, включаючи високий НbA1c, підвищений ІМТ, вік, наявність ІХС, ретинопатії, нефропатії і використання інсуліну. Також в недавніх дослідженнях термінальна стадія хронічної ниркової недостатності, нефропатія, протеїнурія і альбумінурія, ретинопатія і тривалість перебігу ЦД-2 були асоційовані з СН і її прогресуванням [17].

**Поширеність і зустрічальність ЦД при СН.** Поширеність ЦД в загальній популяції 6-8 %, але, як описано MacDonald et al., Вона вище серед осіб із симптоматичною СН (12-30 %) і збільшується до 40 % серед госпіталізованих пацієнтів [268]. Популяції з СН старше, ніж загальна популяція. Слід пам'ятати, що поширеність ЦД нижче в дослідженнях по СН, що свідчить про похибки відбору в бік молодших і менш хворих пацієнтів з ЦД. Інформація про зустрічальність ЦД при СН уривчаста, але, в літній і старечій італійській популяції нові випадки діабету склали 29 % протягом 3 років спостереження, в порівнянні з 18 % в контролі без СН. Коли особи з двома і більше візитами до лікаря в Рейк'явікському дослідженні (n=7060) спостерігалися протягом 30 років, ЦД і СН не прогнозував один одного незалежно, хоча глюкоза плазми і ІМТ тіла були важливими факторами ризику, як для порушень глікемії, так і для СН [158].

#### ***Діабет і СН: смертність і захворюваність***

СН була основним показанням для госпіталізації хворих на ЦД-2 в дослідженні DIABHYCAR, що вивчало госпіталізації при ЦД-2 у пацієнтів з альбумінурією [250]. Навпаки, ЦД-2 підвищував ризик госпіталізації у пацієнтів з СН в дослідженні BEST [12] (ВР 1,16; 95 % ДІ 1,02-1,32,  $p=0,027$ ). У дослідженні метопрололу MERIT-HF коморбідні пацієнти з СН і ЦД-2 протягом року госпіталізувалися в 31% випадків, хворі на СН без діабету - в 24 % [141].

У DIABHYCAR поєднання СН і ЦД-2 виливалося в 12-кратне підвищення смертності протягом року, у порівнянні з групою пацієнтів з ЦД, але без СН (36 % проти 3 %) [284].

В дослідженнях BEST і SOLVD ЦД-2 був відзначений як незалежний предиктор смертності, в основному, при ішемічній СН [12, 521].

Крім того, дослідження DIAMOND і CHARM показали, що ЦД є предиктором смертності незалежно від етіології [44, 514].

### ***Фармакологічне лікування СН при ЦД-2***

Три нейрогуморальних антагоністи (інгібітори АПФ або антагоністи рецепторів А II,  $\beta$ -блокатори і антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів) представляють важливі фармакологічні засоби лікування всіх пацієнтів із систолічною СН, включаючи хворих на ЦД. Зазвичай вони комбінуються з діуретиками для боротьби із застоєм крові; до них можна додавати івабрадин [2, 9, 10].

#### ***Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів А II.***

Інгібітори АПФ показані при ЦД-2 і СН, оскільки покращують результати і зменшують смертність. У дослідженні SOLVD, що застосовувало еналаприл, було показано істотне зниження смертності при ЦД в поєднанні з СН [530]. В протоколі ATLAS зниження ризику смерті в порівнянні ефективності високо- і низькодозового лізиноприлу було 14 % в групі ЦД і 6 % - без ЦД [338]. У мета-аналізі ризик смерті був таким же для інгібіторів АПФ, як і для плацебо в групах з ЦД-2 (n=2398) і без ЦД-2 (n=10188) [49].

Підгруповий аналіз клінічних досліджень показав, що позитивні ефекти антагоністів рецепторів АТ II такі ж, як у інгібіторів АПФ [440, 482]. Антагоністи рецепторів АТ II можуть бути використані як альтернатива інгібіторам АПФ при непереносимості останніх. Комбінації антагоністів рецепторів АТ II та інгібіторів АПФ слід уникати при ФВ ЛШ нижче 40%, навіть якщо у них зберігаються симптоми, незважаючи на оптимальну терапію інгібіторами АПФ в комбінації з  $\beta$ -блокатором. Відповідно до Рекомендацій ESC 2016 року, таким пацієнтам потрібно призначати антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, що веде до більш істотного падіння захворюваності і смертності, ніж додавання антагоністів рецепторів АТ II [2].

Коли інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів АТ II використовуються у пацієнтів з ЦД, обов'язковим є контроль за функцією нирок і калієм, так як розвиток нефропатії відбувається досить часто.

***Бета-блокатори.*** На додаток до інгібіторів АПФ (або, якщо є їх непереносимість, антагоністів рецепторів АТ II) повинні бути призначені  $\beta$ -блокатори всім пацієнтам з ФВ ЛШ  $\leq 40$  %. Наприклад, підгруповий аналіз в протоколі MERIT-HF показав, що  $\beta$ -блокатори знижують смертність і частоту госпіталізацій і покращують симптоми без суттєвої різниці за наявності ЦД-2 [141].

Два мета-аналізи великих досліджень СН показали, що смертність хворих на СН і ЦД, які отримували  $\beta$ -блокатори, значно знизилася (0,84 проти 0,72) [218,

496].  $\beta$ -блокатори також знижують частоту госпіталізацій як при ЦД, так і без нього [2, 459]. Незважаючи на це, особи з ЦД-2 рідше отримують по виписці зі стаціонару рекомендацію приймати  $\beta$ -блокатори (ВР 0,72; 95% ДІ 0,55-0,94), ніж пацієнти з СН, але без ЦД [496]. При СН в поєднанні з ЦД-2 рекомендуються такі  $\beta$ -блокатори: метопрололу сукцинат в формі сповільненого вивільнення (MERIT-HF), бісопролол (SIBIS II) і карведилол (COPERNICUS и СОМЕТ) [141, 338, 350, 492].

*Небажані ефекти  $\beta$ -блокаторів при ЦД і СН:*

1. Гіпоглікемія. Є дані про вплив  $\beta$ -блокаторів при ЦД на контррегуляторні відповіді при гіпоглікемії із зменшенням вираженості тремору, серцебиття, але зі збільшенням потовиділення [128]. Тривала гіпоглікемія була описана для некардіоселективного  $\beta$ -блокатору пропранололу, але не для  $\beta$ 1-селективних засобів і карведилолу [82, 128]. Пацієнти старечого віку з ЦД, які отримують інсулін, без СН, мали вищий ризик тяжкої гіпоглікемії при прийомі неселективних  $\beta$ -блокаторів (ВР 2,16; 95 % ДІ 1,15–4,02), але не  $\beta$ 1-селективних (ВР 0,86; 95 % ДІ 0,36–1,33) (n=13559) [418].

2. Негативні метаболічні ефекти. У хворих на АГ без СН різні  $\beta$ -блокатори можуть мати вплив на показники глікемії, зменшуючи чутливість до інсуліну і підвищуючи ризик ЦД-2 [145]. Виражені позитивні ефекти  $\beta$ -блокаторів при ЦД і СН переважають ризик гіпоглікемії, дисліпідемії та можливого зниження чутливості до інсуліну.

**Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.** Щоб знизити ризик госпіталізації і передчасної смерті, низькі дози антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів показані всім пацієнтам з симптомами, що зберігаються (клас II-IV NYHA) та ФВ ЛШ $\leq$ 35 %, незважаючи на лікування I-АПФ або антагоністами рецепторів АТ II і  $\beta$ -блокаторами [2]. Переваги в зниженні смертності для спіронолактону або еплеренону не відрізнялися між пацієнтами з і без ЦД-2 і СН. Обов'язково моніторування функції нирок і рівня калію, з огляду на високий ризик наявності нефропатії при ЦД [10, 451].

**Діуретики.** Вплив діуретиків на смертність і захворюваність ще не вивчений, але ці препарати корисні для полегшення задишки та набряків при СН з перевантаженням рідиною, незалежно від ФВ. Петльові діуретики рекомендуються, на відміну від тіазидів, які, як показано, сприяють гіперглікемії [10].

**Івабрадин.** У великому рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні, що включало 6558 пацієнтів з СН і синусовим

ритмом з ЧСС $\geq$ 70 за хвилину (3241 на івабрадині; 30 % - з ЦД-2), івабрадин показав істотне зниження композитної кінцевої точки від серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу погіршення СН. Переваги були однакові при ЦД і без ЦД [451].

### ***Нефармакологічна терапія СН при діабеті.***

*Ресинхронізуюча терапія і імплантований кардіовертер-дефібрилятор.* Ресинхронізуюча терапія - метод, рекомендований для лікування СН, що показав зниження смертності у пацієнтів з III-IV функціональним класом за NYHA і ФВ ЛШ $\leq$ 35% на тлі фармакологічної терапії при синусовому ритмі зі збільшенням тривалості QRS ( $\geq$ 120-130 мс) [2]. Незважаючи на недостатність даних аналізу підгруп, немає підстав вважати, що ефект ресинхронізації повинен відрізнятися за наявності ЦД у пацієнтів. Показано, що імплантація кардіовертера не несе переваг при підгруповому аналізі коморбідних хворих на ЦД-2 і СН в порівнянні із хворими на СН без ЦД [10, 451].

*Трансплантація серця* є прийнятним методом лікування СН кінцевої стадії. Наявність ЦД - це не протипоказання, але повинні бути дотримані суворі критерії відбору. Більш висока ймовірність цереброваскулярної хвороби, зниженої функції нирок і підвищений ризик інфекції повинні бути враховані та можуть зробити трансплантацію протипоказаною, що трапляється частіше у пацієнтів із ЦД, ніж без нього [451]. ЦД був незалежним чинником ризику зниження 10-річної виживаності у великому дослідженні пацієнтів (n=22385) з трансплантованим серцем [485].

### ***Глюкозознижуюче лікування при СН.***

Вплив різних цукрознижуючих препаратів на пацієнтів із ЦД-2 і СН був детально розглянутий Gitt et al. [324]. Вони відзначили, що в рандомізованих дослідженнях були вивчені тільки тiazолідиндіони, тоді як інші групи в основному оцінювалися шляхом підгрупового аналізу великих досліджень СН, обсервацій або реєстрів.

Використання *метформіну*, препарату першої лінії, раніше було не рекомендовано у хворих на СН, зважаючи на ризик лактат-ацидозу. Цей препарат, правда, показав зниження смертності та госпіталізацій, а також меншу кількість небажаних явищ [10, 451], а накопичення лактату до ступеню розвитку лактат-ацидозу не було підтверджено дослідженням Masoudi et al., які повідомляли про розвиток цього стану у 2,3 % хворих, що приймали метформін і у 2,6 % хворих, які не приймали [288]. У гніздому дослідженні випадок-контроль, в яке включалися пацієнти з вперше виявленими СН і ЦД, що були

неліковані або вже отримували глюкозознижуючі препарати, використання метформіну (зважений загальний ризик 0,65; ДІ 0,48-0,97) або метформіну з іншими або без інших препаратів (ВР 0,72; ДІ 0,59-0,90) було асоційоване з меншою кількістю випадків смерті, тоді як інші цукрознижувальні засоби або інсулін були нейтральні в цьому відношенні [10].

Рекомендації щодо препаратів *сульфонілсечовини* при СН ґрунтуються на обсерваційних даних. Ніякого зв'язку не було знайдено між сульфанілсечовиною і смертністю від СН в дослідженні UKPDS [311], але у великій базі даних Саскачеван (n=12272) смертність (52 проти 33 %) і ризик госпіталізації (85 проти 77 %) були вище серед пацієнтів, які лікувалися сульфанілсечовиною, ніж отримували метформін, протягом 2,5 років спостереження [203]. Така ж різниця, не на користь сульфонілсечовини, не була підтверджена в дослідженні Medicare, висновок з якого вказував на відсутність асоціації з подібним лікуванням (ВР 0,99; 95 % ДІ 0,91-1,08) або інсуліном (ВР 0,96; 95 % ДІ 0,88-1,05) і смертністю [375].

Активуєчі PPAR *тіазолідиндіони* викликають затримку натрію і збільшення об'єму плазми. Затримка рідини може викликати погіршення СН і призвести до збільшення числа госпіталізацій [2]. В огляді Gitt et al. було зазначено, що тіазолідиндіони не слід використовувати, так як ризик небажаних явищ у хворих на ЦД-2 вище при важкій СН. Відповідно, цей клас препаратів не рекомендується при лікуванні ЦД-2 при наявності СН [324].

Відносно *інсуліну* ретроспективне когортне дослідження 16417 хворих на ЦД і первинним діагнозом СН не показало будь-якої асоціації між інсуліном і смертністю (ВР 0,96; 95 % ДІ 0,88-1,05), в порівнянні з рядом глюкозознижуючих препаратів [267]. У дослідженні ORIGIN особи з високим ризиком ССЗ і наявністю ЦД-2, ПТГ або гіперглікемією натще отримували інсулін гларгін або стандартну терапію, що включала, в основному, метформін і препарати сульфонілсечовини. Протягом 6,2 років спостереження відмінностей в частоті госпіталізацій з приводу СН не було [172].

## 7. ДІАБЕТ І МА

Особи з МА мають суттєво вищий ризик інсульту і в два рази більший рівень смертності від ССЗ, ніж при синусовому ритмі [10]. ЦД часто зустрічається у хворих на МА. Популяційні дослідження показують наявність ЦД у 13 % пацієнтів з МА [479]. ЦД і МА мають зв'язок на рівні причинних

факторів, наприклад, АГ, атеросклерозу, ожиріння; роль ЦД як незалежного фактору ризику МА поки не встановлена.

Дослідження Манітоба оцінювало обумовлену віком зустрічальність МА серед 3983 чоловіків [292]. ЦД був значуще асоційований з ВР 1,82 ( $p \leq 0,05$ ). Але в багатофакторній моделі ця асоціація виявилася статистично незначною, припускаючи, що підвищений ризик також обумовлений наявністю ІХС, АГ або СН. У Фремінгемському дослідженні ЦД був значимо асоційований з МА у хворих обох статей, навіть після корекції за віком і іншими факторами ризику (ВР 1,4 для чоловіків і 1,6 для жінок). При розробці шкали ризику для МА у Фремінгемському дослідженні не враховувався ЦД як важливий предиктор МА. В іншому недавньому дослідженні, Nicolas et al. повідомляють, що ЦД був незалежним предиктором МА тільки у жінок [3].

Недавнє багатоцентрове дослідження, що включало 11140 пацієнтів з ЦД, підтвердило, що МА є відносно типовим для ЦД-2 і показало, що при поєднанні ЦД-2 і МА істотно підвищується ризик смертності від усіх причин, серцево-судинної смертності, ГПМК і СН [64, 479]. Ці знахідки припускають, що МА є ознакою хворих на ЦД, у яких є велика ймовірність суттєвої користі агресивного втручання в серцево-судинну патологію і фактори ризику. Оскільки МА практично безсимптомна, значна частина пацієнтів (до 30 %) з ЦД повинна піддаватися скринінгу на МА в разі будь-якої підозри на наявність пароксизмальної або постійної МА при пальпації пульсу, рутинній 12-канальній ЕКГ або холтеровському моніторингу.

*Діабет і ризик інсульту при МА.* Два недавні систематичні огляди, присвячені доказовій базі для факторів ризику ГПМК при МА, зробили висновок про те, що попередній інсульт/транзиторна ішемічна атака/тромбоемболія, а також вік, гіпертензія, ЦД і вада серця є важливими факторами ризику [45, 462].

*Схеми стратифікації ризику інсульту при ЦД.* Найпростіша схема - це CHADS2. У 2010 році Рекомендації ESC з лікування МА, доповнені в 2012 році, запропонували нову схему. Використання понять "низького", "помірного", "високого" ризику було переглянуте з розумінням ризику як континууму. Нова схема виражається акронімом CHA2DS2-VASC (СН, гіпертензія, вік  $\geq 75$  років подвоєний, ЦД, інсульт подвоєний, судинні захворювання, вік 65-74 років і жіноча стать). Шкала заснована на сумі балів, причому два бали додаються для інсульту в анамнезі та віку старше 75 років. СН визначається або як клінічно виражена СН або як систолічна дисфункція (ФВ  $< 40$  %), а судинне захворювання - як анамнез ІМ, множинні бляшки в аорті або кульгавість [3].

*Антитромботична терапія при ЦД.* Мета-аналіз 16 рандомізованих досліджень з 9874 пацієнтами був виконаний для оцінки ефективності антикоагулянтної або антитромбоцитарної терапії в запобіганні ГПМК при МА [67]. Пероральні антикоагулянти були ефективні для первинної та вторинної профілактики інсульту в дослідженнях, що включали 2900 пацієнтів, із загальним зниженням ВР 62 % (95 % ДІ 48-72). Абсолютне зниження ризику було 2,7 % щорічно для первинної профілактики і 8,4 % - для вторинної. Великі позачерепні кровотечі підвищувалися при прийомі антикоагулянтів на 0,3 % щорічно. Аспірин знижував ризик інсульту тільки на 22 % (95 % ДІ 2-38) з абсолютним зниженням на 2,7 % на рік при первинному запобіганні і на 8,4 % на рік для вторинної профілактики. Великі позачерепні кровотечі підвищувалися при антикоагулянтній терапії на 0,3 % за рік. Аспірин знижував ризик ГПМК тільки на 22 % (95 % ДІ 2-38) з абсолютною редукцією на 1,5 % в рік для первинної та 2,5 % в рік для вторинної профілактики. У п'яти протоколах в порівнянні антикоагулянтної терапії з антитромбоцитарними засобами у 2837 пацієнтів варфарин був більш ефективний, ніж аспірин, зі зниженням ВР на 36 % (95 % ДІ 14-52). Ці дані отримані сукупно у пацієнтів з постійною і пароксизмальною МА.

Підтримувані результатами ряду досліджень і ESC 2010 і 2012 рр. [3, 67], пероральні антикоагулянти рекомендуються хворим на МА. Вибір антитромботичної терапії повинен ґрунтуватися на абсолютному ризику інсульту/тромбоемболії і кровотечі, а також зважених клінічних перевагах для даного пацієнта. Аспірин один не рекомендується для запобігання тромбоемболічних ускладнень у хворих на ЦД і МА, але при відмові або неможливості застосування антагоністів вітаміну К (АВК) або нових оральних антикоагулянтів, комбінація аспірину і клопідогрелю повинна бути розглянута як альтернатива [3]. АВК і нові оральні антикоагулянти слід використовувати, якщо є хоча б один фактор ризику інсульту, з урахуванням того, що немає протипоказань, і після ретельної оцінки відношення ризик-користь, а також з урахуванням переваг і побажань пацієнта. Можна зробити висновок, що АВК і нові оральні антикоагулянти повинні бути використані при МА і ЦД у всіх випадках, коли вони не протипоказані і коли пацієнт готовий їх приймати. При використанні АВК ключовим параметром є Міжнародне нормоване відношення (МНО), що в діапазоні 2,0-3,0 має оптимальне співвідношення для запобігання інсульту та системної емболії і ризику кровотеч у пацієнтів із ЦД. Менш високе

МНО (1,8-2,5) пропонується для старечого віку, але поки це не підтверджене дослідженнями [3, 67].

В протоколі ACTIVE W варфарин був кращим за клопідогрель з аспірином (ВР 0,40; 95 % ДІ 18-56) без відмінностей по кровотечам. Група аспірину в дослідженні ACTIVE A показала, що великі судинні події були зменшені при прийомі аспірину і клопідогрелю в порівнянні з аспірином в монотерапії (ВР 0,89; 95 % ДІ 0,81-0,98;  $p=0,01$ ) [106]. Так, терапія аспірин-плюс-клопідогрель може розцінюватися як тимчасова, якщо немає можливості приймати АВК, але не як альтернатива для пацієнтів з високим ризиком кровотеч. Комбінації АВК з антитромбоцитарною терапією не передбачають додаткових переваг щодо ішемічного інсульту і судинних подій і ведуть до підвищення числа кровотеч [3]; тобто таких поєднань слід уникати.

Розроблено два нових класи антикоагулянтів: пероральні прямі інгібітори тромбіну (наприклад, дабігатран етексілат) і пероральні інгібітори фактору Ха (наприклад, рівароксабан, апіксабан, едоксібан, бетріксібан).

У дослідженні RE-LY дабігатран в дозі 110 мг двічі на день не був гірше за АВК в запобіганні інсульту та системної емболії, і мав менше число великих кровотеч. Дабігатран 150 мг двічі на день був асоційований з меншою частотою інсультів і системної емболії з однаковим рівнем великих кровотеч порівняно з АВК [451].

Дослідження апіксабану AVERROES було зупинено передчасно через ясність щодо меншого ризику інсульту та системної емболії при прийомі апіксабану 5 мг двічі на день в порівнянні з аспірином 81-324 мг одноразово [132].

Недавнє дослідження апіксабану ARISTOTLE, що порівнювало варфарин і апіксабан у пацієнтів з МА і середньою оцінкою CHADS2 2,1, показало, що апіксабан 5 мг двічі на день був краще за варфарин в запобіганні інсульту та системної емболії, викликав менше кровотеч, і в підсумку показав меншу смертність [442].

У 24 % пацієнтів, що приймали участь у дослідженні ROCKET, був діагностований ЦД. Дослідження рівароксабану ROCKET, що порівнювало варфарин з рівароксабаном, показало, що рівароксабан не гірше за варфарин запобігав розвитку ГПМК, системної емболії і великих кровотеч серед хворих МА з досить високим ризиком за CHADS2 (в середньому 3,5) [102]. Ці нові препарати можуть бути використані замість АВК, особливо, якщо вони погано

переносяться або незручні. У додатковому аналізі ROCKET рівень захисту у хворих на ЦД був таким же, як і в загальній популяції.

При початку антикоагулянтної терапії потрібна увага до ризику кровотеч. На матеріалі 3978 реальної когорти пацієнтів в Європі була розроблена проста шкала ризику кровотеч, відома як HAS-BLED (по 1 балу за інсульт, анамнез кровотечі або схильність, АГ, порушення функції нирок/печінки, лабільність МНО, вік >65 років, частий прийом препаратів/алкоголю). Оцінка  $\geq 3$  відображає високий ризик і необхідність настороженості і регулярної оцінки пацієнтів, якщо їм необхідно приймати антикоагулянти (табл. 4) [3].

Таблиця 4. Шкала HAS-BLED

Буква	Клінічна характеристика	Бали
H	Артеріальна гіпертонія	1
A	Порушення функції печінки або нирок (по 1 балу)	1 або 2
S	Інсульт	1
B	Кровотеча	1
L	Лабільне МНВ	1
E	Вік $\geq 65$ років	1
D	Прийом деяких ліків (НПЗЗ*) або алкоголю	1 або 2

Значення  $\geq 3$  балів – високий ризик кровотечі

Примітка: \*НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби

## 8. РАПТОВА СЕРЦЕВА СМЕРТЬ

**Клінічні дослідження раптової смерті при ЦД.** Раптова серцева смерть відноситься приблизно до 50 % смертей від серцево-судинних причин. В основному, вона викликана шлуночковими тахіаритміями, часто провокується гострим коронарним синдромом, який може розвиватися за відсутності даних про будь-яке захворювання серця [67, 451]. Опубліковані епідеміологічні дослідження загальної популяції показали, що хворі на ЦД знаходяться в більш високому ризику раптової смерті.

У Фремінгемському дослідженні ЦД був асоційований з підвищеним ризиком раптової серцевої смерті в будь-якому віці (майже чотирикратним); у жінок значно сильніше, ніж у чоловіків [28].

У дослідженні медичних сестер, до якого увійшло 121701 жінок віком від 30 до 55 років, які спостерігалися 22 роки, було показано, що раптова смерть виявлялася першою ознакою ССЗ в 69 % випадків. ЦД був значним фактором, що збільшував ризик трикратно, тоді як АГ підвищувала його в 2,5 рази, а ожиріння - в 1,6 рази [489].

ЦД підвищує відносний ризик смерті у всіх етнічних групах [67]. Недавній звіт групи дослідження ARIC показав, що величина відносного ризику, асоційованого з ЦД, була однаковою і для раптової, і не раптової серцевої смерті. У цьому дослідженні наявність ЦД нівелювала статеві відмінності в ризиках раптової смерті [524].

ЦД підвищує ризик раптової серцевої смерті у пацієнтів із СН, які вижили після ІМ. За даними дослідження CHARM, наявність ЦД була незалежним предиктором смертності, включаючи раптову смерть, у хворих на СН незалежно від ФВ ЛШ [514]. При розгляді даних 3276 постінфарктних пацієнтів з Німеччини і Фінляндії, частота раптової смерті від серцево-судинних причин була вищою при ЦД-2 з ВР 3,8 (95 % ДІ 2,4-5,8;  $p < 0,001$ ) [468]. Частота смерті у постінфарктних пацієнтів з СД та ФВ ЛШ  $> 35$  % була еквівалентна частоті смерті пацієнтів без ЦД і з ФВ ЛШ  $\leq 35$  %. Частота раптової серцевої смерті істотно підвищувалася серед хворих на ЦД з ФВ  $< 35$  %, підтримуючи концепцію необхідності імплантації кардіовертера-дефібрилятора всім пацієнтам із ЦД і ФВ  $< 35$  %, які мають симптоматику (СН II-IV функціонального класу), якщо це не протипоказано.

Хворим на ЦД-2 і застійною СН або після ІМ необхідно вимірювати ФВ ЛШ, щоб виявити кандидатів для профілактичного встановлення кардіовертера-дефібрилятора. Також вторинна профілактична імплантація кардіовертера-дефібрилятора показана хворим на ЦД, які перенесли лікування в реанімації в зв'язку зі стійкою шлуночковою тахікардією або фібриляцією шлуночків [374]. Всі постінфарктні пацієнти з СН повинні отримувати  $\beta$ -блокатори, які показали ефективність у запобіганні раптової смерті [7, 9, 67].

*Патофізіологія раптової серцевої смерті при ЦД.* Причини зменшення електричної стабільності міокарду при ЦД є наслідком ряду факторів [28, 267]:

- 1) гострої оклюзії коронарної артерії і наявності ІХС;
- 2) фіброзу міокарду, що веде до ДД і систолічної недостатності;

- 3) мікросудинної патології і діабетичної нефропатії;
- 4) ДАНС;
- 5) порушень поширення електричного імпульсу у міокарді, що проявляються на ЕКГ як аномалії де- і реполяризації;
- 6) обструктивного нічного апное.

Експериментально індукована гіпоглікемія також викликала зміни електрофізіологічних властивостей міокарду. Поняття "смерті в ліжку", що використовується для опису раптової серцевої смерті молодих хворих на ЦД-1 уві сні, передбачає провідну роль гіпоглікемії [488].

Відомо, що серцево-судинний ризик підвищується вже до того, як встановлений ЦД, тобто при рівнях глікемії, що розглядаються як нормальні. У Фремінгемському дослідженні, на великій природній популяції показано, що після корекції за рядом варіант значення зниженої ВСР були обумовлені рівнем глюкози плазми [25]. Гіперглікемія, навіть слабка, може бути асоційована зі зниженням ВСР.

Такі ж дані були отримані в дослідженні ARIC, яке показало, що навіть у пацієнтів з предіабетом є аномалії автономної регуляції функції серця і варіабельності ритму [46]. Ці дослідження ще раз підтверджують, що рівні глюкози слід розглядати як постійний недискретний фактор, що впливає на автономний контроль серця. Нажаль, дизайн цих досліджень не дозволив показати, чи є зниження варіабельності незалежним предиктором раптової серцевої смерті при ЦД.

ДАНС була значуще асоційована з подальшою смертністю осіб з ЦД в мета-аналізі 15 досліджень [519]. Рочестерське дослідження діабетичної нейропатії мало дизайн для встановлення факторів ризику раптової смерті і ролі ДАНС в популяції 462 хворих на ЦД, що спостерігалися 15 років [428]. Ці дані припускають, що дисфункція нирок і атеросклеротична хвороба серця - найбільш важливі фактори ризику раптової серцевої смерті, тоді як ні подовження QTc, ні ДАНС не були незалежними предикторами. Це дослідження не включало ВСР та інші параметри в число аналізованих показників.

Навпаки, результати дослідження MONICA/KORA показали, що QTc був незалежним предиктором раптової смерті, асоційованим з триразовим підвищенням у хворих на ЦД та дворазовим - без ЦД [473]. Вимірювання ВСР і QTc можуть стати цінними предикторами смерті при ЦД, але даних, які б дозволили зробити їх загальноприйнятими і рекомендованими, поки недостатньо. На базі наявних доказів було з'ясовано, що всі ступені порушення

толерантності до глюкози асоційовані з прогресуючим розвитком ряду аномалій, які негативно впливають на виживаність і схильність до раптової серцевої смерті. Ідентифікація незалежних предикторів раптової смерті при ЦД поки не дійшла до стадії, при якій можливо створити стратифікаційну схему і рекомендувати методи профілактики.

Таким чином, раптова серцева смерть є найважливішою проблемою при ЦД. Хоча ряд факторів ризику можуть бути специфічно пов'язані з ЦД (такі як мікросудинна патологія і ДАНС), акцент повинен робитися на первинну профілактику ЦД, атеросклерозу і ІХС, а також вторинну профілактику серцево-судинних наслідків цих настільки поширених станів.

## 9. ПАЦІЄНТ-ОРІЄНТОВАНА ДОПОМОГА

### ***Основні аспекти***

Важливість багатофакторного впливу на ризики і модифікація способу життя, включаючи дієту і вправи, в профілактиці і лікуванні ЦД і ССЗ були неодноразово показані в Рекомендаціях з ведення хворих з діабетом, предіабетом і серцево-судинними захворюваннями (2019 року), які були використані при підготовці даного матеріалу. Однак підтримка пацієнтів в досягненні і утриманні змін способу життя на індивідуальній основі, з використанням терапевтичних цілей і стратегій, продовжує бути великою проблемою. Інтенсивний підхід, успішно використаний в клінічних дослідженнях щодо запобігання та лікування ЦД і ССЗ важко впровадити в повсякденну практику. Як тільки інтенсивне втручання закінчується, позитивні зміни в способі життя і факторах ризику можуть припинитися, хоча періодичні бесіди і заняття з пацієнтами дозволяють утримати позитивні ефекти [67].

Ефективні стратегії щодо підтримки пацієнтів в досягненні позитивних змін способу життя і посилення самоконтролю можуть бути рекомендовані. Пацієнт-орієнтована допомога - це підхід, який включає в себе спільний контроль і прийняття рішень пацієнтом і медичним працівником; це підсилює акцент на особистості в цілому і її досвіді захворювання в соціальному контексті, на противагу хворобі одного органу або системи [67, 451]. Пацієнт-орієнтована допомога передбачає багатофакторний підхід, роботу з контекстом цілей і прагнень пацієнта, і дозволяє адаптувати зміни в способі життя і лікуванні до звичок і культурних установок пацієнта. Медичні працівники повинні брати до

уваги вік, етнічні та статеві відмінності при ЦД і ССЗ, включаючи стиль життя, прояви захворювання, відповідь на лікування та наслідки.

Розуміння перспектив і пріоритетів пацієнта дозволяє медикам і пацієнтам спільно розробити реалістичні і прийнятні цілі і програми зі зміни звичок і контролю над собою. Огляд Cochrane, що включив 11 рандомізованих досліджень (n=1532), зробив висновок, що групове ( $\geq 6$  учасників) навчання пацієнтів призводило до клінічно значимого поліпшення контролю глікемії, розуміння ЦД, а також зменшення концентрації ТГ, зниження АТ, кількості використовуваних препаратів і самодопомоги протягом 12-14 місяців. Переваги протягом 2-4 років, включаючи зниження ретинопатії, були отримані при щорічному проведенні навчальних занять [127]. Когнітивна психотерапія, включаючи вирішення проблем, постановку цілей, самоконтроль, позитивний настрій і зворотний зв'язок в індивідуальних і групових сесіях виявилися ефективними для зміни способу життя, особливо при використанні різноманітних стратегій [461]. Однак систематичний огляд досліджень з підвищення фізичної активності виявив, що позитивний ефект цих стратегій носить короткочасний (6 місяців) характер [416], що може просто вимагати повторювати навчання раз на півроку. Подібні ж орієнтовані на пацієнта когнітивні навчальні стратегії, спільно зі спрощенням режимів дозування і підвищенням переконаності, можуть бути ефективні в підвищенні прихильності пацієнтів до лікування [127; 461]. Для вибору найбільш ефективних стратегій потрібні додаткові дослідження.

Для пацієнтів з неприйняттям і опором до зміни способу життя можливе проведення мотиваційного інтерв'ю і консультування. Мотиваційне інтерв'ю показало ефективність допомоги пацієнтам знизити ІМТ і систолічний АТ, підвищити фізичну активність, споживання фруктів і овочів [303]. Техніки такого роду бесід впроваджені в профілактичні програми [67, 451].

Найкраще стратегії з різнобічними підходами реалізуються в міждисциплінарних командах. Міжнародна федерація діабету, Круглий стіл діабету і Всесвітня організація з ефективного лікування діабету висловлюють підтримку мультидисциплінарним командам у веденні хворих на ЦД [439]. Такі команди - найважливіший компонент успішних програм боротьби з ССЗ [32]. Проведені медсестрами мультидисциплінарні програми, включаючи ведення конкретних випадків, виявилися ефективними в поліпшенні множинних факторів ризику ССЗ і прихильності коморбідних хворих до первинної та вторинної допомоги [242, 373].

Орієнтована на пацієнта допомога підкреслює особистість, її досвід, пріоритети і цілі в управлінні різними станами, посилює взаємодію між медиками та пацієнтами. Якщо такий підхід використовується міждисциплінарною командою з навичками когнітивних стратегій зміни способу життя, успіх в підтримці пацієнтів і досягненні змін способу життя, ефективному покращенні ними свого стану буде досягнуто. Важливо розуміти, що поодинокі або обмежені втручання або сесії щодо поліпшення способу життя недостатні для підтримки довічних змін і що необхідно проведення регулярних підтримуючих заходів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / Roffi M., Patrono C., Jean- Collet P., Mueller C., Valgimigli M. et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37, №3. P. 267–315. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320110/>. (Last assessed 28.03.2020)
2. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G. et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. P. 2129–2200. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27206819/>. (Last assessed 20.03.2020)
3. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D. et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37, № 38. P. 2893–2962. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27663299/>. (Last assessed 28.03.2020)
4. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., John M. et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. P. 2999–3058. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567407/>. (Last assessed 20.03.2020)
5. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C. et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. P. 2315–2381. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664503/>. (Last assessed 15.03.2020)
6. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA. Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. / Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. *Circulation*. 2017. Vol. 136. P. 137–161. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455343/>. (Last assessed 20.03.2020)
7. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39, №2. P. 119–177. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886621/>. (Last assessed 15.03.2020)

8. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A., Azizi M. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39, № 33. P. 3021–3104. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165516/>. (Last assessed 15.02.2020)
9. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) / Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E. *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, № 3. P. 407–477. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504439/>. (Last assessed 10.03.2020)
10. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A. *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, № 2. P. 255–323. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31497854/>. (Last assessed 20.03.2020)
11. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M. *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, №1. P. 111–188. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504418/>. (Last assessed 20.03.2020)
12. A Double Blind Placebo Controlled Study to Evaluate the Effects of Bexagliflozin on Hemoglobin A1c in Patients With Type 2 Diabetes and Increased Risk of Cardiovascular Adverse Events. Bexagliflozin Efficacy and Safety Trial (BEST). ICH GCP | Clinical Trials Registry. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02558296>. (Last assessed 20.02.2020)
13. AACE/ADA. Landmark Trials of Intensive Diabetes Control and Cardiovascular Complications. *Diabetes Care* 2018. Vol. 41, № 1. P. 86-104. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2606812/>. (Last assessed 28.03.2020)
14. Abdelhafiz A., Loo B.E., Hensey N., Bailey C., Sinclair A. The U-shaped Relationship of Traditional Cardiovascular Risk Factors and Adverse Outcomes in Later Life. / A.H. Abdelhafiz // *Aging Dis*. 2012. Vol. 3, №6. P. 454–464.
15. Aburto-Mejía E., Santiago-Germán D., Martínez-Marino M. Hypofibrinolytic State in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Aggravated by the Metabolic Syndrome before Clinical Manifestations of Atherothrombotic Disease. *BioMed Research International*. 2017
16. Agostini S., Lionetti V. New insights into the non-hemostatic role of von Willebrand factor in endothelial protection. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2017. Vol. 95, № 10. P. 1183-1189.

17. Aguilar D. Heart Failure, Diabetes Mellitus, and Chronic Kidney Disease. *Circulation: Heart Failure*. 2016. Vol. 9, № 7.
18. Al Hroob A.M., Abukhalil M.H., Hussein O.E., Mahmoud A.M. Pathophysiological mechanisms of diabetic cardiomyopathy and the therapeutic potential of epigallocatechin-3-gallate. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019. Vol. 109. P. 2155-2172
19. Ali A., Boutjdir M., Aromolaran A. Cardiolipectotoxicity, Inflammation, and Arrhythmias: Role for Interleukin-6 Molecular Mechanisms. *Front. Physiol.* 2019. Vol. 9, №1866.
20. Alonso N., Lupón J., Barallat J., de Antonio M., Domingo M., Zamora E. Impact of diabetes on the predictive value of heart failure biomarkers. *Cardiovascular Diabetology*. 2016. Vol. 15, № 151.
21. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study / Genuth S., Eastman R., Kahn R., Klein R., John J., Lebovitz H., Nathan D., Vinicor F. *Diabetes Care* 2002. Vol. 25, № 1. P. 28-32.
22. Anderson T., Boden W.E., Desvigne-Nickens P. Safety Profile of Extended-Release Niacin in the AIM-HIGH Trial. *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371. P. 288-290
23. Armani A., Toth P.P. The CARDS trial: diabetic patients dealt a winning hand. *Curr Atheroscler Rep*. 2006. Vol. 8, №5. P. 429-432
24. Arner P., Rydén M. Fatty Acids, Obesity and Insulin Resistance. *Obes Facts*. 2015. Vol. 8, № 2. P. 147-155.
25. Arroyo-Carmona R.E., López-Serrano A.L., Albarado-Ibañez A. Heart Rate Variability as Early Biomarker for the Evaluation of Diabetes Mellitus Progress. *Journal of Diabetes Research*. 2016.
26. Asferg C.L. Obese Hypertensive Men Have Lower Circulating Proatrial Natriuretic Peptide Concentrations Despite Greater Left Atrial Size. 2018. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29471357/> (Last assessed 25.02.2020).
27. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. The Emerging Risk Factors Collaboration. *JAMA*. 2015. Vol. 314, №1. P. 52–60.
28. Aune D., Schlesinger S., Norat T. Diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac death: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2018. Vol. 28, №6. P. 543–556.
29. Azmi S. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy. 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6381801/>. (Last assessed 25.05.2020).

30. Bader H., Garrigue S., Lafitte S. et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony: A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, № 43. P. 248-256.
31. Baigent C., Landray M.J. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011. Vol. 377, № 9784. P. 2181–2192.
32. Bain S., Cummings M., McKay G. Multidisciplinary Approach to Management and Care of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *EMJ Diabet.* 2019. Vol. 7, № 1. P. 73-81.
33. Bajaj N.S., Patel N., Prabhu S.D., Arora G., Wang T.J. Effect of NT-proBNP–Guided Therapy on All-Cause Mortality in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2018. Vol. 27, № 71(8). P. 951-952.
34. Baldassarre S., Fragapani S., Panero A. NTproBNP in insulin-resistance mediated conditions: overweight/obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based Casale Monferrato Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017. Vol. 16, №119.
35. Banks E., Joshy G., Corda R., Stavreski B., Soga K. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. *BCM Medicine.* 2019. Vol. 17, № 128.
36. Baranyi U., Winter B., Gugerell A., Hegedus B. Primary Human Fibroblasts in Culture Switch to a Myofibroblast-Like Phenotype Independently of TGF Beta. *Cells.* 2019. Vol. 8, № 7. P. 721.
37. Barrett E.J. Diabetic Microvascular Disease: An Endocrine Society Scientific Statement. 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5718697/> (Last assessed: 18.02.2020)
38. Barrett-Connor E. The Rancho Bernardo Study: 40 years studying why women have less heart disease than men and how diabetes modifies women’s usual cardiac protection. 2013. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3810980/pdf/nihms-479109.pdf> (Last assessed: 18.02.2020)
39. Barroso M., Handy D., Castro R. The Link Between Hyperhomocysteinemia and Hypomethylation: Implications for Cardiovascular Disease. *J. inborn errors metab.* 2017. Vol. 5.

40. Bartels E., Guo S., Kousholt B. High doses of ANP and BNP exacerbate lipolysis in humans and the lipolytic effect of BNP is associated with cardiac triglyceride content in pigs. *Peptides*. 2019, № 112. P. 43-47.
41. Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *The New England Journal of Medicine*. 2007. Vol. 357. P. 2109-2122
42. Bartness T., Shrestha Y., Vaughan C., Schwartz G. Sensory and sympathetic nervous system control of white adipose tissue lipolysis. *Mol Cell Endocrinol*. 2010. Vol. 318, № 1-2. P. 34–43.
43. Bauters C., Lamblin N., McFadden E.P. et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol*. 2003. Vol. 2. P. 1-16.
44. Beck R.W., Riddlesworth T., Ruedy K., Ahmann A., Bergenstal R. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017. Vol. 24, № 317 (4). P. 371-378.
45. Bell D.S., Goncalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes Obes Metab*. 2018.
46. Benichou T., Pereira B. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Annales d'Endocrinologie*. 2018. Vol. 79, № 4. P. 465-466
47. Berg J., Tymoczko J., Stryer L. Food intake and starvation induce metabolic changes. In: *Biochemistry*. 2002.
48. Berghofer A., Pischon T., Reinhold T. et al. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review [Text]. *BMC Public Health*. 2008. Vol. 8. P. 200.
49. Bernardi S., Michelli A., Zuolo G. Update on RAAS Modulation for the Treatment of Diabetic Cardiovascular Disease. *J Diabetes Res*. 2016.
50. Bertoluci M., Rocha V. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017, №25.
51. Berwanger O., Lopes R.D., Moia D.F., Fonseca F.A., Jiang L. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With STEMI Treated With Fibrinolysis. TREAT Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. Vol. 73, № 22.
52. Beverly J.K., Budoff M.J. Atherosclerosis: Pathophysiology of insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, and inflammation. *Journal of Diabetes*. 2019.

53. Bhatt D., Fox K.A., Hacke Ch.B., Berger P.B. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *The New England Journal of Medicine*. 2006. Vol. 354. P. 1706-1717
54. Bhuyan A., Baro A., Sarma D., Choudhury B. A study of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: A Northeast India experience. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2019. Vol. 13, №2. P. 246-250.
55. Bielecka-Dabrova A. Association of statin use and clinical outcomes in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Lipids in health and disease*. 2019.
56. Birkenfeld A., Boschmann M., Engeli S. Atrial natriuretic peptide and adiponectin interactions in man. *PLoS One*. 2012. Vol. 7, № 8.
57. Birkenfeld A., Budziarek P., Boschmann M. Atrial Natriuretic Peptide Induces Postprandial Lipid Oxidation in Humans. *Diabetes*. 2008. Vol. 57, № 12. P. 3199–3204.
58. Bissinger A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That? *J Diabetes Res*. 2017.
59. Blaszkiewicz M., Willows J., Johnson C. The Importance of Peripheral Nerves in Adipose Tissue for the Regulation of Energy Balance. *Biology*. 2019. Vol. 8, № 1. P. 10-14
60. Blomstrand P., Sjöblom P., Nilsson M., Wijkman M., Engvall M. Overweight and obesity impair left ventricular systolic function as measured by left ventricular ejection fraction and global longitudinal strain. *Cardiovasc Diabetol*. 2018. Vol. 17, № 113.
61. Bloomgarden Z.T. Cardiovascular Disease and Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33, № 11. P. 134–139.
62. Bluher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2009. Vol. 117. P. 241-250
63. Boengler K., Bornbaum J., Schlüter K.D., Schulz R. P66shc and its role in ischemic cardiovascular diseases. *Basic Research in Cardiology*. 2019. Vol. 114, № 29
64. Bohne L.J., D. Johnson, R.A. Rose, S.B. Wilton, A.M. Gillis. The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights. *Front. Physiol*. 2019.
65. Bonapace S., Perseghin G., Molon G., Canali G., Bertolini L. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Left Ventricular Diastolic

- Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2012. Vol.35, №2. P. 389-395.
66. Bonora E. Insulin resistance as an independent risk factor for cardiovascular disease: clinical assessment and therapy approaches. *Av. Diabetol*. 2005. Vol. 21. P. 255–261.
67. Boonman-de Winter L.J., Rutten F.H., Cramer M.J., Landman M.J., Zuihthoff N.P. Efficiently screening heart failure in patients with type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2015. Vol. 17, №2. P. 187-195.
68. Bordicchia M., Liu D., Amri E.Z., Ailhaud G. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest*. 2012. Vol. 122, № 3. P. 1022-1036.
69. Borghetti G., von Lewinski D., Eaton D., Sourij H., Houser S. Diabetic Cardiomyopathy: Current and Future Therapies. *Beyond Glycemic Control. Front Physiol*. 2018, №9. P. 1514.
70. Bornfeldt K.E., Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab*. 2011. Vol. 14, №5. P.575–585.
71. Bouida W., Beltaief K., Msolli M.A. One-Year Outcome of Intensive Insulin Therapy Combined to Glucose-Insulin-Potassium in Acute Coronary Syndrome: A Randomized Controlled Study. *Journal of the American Heart Association*. 2017. Vol. 6, №11.
72. Broderick T., Jankowski M., Gutkowska J. The effects of exercise training and caloric restriction on the cardiac oxytocin natriuretic peptide system in the diabetic mouse. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017. № 10. – P. 27–36.
73. Brunner-La Rocca H., Kaye D., Woods R., Hastings J., Esler M. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2001. Vol. 37, № 5. P. 1221-1227.
74. Brunner-La Rocca H.P., van Wijk S.S. Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2019. Vol. 5, №1. P. 44–49.
75. Bugger H., Abel E. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*. 2014. Vol. 57, №4. P. 660-671.
76. Campbell P., Krim S., Ventura H. The Bi-Directional Impact Of Two Chronic Illnesses: Heart Failure And Diabetes — A Review Of The Epidemiology And Outcomes. *Cardiac Failure Review*. 2015. Vol. 1, № 1. P. 8–10.
77. Candido R., Forbes J.M., Thomas M.C. et al. A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. *Circ Res* 2003. Vol. 92. P. 785-792

78. Cardona S., Gomez P.C., Vellanki P., Anzola I., Ramos C. Clinical characteristics and outcomes of symptomatic and asymptomatic hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2016. Vol. 6, № 1.
79. Carley A., Taegtmeier H., Lewandowski E. Mechanisms Linking Energy Substrate Metabolism to the Function of the Heart. *Circ Res*. 2014. Vol. 114, №4. P. 717–729.
80. Carrizzo A., Izzo C. The Main Determinants of Diabetes Mellitus Vascular Complications: Endothelial Dysfunction and Platelet Hyperaggregation. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, № 10. P. 2986.
81. Casella S., Bielli A., Mauriello A., Orlandi A. Molecular Pathways Regulating Macrovascular Pathology and Vascular Smooth Muscle Cells Phenotype in Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2015. Vol. 16, №10. P. 24353–24368.
82. Casiglia E., Tikhonoff V. Long-Standing Problem of  $\beta$ -Blocker–Elicited Hypoglycemia in Diabetes Mellitus. *Hypertension*. 2017. Vol. 70, №1. P. 42–43
83. Cassidy S., Hallsworth K., Thoma C., MacGowan G. Cardiac structure and function are altered in type 2 diabetes and Non-alcoholic fatty liver disease and associate with glycemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2015. Vol. 14, №23.
84. Castro J.P., Grune T., Speckmann B. The two faces of reactive oxygen species (ROS) in adipocyte function and dysfunction. *Biol. Chem*. 2016. Vol. 397, № 8. P. 709–724
85. Catalano P.M. Obesity, insulin resistance and pregnancy outcome. *Reproduction (Cambridge, England)*. 2010. Vol. 140, №3. P. 365–371.
86. Cavero-Redondo I., Peleteiro B., Álvarez-Bueno C. Glycated haemoglobin A1c as a risk factor of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Journals*. 2017.
87. Cerf M. Cardiac Glucolipotoxicity and Cardiovascular Outcomes. *Medicina*. 2018. Vol. 54, №70.
88. Ceriello A., Esposito K., Piconi L., Ihnat M., Thorpe J. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008, № 57. P. 1349–1354.
89. Chanda D., Luiken J.J., Glatz J.F. Signaling pathways involved in cardiac energy metabolism. *FEBS Lett*. 2016. Vol. 590, №15. P. 2364–2374.
90. Cheng D., Gao H., Li W. Long-term risk of rosiglitazone on cardiovascular events — a systematic review and meta-analysis. *Endokrynologia Polska*. 2018. Vol. 69, №4. P. 381–394

91. Cheung N., Wong V.W., McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29, №4. P. 765-770.
92. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R., Hanefeld M., Karasik A. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003. Vol. 290, №4. P. 486-494.
93. Cho H., Mu J., Kim J.K., Thorvaldsen J.L. Chu Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB beta). *Science*. 2001. Vol. 92, № 5522. P. 1728–1731.
94. Cho Y. Association between insulin resistance, hyperglycemia, and coronary artery disease according to the presence of diabetes. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, № 6129.
95. Chong C., Clarke K., Levelt E. Metabolic remodelling in diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2017. Vol. 113, №4. P. 422–430.
96. Chorepsima S., Tentolouris A., Eleftheriadou I., Moysakis I. Pulse wave velocity and cardiac autonomic function in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocrine Disorders*. 2017. Vol. 17, № 1.
97. Ciccone M.M., Cortese F., Gesualdo M., Donvito I., Carbonara S. A glycemic threshold of 90 mg/dl promotes early signs of atherosclerosis in apparently healthy overweight/obese subjects. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2016. Vol. 16, № 4. P. 288–295.
98. Clarke R., Halsey J., Lewington S. Effects of Lowering Homocysteine Levels With B Vitamins on Cardiovascular Disease, Cancer, and Cause-Specific Mortality. Meta-analysis of 8 Randomized Trials Involving 37 485 Individuals. *Arch Intern Med*. 2010. Vol. 170, № 18. P. 1622-1631.
99. Cleasby M. ANP-ing Up Diabetes: Impaired Natriuretic Peptide Action in Muscle Forms a Mechanistic Link Between Obesity and Diabetes. *Diabetes*. 2015. Vol. 64, № 12. P. 3978-3980.
100. Codario R. Type 2 diabetes, Pre-Diabetes and the Metabolic Syndrome. Second Edition. Humana Press, 2011.
101. Colberg S.R., Sigal R.J., Yardley J.E., Riddell M.C. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39, №11. P. 2065-2079.
102. Coleman C., Turpie A., Bunz T., Eriksson D., Sood N. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients with a non-

- sex-related CHA2DS2-VASc score of 1. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019. Vol. 5, № 1. P. 64-69.
103. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., Hitman G.A., Neil H.A. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004. Vol. 364, № 9435. P. 685-696
104. Collier P., Phelan D., Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017. Vol. 69, № 8.
105. Connelly K., Gilbert R., Liu P. Treatment of Diabetes in People With Heart Failure. 2018 Clinical Practice Guidelines / Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Canadian Journal of Diabetes.* 2018. Vol. 42. P. 196-200.
106. Connolly S., Pogue J., Hart R., Pfeffer M., Hohnloser S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006. Vol. 10, № 367 (9526). P. 1903-1912.
107. Coué M., Moro C. Natriuretic peptide control of energy balance and glucose homeostasis. *Biochimie.* 2015, №124. P. 84-91.
108. Csige I., Ujvárosy D., Szabó Z. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *Journal of Diabetes Research.* 2018.
109. Dauriz M., Mantovani A., Bonapace S., Verlato G., Zoppini G. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40, №11. P. 1597-1605.
110. Davidson J.A., Parkin C.G. Is hyperglycemia a causal factor in cardiovascular disease? Does proving this relationship really matter? Yes. *Diabetes Care.* 2009. Vol.32, №2. P. 331–333.
111. De Almeida J., Alves C., de Abreu L. Involvement of the atrial natriuretic peptide in cardiovascular pathophysiology and its relationship with exercise. *Int Arch Med.* 2012. Vol. 5, № 4.
112. De Boer I., Bangalore S., Benetos A. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40, № 9. P. 1273-1284. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28830958/>. (Last assessed 25.03.2020)
113. De Castro M.L. Third in a series on diabetes and the heart. Diabetic heart disease in women: prevalence as compared to men? Implications for treatment? *E-Journal of Cardiology Practice.* 2016. Vol. 14, №16. URL:

<https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/third-in-a-series-on-diabetes-and-the-heart-diabetic-heart-disease-in-women-pr>.  
(Last assessed 20.01.2020)

114. De Rosa S., Arcidiacono B., Chiefari E. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Front. Endocrinol.* 2018.

115. De Souza Bastos A., Graves D.T., de Melo Loureiro A.P., Rossa C. Júnior Diabetes and increased lipid peroxidation are associated with systemic inflammation even in well-controlled patients. *J Diabetes Complications.* 2016. Vol. 30, № 8. P. 1593–1599.

116. Deedwania P. Dangers of Hypoglycemia in Cardiac Patients With Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018. Vol. 72, № 15

117. Devereux R.B., Roman M.J., Paranicas M. et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. *Circulation.* 2000. Vol. 1, № 1. P. 2271 – 2276.

118. Dhananjayan R., Koundinya K.S., Malati T., Kutala V.K. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Clin Biochem.* 2016. Vol. 31, № 4. P. 372–379.

119. Di Marco E., Jha J., Sharma A., Wilkinson-Berka J., Jandeleit-Dahm K. Are reactive oxygen species still the basis for diabetic complications? *Clin Sci (Lond).* 2015. Vol. 129, № 2. P. 199-216.

120. Dimitriadis G., Mitrou P., Lambadiari V., Maratou E., Raptis S. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011. Vol. 93. P. 52–59.

121. Dinesh S., Langenberg C., Rapsomaniki E., Denaxas S., Pujades-Rodriguez M. Type 2 diabetes and incidence of a wide range of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet.* 2015. Vol. 385, № 1. P. 86.

122. Dokainish H. Left ventricular diastolic function and dysfunction: Central role of echocardiography. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2015. Vol. 3.

123. Donnel M.O., Xavier D., Liu L., Zhang H. Risk factors for ischemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE Study): a case-control study Reference. *Lancet.* 2010. Vol. 376. P. 112-123.

124. Dos Santos J.M., Tewari S., Mendes R.H. The Role of Oxidative Stress in the Development of Diabetes Mellitus and Its Complications. *Journal of Diabetes Research.* 2019

125. Drawz P.E., Babineau D.C., Brecklin C., He J., Kallem R.R., Soliman E.Z. Heart Rate Variability Is a Predictor of Mortality in Chronic Kidney Disease: A Report from the CRIC Study. *American Journal of nephrology.* 2013. Vol. 38. P. 517-528

126. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 129-139.
127. Duke S.A, Colagiuri S., Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009. Vol. 1.
128. Dungan K., Merrill J., Long C., Binkley P. Effect of beta blocker use and type on hypoglycemia risk among hospitalized insulin requiring patients. *Cardiovascular Diabetology.* 2019. Vol. 18, №163.
129. Dunlay S., Givertz M., Aguilar D., Allen L. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation.* 2019. Vol. 140, №7. P. 294–324.
130. Durrer Schutz D., Busetto L., Dicker D., Farpour-Lambert N., Pryke R. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts.* 2019. Vol. 12. P. 40–66
131. Eddy D., Schlessinger L., Kahn R., Peskin B., Schiebinger R. Relationship of insulin resistance and related metabolic variables to coronary artery disease: a mathematical analysis. *Diabetes Care.* 2009. Vol.32, №2. P. 361–366.
132. Eikelboom J., O'Donnell M., Yusuf S., Diaz R., Flaker G. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J.* 2010. Vol. 159, №3. P. 348-353.
133. El-Osta A., Brasacchio D., Yao D., Poci A., Jones P. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med.* 2008, № 205. P. 2409–2417.
134. Engbers E.M., Timmer J.R., Mouden M., Knollema S., Jager P.L. Prognostic Value of Myocardial Perfusion Imaging with a Cadmium-Zinc-Telluride SPECT Camera in Patients Suspected of Having Coronary Artery Disease. *J Nucl Med.* 2017. Vol. 58, № 9. P. 1459-1463. doi: 10.2967/jnumed.116.188516.
135. Erdmann E., Dormandy J., Charbonnel B. PROactive 07: pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes: results of the PROactive study. *The Lancet.* 2005. Vol. 366, № 9493. P. 1279-1289.
136. ESC-2017: обновленные клинические рекомендации. «Современная Кардиология». 2017, №3 (05)

137. Esse R., Barroso M., de Almeida I.T., Castro R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, №4. P. 867
138. Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018. Vol. 378, №34.
139. Everett B., Cook N., Chasman D. A Prospective Evaluation of B-type Natriuretic Peptide Concentrations and the Risk of Type 2 Diabetes in Women. *Clin Chem.* 2013. Vol. 59, № 3. P. 557–565.
140. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. P.160–167.
141. Fagerberg B. et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) *Lancet.* 1999. Vol.12, № 353 (9169). P. 2001-2007.
142. Feldman E.L. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5400015/>. Дата доступа 31.05.2020.
143. Fisher V., Tahrani A. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017, № 10. P. 419–434
144. Flueckiger P., Longstreth W., Herrington D., Yeboah J. Revised Framingham Stroke Risk Score, Nontraditional Risk Markers, and Incident Stroke in a Multiethnic Cohort. *Stroke.* 2014. Vol. 49, №2
145. Fonseca V.A. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin.* 2010. Vol. 26, №3. P. 615-629.
146. Fox K. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003. Vol. 6, №362 (9386). P. 782-788.
147. Franco L.P., Morais C.C., Cominetti C. Normal-weight obesity syndrome: diagnosis, prevalence, and clinical implications. *Nutr Rev.* 2016. Vol. 74, № 9. P. 558-570.
148. Fudim M., Ambrosy A., Sun J. High-Sensitivity Troponin I in Hospitalized and Ambulatory Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From the Heart Failure Clinical Research Network. *Journal of the American Heart Association.* 2018. Vol. 116. P. 1217–1220

149. Galli E., Leclercq C., Dona E. Mechanical dyssynchrony in heart failure: Still a valid concept for optimizing treatment? *Arch Cardiovasc Dis.* 2017. Vol. 110, №1. P. 60-68.
150. Ganguly P., Alam S. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2015. Vol. 14, № 6.
151. Gargiulo P., Perrone-Filardi P. Heart failure, whole-body insulin resistance and myocardial insulin resistance: An intriguing puzzle. *Journal of Nuclear Cardiology.* 2018. Vol. 25, № 1. P. 177–180.
152. Gent M. et al. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996. Vol. 348, №9038. P. 1329-1339.
153. Genuth S., Ismail-Beigi F. Clinical Implications of the ACCORD Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012. Vol. 97, № 1. P. 41–48
154. Gerrity R., Natarajan R., Nadler J., Kimsey T. Diabetes-induced accelerated atherosclerosis in swine. *Diabetes.* 2001, № 50. P. 1654–1665.
155. Gerstein H.C., Bosch J., Dagenais G.R., Díaz R., Jung H. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012. Vol. 367. P. 319-328
156. Ghosh N., Katare R. Molecular mechanism of diabetic cardiomyopathy and modulation of microRNA function by synthetic oligonucleotides. *Cardiovascular Diabetology.* 2018. Vol. 17, № 43.
157. Gimbrone M.A., García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016. Vol. 19, № 118(4). P. 620–636.
158. Gini R., Schuemie M.J., Mazzaglia G., Lapi F., Francesconi P. Automatic identification of type 2 diabetes, hypertension, ischaemic heart disease, heart failure and their levels of severity from Italian General Practitioners' electronic medical records: a validation study. *BMJ Open.* 2016. Vol. 6, №12.
159. Giugliano D., Maiorino M., Bellastella G. Glycemic Control, Preexisting Cardiovascular Disease, and Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review With Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials and Intensive Glucose Control Trials. *Journal of the American Heart Association.* 2019. Vol. 8.
160. Glucose Tolerance and Mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association Diagnostic Criteria. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis Of Diagnostic Criteria in Europe.* *Lancet.* 1999 Aug 21. Vol. 354 (9179). P. 617-621.

161. Goodwin P.J., Ennis M., Bahl M., Fantus I.G., Pritchard K.I., Trudeau M.E., Koo J., Hood N. High insulin levels in newly diagnosed breast cancer patients reflect underlying insulin resistance and are associated with components of the insulin resistance syndrome. *Breast Cancer Res Treat.* 2009. Vol. 114, № 3. P. 517–525.
162. Goossens G.H. The renin–angiotensin system in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Obesity Facts.* 2012. Vol. 5, № 4. P. 611–624.
163. Gorenek B., Boriani G., Dan G. European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *EP Europace.* 2012. Vol. 20, № 6. P. 895–896
164. Gorski D.J., Petz A., Reichert C., Twarock S., Grandoch M., Fischer J.W. Cardiac fibroblast activation and hyaluronan synthesis in response to hyperglycemia and diet-induced insulin resistance. *Scientific Reports.* 2019. Vol. 9, № 1827.
165. Gragnano F., Sperlongano S., Golia E., Natale F., Bianchi R. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. *Mediators of inflammation.* 2017
166. Griffin S.J., Borch-Johnson K., Davies M.J. et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *The Lancet.* 2011. Vol. 378, №9786. P. 156-167.
167. Guariguata L., Whiting D., Hambleton I., Beagley J., Linnenkamp U., Shaw J. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014. № 103. P. 137–149.
168. Gudbjörnsdóttir S., Cederholm J., Nilsson P., Eliasson B. The National Diabetes Register in Sweden. An implementation of the St. Vincent Declaration for Quality Improvement in Diabetes Care. *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26, №4. P. 1270-1276.
169. Haffner S., Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998, № 339. P. 229–234.
170. Han C.Y. Roles of Reactive Oxygen Species on Insulin Resistance in Adipose Tissue. *Diabetes Metab J.* 2016. Vol. 40, № 4. P. 272–279.
171. Han J.W. Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Improve Diabetic Neuropathy by Direct Modulation of Both Angiogenesis and Myelination in Peripheral Nerves. 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4889908/>. (Last assessed 20.12.2019)

172. Hanefeld M., Monnier L., Schnell O., Owens D. Early Treatment with Basal Insulin Glargine in People with Type 2 Diabetes: Lessons from ORIGIN and Other Cardiovascular Trials. *Diabetes Ther.* 2016. Vol. 7, №2. P. 187–201.
173. Hanis C.L., Redline S., Cade B.E. Beyond type 2 diabetes, obesity and hypertension: an axis including sleep apnea, left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, and aortic stiffness among Mexican Americans in Starr County, Texas. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016. Vol. 8, №15. P. 86.
174. Harada M., Fujihara K., Osawa T., Yamamoto M., Kaneko M. Effects of Treatment-Achieved HbA1c on Incidence of Micro-/Macrovascular Complications in Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 2018. Vol. 67, №1.
175. Harada-Shiba M, Arai H., Ishigaki Y., Ishibashi S., Okamura T. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia 2017. *International Journal of Cardiology.* 2018. Vol. 25, № 8. P. 751-770.
176. He B., Kwesiga M., Gebreyesus E. Nitric Oxide and Oxidative Stress-Mediated Cardiovascular Functionality: From Molecular Mechanism to Cardiovascular Disease. *Vascular Biology.* 2018
177. Heinisch B., Vila G., Resl M. B-type natriuretic peptide (BNP) affects the initial response to intravenous glucose: a randomised placebo-controlled cross-over study in healthy men. *Diabetologia.* 2012. Vol. 55. P. 1400–1405
178. Heller S.R. A Summary of the ADVANCE Trial. *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32, №2. P. 357-361.
179. Hemmingsen B., Gimenez-Perez G., Mauricio D., Roqué M. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 12, № 12.
180. Henriksen M.M., Andersen H.U., Thorsteinsson B., Pedersen-Bjergaard U. Hypoglycemic Exposure and Risk of Asymptomatic Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Assessed by Continuous Glucose Monitoring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018. Vol. 1, № 103(6). P. 2329-2335.
181. Hermann-Arnhof K., Hanusch-Enserer U., Kaestenbauer T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of possible cardiovascular disease in severely obese individuals: comparison with patients in different stages of heart failure. *Clin Chem.* 2005. Vol. 51, № 1. P. 138-143.
182. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2018. Vol. 25, № 9. P. 771–782.

183. Holman R.R., Haffner S.M., McMurray J.J., Bethel M.A. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2010. Vol. 362, №16. P. 1463-1476.
184. Horr S., Nissen S. Managing hypertension in type 2 diabetes mellitus. *Best Pract Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 30, № 3. P. 445—454  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5400015/> (Last assessed 17.10.2019)
185. Hu X., Bai T., Xu Z., Liu Q., Zheng Y., Cai L. Pathophysiological Fundamentals of Diabetic Cardiomyopathy. *Compr Physiol.* 2017. Vol. 7, №2. P. 693-711.
186. Hurrle S., Hsu W.H. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomedical Journal.* 2017. Vol. 40, № 5. P. 257-262
187. Hutchinson K., Lord C. Cardiac Fibroblast-Dependent Extracellular Matrix Accumulation Is Associated with Diastolic Stiffness in Type 2 Diabetes. *PLoS ONE.* 2013. Vol. 8, № 8.
188. Ikeda H., Uzui H., Morishita T. Effect of postprandial hyperglycaemia on coronary flow reserve in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Vascular Disease Research.* 2015. Vol. 12, № 6. P. 405—410
189. Imam T.H. Changes in metformin use in chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2017. Vol. 10, №3. P. 301—304.
190. Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol.* 2018. Vol. 100. P. 1-19.
191. Inzucchi S.E., Lipska K.J. Metformin in Patients With Type 2 Diabetes and Kidney Disease. A Systematic Review. *JAMA.* 2014. Vol. 312, №24. P. 2668—2675.
192. Ishimitsu T., Minami J., Nishikimi T. Responses of natriuretic peptides to acute and chronic salt loading in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertens Res.* 1998. Vol. 21, № 1. P. 15-22.
193. Ito F., Sono Y., Ito T. Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative Stress: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation. *Antioxidants.* 2019. Vol. 8, № 3. P. 72
194. Jacobsen A., Savji N., Blumenthal R.S., Martin S.S. Hypertriglyceridemia Management According to the 2018 AHA/ACC Guideline. 2018. URL: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/01/11/07/39/>

hypertriglyceridemia-management-according-to-the-2018-aha-acc-guideline. (Last assessed 15.11.2019)

195. Jankovic A., Korac A., Buzadzic B., Stancic A., Otasevic V. Targeting the NO/superoxide ratio in adipose tissue: relevance to obesity and diabetes management. *Br J Pharmacol.* 2017. Vol. 174, № 12. P. 1570–1590.

196. Janoudi A., Shamoun F., Kalavakunta J. Cholesterol crystal induced arterial inflammation and destabilization of atherosclerotic plaque. *European Heart Journal.* 2016. Vol. 37, № 25. P. 1959–1967

197. Janus A., Szahidewicz-Krupska E., Mazur G. Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction Constitute a Common Therapeutic Target in Cardiometabolic Disorders. *Mediators of inflammation.* 2016

198. Januzzi J.J., Camargo C.A., Anwaruddin S., Baggish A.L., Chen A.A. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol.* 2005. Vol. 15, № 95 (8). P. 948-954.

199. Januzzi J.J., Chen-Tournoux A.A., Christenson R.H., Doros G., Hollander J.E. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. *J Am Coll Cardiol.* 2018. Vol. 20, № 71 (11). P. 1191-1200.

200. Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic Cardiomyopathy. An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res.* 2018. Vol. 122. P. 624-638.

201. Jialal I., Singh G. Management of diabetic dyslipidemia: An update. *World J Diabetes.* 2019. Vol. 10, №5. P. 280-290.

202. Jin P.Y., Zhang H.S., Guo X.Y. Glucose–insulin–potassium therapy in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014. Vol. 14. P. 169.

203. Johnson J.A., Majumdar S.R., Simpson S.H., Toth E.L. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002. Vol. 25, №12. P. 2244-2248.

204. Jordan J., Birkenfeld A., Melander O. Natriuretic Peptides in Cardiovascular and Metabolic Crosstalk. Implications for Hypertension Management. *Hypertension.* 2018. Vol. 72. P. 270–276

205. Joslin E. Arteriosclerosis and diabetes. *Annals of Clinical Medicine.* 1927, № 5. P. 1061.

206. Jun J. E. Glycated albumin and its variability as an indicator of cardiovascular autonomic neuropathy development in type 2 diabetic patients. 2017.

URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5635541/> (Last assessed 12.12.2019)

207. Jun J.E. Clinical factors associated with the recovery of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6410519/> (Last assessed 10.10.2019)

208. Jung J.Y. The optimal cut-off of blood pressure related to left ventricular diastolic dysfunction and remodeling in Asian diabetic patients. 2018. URL: [https://www.journal-of-cardiology.com/article/S0914-5087\(17\)30195-8/fulltext](https://www.journal-of-cardiology.com/article/S0914-5087(17)30195-8/fulltext) (Last assessed 19.11.2019)

209. Kamińska J., Koper O., Siedlecka-Czykier E., Matowicka-Karna J. The utility of inflammation and platelet biomarkers in patients with acute coronary syndromes. *Saudi J Biol Sci.* 2018. Vol. 25, № 7. – P. 1263–1271.

210. Kangabam N., Oinam P.D., Lourembam J., Hijam D., Singh P. Serum homocysteine in type 2 diabetes with cardiovascular complications. *Journal of Medical Society.* 2013. Vol. 27, № 1. P. 31-35

211. Karimian S., Stein J., Bauer B., Teupe C. Improvement of impaired diastolic left ventricular function after diet-induced weight reduction in severe obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017. Vol. 10. P. 19–25

212. Karon A. Inducible nitric oxide synthase promotes insulin resistance in obesity. *GI & Gastroenterology News.* 2019.

213. Karwi Q., Uddin G. Loss of Metabolic Flexibility in the Failing Heart. *Front Cardiovasc Med.* 2018. Vol. 5, № 68.

214. Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2018. Vol. 25, № 1. P. 27–39.

215. Kaur R., Kaur M., Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovascular Diabetology.* 2018. Vol. 17, № 17.

216. Kay A., C. Simpson, J. Stewart The Role of AGE/RAGE Signaling in Diabetes-Mediated Vascular Calcification. *Journal of Diabetes Research.* 2016. № 6809703

217. Keaney J.F., Larson M.G., Vasan R.S., Wilson P.W., Lipinska I. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 434-439.

218. Kearney M. Improving outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure: New hope. *J Diabetes.* 2018. Vol. 10, № 10. P. 799-800.

219. Keber B., Fiebert J. Diabetes in the elderly: Matching meds to needs. *J Fam Pract.* 2018. Vol. 67, №7. P. 408-410, 412-415.
220. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial *The Lancet.* 2005. Vol. 366, № 9500.
221. Kengne A.P. The ADVANCE cardiovascular risk model and current strategies for cardiovascular disease risk evaluation in people with diabetes. *Cardiovasc J Afr.* 2013. Vol. 24, № (9-10). P. 376-381.
222. Kerkelä R., Ulvila J. Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiovascular Physiology and Metabolic Events. *Journal of the American Heart Association.* 2015. Vol. 4, №10.
223. Khalyfa A., Mutskov V., Carreras A. Sleep fragmentation during late gestation induces metabolic perturbations and epigenetic changes in adiponectin gene expression in male adult offspring mice. *Diabetes.* 2014. Vol. 63, № 3230. P. 41
224. Khan A., Cheng S., Magnusson M. Cardiac natriuretic peptides, obesity, and insulin resistance: evidence from two community-based studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. Vol. 96, № 10. P. 3242-3249.
225. Kim E., Mo E., Moon S., Han J. Mean Platelet Volume Is Closely Associated With Serum Glucose Level but Not With Arterial Stiffness and Carotid Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015. Vol. 100, № 9. P. 3502–3508
226. Kimura H., Nagoshi T., Yoshii A. The thermogenic actions of natriuretic peptide in brown adipocytes: The direct measurement of the intracellular temperature using a fluorescent thermoprobe. *Sci Rep.* 2017, № 7.
227. King P., Peacock I., Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 1999. Vol. 48, № 5. P. 643–648.
228. Kingwell B., Chapman M. Future of High-Density Lipoprotein Infusion Therapies. *Circulation.* 2013, № 128. P. 1112–1121
229. Klajda M., Scott C., Rodeheffer R. Diabetes Mellitus Is an Independent Predictor for the Development of Heart Failure. *Diabetologia.* 2020. Vol. 95, №1. P. 124–133.
230. Klein S., Allison D.B., Heymsfield S.B. et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2008. Vol. 30. P. 1647–1652.

231. Konstantinides S., Schäfer K., Koschnick S., Loskutoff D.J. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *The Journal of Clinical Investigation*. 2001
232. Korchina T. Ja. Ischemic heart disease in diabetes. Pathogenesis, diagnosis and surgical treatment. Tomsk. 2002. P. 87–89 (in Russian).
233. Kubota T., Kubota N., Kadowaki T. Imbalanced Insulin Actions in Obesity and Type 2 Diabetes: Key Mouse Models of Insulin Signaling Pathway. *Cell Metabolism*. 2017. Vol. 25, № 4. P. 797-810.
234. Kumar D., Koka S., Li C. Inflammatory Mediators in Obesity. *Mediators Inflamm*. 2019
235. Kumar S. P66Shc and vascular endothelial function. *Biosci Rep*. 2019. Vol. 39, № 4.
236. Laakso M., Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nat Rev Endocrinol*. 2014. Vol. 10, №5. - P.293–302.
237. Lafontan M., Moro C., Sengenès C., Galitzky J., Crampes F. An Unsuspected Metabolic Role for Atrial Natriuretic Peptides. The Control of Lipolysis, Lipid Mobilization, and Systemic Nonesterified Fatty Acids Levels in Humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005, № 25. P. 2032–2042
238. Lai W.K., Kan M.Y. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Ann Nutr Metab*. 2015. Vol. 67. P. 1-12
239. Lallukka S., Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016. Vol. 30, №3. P. 385–395.
240. Lane M., Vesely D. Reduction of leptin levels by four cardiac hormones: Implications for hypertension in obesity. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013. P. 611-615
241. Law B., Fowlkes V., Goldsmith J.G., Carver W., Goldsmith E. C. Diabetes-Induced Alterations in the Extracellular Matrix and Their Impact on Myocardial Function. *Microsc Microanal*. 2012. Vol. 18, № 1. P. 22–34.
242. Lawler J., Trevatt P., Elliot C., Leary A. Does the Diabetes Specialist Nursing workforce impact the experiences and outcomes of people with diabetes? A hermeneutic review of the evidence. *Human Resources for Health* volume. 2019. Vol. 17, № 65.
243. Le Goff C., Lennartz L., Vranken L. Comparison of cardiac biomarker dynamics in marathon, semi-marathon and untrained runners: what is the impact on results interpretation? *Journal of laboratory and precision medicine*. 2019. Vol. 7

244. Le Lay S., Simard G., Martinez M.C., Andriantsitohaina R. Oxidative Stress and Metabolic Pathologies: From an Adipocentric Point of View. *Oxid Med Cell Longev.* 2014. № 908539.
245. Lee H.L., Kim H.L. Subclinical alterations in left ventricular structure and function according to obesity and metabolic health status. *PLoS ONE.* 2019. Vol. 14, №9.
246. Leroith D. Pathophysiology of the metabolic syndrome: implications for the cardiometabolic risks associated with type 2 diabetes. *Am. J. Med. Sci.* 2012. Vol.3, №1. P. 13—16.
247. Levelt E., Gulsin G., Neubauer S. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review. *European Journal of Endocrinology.* 2018, №178. P. 127–139.
248. Levick S.P., Widiapradja A. The Diabetic Cardiac Fibroblast: Mechanisms Underlying Phenotype and Function. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, № 3. P. 970.
249. Liberman M., Pesaro A., Carmo L. Vascular calcification: pathophysiology and clinical implications. *Einstein.* 2013. Vol. 11, № 3.
250. Lièvre M. The non-insulin-dependent diabetes, hypertension, microalbuminuria or proteinuria, cardiovascular events, and ramipril (DIABHYCAR) study: design, organization, and patient recruitment. DIABHYCAR Study Group. 2000. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10913814> (Last assessed 10.09.2019)
251. Lin K., Wei L., Huang Z., Zeng Q. Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Medicine (Baltimore).* 2017. Vol. 96, №45. P. 82-96.
252. Linssen P., Henry R., Schalkwijk C. Serum advanced glycation endproducts are associated with left ventricular dysfunction in normal glucose metabolism but not in type 2 diabetes: The Hoorn Study. *Diab Vasc Dis Res.* 2016. Vol. 13, № 4. P. 278-285.
253. Liu J., Chen Y. Relationship of biomarkers of extracellular matrix with myocardial function in type 2 diabetes mellitus. *Biomarkers in medicine.* 2017. Vol. 11, № 7.
254. Liu J.E., Palmieri V., Roman M.J., Bella J.N. 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. Vol. 37. P.1943–1949.
255. Liu T., Zhang L., Joo D. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2017. Vol. 2, № 17023.

256. Liu X., Yang Z., Gao Y. Left ventricular subclinical myocardial dysfunction in uncomplicated type 2 diabetes mellitus is associated with impaired myocardial perfusion: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study. *Medical Ultrasonography*. 2018, № 139.

257. Liu Y., Neumann D. Molecular mechanism of lipid-induced cardiac insulin resistance and contractile dysfunction. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2016. Vol. 136.

258. Loader J., Montero D., Lorenzen C. Acute Hyperglycemia Impairs Vascular Function in Healthy and Cardiometabolic Diseased Subjects. Systematic Review and Meta-Analysis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015, № 35. P. 2060–2072

259. Longo M., Zatterale F., Naderi J. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int. J. Mol. Sci*. 2019. Vol. 20, № 2358.

260. Lopaschuk G., Ussher J. Evolving Concepts of Myocardial Energy Metabolism. *Circulation Research*. 2016. Vol. 119, №11. P. 73–76

261. Lorenzo-Almorós A., Tuñón J., Orejas M., Cortés M., Egido J. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular Diabetology*. 2017. Vol. 42, №454.

262. Lu Z., Lense L., Sharma M. Prevalence of QT prolongation and associated LVEF changes in diabetic patients over a four-year retrospective time period. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5473188/>. Дата доступа: 31.05.2020.

263. Lubrano V., Balzan S. Consolidated and emerging inflammatory markers in coronary artery disease. *World J Exp Med*. 2015. Vol. 20, № 5(1). P. 21–32.

264. Lugnier C., Meyer A. The Endocrine Function of the Heart: Physiology and Involvements of Natriuretic Peptides and Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Heart Failure. *J. Clin. Med*. 2019. Vol. 8, №10. P. 17-46.

265. Ma M., Quan Y., Li Y., Xiao J. Bidirectional modulation of insulin action by reactive oxygen species in 3T3-L1 adipocytes. *Molecular Medicine Reports*. 2018. Vol. 10. P. 807-814

266. Ma P., Han L., Liu S. In-hospital free fatty acids levels predict the severity of myocardial ischemia of acute coronary syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016. Vol. 16, № 29.

267. Maack C., Lehrke M., Backs J., Heinzl F.R., Hulot J.S. 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

268. MacDonald M., Petrie M.C., Hawkins N.M. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2008. Vol. 29. P. 1224–1240

269. Madamanchi C., Alhosaini H., Sumida A. Obesity and Natriuretic Peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and Diagnostic Implications for Heart Failure. *Int J Cardiol*. 2014. Vol. 176, № 3. P. 611–617.

270. Maddatu J., Anderson-Baucum E., Evans-Molina C. Smoking and the Risk of Type 2 Diabetes. *Transl Res*. 2017. Vol. 184. P. 101–107.

271. Madeira F.B., Silva A.A., Veloso H.F., Goldani M.Z., Kac G. Normal Weight Obesity Is Associated with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Young Adults from a Middle-Income Country. *Plos One*. 2013

272. Maffei E., Seitun S., Nieman K. Assessment of coronary artery disease and calcified coronary plaque burden by computed tomography in patients with and without diabetes mellitus. *European Radiology*. 2011. Vol. 21. P. 944–953

273. Magnussen C., Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med*. 2018. Vol. 286, №6. P. 530-543

274. Magnusson M., Jujic A., Hedblad B. Low Plasma Level of Atrial Natriuretic Peptide Predicts Development of Diabetes: The Prospective Malmö Diet and Cancer Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. Vol. 97, № 2. P. 638–645.

275. Mahmoud A.N., Gad M.M., Elgendy A.Y. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40, № 7. P. 607–617

276. Maisel A. Natriuretic Peptides in Heart Failure Atrial and B-type Natriuretic Peptides. / A. Maisel, J. Duran, N. Wettersten // *Heart Failure Clin*. 2018, №14. P.13–25.

277. Maisel A.S., Daniels L.B. Breathing Not Properly 10 Years Later: What We Have Learned and What We Still Need to Learn. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. Vol. 60, № 4. P. 277-282

278. Malliani A., Lombardi F., Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br. Heart J*. 1994. Vol. 71, № 1. P. 1–5.

279. Malmberg K., Rydén L., Efendic S., Herlitz J., Nicol P. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic

- patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995. Vol. 26, №1. P. 57-65.
280. Mamudu H., Alamian A., Paul T. Diabetes, subclinical atherosclerosis and multiple cardiovascular risk factors in hard-to-reach asymptomatic patients. *SAGE Journals*. 2018. Vol. 15, №6. P. 448–453.
281. Management of Adult Obesity Clinical Practice Guidelines (2019). European Association for the Study of Obesity. 2019. Web site.
282. Mangiafico S., Costello-Boerrigter L., Andersen I. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34, № 12. P. 886–893.
283. Manzella D., Paolisso G. Cardiac autonomic activity and Type II diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)*. 2005. Vol. 108, № 2. P. 93-99.
284. Marre M., Lievre M., Chatellier G., Mann J.F., Passa, Ménard J. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ*. 2004. Vol. 28, № 328 (7438). P. 495.
285. Martin-Cordero L., Garcia J.J., Hinchado M.D., Ortega E. The interleukin-6 and noradrenaline mediated inflammation-stress feedback mechanism is dysregulated in metabolic syndrome: Effect of exercise. *Cardiovasc. Diab*. 2011.
286. Martínez-Hervás S., Vinué Á., Núñez L., Andrés-Blasco I., Piqueras L. Insulin resistance aggravates atherosclerosis by reducing vascular smooth muscle cell survival and increasing CX3CL1/CX3CR1 axis. *Cardiovascular Research*. 2014. Vol. 103, № 2. P. 324–336
287. Martin-Timon I., Sevillano-Collantes C., Segura-Galindo A., Del Canizo-Gomez F.J. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: have all risk factors the same strength? *World J Diabetes*. 2014. Vol. 5, № 4. P. 444–470.
288. Masoudi F.A., Inzucchi S.E., Wang Y., Havranek E.P., Foody J.M. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation*. 2005. Vol. 8, № 111 (5). P. 583-590.
289. Matsuura K., Hagiwara N. The pleiotropic effects of ARB in vascular endothelial progenitor cells. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011. Vol. 9, № 2. P. 153–157.
290. Matthaei S., Stumvoll M., Kellerer M., Haring H.U. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev*. 2000. Vol. 21, №6. P. 585–618.
291. McDonald T., Gerrity R., Jen C., Chen H., Wark K. Diabetes and arterial extracellular matrix changes in a porcine model of atherosclerosis. *J Histochem Cytochem*. 2007, № 55. P. 1149–1157.

292. McIntyre W.F., John P.D., Torabi M., Tate R.B. Lifetime Pattern of Atrial Fibrillation and the Risks of Stroke and Death in a Population-based Cohort of Men (from The Manitoba Follow-Up Study). *Am J Cardiol.* 2018. Vol. 15, № 122 (10). P. 1688-1693.
293. McRae M. Dietary Fiber Is Beneficial for the Prevention of Cardiovascular Disease: An Umbrella Review of Meta-analyses. *J Chiropr Med.* 2017. Vol. 16, №4. P. 289–299.
294. Meems L., Burnett J. Innovative Therapeutics Designer Natriuretic Peptides. *JACC: Basic to translational science.* 2016. Vol.1, № 7.
295. Meyer M.L., Gotman N.M., Soliman E.Z., Whitsel E.A., Arens R. Association of glucose homeostasis measures with heart rate variability among Hispanic/Latino adults without diabetes: the Hispanic Community Health Study/ Study of Latinos (HCHS/SOL). *Cardiovasc Diabetol.* 2016. Vol. 15, № 45.
296. Meza C., La Favor J., Kim D., Hickner R. Endothelial Dysfunction: Is There a Hyperglycemia-Induced Imbalance of NOX and NOS? *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, № 15. P. 3775.
297. Min J., Weitian Z., Peng C., Yan P., Bo Z. Correlation between insulin-induced estrogen receptor methylation and atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol.* 2016. Vol. 15, №1. P.156.
298. Min S.Y., Desai A., Yang Z. Diverse repertoire of human adipocyte subtypes develops from transcriptionally distinct mesenchymal progenitor cells. *PNAS.* 2019. Vol. 116, № 36. P. 17970-17979
299. Misra A., Bloomgarden Z. Metabolic memory: Evolving concepts. *J Diabetes.* 2018. Vol. 10, № 3. P. 186-187.
300. Miyashita K., Itoh H., Tsujimoto H. Natriuretic Peptides/cGMP/cGMP-Dependent Protein Kinase Cascades Promote Muscle Mitochondrial Biogenesis and Prevent Obesity. *Diabetes.* 2009. Vol. 58, № 12. P. 2880-2892.
301. Mizuno Y., Harada E., Katoh D. Cardiac production of B-type natriuretic peptide is inversely related to the plasma level of free fatty acids in obese individuals - possible involvement of the insulin resistance. *Endocr J.* 2013. Vol. 60, № 1. P. 87-95.
302. Moller D.E., Kaufman K.D. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annu Rev Med.* 2005. Vol. 56. P. 45–62.
303. Momtazi S. A Review on Effectiveness of Motivational Interviewing in the Management of Diabetes Mellitus. *Journal of Psychology and Clinical Psychiatry.* 2016. Vol. 5, №4.

304. Monnier V. M., Mustata G., Biemel K., Reihl O., Lederer M. Ann Cross-linking of the extracellular matrix by the maillard reaction in aging and diabetes: an update on "a puzzle nearing resolution". Acad Sci. 2005, № 1043. P. 533-544.
305. Moore K., Koplev S., Fisher E. Macrophage Trafficking, Inflammatory Resolution, and Genomics in Atherosclerosis: JACC Macrophage in CVD Series (Part 2). J Am Coll Cardiol. 2018. Vol. 72, № 18. P. 2181-2197.
306. Morigny P., Houssier M. Adipocyte lipolysis and insulin resistance Biochimie. 2016. Vol. 125. P. 259-266.
307. Moro C., Klimcakova E., Lolmède K. Atrial natriuretic peptide inhibits the production of adipokines and cytokines linked to inflammation and insulin resistance in human subcutaneous adipose tissue. Diabetologia. 2007. Vol. 50, № 5. P. 1038-1047.
308. Moschonas I., Tselepis A. Increased Benefit With Vorapaxar Use in Patients With a History of Myocardial Infarction and Diabetes Mellitus: What the Data Show Us. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2017. Vol. 22, № 2. P. 133-141.
309. Moțățăianu A., Maier S. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and type 2 diabetes patients. BMC Neurology. 2018, № 126.
310. Muniyappa R., Yavuz S. Metabolic Actions of Angiotensin II and Insulin: A Microvascular Endothelial Balancing Act. / R. Muniyappa // Mol Cell Endocrinol. 2013, № 378. P. 59–69.
311. Murray P., Chune G.W., Raghavan V.A. Legacy effects from DCCT and UKPDS: what they mean and implications for future diabetes trials. Curr Atheroscler Rep. 2010. Vol. 12, №6. P. 432-439.
312. Mursleen T., Riaz S. Implication of homocysteine in diabetes and impact of folate and vitamin B12 in diabetic population. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2017. Vol. 11, № 1. P. 141-146
313. Muthuramu I., Singh N., Amin R., De Geest B. Role of lipids and lipoproteins in myocardial biology and in the development of heart failure. Clinical Lipidology. 2015. Vol. 10, № 4. P. 329-342
314. Nadar S., Shaikh M. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care. Card Fail Rev. 2019. Vol. 5, № 1. P. 50–56
315. Nadruz W. Diastolic Dysfunction and Hypertension. 2017. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025712516373321?via%3Di> hub (Last assessed 23.12.2018)
316. Nagueh S., Smiseth O. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American

Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. (J Am Soc Echocardiogr. 2016. Vol. 29. P. 277-314.

317. Najafipour F., Mobasser M., Yavari A., Nadrian H., Aliasgarzadeh A. Effect of regular exercise training on changes in HbA1c, BMI and VO<sub>2</sub>max among patients with type 2 diabetes mellitus: an 8-year trial. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2017. Vol. 5, № 1.

318. Nakano S., Kitazawa M., Ito T., Hatakeyama H., Nishizawa M., Nakagawa A., Kigoshi T., Uchida K. Insulin resistant state in type 2 diabetes is related to advanced autonomic neuropathy. *Clin Exp Hypertens*. 2003. Vol. 25, №3. P. 155-167.

319. Nanditha A. 2016 Diabetes in Asia and the Pacific: Implications for the Global Epidemic. 2016. URL: <https://care.diabetesjournals.org/content/39/3/472> (Last assessed 19.11.2019).

320. Nathan D.M. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37, № 1. P. 9–16.

321. Nayak A., Hayen A., Zhu L., McGeechan K., Glasziou P. Legacy effects of statins on cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2016.

322. Neeland I., Winders B., Ayers C., Das S. Higher Natriuretic Peptide Levels Associate With a Favorable Adipose Tissue Distribution Profile. *JACC*. 2013. Vol. 62, №8. P. 752–760.

323. Nemezc M., Constantin A., Dumitrescu M., Alexandru N., Filippi A. The Distinct Effects of Palmitic and Oleic Acid on Pancreatic Beta Cell Function: The Elucidation of Associated Mechanisms and Effector Molecules. *Front. Pharmacol*. 2019.

324. Nesto R., Bell D., Bonow R.O., Fonseca V. Thiazolidinedione Use, Fluid Retention, and Congestive Heart Failure. *Circulation*. 2003. Vol. 108, №23. P. 2941–2948

325. Neumann F. Balancing efficacy and safety in the TRITON-TIMI 38 trial. *European Heart Journal Supplements*. 2009. Vol. 11. P. 14–17.

326. Neumiller J.J., Alicic R.Z., Tuttle K.R. Therapeutic Considerations for Antihyperglycemic Agents in Diabetic Kidney Disease. *JASN*. 2017. Vol. 28, №8. P. 2263-2274.

327. Neves P., Andrade J., Monção H. Coronary artery calcium score: current status. *Radiol Bras*. 2017. Vol. 50, № 3. P. 182–189.

328. Newman C.B., Preiss D., Tobert J.A. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2019. Vol. 39. P. 38–81.
329. Nielsen T., Jessen N. Dissecting adipose tissue lipolysis: molecular regulation and implications for metabolic disease. *Journal of molecular endocrinology*. 2014. Vol. 52, № 3.
330. Ninomiya H., Katakami N., Sato I. Association between Subclinical Atherosclerosis Markers and the Level of Accumulated Advanced Glycation End-Products in the Skin of Patients with Diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2018. Vol. 25, № 12. P. 1274–1284.
331. Nishimura M. , Hashimoto T., Kobayashi H., Fukuda T., Okino K., Yamamoto N. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular hypertrophy in diabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004. Vol. 19, № 10. P. 2532-2538.
332. Nordin C. The proarrhythmic effect of hypoglycemia: Evidence for increased risk from ischemia and bradycardia. *Acta Diabetologica*. 2013. Vol. 51, №1.
333. Oana F., Takeda H., Hayakawa K., Matsuzawa A., Akahane S. Physiological difference between obese (fa/fa) Zucker rats and lean Zucker rats concerning adiponectin. *Metabolism*. 2005. Vol. 54, № 8. P. 995–1001.
334. Oh Y., Bae G., Jun H. Fatty Acid-Induced Lipotoxicity in Pancreatic Beta-Cells During Development of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol*. 2018. Vol. 9, № 384.
335. Olusi S.O. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 2002. Vol. 26. P. 1159-1164
336. Ormazabal V., Soumyalekshmi N., Omar E., Claudio A., Carlos S. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018. Vol. 17, №122.
337. Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B., Coats A. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure. Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation*. 2002. Vol. 106. P. 2194–2199
338. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W., Cleland J.G., Horowitz J.D. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999. Vol. 100, №23. P. 2312-2318.

339. Paiman E., van Eyk H., Bizino M., Dekkers I., de Heer P. Phenotyping diabetic cardiomyopathy in Europeans and South Asians. *Cardiovascular Diabetology*. 2019. Vol. 18, № 133.
340. Palazhy S., Viswanathan V. Lipid Abnormalities in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Overt Nephropathy. *Diabetes Metab J*. 2017. Vol. 41, № 2. P. 128–134
341. Palazzuoli A., Ceccarelli E., Ruocco G., Nuti R. Clinical impact of oral antidiabetic medications in heart failure patients. *Heart Fail Rev*. 2018. Vol. 23, №3. P. 325-335.
342. Paschou S., Kiokas S., Avdikos G. High incidence of glucose metabolism disorders in patients undergoing coronary angiography without history of diabetes. *Endocrine Abstracts*. 2017.
343. Pascual F., Coleman R. Fuel Availability and Fate in Cardiac Metabolism: A Tale of Two Substrates. *Biochim Biophys Acta*. 2016. Vol. 1860, № 10. P. 1425–1433.
344. Patrono C., Rocca B. Type 2 Diabetes, Obesity, and Aspirin Responsiveness. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. Vol. 14, № 69 (6). P. 613-615
345. Pechlivani N., Ajjan R. Thrombosis and Vascular Inflammation in Diabetes: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Front Cardiovasc Med*. 2018. Vol. 5, №1.
346. Perlstein T.S., Henry R.R., Mather K.J., Rickels M.R., Abate N.I. Effect of angiotensin receptor blockade on insulin sensitivity and endothelial function in abdominally obese hypertensive patients with impaired fasting glucose. *Clin Sci (Lond)*. 2012. Vol. 122, №4. P. 193–202.
347. Phillips R.A., Krakoff L.R., Dunaif A., Finegood D.T. et al. Relation among left ventricular mass, insulin resistance, and blood pressure in nonobese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998. Vol.83. P. 4284–4288.
348. Platt D.E., Hariri E., Salameh P., Merhi M., Sabbah N. Type II diabetes mellitus and hyperhomocysteinemia: a complex interaction. *Diabetol Metab Syndr*. 2017. Vol. 9, № 19.
349. Ponikowski P., Voors A., Anker S., Bueno H., Cleland J. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017, №.1. P. 7-81. URL: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-7-81> (Дата обращения: 09.10.2019)

350. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G., Di Lenarda A., Hanrath P. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003. Vol. 5, № 362 (9377). P. 7-13.
351. Pop-Busui R. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6977405/> (Last assessed: 12.11.2018)
352. Potter L. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS J*. 2011. Vol. 278, № 11. P. 1808-1817.
353. Pretorius L., Thompson G., Adams R. Platelet activity and hypercoagulation in type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2018. Vol. 141, № 17.
354. Qazi M., Malik S. Diabetes and Cardiovascular Disease: Original Insights from the Framingham Heart Study. *Glob Heart*. 2013. Vol. 8, №1. P. 43–48.
355. Qiao Q., Hu G., Tuomilehto J., Eriksson J. Age- and Sex-Specific Prevalences of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European Cohorts. *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26, № 1. P. 61-69.
356. Qureshi W., Santaren I.D., Hanley A.J. et al. Risk of diabetes associated with fatty acids in the de novo lipogenesis pathway is independent of insulin sensitivity and response: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2019.
357. Rader D.J. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med*. 2007. Vol. 120, №3 (1). P. 12–18.
358. Raitakari M., Ilvonen T., Ahotupa M. Weight reduction with very-low-caloric diet and endothelial function in overweight adults: role of plasma glucose. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2004, № 24. P. 124-131.
359. Raminderjit K., Manpreet K., Jatinder S. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovascular Diabetology*. 2018. Vol. 17, № 121.
360. Ramírez E., Picatoste B., González-Bris A., Oteo M., Cruz F. Sitagliptin improved glucose assimilation in detriment of fatty-acid utilization in experimental type-II diabetes: role of GLP-1 isoforms in Glut4 receptor trafficking. *Cardiovasc Diabetol*. 2018. Vol. 17, №12.

361. Ramos H., Birkenfeld A., de Bold A. Cardiac natriuretic peptides and obesity: perspectives from an endocrinologist and a cardiologist. *Endocrine Connection*. 2015, № 4. P. 25-36.
362. Rask-Madsen C., Park K., Li Q. Selective Enhancement of Insulin Sensitivity in the Endothelium In Vivo Reveals a Novel Proatherosclerotic Signaling Loop. *Circ Res*. 2017. Vol. 120, № 4.
363. Raz I., Wilson P.W., Strojek K., Kowalska I., Bozиков V. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32, №3. P. 381-386.
364. Reaven G. Insulin resistance and coronary heart disease in nondiabetic individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012. Vol.32, №8. P.1754–1759.
365. Reaven P., Merat S., Casanada F., Sutphin M., Palinski W. Effect of streptozotocin-induced hyperglycemia on lipid profiles, formation of advanced glycation endproducts in lesions, and extent of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997, № 17. P. 2250–2256.
366. Reda A., Kersh A., Sherif M. Extent of coronary atherosclerosis in diabetic and nondiabetic patients by multislice CT calcium scoring. *Menoufia Medical Journal*. 2016. Vol. 29, № 2. P. 437-442
367. Reddy P., Lent-Schochet D., Ramakrishnan N. Metabolic syndrome is an inflammatory disorder: A conspiracy between adipose tissue and phagocytes. *Clinica Chimica Acta*. 2019. Vol. 496. P. 35-44
368. Regan T. J. Left ventricular diastolic dysfunction in diabetic or hypertensive subjects: role of collagen alterations. 2001. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11900360/> (Last assessed: 15.03.2019)
369. Ren X., Ren L., Wei Q., Shao H., Chen L. Advanced glycation end-products decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *Cardiovascular Diabetology*. 2017. Vol. 16, № 52.
370. Renguet E., Bultot L. The Regulation of Insulin-Stimulated Cardiac Glucose Transport via Protein Acetylation. *Front. Cardiovasc. Med*. 2018.
371. Rider O.J., Lewis A.J., Lewandowski A.J., Ntusi N., Nethononda R. Obese Subjects Show Sex-Specific Differences in Right Ventricular Hypertrophy. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2015. Vol. 8. №1.
372. Rienks M., Papageorgiou A. Myocardial Extracellular Matrix. An Ever-Changing and Diverse Entity. *Circulation Research*. 2014. Vol. 114. No. 5.

373. Riordan F., McHugh S.M., Murphy K., Barrett J., Kearney P.M. The role of nurse specialists in the delivery of integrated diabetes care: a cross-sectional survey of diabetes nurse specialist services. *BMJ Open*. 2017. Vol. 7, № 8.
374. Rizas K.D., McNitt S., Hamm W. Prediction of sudden and non-sudden cardiac death in post-infarction patients with reduced left ventricular ejection fraction by periodic repolarization dynamics: MADIT-II substudy. *European Heart Journal*. 2017. Vol. 38, №27. P. 2110–2118
375. Roumie C., Min J. Comparative Safety of Sulfonylurea and Metformin Monotherapy on the Risk of Heart Failure: A Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2017. Vol. 6, №4.
376. Rubattu S., Volpe M. Natriuretic Peptides in the Cardiovascular System: Multifaceted Roles in Physiology, Pathology and Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, № 16. P. 3991.
377. 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.
378. Saini V. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2010. Vol. 1, №3. P. 68–75.
379. Salem E., Fan G. Pathological Effects of Exosomes in Mediating Diabetic Cardiomyopathy. *Adv Exp Med Biol*. 2017. Vol. 998. P. 113–138.
380. Samuel V.T., Shulman G.I. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*. 2012. Vol. 148, № 5. P. 852–871.
381. Samuel V.T., Shulman G.I. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Investig*. 2016. Vol. 126, № 1. P.12–22.
382. Santhekadur P., Kumar D. The multifaceted role of natriuretic peptides in metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother*. 2017. Vol. 92. P. 826–835.
383. Santos I., Bittencourt M., Goulart A., Schmidt M., Diniz M. Insulin resistance is associated with carotid intima-media thickness in non-diabetic subjects. A cross-sectional analysis of the ELSA-Brasil cohort baseline. *Atherosclerosis*. 2017, №260. - P. 30-34.
384. Sarwar N., Gao P., Seshasai S., Gobin R., Kaptoge S., Di A., Ingelsson E. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010, № 375. P. 2215–2222.

385. Sarzani R., Spannella F., Giulietti F. Cardiac Natriuretic Peptides, Hypertension and Cardiovascular Risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2017. Vol. 24, №2. P. 115–126.

386. Sasso F.C., Torella D., Carbonara O. et al. Increased vascular endothelial growth factor expression but impaired vascular endothelial growth factor receptor signaling in the myocardium of type 2 diabetic patients with chronic coronal disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 46, № 827.

387. Schaalán M., Mohamed W., Rahmo R. Association of cardiac NT pro- $\beta$ -type natriuretic peptide with metabolic and endothelial risk factors in young obese hypertensive patients: a perspective on the hypothalamic pituitary adrenal axis activation. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2016. Vol. 8, № 52

388. Schlueter N., de Sterke A. Metabolic actions of natriuretic peptides and therapeutic potential in the metabolic syndrome. *Pharmacol Ther.* 2014. Vol. 144, №1. P. 12-27.

389. Schmidt A. Highlighting Diabetes Mellitus. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2018, № 38. P. 1–8.

390. Schnell O., Erbach M., Hummel M. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease in diabetes with aspirin. *Diabetes & Vascular Disease Research.* 2012. Vol. 9, №4. P. 245–255.

391. Schofield J., Liu Y., Rao-Balakrishna P. Diabetes Dyslipidemia. *Diabetes Ther.* 2016. Vol. 7, № 2. P. 203–219.

392. Schraer C., Adler A., Mayer A., Halderson K., Trimble B. Diabetes complications and mortality among Alaska Natives: 8 years of observation. *Diabetes Care.* 1997, № 20. P. 314–321.

393. Schramm T., Gislason G., Kober L., Rasmussen S., Rasmussen J. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation.* 2008, № 117. P. 1945–1954.

394. Schrub F. Myocardial work is a predictor of exercise tolerance in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular dyssynchrony. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31515694> (Last assessed: 20.08.2019)

395. Schulman I.H., Zhou M.S. Vascular insulin resistance: a potential link between cardiovascular and metabolic diseases. *Curr Hypertens Rep.* 2009. Vol. 11, №1. P. 48–55.

396. Scott R., Best J., Forder P., Taskinen M.R., Simes J., Barter P., Keech A. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study: baseline

- characteristics and short-term effects of fenofibrate *Cardiovasc Diabetol.* 2005. Vol. 4, № 13.
397. Sears B., Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids Health.* 2015. Vol. 14, P. 121.
398. Seferović P., Petrie M., Filippatos C. 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. Vol. 20, №5. P. 853-872.
399. Seferovic P.M., Paulus W.J. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J.* 2015, № 36. P.1718–1727.
400. Selker H., Beshansky J., Sheehan P., Massaro J., Griffith J. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial. *JAMA.* 2012. Vol. 9, № 307 (18). P. 1925-1933.
401. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G., Rami T., Brancati F. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004. Vol. 141, № 6. P. 421–431.
402. Sengenès C., Berlan M., De Glisezinski I., Lafontan M., Galitzky J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J.* 2000. Vol. 14, № 10. P. 1345-1351.
403. Senthong V., Kirsop J., Tang W. Clinical Phenotyping of Heart Failure with Biomarkers: Current and Future Perspectives. *Curr Heart Fail Rep.* 2017. Vol.14, №2. P. 106–116.
404. Serebruany V.L. Timing of thienopyridine loading and outcomes in the TRITON trial: the FDA Prasugrel Action Package outlook. *Cardiovasc Revasc Med.* 2011. Vol. 122, P. 94-98.
405. Serhiyenko V.A. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. 2018. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5763036/> (Last assessed 20.03.2020)
406. Sertbas Y., Ozdemir A., Uyan C. The Effect of Glucose Variability on QTc Duration and Dispersion in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Pak J Med Sci.* 2017. Vol. 33, № 1. P. 22–26.
407. Sever P.S., Poulter N.R., Dahlöf B., Wedel H., Collins R., Beevers G. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28, № 5. P. 1151-1157.

408. Severino P., D'Amato A., Netti L., Pucci M., De Marchis M. Diabetes Mellitus and Ischemic Heart Disease: The Role of Ion Channels. *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19, № 3. P. 802.
409. Shamhart P.E., Luther D., Adapala R. Hyperglycemia enhances function and differentiation of adult rat cardiac fibroblasts. *Can J Physiol Pharmacol*. 2014. Vol. 92, №7. P. 598–604.
410. Sharifov O.F., Schiros C.G., Aban I. Diagnostic Accuracy of Tissue Doppler Index E/è for Evaluating Left Ventricular Filling Pressure and Diastolic Dysfunction/Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2016. Vol. 5, №1.
411. Sharma V., Stewart R., Lee M. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients with valvular heart disease. *BMJ Journals*. 2016. Vol. 3, № 1.
412. Shehadeh A., Regan T.J. Cardiac consequences of diabetes mellitus. *Clin Cardiol*. 1995. Vol. 18. P. 301 - 305
413. Shi J. Insulin Promotes Elastin Production in Cultures of Human Aortic Smooth Muscle Cells and Skin Fibroblasts. Institute of Medical Science. University of Toronto. 2011
414. Shu F., Chen J., Ma X. Cholesterol Crystal-Mediated Inflammation Is Driven by Plasma Membrane Destabilization. *Front. Immunol*. 2018
415. Siebel A., Heywood S., Kingwell B. HDL and glucose metabolism: current evidence and therapeutic potential. *Front. Pharmacol*. 2015
416. Sigal R.J., Armstrong M.J., Bacon S.L. 2018 Clinical Practice Guidelines. Physical Activity and Diabetes. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes*. 2018. Vol. 42. P. 54–63
417. Sinha R., Dufour S., Petersen K.F., LeBon V., Enoksson S. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by (1) H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes*. 2002. Vol. 51, №4. P. 1022–1027.
418. Sircar M., Bhatia A., Munshi M. Review of Hypoglycemia in the Older Adult: Clinical Implications and Management. *Canadian Journal of Diabetes*. 2016. Vol. 40. P. 66-72.
419. Sitia S., Tomasoni L., Turiel M. Speckle tracking echocardiography: A new approach to myocardial function. *World J Cardiol*. 2010. Vol. 2, № 1. P. 1–5.
420. Škovierová H., Vidomanová E., Mahmood S., Sopková J., Drgová A. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. *Int J Mol Sci*. 2016. Vol. 17, № 10. P. 1733.

421. Sletten A., Peterson L., Schaffer J. Manifestations and mechanisms of myocardial lipotoxicity in obesity. *J Intern Med.* 2018. Vol. 284, №5. P. 478-491.
422. Smith R.J., Goldfine A.B., Hiatt W.R. Evaluating the Cardio-vascular Safety of New Medications for Type 2 Diabetes: Time to Reassess? *Diabetes Care.* 2016. Vol. 39. P. 738–742
423. Sobczak A., Blindauer C., Stewart A. Changes in Plasma Free Fatty Acids Associated with Type-2 Diabetes. *Nutrients.* 2019. Vol. 11, № 9.
424. Sobczak A., Stewart A. Coagulatory Defects in Type-1 and Type-2 Diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, № 24
425. Sohn T.S. 580-P: Cardiovascular Autonomic Neuropathy Is Associated with Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2019. Vol. 68, № 1.
426. Solomon S., McMurray J.J. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019. Vol. 24, № 381. P. 1609-1620.
427. Sowton A., Griffin J., Murray A. Metabolic Profiling of the Diabetic Heart: Toward a Richer Picture. *Front Physiol.* 2019, №10. P. 639.
428. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J.* 2018. Vol. 43, № 1. P. 3-30.
429. Stegenga M.E., van der Crabben S.N., Levi M., de Vos A.F. Hyperglycemia Stimulates Coagulation, Whereas Hyperinsulinemia Impairs Fibrinolysis in Healthy Humans. *Diabetes.* 2006. Vol. 55, № 6. P. 1807-1812.
430. Stein E.A., Roth E.M., Rhyne J.M., Burgess T., Kallend D. Safety and tolerability of dalcetrapib (RO4607381/JTT-705): results from a 48-week trial. *Eur Heart J.* 2010. Vol. 31, № 4. P. 480–488.
431. Sugiyama T., Yamamoto E., Bryniarski K. Coronary Plaque Characteristics in Patients With Diabetes Mellitus Who Presented With Acute Coronary Syndromes. *J Am Heart Assoc.* 2018. Vol. 13, № 7 (14).
432. Sun L., Yu M., Zhou T., Zhang S., He G. Current advances in the study of diabetic cardiomyopathy: From clinicopathological features to molecular therapeutics (Review). *Molecular Medicine Reports.* 2019. P. 2051-2062
433. Superko H.R., Krauss R.M., DiRicco C. Effect of fluvastatin on low-density lipoprotein peak particle diameter. *Am. J. Cardiol.* 1997. Vol. 80, №1. P. 78-81.

434. Suryavanshi S., Kulkarni Y. NF- $\kappa$ B: A Potential Target in the Management of Vascular Complications of Diabetes. *Front Pharmacol.* 2017. Vol. 8, № 798.
435. Suslova T.E., Sitozhevskii A.V., Ogurkova O.N., Kravchenko E.S., Kologrivova I.V. Platelet hemostasis in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: cGMP- and NO-dependent mechanisms in the insulin-mediated platelet aggregation. *Front. Physiol.* 2015
436. Suthahar N., Meijers W., Brouwers F., Heerspink H., Gansevoort R. Heart failure and inflammation-related biomarkers as predictors of new-onset diabetes in the general population. *International Journal of Cardiology.* 2018. Vol. 250. P. 188–194
437. Takayuki M., Satoshi Yu., Hidemichi K., Tetsuji M. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev.* 2013. Vol.18, №2. P.149–166.
438. Tamemoto H., Kadowaki T., Tobe K., Yagi T., Sakura H. Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature.* 1994. Vol. 372, №6502. P. 182–186.
439. Tan E., Khoo J., Gani L.U., Malakar R.D. Effect of multidisciplinary intensive targeted care in improving diabetes mellitus outcomes: a randomized controlled pilot study – the Integrated Diabetes Education, Awareness and Lifestyle modification in Singapore (IDEALS) Program. *Trials.* 2019. Vol. 20, № 549.
440. Tan X., Hu J. ACEIs/ARBs for the prevention of type 2 diabetes in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2016. Vol. 9, № 5. P. 7624-7637.
441. Tanase D., Gosav E., Radu S. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? *International Journal of Hypertension.* 2019.
442. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015. Vol. 15, № 6(3). P. 456–480.
443. Tanoue M.T. Relationship between abnormal P-wave terminal force in lead V1 and left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients: the LIFE study. 2017: web page. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27601135> (Last assessed: 19.11.2019)
444. Tarquini R., Pala L., Brancati S., Vannini G., De Cosmo S. Clinical Approach to Diabetic Cardiomyopathy: A Review of Human Studies. *Curr Med Chem.* 2018. Vol. 25, №13. P. 1510-1524.

445. Tatarchenko I., Zaitseva A., Molokova E. Silent Myocardial Ischemia as a Result of Cardiac Autonomic Neuropathy. *Kardiologiya*. 2019. Vol. 59, № 5. P. 13-17.
446. Tauscher S., Nakagawa H., Völker K. Role of atrial natriuretic peptide (ANP) in the regulation of insulin secretion and vitality of pancreatic  $\beta$  cells. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2015. Vol.16, №1.
447. Temelkova-Kurktschiev T. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes care*. 2000. Dec; 23(12): P. 1830-1834.
448. Tenenbaum A., Adler Y., Boyko V., Tenenbaum H., Fisman E.Z. Insulin resistance is associated with increased risk of major cardiovascular events in patients with preexisting coronary artery disease. *Am Heart J*. 2007. Vol. 153, №4. P. 559–565.
449. Teodoro J.S., Nunes S., Rolo A.P., Reis F., Palmeira C.M. Therapeutic Options Targeting Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction and Inflammation to Hinder the Progression of Vascular Complications of Diabetes. *Front. Physiol*. 2019
450. Thawabi M., Hawatmeh A., Studyvin S., Habib H., Shamooun F. Cardiac troponin and outcome in decompensated heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017. Vol. 7, № 4. P. 359–366.
451. The American Diabetes Association’s (ADA’s) “Standards of Medical Care in Diabetes,”—2020. *Diabetes Care*. 2020. Vol. 43, №1. P.1-2.
452. Thoenes M., Oguchi A., Nagamia S., Vaccari C.S., Hammoud R., Umpierrez G.E., Khan B.V. The effects of extended-release niacin on carotid intimal media thickness, endothelial function and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract*. 2007. Vol. 61, №11. P. 1942-1948.
453. Thomas M. Type 2 Diabetes and Heart Failure: Challenges and Solutions. *Current Cardiology Reviews*. 2016. Vol. 12. P. 249-255.
454. Tomita T. Apoptosis in pancreatic  $\beta$ -islet cells in Type 2 diabetes. *Bosn J Basic Med Sci*. 2016. Vol. 16, № 3. P. 162–179.
455. Toshihide O. Assessment of plasma glucose cutoff values to predict the development of type 2 diabetes in a Japanese sample: the Funagata Study. 2011.: webpage. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13340-011-0021-3> (Last assessed 12.10.2019).
456. Tousoulis D., Oikonomou E., Economou E.K., Crea F., Kaski J.C. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37, № 22. P. 1723–1732
457. Tran D., Wang Z. Glucose Metabolism in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2019. Vol. 8, № 12.

458. Tricò D., Baldi S. Abnormal Glucose Tolerance Is Associated with a Reduced Myocardial Metabolic Flexibility in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Diabetes Research*. 2016. Vol. 1. P. 1-10.
459. Tsujimoto T., Sugiyama T., Shapiro M.F. Risk of Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus on  $\beta$ -Blockers. *Hypertension*. 2017. Vol. 70. P. 103–110
460. Tsukada T. B-type Natriuretic Peptide. *Handbook of hormones*. Elsevier, 2016.
461. Uchendu C., Blake H. Effectiveness of cognitive-behavioural therapy on glycaemic control and psychological outcomes in adults with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2017. Vol. 34, №3. P. 328-339.
462. Ugowe F.E., Jackson L.R., Thomas K.L. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus. Can We Modify Stroke Risk Through Glycemic Control? *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2019. Vol. 12.
463. Undank S., Kaiser J., Sikimic J. Atrial Natriuretic Peptide Affects Stimulus-Secretion Coupling of Pancreatic  $\beta$ -Cells. *Diabetes*. 2017. Vol. 66, № 11. P. 2840-2848.
464. Unger R., Orci L. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *Int J Obes Related Metab Dis*. 2000. Vol. 24, № 4. P. 28–32.
465. Vafaeimanesh J., Parham M., Norouzi S. Insulin resistance and coronary artery disease in non-diabetic patients: Is there any correlation? *J Clin Investig*. 2018. Vol. 9, №2. P. 121–126.
466. Van Stee M., de Graaf A., Groen A. Actions of metformin and statins on lipid and glucose metabolism and possible benefit of combination therapy. *Cardiovascular Diabetology*. 2018. Vol. 17, № 94.
467. Vedantham S., Thiagarajan D., Ananthakrishnan R., Wang L., Rosario R. Aldose reductase drives hyperacetylation of Egr-1 in hyperglycemia and consequent upregulation of proinflammatory and prothrombotic signals. *Diabetes*. 2014, № 63. P. 761–774.
468. Velasquez A., Goldberger J. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J*. 2019. Vol. 40, №35. P. 2950–2952.
469. Verboven K., Wouters K. Abdominal subcutaneous and visceral adipocyte size, lipolysis and inflammation relate to insulin resistance in male obese humans. *Sci Rep*. 2018. Vol.16, № 8(1). P. 4677

470. Vila G., Grimm G., Resl M. B-Type Natriuretic Peptide Modulates Ghrelin, Hunger, and Satiety in Healthy Men. *Diabetes*. 2012. Vol. 61, № 10. P. 2592–2596.
471. Villar R., Becerra A., Alameda C. Effects of acute hyperglycaemia on ANP levels in diabetic patients. *Endocrine Abstracts*. 2012, № 29. P. 677
472. Vinik A.I., Erbas T., Park T.S., Nolan R., Pittenger G.L. Platelet Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2001. Vol. 24, № 8. P. 1476-1485.
473. Vinik A., Casellini C., Parson H. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes: A Predictor of Cardiometabolic Events. *Front Neurosci*. 2018, № 12. P. 591
474. Volpe C.M., Villar-Delfino P.H., dos Anjos P.M., Nogueira-Machado J.A. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell Death & Disease*. 2018. Vol. 9, № 119.
475. Von Lueder T., Sangaralingham S., Wang B. Renin-Angiotensin Blockade Combined With Natriuretic Peptide System Augmentation: Novel Therapeutic Concepts to Combat Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2013. Vol. 6, № 3. P. 594–605.
476. Vona R., Gambardella L., Cittadini C., Straface E., Pietraforte D. Biomarkers of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome and Associated Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019.
477. Waddingham M., Edgley A. Contractile apparatus dysfunction early in the pathophysiology of diabetic cardiomyopathy. *World J Diabetes*. 2015. Vol. 6, №7. P. 943-960
478. Walker M., Whincup P.H., Shaper A.G. The British Regional Heart Study 1975–2004. *International Journal of Epidemiology*. 2004. Vol. 33, № 6. P. 1185–1192
479. Wang A., Green J.B., Halperin J.L., Piccini J.P. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus. JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. Vol. 74, №8.
480. Wang C.C., Goalstone M.L., Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes*. 2004. Vol. 53, №11. P.2735–2740.
481. Wang C.C., Gurevich I., Draznin B. Insulin affects vascular smooth muscle cell phenotype and migration via distinct signaling pathways. *Diabetes*. 2003. Vol. 52, № 10. P. 2562–2569.
482. Wang K., Hu J., Luo T., Wang Y., Yang S., Qing H. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality and Renal Outcomes in Patients with Diabetes and Albuminuria:

- a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2018. Vol. 43, №3. P. 768-779.
483. Wang X. The Relationship between Plasma Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products and Coronary Artery Disease. *Dis Markers.* 2019.
484. Wei Y., Whaley-Connell A.T., Chen K., Habibi J., Uptergrove G.M. NADPH oxidase contributes to vascular inflammation, insulin resistance, and remodeling in the transgenic (mRen2) rat. *Hypertension.* 2007. Vol. 50, № 2. P. 384–391.
485. Weidner G., Hemmersbach M., Smits J. Prognosis of Patients Listed for a Heart Transplant During the Pretransplant Period: Does Diabetes Matter? *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36, №4. P. 45-46.
486. Welsh P., McMurray J. B-type natriuretic peptide and glycaemia: an emerging cardiometabolic pathway? *Diabetologia.* 2012. Vol. 55. P. 1240–1243
487. Wende A.R., Abel E.D. Lipotoxicity in the heart. *Biochem Biophys Acta.* 2010. Vol. 1801, № 3. P. 311–319.
488. Weston P.J., Gill G.V. Dead-in-bed syndrome in diabetes mellitus revisited: a review of the evidence. *Diabetes Manage.* 2012. Vol. 2, № 3. P. 233–241
489. Whang W., Kubzansky L.D., Kawachi I. Depression and Risk of Sudden Cardiac Death and Coronary Heart Disease in Women: Results From the Nurses' Health Study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009. Vol. 53, №11. P. 950-958
490. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev.* 2005. Vol. 26, № 2. P. 19–39.
491. Willeit P., Kaptoge S., Welsh P., Butterworth A.S., Chowdhury R. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016. Vol. 4, № 10. P. 840-849.
492. Willenheimer R. The current role of beta-blockers in chronic heart failure: with special emphasis on the CIBIS III trial. *European Heart Journal Supplements.* 2009. Vol. 11. P. 15–20
493. Williams S., Eleftheriadou A., Alam U., Cuthbertson D., Wilding J. Cardiac Autonomic Neuropathy in Obesity, the Metabolic Syndrome and Prediabetes: A Narrative Review. *Diabetes Therapy.* 2019. Vol. 10, №6. P. 1995–2021
494. Williams T., Mortada R., Porter S. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician.* 2016. Vol. 94, №2. P. 106–113.
495. Withers D.J., Gutierrez J.S., Towery H., Burks D.J., Ren J.M. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature.* 1998. Vol. 391, № 6670. P. 900–904.

496. Witte K.K., Drozd M., Walker A.M., Patel P.A. Mortality Reduction Associated With  $\beta$ -Adrenoceptor Inhibition in Chronic Heart Failure Is Greater in Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41. P. 136–142
497. Wiviott S., Braunwald E., McCabe C.H., Montalescot G. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007. Vol. 357. P. 2001-2015
498. Worthley M.I., Holmes A.S., Willoughby S.R., Kucia A.M., Heresztyn T. The deleterious effects of hyperglycemia on platelet function in diabetic patients with acute coronary syndromes mediation by superoxide production, resolution with intensive insulin administration. *J Am Coll Cardiol*. 2007. Vol. 23, № 49(3). P. 304-310.
499. Wu G., Meininger C.J. Nitric oxide and vascular insulin resistance. *BioFactors* (Oxford, England). 2009. Vol. 35, №1. P.21–27.
500. Wu J., Liu Z., Meng K., Zhang L. Association of Adiponectin Gene (ADIPOQ) rs2241766 Polymorphism with Obesity in Adults: A Meta-Analysis. 2014.
501. Xi G., Wai C., White M. Down-regulation of Insulin Receptor Substrate 1 during Hyperglycemia Induces Vascular Smooth Muscle Cell Dedifferentiation. *The Journal of Biological Chemistry*. 2016. Vol. 292, № 5. P. 2009-2020
502. Xu W., Zhang L., Miao Y. Homocysteine causes vascular endothelial dysfunction by disrupting endoplasmic reticulum redox homeostasis. *International Journal of Pharmacology*. 2019. Vol. 20, № 4. P. 46-59.
503. Xu X., Zhu X., Ma M., Han Y., Hu C. p66Shc: A novel biomarker of tubular oxidative injury in patients with diabetic nephropathy. *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6, № 29302.
504. Yahagi K., Kolodgie F., Lutter C. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017. Vol. 37, No. 2.
505. Yamada-Goto N., Katsuura G., Ebihara K. Intracerebroventricular administration of C-type natriuretic peptide suppresses food intake via activation of the melanocortin system in mice. *Diabetes*. 2013. Vol. 62, № 5. P. 1500-1504.
506. Yan D., Li Y., Luo X., Liu W. Effects of Advanced Glycation End Products on Calcium Handling in Cardiomyocytes. *Cardiology*. 2014. Vol. 129, № 2. P. 75-83.
507. Yan L. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal Model Exp Med*. 2018. Vol. 1, № 1. P. 7–13.
508. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the

Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. Vol. 70, № 6.

509. Yang Q., He G. Imbalance of Homocysteine and H<sub>2</sub>S: Significance, Mechanisms, and Therapeutic Promise in Vascular Injury. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019.

510. Yang X., Su J., Zhao L. The relationship between insulin sensitivity and heart rate-corrected QT interval in patients with type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017, № 69.

511. Yao F., Zhang M., Chen L. Adipose Tissue-Specialized Immunologic Features Might Be the Potential Therapeutic Target of Prospective Medicines for Obesity. *J Diabetes Res*. 2017. Vol. 112.

512. Ye R., Onodera T., Scherer P. Lipotoxicity and  $\beta$  Cell Maintenance in Obesity and Type 2 Diabetes. *Journal of the Endocrine Society*. 2019. Vol. 3, № 3. P. 617–631.

513. Yebou H.G., Aschmann H.E., Kaufmann M. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *American Heart Journal*. 2019. Vol. 210. P. 18-28

514. Young J.B., Dunlap M.E., Pfeffer M.A., Probstfield J.L., Cohen-Solal A. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*. 2004. Vol. 110, №17. P. 2618-2626.

515. Young M.E., McNulty P., Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes, Part II, Potential mechanisms. *Circulation*. 2002. Vol. 105. P. 1861-1870.

516. Young-Rak C., Soe A., Ki-Bum W. Association between insulin resistance, hyperglycemia, and coronary artery disease according to the presence of diabetes. *Diabetes Care*. 2019, № 6129.

517. Yuan T., Yang T., Chen H. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox Biology*. 2019. Vol. 20. P. 247-260.

518. Yuksel I.O., Akar Bayram N., Koklu E., Ureyen C.M., Kucukseymen S. Assessment of Impact of Weight Loss on Left and Right Ventricular Functions and

- Value of Tissue Doppler Echocardiography in Obese Patients. *Echocardiography*. 2016. Vol. 33, №6. P. 854-861. doi: 10.1111
519. Yun J., Park Y., Cha S. Progression of cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2018, № 109.
520. Yun J., Park Y., Han K. Severe hypoglycemia and the risk of cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2019. Vol. 18, № 103.
521. Yusuf S., Pitt B., Davis C.E., Hood W.B., Cohn J.N. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991. Vol.1, № 325 (5). P. 293-302.
522. Zhang Y., Shi Y., Ye R., Shao N., Pan F. Diabetes mellitus-associated hyperglycemia is a risk factor for recurring deep vein thrombosis and post-thrombotic syndrome-a cohort study. *Int J Clin Exp Med*. 2016. Vol. 9, №9. P. 17739-17749
523. Zhang Z, Miao L. Molecular Mechanisms of Glucose Fluctuations on Diabetic Complications. *Front. Endocrinol*. 2019.
524. Zhao D., Post W.S., Blasco-Colmenares E., Cheng A. Racial Differences in Sudden Cardiac Death. *Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)*. *Circulation*. 2019. Vol. 139. P. 1688–1697
525. Zhao Y., Zhang J., Zhang J., Wu J. Diabetes Mellitus Is Associated with Shortened Activated Partial Thromboplastin Time and Increased Fibrinogen Values. *Ploos One*. 2011
526. Zheng C., Yang Q., Cao J., Xie N., Liu K. Local proliferation initiates macrophage accumulation in adipose tissue during obesity. *Cell Death Dis*. 2016. Vol. 7, №3.
527. Zheng S.L., Roddick A.J. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019. Vol. 321, № 3. P. 277-287.
528. Zheng X., Yuan S., Peng D. Phenotype-specific inhibition of the vascular smooth muscle cell cycle by high glucose treatment. *Diabetologia*. 2007. № 50. P. 881–890.
529. Zhou M.S., Schulman I.H., Raij L. Vascular inflammation, insulin resistance, and endothelial dysfunction in salt-sensitive hypertension: role of nuclear factor kappa B activation. *J Hypertens*. 2010. Vol. 28, №3. P. 527–535.
530. Ziegelhoffer A., Ravingerova T., Styk J. et al. Mechanisms that may be involved in calcium tolerance of the diabetic heart. *Mol Cell Biochem*. 1997. Vol. 176. P. 191-198

531. Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetic medicine*. 2003. Vol. 20, № 9. P.693–702.

532. Zoungas S., Chalmers J., Ninomiya T., Li Q., Cooper M.E., Colagiuri S. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia*. 2012. Vol. 55, №3. P. 636-643.

533. Zylberstein D.E., Bengtsson C., Björkelund C., Landaas S., Sundh V. Serum Homocysteine in Relation to Mortality and Morbidity From Coronary Heart Disease. A 24-Year Follow-Up of the Population Study of Women in Gothenburg. *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. 601–606

534. Аблина К.Н. Оптимизация терапевтического вмешательства у больных сахарным диабетом 2 типа с автономной кардиальной нейропатией и хронической сердечной недостаточностью: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: Москва, 2017

535. Александров А.А., Бондаренко И.З., Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: поиски решения. *Сахарный диабет*. 2005. №3. С. 34-38.

536. Александров А.А., Шацкая О.А., Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н., Абдалкина Е.Н. Диабетическая кардиомиопатия. Резистин: контроль гипертрофии миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014. №10(5).

537. Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. *Русский медицинский журнал*. Эндокринология. 2014. №13. С. 943-958.

538. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и пути его коррекции. *Проблемы эндокринологии*. 2011. №6.

539. Ахмерова Е.В. Клинические, гемодинамические показатели и психологический статус больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа: Дис. канд. мед. наук: 14.01.05, 14.01.02. Новосибирск, 2015. 197 с.

540. Бакалова Ю.В., Серебрякова О.В., Серкин Д.М., Просяник В.И., Хачерян М.К. Ремоделирование миокарда у больных сахарным диабетом 1 типа. *Сибирский медицинский журнал*. Иркутск. 2015. №3.

541. Балаболкин М.И. *Эндокринология*. Москва: Универсум паблишинг, 1994.

542. Беловол А.Н., Бобронникова Л.Р., Аль-Травнех Е.В. Влияние адипокинового профиля на метаболические нарушения и кардиальное ремоделирование у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Проблемы эндокринной патологии. 2017. № 3.

543. Бердник О.Г., Орленко Д.С. Епідеміологія захворюваності на цукровий діабет 2 типу в Україні та світі. Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. 2016.

544. Бондаренко И.З., Ширшина И.А. Механизмы тромбообразования, ассоциированные с сахарным диабетом: что определяет прогноз интервенционного вмешательства? Сахарный диабет. 2013. №3. С. 58–63

545. Вдовенко Д.В., Либис Р.А. Показатели деформации миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Артериальная гипертензия. 2018. №24(1). С.74-80.

546. Власенко М.А., Родионова Ю.В. Особенности влияния диссинхронии на ремоделирование миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Клиническая медицина. 2013. № 11.

547. Ворожцова И.Н., Будникова О.В., Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С. Влияние сахарного диабета 2-ого типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца. Сибирский медицинский журнал. 2018. № 33(1).

548. Всемирная Организация Здравоохранения: профили сахарного диабета в странах, 2016. Всемирная Организация Здравоохранения: веб-сайт. URL: <http://www.who.int/diabetes/global-report/ru/> (дата обращения: 12.03.2020).

549. Всесвітній день боротьби з цукровим діабетом. Харків, 2019. Всесвітня організація охорони здоров'я: веб-сайт. URL: <http://11pol.city.kharkov.ua> (дата звернення 05.11.2019).

550. Гарипова А.Ф. , Вагапова Г.Р., Сайфутдинов Р.Г. Интервал QT как предиктор внезапной сердечной смерти у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-ого типа. Практическая медицина. 2014

551. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Интеграция биомаркеров в практику лечения больных с сердечной недостаточностью: роль определения уровня натрийуретических пептидов в крови. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017. №13(6). С. 870-863.

552. Глобальный доклад по диабету [Global report on diabetes]. Женева, 2018: Всемирная организация здравоохранения: веб-сайт. URL: <http://https://www.who.int/diabetes/global-report/ru/> (Дата обращения: 16.05.2020).

553. Голухова Е.З., Мустафаева А.З. Влияние сахарного диабета II типа на диастолическую функцию миокарда левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца. Креативная кардиология. 2013. № 2.

554. Горбенко Н.И., Иванова О.В., Борилов А.Ю. Оксидативный стресс как патофизиологический механизм в развитии диабетических макроангиопатий и перспективы его коррекции с помощью флавоноидов (обзор литературы и собственные результаты). Проблемы эндокринной патологии. 2016. №3.

555. Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Ельчанинова С.А. Липотоксическое поражение миокарда при ожирении. CardioСоматика. 2017. № 8 (4). С. 36–40.

556. Давыдов А.Л., Баранова Л.Ю. Особенности гисто- и ультраструктурной организации миокарда и стенки сосудов у больных сахарным диабетом типа 2. Проблемы эндокринологии. 2005. Т.51. №3. С. 33-38.

557. Дедов И.И., Александров А.А. Диабетическое сердце: Causa Magna Сердце. 2004. Т.3, №1. С. 5-8.

558. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия: монография. Москва: Медицинское информационное агентство, 2006. 344 с.

559. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Петеркова В.А. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы». Сахарный диабет. 2013. Т.16. №2. С. 1-48.

560. Денисова А.Г. Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете 2-ого типа: клиническо-инструментальные аспекты прогнозирования и оптимизации терапии: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Пенза, 2017

561. Денисова А.Г., Татарченко И.П., Позднякова Н.В. Структурно-геометрические показатели левого желудочка в оценке электрического ремоделирования сердца при сахарном диабете. Cardiology Internal Medicine. 2016. No.11(128). С.36-40.

562. Деревянко И.А., Новаковская С.А. Особенности ремоделирования миокарда при экспериментальной диабетической кардиомиопатии. ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь, 2014.

563. Джанашия П.Х., Могутова Н.А., Потешкина Н.Г., Аракелян М.С. Ремоделирование сердца и его роль в формировании аритмий у больных

сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертонией. Российский кардиологический журнал. 2008. № 6 (74).

564. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Фиброз миокарда у больных сахарным диабетом. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. Том 9. №1.

565. Друк И.В., Кореннова О.Ю. Сахарный диабет и сердечная недостаточность. Лечащий врач. 2016.

566. Есина М.В., Ефремова О.Н., Ямашкина Е.И., Прекина В.И., Козлов Е.Д. Изучение продолжительности интервала QT при сахарном диабете 1 типа. The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium". 2016. Vol. 18. №9.

567. Журавлева Л.В., Куликова М.В. Сердечная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: особенности патогенеза и лечения. Ліки України. 2016. №9 (205).

568. Журавлёва Л.В., Лопина Н.А. Анализ показателей атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа. Ліки України. 2016. №2 (27).

569. Журавлева Л.В., Сокольникова Н.В., Рогачева Т.А. Механизмы формирования кардиоваскулярной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа: современные методы терапии. Восточно-Европейский журнал внутренней и семейной медицины. 2020. URL: <http://www.internalmed-journal.in.ua/archives/1838>. (Дата обращения: 20.03.2020)

570. Журавлева, Л.В., Рогачева Т.А., Сокольникова Н.В. Сердечная недостаточность у больных диабетической кардиомиопатией: особенности патогенеза и диагностики. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2019. № 2. С. 12-17. doi: 10.15407/internalmed2019.02.012.

571. Иванов В.В., Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Носарева О.Л., Фёдорова Т.С., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Окислительный стресс: влияние на секрецию инсулина, рецепцию гормона адипоцитами и липолиз жировой ткани. Бюллетень сибирской медицины. 2014. №13 (3). С. 32-39.

572. Какорин С.В., Аверкова И.А., Мкртумян А.М. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2015. № 40. С. 52-60.

573. Канорский С. Г. Европейские клинические рекомендации по кардиологии 2016 года. Міжнародний медичний журнал. 2017. № 1.

574. Кияк Ю.Г., Кияк Г.Ю., Барнетт О.Ю. Специфічність діабетичної кардіоміопатії за наявності коморбідних серцево-судинних захворювань: клініко-ультраструктурні дослідження. *Международный эндокринологический журнал*. 2016. № 5(77).

575. Клименко А.А., Аничков Д.А., Демидова Н.А. Рекомендации по артериальной гипертонии Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертонии 2018 года: что нового? *Клиницист*. 2018. Vol. 12. №2. С. 10–15.

576. Ковалева О.Н., Сытина И.В. Гипертрофия миокарда левого желудочка и показатели биоэнергетических процессов у больных гипертонической болезнью сочетанной с сахарным диабетом 2 типа. *Кровообіг та гемостаз*. 2013. №3(4). С.59-64.

577. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М., Сичов О.С. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики і лікування. Асоціація кардіологів України. 2016.

578. Королева Е.В., Кратнов А.Е., Тимганова Е.В. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка у больных сахарным диабетом II типа с коморбидными ожирением и артериальной гипертензией. *Вестник современной клинической медицины*. 2014. №7 (3).

579. Королева Е.В., Хохлов А.Л. Факторы, влияющие на развитие структурно-функциональных нарушений сердца у больных сахарным диабетом 2 типа. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017. № 04 (58).

580. Кошля В.И., Мартыненко А.В. Безболевая ишемия миокарда при сахарном диабете 2 типа. ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования врачей МЗ Украины». *Запорізький медичний журнал*. 2015. №6 (93). С. 88–92.

581. Кравчун Н.А., Чернявская И.В. Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете: теоретические и практические аспекты. *Здоров'я України*. 2016. С. 15-17.

582. Кузьменко Д.И., Удинцев С.Н., Климентьева Т.К., Серебров В.Ю. Окислительный стресс жировой ткани как первичное звено патогенне за резистентности к инсулину. *Биомедицинская химия*. 2016. № 62 (1). С. 14-21.

583. Кэмм Д. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов, 2011.

584. Ларина В.Н., Кудина Е.В. Сахарный диабет в практике терапевта поликлиники. Учебно-методическое пособие для студентов, интернов,

ординаторов, аспирантов. Москва: Утверждено ЦКМС ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, 2016.

585. Мамалыга М.Л. Сахарный диабет и его роль в формировании сердечно-сосудистых нарушений. М., Издательство: Прометей, 2018

586. Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Дудинская Е.Н. Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом: диагностика, лечение, профилактика. Под редакцией академика Р.Г. Оганова. Москва, 2015.

587. Марданов Б.У., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. № 12(6). С. 743-748.

588. Мисникова И.В., Древаль А.В., Дзедзисашвили Т.Г. Выявление группы риска развития сахарного диабета 2-го типа на основе заполнения опросника FINDRISC. Альманах клинической медицины. 2015. № 1. С. 46–50

589. Митьковская Н.П., Патеюк И.В. Безболевого ишемия миокарда: патофизиологические особенности, прогностическое значение. Медицинский журнал. 2007. № 4. С. 12-15.

590. Мустафина С. В., Симонова Г. И., Рымар О. Д. Сравнительная характеристика шкал риска сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2014.

591. Мухтарова Р.Р. Ранняя диагностика кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии. Практическая медицина. 2013. №1 (2).

592. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу" Міністерство охорони здоров'я України: веб-сайт. URL: <https://moz.gov.ua/dokumenti> (дата звернення 15.03.2019).

593. Никифоров В.С. Диагностика диссинхронии миокарда с помощью эхокардиографических методик. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2016.

594. Обрезан А.Г., Бицадзе Р.М. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда. Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. 2008. №11. С. 47-53.

595. Петунина Н.А., Трухин И.В., Трухина Л.В., Сизова Ж.М., Захарова В.Л. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: взгляд на коморбидность. Сахарный диабет. 2019. №22 (1).

596. Починка И.Г. Сахарный диабет 2-ого типа и хроническая сердечная недостаточность – “несладкая парочка” (Обзор). Медицинский альманах. 2017. № 6 (51).

597. Профілактика серцево-судинних захворювань. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Державний експертний центр міністерства охорони здоров'я України. Асоціація кардіологів України. Українська асоціація сімейної медицини, 2016.

598. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. Рабочая группа по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD). Российский кардиологический журнал. 2014. № 3 (107).

599. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013. Рабочая группа по лечению артериальной гипертонии Европейского Общества Гипертонии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC). Российский кардиологический журнал. 2014. № 1 (105)

600. Ройтберг Г.Е., Ушакова Т.И., Шархун О.О., Дорош Ж.В. Интегральный подход к диагностике метаболического синдрома в клинической практике. Кардиология. 2012. №10. С. 45-50.

601. Сайфутдинов Р.Г., Гарипова А.Ф., Вагапова Г.Р. Гликемия как проаритмический фактор у пациентов со стабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа. Практическая медицина. 2015

602. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Клиническое значение натрийуретических пептидов в педиатрической практике. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017. №21(1). С. 117-127

603. Сарапульцев А.П., Юшков Б.Г., Сарапульцев П.А., Трельская Н.Ю. Этиопатогенетические механизмы возникновения нарушений ритма сердца у больных сахарным диабетом 2 типа. Кардиология. 2008. №9 (49).

604. Сваровская А.В. Прогнозирование кардиоваскулярных осложнений у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, роль биомаркеров: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук: Томск, 2017. 50 с.

605. Секерко С.А. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца: клиничко-инструментальные и электрофизиологические аспекты, возможности коррекции: Дис. канд. мед. наук: 14.01.05. Пенза, 2010. 175 с.

606. Сергієнко О.О., Сергієнко В.О. Діабетична кардіоміопатія: патогенез, основні клінічні прояви, діагностика, лікування. Медична газета “Здоров’я України”. 2015. № 20 (1).
607. Синеглазова А.В., Агеева О.В., Суспицын А.Е. Взаимосвязь структурно-функциональных параметров сердца, сократимости миокарда левого желудочка и коронарного атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа. Вестник рентгенологии и радиологии. 2014. № 6.
608. Смирнов В.В., Мавричева И.С., Гаврилова А.Е. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом. Лечащий врач. 2009. №11. С. 38-44.
609. Соколов Е.И. Диабетическое сердце: монографія. М.: Медицина, 2002. 416 с.
610. Соколова Л.К. Диабетическая автономная кардиальная нейропатия: клинические проявления, диагностика и выбор патогенетической терапии. Ліки України. Діабет і серце. 2011. №6 (152).
611. Сокольнікова Н.В. Роль адипокінів та прозапальних цитокінів у розвитку метаболічної кардіоміопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу: Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук: Харків, 2014.
612. Сони́на Е.В., Аллянова Л.Н., Сони́на Д.Д. Диабетическое поражение сердца у женщин с инфарктом миокарда. ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», Рубежное, Украина, 2011.
613. Ставцева Ю.В., Виллевальде С.В., Воробьев А.С., Свешников А.В., Кобалава Ж.Д. Методы эхокардиографической оценки механической диссинхронии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2017
614. Стаценко М.Е., Туркина С.В. Диабетическая автономная кардиальная нейропатия у больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на нерешенные проблемы. Архив внутренней медицины. 2013. №3 (11).
615. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Косивцова М.А. Значение нарушений углеводного и липидного обмена в развитии особенностей микроциркуляции у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. Клини. мед. 2016. №94 (6). С. 439—444.
616. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Косивцова М.А., Лопушкова Ю.Е. Особенности состояния микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом второго типа. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2015. №1. С. 35-39.

617. Тадтаева Н. Е., Басиева О.О., Шавлохова Э.А., Кехоева А.Ю., Басиева З.К. Некоторые показатели эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией. Современная медицина: актуальные вопросы. Сборник статей по материалам XXVIII международной научно-практической конференции. 2014. № 2 (28).

618. Тарасенко Н.А. Сахарный диабет: действительность, прогнозы, профилактика. Современные проблемы науки и образования. 2017. № 6.

619. Татарченко И.П., Позднякова Н.В. Клинико-инструментальный анализ желудочковых нарушений ритма при диастолической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа. Проблемы эндокринологии. 2015. № 2. С. 21-26.

620. Трельская Н.Ю. Метаболические и иммунные механизмы развития кардиомиопатии при сахарном диабете 2 типа. Роль продолжительности сахароснижающей терапии: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: Екатеринбург, 2012.

621. Тронько Н.Д., Бельчина Ю.Б., Соколова Л.К. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа. Доповіді національної академії наук України, 2013. № 11. С. 182-188.

622. Цукровий діабет: Визначення, класифікація, епідеміологія, фактори ризику. Симпозіум №156. Київ: Новини медицини та фармації, 2019.

623. Чиликина Н.С., Хасаев А.Ш., Маммаев С.Н. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на кардиогемодинамику больных ишемической болезнью сердца и нарушением углеводного обмена. Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал. 2018. № 2.

624. Шацкая О.А. Морфо-функциональные и гормонально-метаболические маркеры прогноза и эффективности лечения хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: Москва, 2010.

**Монографія**

Журавльова Лариса Володимирівна

Сокольнікова Неля Володимирівна

Рогачова Тетяна Андріївна

**СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ  
СИСТЕМИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ І МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ:  
ФОКУС НА ДІАБЕТИЧНУ КАРДІОМІОПАТІЮ**

***Наукова монографія***

***для студентів, лікарів-інтернів, лікарів широкого профілю***

Відповідальний за випуск Журавльова Л.В.

Комп'ютерна верстка О.Ю. Лавриненко