

Діабетична кардіоміопатія: сучасний стан проблеми. Огляд літератури



В. Є. Кондратюк, А. П. Стахова

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Попри проведені клінічні дослідження, проблема етіології, патогенезу, діагностики та лікування цукрового діабету (ЦД) і його ускладнень залишається актуальною. Поширеність ЦД у світі є високою: 20 років тому 8,3 % населення США (25,8 млн осіб) хворіли на ЦД (18,8 млн осіб із установленим ЦД і 7,0 млн із не діагностованим ЦД), 25,4 % мали порушення толерантності до глюкози [1]. У дослідженні CARVAR (9,2 млн обстежених) у близько чверті хворих не діагностовано ЦД. В опублікованому у 2023 р. дослідженні зазначено, що серед 30 759 пацієнтів без установленого ЦД 8,1 % мали порушення толерантності до глюкози за критеріями ВООЗ (за критеріями Американської діабетичної асоціації — 27,2 %), у 2,3 % із попередньо не обстежених діагностували ЦД. У дослідженні CARVAR 92 cohort хворі з порушенням толерантності до глюкози і невстановленим ЦД частіше були чоловічої статі, старші за віком і мали надлишкову масу тіла або ожиріння [2].

Близько 50 років тому вперше почали обговорювати особливий тип ураження міокарда при ЦД, загальноприйнятого визначення якого досі немає. Спочатку діабетичну кардіоміопатію (ДКМП) описували як патофізіологічний стан людини, за якого серцева недостатність (СН) виникає за відсутності ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ) та ураження клапанів серця [3]. Пізніше

ДКМП визначали як «безсимптомне структурно-функціональне ремоделювання серця, що прогресує», у хворих на ЦД [4]. Визначення цього типу ураження змінювали з «дисфункції шлуночків, яка виникає незалежно від ІХС і АГ» до «пов'язаної з ЦД структурної та функціональної дисфункції міокарда, не пов'язаної з іншими традиційними чинниками, такими як ІХС, АГ, вроджені або клапанні вади серця» [5—7]. Нині під ДКМП розуміють порушення діастолічного розслаблення, яке на ранніх стадіях та пізніше маніфестує клінікою СН за відсутності дисліпідемії, АГ та ІХС [8]. Розрізняють три основні стадії ДКМП: 1) ранню, при якій клітинні та метаболічні зміни відбуваються без розвитку явної систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), 2) проміжну, яка характеризується посиленням апоптозу, початковим збільшенням розміру ЛШ та появою діастолічної дисфункції (ДД ЛШ), за якої фракція викиду (ФВ) ЛШ перевищує 50 %, тобто формуванням СН зі збереженою скоротливою здатністю ЛШ, 3) пізню, яка характеризується зміною пружності мікроциркуляторного русла, збільшенням розміру ЛШ та погіршенням насосної функції, що прогресує, з розвитком СН зі зниженою скоротливою здатністю ЛШ [4]. Інсулінорезистентність, гіперінсулінемія та гіперглікемія є основними незалежними чинниками ризику розвитку ДКМП [4, 8].

Кондратюк Віталій Євгенович, д. мед. н., проф., зав. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4891-2338>; **Стахова Аліна Петрівна**, доктор філософії (PhD), асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2. E-mail: kancnmu@nmu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1514-7377>

Чинники ризику розвитку діабетичної кардіоміопатії [4]

- Глюкоза ↑
- Інсулін ↑
- Вільні жирні кислоти ↑
- Серцево-судинна аутономна невропатія
- Ожиріння/дієта з високим вмістом жиру ↑
- Кінцеві продукти глікації/
Рецептори до кінцевих продуктів глікації ↑
- Запалення ↑
- Активні форми кисню ↑
- Диференційна експресія РНК?
- Виживання та диференціація кардіальних стовбурових клітин?

Кращим визначенням ДКМП слід вважати таке: специфічна форма захворювання серця, спричинена резистентністю до метаболічних дій інсуліну у серцевій тканині (наприклад, інсулінорезистентністю), компенсаторною гіперінсулінемією та гіперглікемією, що прогресує, яка виникає незалежно від інших серцево-судинних чинників ризику, таких як ІХС і АГ [8]. Однак нині немає єдиної думки щодо патогенетичних маркерів, які мають бути відображені у визначенні ДКМП, що разом із відсутністю рекомендацій щодо методів діагностики та лікування, специфічних для цього захворювання, обмежує його загальне розуміння [9].

Із 1981 р. почали проводити експериментальні дослідження особливостей ураження серця на тваринах з моделюванням ЦД 1 та 2 типу. Установлено порушення діастолічної і систолічної функції ЛШ, що виявлялося зменшенням сили скорочення кардіоміоцитів та змінами у специфічних білках кардіоміоцитів [10, 11]. Тому під час лікування хворих на ЦД та ДКМП слід урахувати не лише рівень глікемії та інсулінемії, а й особливості скоротливої функції серця. Серцева недостатність при ЦД набуває патологічної трансформації: в дебюті — від субклінічних серцевих аномалій і порушень (фіброз міокарда ЛШ та початкова ДД ЛШ), до тяжкої діастолічної СН зі збереженою ФВ ЛШ та систолічної дисфункції ЛШ, що супроводжується СН зі зниженою ФВ ЛШ [12, 13].

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Поширеність СН серед пацієнтів із ЦД є високою — 19—26 % [8]. Існують гендерні особливості: СН виявляють у 2,4 разу частіше у чоловіків і у 5 разів частіше у жінок із ЦД порівняно з особами без ЦД після коригування інших чинників ризику (вік, наявність АГ, ожиріння, дисліпідемії та ІХС) [14].

У хворих на ЦД серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті. Серед них переважають ІХС та ішемічна кардіоміопатія. Окрім наявної ІХС, у пацієнтів розвивається патологія дрібних судин зі зменшенням еластичності серцевих капілярів. У пацієнтів із ЦД спочатку діагностують ДД ЛШ [14], і СН зі збереженою ФВ ЛШ може визначатися лише у 50 % хворих [3]. За даними дослідження, яке ґрунтується на великому масиві даних з Medicare (> 150 тис. пацієнтів із ЦД віком > 65 років), у хворих на ЦД з розвитком СН значно збільшується ризик смерті у найближчі 10 років (відношення ризиків (ВР) 10,6, 95 % довірчий інтервал (ДІ) 10,4—10,9) порівняно з особами із ЦД без СН [15]. Схожі дані отримано в інших клінічних дослідженнях (LIFE (ВР 5,98; 95 % ДІ 3,90—9,17; $p < 0,0001$) і RENAAL (ВР 3,99; 95 % ДІ 3,02—5,25; $p < 0,0001$)) [16].

Вперше термін ДКМП з'явився у 1972 р., коли Ш. Рублер визначила новий тип кардіоміопатії у хворих на ЦД. Вона припустила, що ця патологія міокарда спричинена дифузним фіброзом міокарда, гіпертрофією серця та діабетичною мікроангіопатією [17]. Визначення не містило дисфункції кардіоміоцитів і відповідало наявним на той час діагностичним можливостям. Значний вплив ЦД на перебіг СН у хворих підтверджено у проведеному через 2 роки Фремінгемському дослідженні [14]. У 1977 р. після заперечення ІХС за результатами ангіографії, проведеної 17 особам з ЦД 2 типу, отримано достовірні докази наявності ДКМП, що характеризувалася підвищенням кінцевого діастолічного тиску ЛШ, збільшенням жорсткості та низькою ФВ ЛШ з дифузним гіпокінезом. Ці початкові спостереження свідчать, що ЦД має чіткий і прямий вплив на інтерстиціальний фіброз та пов'язану з ним знижену пружність ЛШ і ДД ЛШ [18].

ЕТИОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ

У рекомендаціях ACCF/АНА у хворих на ЦД основна патологія є незалежним чинником ризику розвитку та прогресування СН [19]. Після перегляду цих рекомендацій виділили чотири стадії СН (А, В, С і D). Стадія А асоціюється з високим ризиком подальшого розвитку СН без структурних змін або симптомів. Наголошено, що ЦД сам по собі є значним незалежним чинником ризику для СН. Крім того, ДКМП можна класифікувати на два типи: рестриктивний (подібна до СН зі збереженою ФВ ЛШ > 50 %) і дилатаційний (СН зі зниженою ФВ ЛШ < 50 %) [20].

Рестриктивний тип характеризується переважно розвитком ендотеліальної дисфункції коронарного русла та метаболічними порушеннями (гіперглікемія, ліпотоксичність і ожиріння), дилатаційний тип — апоптозом кардіоміоцитів та розвитком аутоімунних порушень (наприклад, ЦД 1 типу). Вони також мають спільні ознаки — коронарне мікросудинне пошкодження та відкладання кінцевого продукту глікогену, що прогресує. Інсулінорезистентність і гіперінсулінемія відіграють провідну роль у прогресуванні ДКМП [12].

Нещодавні дослідження показали, що ДКМП є патологією, багатофакторною за своєю природою, а клітинні, молекулярні та метаболічні зміни спричиняють її розвиток. Диференційна експресія мікроРНК (мРНК) — сигнальних молекул, що беруть участь у метаболізмі глюкози, гіперліпідемія, кінцеві продукти глікогену, ремоделювання серцевого позаклітинного матриксу і зміни у виживанні та диференціації резидентних серцевих стовбурових клітин відіграють певну роль у розвитку ДКМП [4]. Гіперінсулінемія та інсулінорезистентність посилюють системні метаболічні зміни і активують симпатичну нервову систему, спричиняючи дисфункцію вегетативної нервової системи. З часом відбуваються активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), миттєвий оксидантний стрес, мітохондріальна дисфункція, дистрес ендоплазматичного ретикулулу та порушення гомеостазу кальцію. Ці ефекти призводять до фіброзу і гіпертрофії міокарда, загибелі кардіоміоцитів, дисфункції коронарної мікроциркуляції та прогресування СН [21].

Причиною несвоєчасної діагностики ДКМП є тривалий безсимптомний перебіг захворювання. Можливо, це пов'язано зі складними молекулярними змінами, які беруть участь у патогенезі ДКМП (аномалії аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази, ядерного фактора-κВ (NF-κB), транскрипційного ядерного фактора еритроїдзалежного-2 (NRF2), мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK), модулятора елемента, що реагує на циклічний аденозинмонофосфат, рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом (PPAR), протеїнкінази С (PKC) і РНК) [22]. Гіперглікемія посилює ферментативне O-GlcN ацилювання білків кардіоміоцитів та є дезадаптивною. Збільшене хімічне неферментативне утворення кінцевих продуктів глікації має суттєві негативні наслідки, а діабетична автономна нейропатія тісно пов'язана саме з гіперглікемією [8].

Потенційні механізми, залучені в патофізіологію діабетичної кардіоміопатії [3]

- Кінцеві продукти глікації
- Фіброз
- РААС
- Порушення обміну кальцію
- Підвищення утилізації жирних кислот
- Ліпотоксичність
- Мітохондріальна дисфункція
- Оксидантний стрес
- Запалення
- Апоптоз/некроз
- Аутофагія
- Мітохондріальні РНК
- Епігенетика
- Стрес ендоплазматичного ретикулулу

Отже, визначення патогенетичних ланок розвитку та прогресування ДКМП дасть змогу створити нові підходи до діагностики і лікування цього ускладнення у пацієнтів із ЦД. Нещодавні експериментальні дослідження на моделях тварин з індукованим ЦД виявили зниження функції кардіоміоцитів як важливий опосередковувальний механізм СН, яке частково було спричинене порушенням вивільнення мітохондріального Ca^{2+} та зниженням рівня вільного матричного Ca^{2+} , що може стати новою терапевтичною мішенню [3].

Не слід забувати про вплив на серце не лише гіперглікемії, а й підвищеного рівня жирних кислот (ЖК), а також активності прозапальних цитокінів. Збільшення вмісту ліпідів, зокрема ЖК і тригліцеридів, підсилює накопичення крапель жиру у кардіоміоцитах, що спричиняє серцеву ліпотоксичність. Зниження активності сигнальних шляхів інсуліну є характерною ознакою ЦД 1 та 2 типу, що призводить до зміни в інших сигнальних каскадах із дезадаптивними наслідками [8]. Вивчення індукованих ЦД змін у молекулярних механізмах, що опосередковують цитозольну та мітохондріальну обробку Ca^{2+} , дає змогу виявити нові терапевтичні підходи. Дані експериментальних досліджень за участю тварин із ЦД 1 та 2 типу свідчать про внесок аномального цитозольного Ca^{2+} у кардіоміоцитах у розвиток ДКМП. Результати досліджень на мишах із ЦД 1 типу та щурах із ЦД 2 типу вказують на особливу роль Ca^{2+} -АТФ сарко/ендоплазматичного ретикулулу (SERCa2a), а результати дослідження на мишах db/db із ЦД 2 типу дали змогу ідентифікувати білки, пов'язані з вивільненням Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулулу ріанодиноним рецептором та його

регуляторними білками [3]. Останні дані свідчать, що дизрегуляція коронарних ендотеліоцитів і екзо-сом також спричиняє розвиток ДКМП, що зумовлює вищу частоту розвитку СН у пацієнтів із ЦД порівняно з особами без ЦД [3]. Своєчасна і точна діагностика ДКМП дасть змогу на ранніх етапах виявити патологію та розпочати лікування. Із біомаркерів слід виділити довгі некодуєчі РНК і галектин-3, які вважають найбільш показовими для виявлення ДКМП, оскільки їхній рівень у плазмі/сироватці крові корелює з ранніми стадіями ДКМП.

РОЛЬ ДОПЛЕРЕХОКАРДІОГРАФІЇ У ДІАГНОСТИЦІ УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ЦД 1 ТА 2 ТИПУ

В обсерваційному дослідженні за участю 20 985 осіб із ЦД 1 типу (середній вік — 38,6 року) кожне підвищення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) на 1 % (порівняно з попереднім показником) асоціювалося зі збільшенням ризику СН на 30 % незалежно від інших чинників ризику (АГ, тютюнокуріння та ожиріння) [23]. У популяційному дослідженні за участю дітей і підлітків (8—18 років) із ЦД 1 типу проведення доплерівської ехокардіографії (ЕхоКГ) з використанням тканинного доплера підтвердило значущість ДД ЛШ для розвитку ДКМП уже на ранніх стадіях ЦД 1 типу у дитячому та підлітковому віці. Зниження величини співвідношення ранньої (E') і пізньої (A') пікової діастолічної швидкості виявлено в усіх вимірюваннях як на мітральному, так і на трикуспідальному кільцях, незважаючи на інтенсифікований режим лікування інсуліном [24]. Інше перехресне дослідження, в якому взяли участь особи середнього віку з ЦД 1 типу, показало наявність порушення систолічної функції як лівого, так і правого шлуночка, за їхнім ізоволюметричним скороченням [25].

Ризик підвищення жорсткості стінки міокарда і ДД ЛШ високий у хворих на ЦД 2 типу [26]. Фремінгемське дослідження показало, що в осіб із ЦД 2 типу ризик розвитку СН підвищується у 2—8 разів, але симптоми СН розвиваються лише у 19 % [14]. Ретроспективне когортне дослідження (8231 особа з ЦД 2 типу) продемонструвало, що СН сформувалася у 30,9 випадку на 1000 осіб порівняно з 12,4 на 1000 осіб без ЦД, що свідчить про збільшення ризику СН у хворих на ЦД 2 типу в 2,5 разу [27]. Інше обсерваційне дослідження за участю 25 958 чоловіків і 22 900 жінок з ЦД 2 типу довело, що підвищення рівня HbA1c на 1 % пов'язане зі збільшенням ризику

розвитку СН на 8 % (у 3,8 разу менше, ніж при ЦД 1 типу) незалежно від АГ, ожиріння, віку та наявності ІХС [28].

Важливо коригувати ЦД для запобігання прогресуванню СН. Про це свідчать результати робіт. Так, у проспективному обсерваційному дослідженні кожне зниження рівня HbA1c на 1 % було пов'язане зі зменшенням ризику СН на 16 %, інфаркту міокарда на 14 % і ризику смерті від ЦД 2 типу на 21 % [29]. Таким чином, належний контроль глікемії слід вважати головною метою для запобігання розвитку ДКМП у хворих на ЦД.

Гіпертрофія ЛШ (ГЛШ), виявлена за допомогою ЕхоКГ, і фіброз міокарда є основними морфологічними ознаками, які характеризують ДКМП, що підтверджено результатами автопсії (наявність дифузного фіброзу і гіпертрофії міоцитів) [17]. Крім того, численні дослідження [22, 30—35] підтвердили наявність ГЛШ, виявленої за допомогою ЕхоКГ, у популяції з ЦД ще на стадії порушення толерантності до глюкози [22, 30, 33, 35]. У дослідженні Strong Heart Study виявлено незалежні асоціації порушення толерантності до глюкози зі збільшенням відносної товщини стінки ЛШ і ступеня ГЛШ [33].

Основною гістопатологічною зміною при ДКМП є фіброз міокарда [36]. Визначення ДД ЛШ дасть змогу опосередковано відстежувати відповідні зміни у міокарді ЛШ [12]. У ранніх роботах встановлено зниження величини трансмітрального співвідношення E/A у пацієнтів із ЦД [37—39], зниження ранньої діастолічної швидкості мітрального кільця [40], у пізніших — збільшення величини співвідношення E/E' [41, 42] та об'єму лівого передсердя [43].

Таким чином, еволюція методів діагностики, а саме доплерЕхоКГ, дала змогу краще зрозуміти механізми формування ДД ЛШ у хворих на ЦД. Визначено, що субклінічна ДД ЛШ пов'язана з поганим контролем ЦД, похилим віком, наявністю АГ, неефективним лікуванням метформіном [44] і серцевою вегетативною нейропатією [45].

Наявність ДД ЛШ у хворих на ЦД є прогностично несприятливою щодо серцево-судинних подій [42, 43]. Так, величина співвідношення E/E'sept (маркер ДД ЛШ) > 15 у пацієнтів із ЦД асоціюється з подальшим розвитком СН та підвищенням смертності незалежно від наявності АГ, ІХС чи змін інших параметрів ЕхоКГ [42].

У хворих на ЦД зростає частота ураження клапанів серця [46, 47]. Цукровий діабет суттєво прискорює прогресування кальцинуючої хвороби серця, зокре-

ма кальцинуючого аортального стенозу [48], що погіршує діастолічну функцію ЛШ [49]. Дослідники показали, що такі дегенеративно-дистрофічні зміни можуть бути спричинені зростанням активності запалення [50]. У пацієнтів із ЦД частота мітральної недостатності (МН) становить 32 %, переважно внаслідок аномалії мітрального клапана, сосочкових м'язів, хорд та дилатації міокарда ЛШ [47]. Хворі на ЦД навіть з легким ступенем МН мають у 3,3 разу підвищений ризик смертності, тоді як у пацієнтів із МН середнього і тяжкого ступеня ризик збільшений ще у 5,1 разу [47].

Стрес-ЕхоКГ з добутаміном та ЕхоКГ при фізичному навантаженні продемонстрували низку змін при ДКМП. У пацієнтів із ЦД спостерігають порушення поздовжнього систолічного [51] та діастолічного функціонального резерву [52]. Крім того, поздовжня систолічна функція ЛШ прямо пов'язана з резервом ударного індексу під час введення низьких доз добутаміну [53]. Результати стрес-ЕхоКГ під час фізичного навантаження підтвердили зниження систолічного і діастолічного функціонального резерву у цій популяції пацієнтів [54, 55].

Останнім часом для точнішої діагностики ДКМП використовують спекл-трекінг-ЕхоКГ. Остання додатково до звичайної шляхом аналізу руху спеклів надає дані про недоплерівську кут-незалежну об'єктивну кількісну деформацію міокарда і додаткові дані щодо систоло-діастолічної функції ЛШ [56].

Таким чином, скринінгове дослідження біомаркерів ДКМП у поєднанні з проведенням ЕхоКГ з використанням постійного, імпульсного, кольорового, тканинного доплерів і спекл-трекінгу як у хворих на ЦД, так і в осіб із порушенням толерантності до глюкози, дасть змогу адекватно та своєчасно виявляти і лікувати ДКМП та досліджувати її розвиток.

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ

Малорухливий спосіб життя та дієта з високим вмістом жиру спричиняють ожиріння, що призводить не лише до ЦД 2 типу, а й як наслідок — до ДКМП. Тому немедикаментозні способи лікування таких патологічних станів слід вважати обов'язковими. Фізичні вправи поліпшують чутливість тканин до інсуліну, скоротливу здатність кардіоміоцитів і насосну функцію серця при ЦД 2 типу [4]. Ці висновки дають нові можливості менеджменту ДКМП.

Препарати, що контролюють рівень глікемії, посідають важливе місце при лікуванні ДКМП. Хоча належний контроль глікемії є основною метою ліку-

вання хворих на ЦД, метааналіз продемонстрував, що контроль глікемії не запобігає розвитку СН [57]. Раніше метформін був протипоказаний при СН, але останні дані свідчать про протекторний ефект препарату при ДКМП [58, 59]. Результати іншого метааналізу показали, що лікування метформіном пов'язане зі зниженням смертності (скоригований коефіцієнт ризику 0,80 (95 % ДІ 0,74—0,87), $p < 0,001$) [60]. Інсулін нейтрально впливає на ризик ССЗ (ORIGIN Trial), протеагоністи рецептора, що активується пероксисомним проліфератором (PPAR)- γ , підвищуючи ризик розвитку ССЗ [62—66]. При порівнянні з більш ранніми дослідженнями [67] результати досліджень за участю пацієнтів із ЦД інгібіторів обміну натрію/глюкози і агоністів глюкагоноподібних пептидних рецепторів демонструють значне поліпшення систолічної функції серця [8]. Однією з найпомітніших змін енергетичного метаболізму міокарда при ЦД є значне порушення окиснення глюкози. Стимуляція окиснення глюкози в міокарді асоціюється з погіршенням ДД ЛШ та зменшенням варіабельності серцевого ритму, які характеризують ДКМП. Отже, корекція порушень вуглеводного обміну є провідною стратегією для зменшення частоти формування СН зі збереженою ФВ ЛШ при ЦД. Піруватдегідрогеназний комплекс і окиснення глюкози можуть бути терапевтичними мішенями при ЦД [68]. Цікаві результати дослідження впливу препаратів нового покоління на серцево-судинні ризики у хворих на ЦД (інгібітор дипептидилпептидази-4, агоніст глюкагоноподібного пептиду-1 рецептора (GLP-1 RA) та інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу (SGLT2i)). Інгібітор дипептидилпептидази-4 продемонстрував безпечність щодо розвитку і прогресування ССЗ, але без чіткого позитивного впливу на серцево-судинну систему [69]. Сприятливий прогностичний ефект щодо кардіоваскулярних подій отримано при використанні деяких препаратів із групи SGLT2i (емпагліфлозин [70] і канагліфлозин [71]), а також GLP-1 RA (ліраглутид [72] і семаглутид [73]).

Цікавими є результати експериментального дослідження на щурах із ДКМП, яким призначали рослинний лікарський препарат — сальвіанолову кислоту, що сприяло поліпшенню серцевої функції, зниженню рівня глікемії та гіперліпідемії, пригніченню запалення міокарда і апоптозу [74].

Таким чином, визначення нових методів лікування хворих на ЦД з урахування ефекту щодо ризику розвитку та прогресування ССЗ потребує проведення великих рандомізованих досліджень.

ВИСНОВКИ

Діабетична кардіоміопатія — це складний багатофакторний стадійний патофізіологічний стан, притаманний хворим на ЦД та особам із порушенням толерантності до глюкози, спричинений гіперглікемією, гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю, характеризується гіпертрофією і дилатацією лівих відділів серця, фіброзом міокарда, зниженням систоло-діастолічного резерву міокарда шлуночків, розвитком СН зі збереженою ФВ ЛШ (у дебюті) і прогресуванням до СН зі зниженою ФВ ЛШ (на термінальній стадії), асоціюється з дисфункцією вегетативної нервової системи, порушенням енергетичного метаболізму та підвищенням активності запалення, що можна коригувати ефективною цукрознижувальною терапією. Скринінгове визначення біомаркерів ДКМП (довгі некодуєчі РНК і галектин-3) та проведення доплерЕхоКГ хворим на ЦД та особам із порушенням толерантності до глюкози дасть змогу вчасно і адекватно розпочати лікування ДКМП. Метформін, емпагліфлозин, канагліфлозин, ліраглутид та семаглутид є перспективними засобами медикаментозної корекції ДКМП.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: науковий керівник проекту, розробка дизайну дослідження, редагування статті — В. Є. Кондратюк; основний виконавець, пошук літератури, написання статті — А. П. Стахова.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fang M. Trends in the prevalence of diabetes among U. S. Adults: 1999-2016. *Am J Prev Med.* 2018 Oct;55(4):497-505. doi: 10.1016/j.amepre.2018.05.018. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30126668.
- Hauguel-Moreau M, Hergault H, Cazabat L, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in a large urban middle-aged population: the CARVAR 92 cohort. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):31. doi:10.1186/s12933-023-01761-3.
- Dillmann WH. Diabetic Cardiomyopathy. *Circ Res.* 2019;124(8):1160-2 doi:10.1016/j.jacc.2009.12.003.
- Chavali V, Tyagi SC, Mishra PK. Predictors and prevention of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:151-60. doi: 10.2147/DMSO.S30968.
- Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation.* 2007;115(25):3213-23. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.679597.
- Liu Q, Wang S, Cai L. Diabetic cardiomyopathy and its mechanisms: Role of oxidative stress and damage. *J Diabetes Investig* 2014;5:623-34. doi: 10.1111/jdi.12250.
- Miki T, Yuda S, Kouzu H, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev* 2013;18:149-66. doi: 10.1007/s10741-012-9313-3.
- Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res.* 2018;122:624-38. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
- Lorenzo-Almorós A, Cepeda-Rodrigo JM, Lorenzo Ó. Diabetic cardiomyopathy. *Rev Clin Esp (Barc).* 2022;222(2):100-11. doi: 10.1016/j.rceng.2019.10.012.
- Penpargkul S, Fein F, Sonnenblick EH, Scheuer J. Depressed cardiac sarcoplasmic reticular function from diabetic rats. *J Mol Cell Cardiol.* 1981;13:303-9. doi: 10.1016/0022-2828(81)90318-7.
- Trost SU, Belke DD, Bluhm WF, Meyer M, Swanson E, Dillmann WH. Overexpression of the sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase improves myocardial contractility in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes.* 2002;51:1166-71. doi: 10.2337/diabetes.51.4.1166.
- Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:144-53. doi: 10.1038/nrendo.2015.216.
- Jia G, Habibi J, DeMarco VG, et al. Endothelial mineralocorticoid receptor deletion prevents diet-induced cardiac diastolic dysfunction in females. *Hypertension.* 2015;66:1159-67. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06015.
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure; the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974;34:29-34. doi: 10.1016/0002-9149(74)90089-7.
- Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:699-703. doi: 10.2337/diacare.27.3.699.
- Carr AA, Kowey PR, Devereux RB, et al. Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies. *Am J Cardiol.* 2005;96(11):1530-6. doi:10.1016/j.amjcard.2005.07.061.
- Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 1972;30:595. doi: 10.1016/0002-9149(72)90595-4.
- Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1977;60:884-99. doi: 10.2337/db13-0683.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
- Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015;36:1718-27, 1727a-c. doi: 10.1093/eurheartj/ehv134.
- Negishi K. Echocardiographic feature of diabetic cardiomyopathy: Where are we now? *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(1):47-56. doi:10.21037/cdt.2018.01.03.
- Lee MMY, McMurray JJV, Lorenzo-Almorós A, et al. Diabetic cardiomyopathy. *Heart.* 2019;105:337-45. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310342.
- Lind M, Bounias I, Olsson M, Gudbjörnsdóttir S, Svensson AM, Rosengren A. Glycaemic control and incidence of heart failure in 20,985 patients with type 1 diabetes: an observational study. *Lancet.* 2011;378:140-6. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60471-6.

24. Brunvand L, Fugelseth D, Stensaeth KH, Dahl-Jorgensen K, Margeisdottir HD. Early reduced myocardial diastolic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus a population-based study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:103. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60471-6.
25. Suran D, Sinkovic A, Naji F. Tissue Doppler imaging is a sensitive echocardiographic technique to detect subclinical systolic and diastolic dysfunction of both ventricles in type 1 diabetes mellitus. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:72. doi: 10.1186/s12872-016-0242-2.
26. Radovits T, Korkmaz S, Loganathan S, et al. Comparative investigation of the left ventricular pressure-volume relationship in rat models of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;297:H125-H133. doi: 10.1152/ajpheart.00165.2009.
27. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care.* 2004;27:1879-84. doi: 10.2337/diacare.27.8.1879.
28. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation.* 2001;103:2668-73. doi: 10.1161/01.cir.103.22.2668.
29. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405-12. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
30. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Diabetic cardiomyopathy: epidemiology, etiology and pathogenesis. *International Journal of Endocrinology.* 2020;16(4):337-8. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.4.2020.208488> (in Ukrainian).
31. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000;101:2271-6. doi: 10.1161/01.cir.101.19.2271.
32. Koval SM, Yushko KO, Snihurska IO, Starchenko TG, Pankiv VI, Lytvynova OM, Mysnychenko OV. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension.* 2019;23(3):183-9. DOI: 10.5603/AH.a2019.0012.
33. Ilcercil A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Relationship of impaired glucose tolerance to left ventricular structure and function: The Strong Heart Study. *Am Heart J.* 2001;141:992-8. doi: 10.1067/mhj.2001.115302.
34. Bella JN, Devereux RB, Roman MJ, et al. Separate and joint effects of systemic hypertension and diabetes mellitus on left ventricular structure and function in American Indians (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2001;87:1260-5. doi: 10.1016/S0002-9149(01)01516-8.
35. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107:448-54. doi: 10.1161/01.cir.0000045671.62860.98.
36. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation.* 2008;117:43-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728550.
37. Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, et al. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:114-20. doi: 10.1016/0735-1097(88)90364-6.
38. Celentano A, Vaccaro O, Tammaro P, et al. Early abnormalities of cardiac function in non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Am J Cardiol.* 1995;76:1173-6. doi: 10.1016/S0002-9149(99)80330-0.
39. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1943-9. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01230-x.
40. Hansen A, Johansson BL, Wahren J, et al. C-peptide exerts beneficial effects on myocardial blood flow and function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2002;51:3077-82. doi: 10.2337/diabetes.51.10.3077.
41. Moir S, Hanekom L, Fang ZY, et al. Relationship between myocardial perfusion and dysfunction in diabetic cardiomyopathy: a study of quantitative contrast echocardiography and strain rate imaging. *Heart.* 2006;92:1414-9. doi: 10.1136/hrt.2005.079350.
42. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:300-5. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.003.
43. Poulsen MK, Dahl JS, Henriksen JE, et al. Left atrial volume index: relation to long-term clinical outcome in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2416-21. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1622.
44. Fang ZY, Schull-Meade R, Downey M, et al. Determinants of subclinical diabetic heart disease. *Diabetologia.* 2005;48:394-402. doi: 10.1007/s00125-004-1632-z.
45. Sacre JW, Franjic B, Jellis CL, et al. Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:1207-15. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.09.014.
46. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Significant increase in the prevalence of non-rheumatic aortic valve disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007;115:105-7. doi: 10.1055/s-2007-949656.
47. Rossi A, Zoppini G, Benfari G, et al. Mitral regurgitation and increased risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Am J Med.* 2017;130:70-6.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.07.016.
48. Kamalesh M, Ng C, El Masry H, et al. Does diabetes accelerate progression of calcific aortic stenosis? *Eur J Echocardiogr* 2009;10:723-5. doi: 10.1093/ejehocardiography/ejeh048.
49. Falcão-Pires I, Hamdani N, Borbély A, et al. Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. *Circulation* 2011;124:1151-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025270.
50. Natorska J, Wypasek E, Grudzien G, et al. Does diabetes accelerate the progression of aortic stenosis through enhanced inflammatory response within aortic valves? *Inflammation.* 2012;35:834-40. doi: 10.1007/s10753-011-9384-7.
51. Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with Type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin. *Clin Sci (Lond).* 2003;105:591-9. doi: 10.1042/CS20030168.

52. Fang ZY, Yuda S, Anderson V, et al. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:611-7. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02869-3.
53. Palmieri V, Capaldo B, Russo C, et al. Left ventricular chamber and myocardial systolic function reserve in patients with type 1 diabetes mellitus: insight from traditional and Doppler tissue imaging echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19:848-56. doi: 10.1016/j.echo.2006.02.011.
54. Ha JW, Lee HC, Kang ES, et al. Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve in patients with diabetes mellitus: implication for detecting subclinical myocardial dysfunction using exercise tissue Doppler echocardiography. *Heart*. 2007;93:1571-6. doi: 10.1136/hrt.2006.101667.
55. Mizuno R, Fujimoto S, Saito Y, et al. Exercise-induced delayed onset of left ventricular early relaxation in association with coronary microcirculatory dysfunction in patients with diabetes mellitus. *J Card Fail*. 2010;16:211-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.10.024.
56. Kumric M, Ticinovic Kurir T, Borovac JA, Bozic J. Role of novel biomarkers in diabetic cardiomyopathy. *World J Diabetes*. 2021;12(6):685-705. doi: 10.4239/wjd.v12.i6.685.
57. Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, et al. Intensive glycemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *Am Heart J*. 2011;162:938-48. e2. doi: 10.1016/j.ahj.2011.07.030.
58. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation*. 2005;111:583-90. doi: 10.1161/01.CIR.0000154542.13412.B1.
59. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4:53-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.952556.
60. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail*. 2013;6:395-402. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162.
61. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858.
62. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71. doi: 10.1056/NEJMoa072761.
63. Mahaffey KW, Hafley G, Dickerson S, et al. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J*. 2013;166:240-9. e1. doi: 10.1016/j.ahj.2013.05.004.
64. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
65. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016;374:1321-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034763.
66. Lincoff AM, Tardif JC, Schwartz GG, et al. Effect of aloglitazar on cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: the AleCardio randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1515-25. doi: 10.1001/jama.2014.3321.
67. Litwin SE. Diabetes and the heart: is there objective evidence of a human diabetic cardiomyopathy? *Diabetes*. 2013;62:3329-30. doi: 10.2337/db13-0683.
68. Tabatabaei Dakhili SA, Greenwell AA, Ussher JR. Pyruvate dehydrogenase complex and glucose oxidation as a therapeutic target in diabetic heart disease. *J Lipid Atheroscler*. 2023;12(1):47-57. doi:10.12997/jla.2023.12.1.47.
69. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:689-97. doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.017.
70. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
71. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57. doi: 10.1056/NEJMc1712572.
72. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
73. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
74. Gong DF, Sun SC, Wang RR, et al. Salvianolic acid A improve mitochondrial respiration and cardiac function via inhibiting apoptosis pathway through CRYAB in diabetic cardiomyopathy. *Biomed Pharmacother*. 2023;160:114382. doi:10.1016/j.biopha.2023.114382.

РЕЗЮМЕ

Розглянуто еволюцію поглядів щодо діабетичної кардіоміопатії (ДКМП): від патологічного стану з гіпертрофією та фіброзом міокарда у хворих на цукровий діабет (ЦД) до розвитку серцевої недостатності (СН) за відсутності інших серцево-судинних захворювань. Продемонстровано, що ДКМП — це стадійний патофізіологічний стан, притаманний хворим на ЦД та особам з порушенням толерантності до глюкози, спричинений гіперглікемією, гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю, характеризується молекулярними змінами, гіпертрофією і дилатацією лівих відділів серця, фіброзом міокарда, зниженням систоло-діастолічного резерву міокарда шлуночків, розвитком СН, асоціюється з дисфункцією вегетативної нервової системи, порушенням енергетичного метаболізму та збільшенням активності запалення. Проаналізовано особливості ураження серця при ЦД 1 та 2 типу. Відзначено важливість

контролю глікемії для запобігання розвитку і прогресуванню СН. Результати експериментальних та клінічних досліджень (CARVAR 92 cohort, LIFE, RENAAL, the Framingham study, HyperGEN, the Strong Heart Study, RECORD trial, PRO active Study) дають підстави стверджувати, що вторинна профілактика ЦД знижує ризик смерті від серцево-судинних захворювань і прогресування погіршення насосної функції серця. Скринінгове визначення біомаркерів ДКМП (довгі некодуючі РНК і галектин-3) та проведення доплерехокардіографії хворим на ЦД та особам з порушенням толерантності до глюкози дасть змогу вчасно і адекватно розпочати лікування ДКМП. Наведено шляхи корекції змін у серці, які розвиваються у хворих на ЦД. Метформін, емплагліфлозин, канагліфлозин, ліраглутид та семаглутид є перспективними засобами медикаментозної корекції ДКМП.

Ключові слова: діабетична кардіоміопатія, діастолічна дисфункція, ехокардіографія, цукровий діабет.

ABSTRACT

Diabetic cardiomyopathy: current state of the problem.

Review

V. E. Kondratiuk, A. P. Stakhova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The literature review describes the evolution of views on diabetic cardiomyopathy (DCM): from a pathological condition with myocardial hypertrophy and fibrosis in patients with diabetes mellitus (DM) to the develop-

ment of heart failure (HF) in the absence of other cardiovascular diseases (CVD). It has been demonstrated that DCM is a staged pathophysiological condition inherent in patients with DM and impaired glucose tolerance, caused by hyperglycemia, hyperinsulinemia, and insulin resistance, characterized by molecular changes, remodeling of the left chambers of the heart, a decrease in the systolic-diastolic reserve of the ventricular myocardium, the development of HF, and is associated with dysfunction of the autonomic nervous system, disruption of energy metabolism and increased inflammation. The features of heart damage in both type 1 and type 2 DM were analyzed, and the importance of glycemic control to prevent the development and progression of HF was noted. The results of experimental and clinical studies (CARVAR 92 cohort, LIFE, RENAAL, the Framingham study, HyperGEN, the Strong Heart Study, RECORD trial, PRO active Study) gave the ground to claim that secondary DM prevention reduces the risks of death from CVD and the progression of pump function deterioration of the heart. Screening of DCM biomarkers (long non-coding RNA and galectin-3) and carrying out of Doppler echocardiography in patients with DM and impaired glucose tolerance will allow timely and adequate initiation of DCM treatment. Ways to correct changes in the heart that develop in patients with DM are given. Metformin, empagliflozin, canagliflozin, liraglutide, and semaglutide are listed as promising medications for drug correction of DCM.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, diastolic dysfunction, echocardiography.

Received • Отримано 04/01/2023

Peer-reviewed • Рецензовано 02/03/2023

Accepted • Прийнято до друку 09/03/2023