

УДК 616.379-008.64:616.127-092-07

DOI: 10.22141/2224-0721.16.4.2020.208488

Сергієнко В.О. , Сергієнко О.О. 

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

## Діабетична кардіоміопатія: епідеміологія, етіологія та патогенез

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(4):337-348. doi: 10.22141/2224-0721.16.4.2020.208488

**Резюме.** В огляді детально проаналізовані сучасні погляди на епідеміологію, етіологію та патогенез діабетичної кардіоміопатії. Цукровий діабет спричиняє різні структурні та функціональні модифікації тканини міокарда. Ці патофізіологічні зміни виникають внаслідок метаболічних порушень, викликаних гіперглікемією, інсулінорезистентністю і дисліпідемією. Вільні жирні кислоти можуть стимулювати окиснення і накопичуватися в цитозолі, що призводить до ліпотоксичних ефектів шляхом утворення церамідів, діацилгліцеролу і реактивних форм кисню. Гіперглікемія також викликає збільшення вмісту реактивних форм кисню та утворення кінцевих продуктів глікування, що супроводжується розвитком серцевої глюкотоксичності. Поєднання цих патофізіологічних процесів, нестача АТФ і ліпо-/глюкотоксичність є промоторами дисбалансу  $Ca^{2+}$ , стресу мітохондріального/ендоплазматичного ретикулуму та розвитку апоптозу, активації сигнальних шляхів протеїнкінази С, мітоген-активованих протеїнкіназ, убіквітин-протеасомної системи, протеотоксичного стресу, активації циклічного модулятора аденозинних 5'-монофосфатів, ренін-ангіотензинової системи, що викликають хронічне запалення низької інтенсивності, діастолічну, а в подальшому систолічну дисфункцію, фіброз міокарда. Хронічна гіперглікемія, інсулінова резистентність і гіперінсулінемія викликають резистентність кардіоміоцитів до інсуліну та метаболічні розлади, що посилюють дисфункцію мітохондрій, оксидативний стрес, вироблення кінцевих продуктів глікування, порушення обміну  $Ca^{2+}$  в мітохондріях, хронічне запалення низької інтенсивності, активацію системи «ренін — ангіотензин — альдостерон», стрес ендоплазматичного ретикулуму, загибель кардіоміоцитів, а також мікросудинну дисфункцію. Ці патофізіологічні порушення сприяють жорсткості серця, гіпертрофії та фіброзу, розвитку діастолічної та систолічної дисфункції міокарда і серцевої недостатності.

**Ключові слова:** цукровий діабет; діабетична кардіоміопатія; епідеміологія; етіологія; патогенез; огляд

Визначення «діабетична кардіоміопатія» є одним з найбільш дискусійних і невіршених питань. Зв'язок між цукровим діабетом (ЦД) і серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) відомий вже багато років, але вперше описаний у 1881 р. Leyden et al., який вважав, що серцева недостатність (СН) є «частим і вираженим ускладненням цукрового діабету». Термін «діабетична кардіоміопатія» для диференціації з іншими видами кардіоміопатії запропонований S. Rubler et al. в 1972 р. після аналізу патологоанатомічних досліджень хворих на ЦД із хронічною серцевою недостатністю (ХСН), в яких ішемічна хвороба серця (ІХС) та інші захворюван-

ня, що супроводжувались структурними змінами серця, а також артеріальна гіпертензія (АГ) і зловживання алкоголем були виключені як можливі причини [1].

На сьогодні до мінімальних критеріїв діагностики діабетичної кардіоміопатії (КМП) відносять діастолічну дисфункцію (ДД) лівого шлуночка (ЛШ) та/або зменшену фракцію викиду ЛШ, патологічну гіпертрофію ЛШ та інтерстиціальний фіброз. Отже, діабетична КМП — це шлуночкова дисфункція, що спостерігається у хворих на ЦД, яка приєднується та/або прогресує незалежно від ІХС, захворювань клапанного апарату міокарда або артеріальної гіпертензії. Діабетична КМП

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Сергієнко Вікторія Олександрівна, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; факс: +38 (0322) 769496; e-mail: serhiyenko@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 676761184

For correspondence: Victoria Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; fax: +38 (0322) 769496; e-mail: serhiyenko@gmail.com; phone +38 (067) 676761184

Full list of author information is available at the end of the article.

також може спостерігатись у ~ 60 % нормотензивних пацієнтів з ЦД у вигляді псевдонормалізації діастолічної картини, що насправді є прогресуванням діастолічної дисфункції ЛШ, і характеризується проміжною стадією між порушенням релаксації та обмеженням наповнення зі зниженою скоротливістю міокарда та деформацією. Нарешті, діабетична КМП може проявлятися у вигляді зменшення скорочувальної функції серця під час виконання фізичних вправ [2].

А. Marcinkiewicz et al. (2017) вважають, що діабетична КМП — це результат тривалого впливу на міокард метаболічних порушень, в основному пов'язаних з інсулінорезистентністю (ІР) і надекспресією до резистину, що розвиваються ще на стадії предіабету і сприяють формуванню та прогресуванню ішемії міокарда [3]. У зв'язку з цим автори припускають, що діагноз «чистої» діабетичної КМП майже неможливий, оскільки ендотеліальна дисфункція розвивається ще при предіабеті, може призвести як до ішемії міокарда, так і до діабетичної КМП. Порушення коронарної мікроциркуляції у хворих з хронічною гіперглікемією можуть спостерігатись як при мікрovasкулярній стенокардії, так і при діабетичній КМП [2]. У зарубіжній літературі повідомляється, що діагноз «діабетична кардіоміопатія» встановлювали хворим на ЦД 2-го типу з нефро- та ретинопатією, з дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) та зниженою фракцією викиду (ФВ). Однак надалі завдяки верифікації стану ідіопатичної ДКМП з маніфестацією ЦД від цього визначення відмовилися [4]. У вітчизняній літературі також трапляються різні визначення у зв'язку з використанням термінів, заснованих на патофізіологічних механізмах розвитку змін: кардіоміопатія, кардіопатія, міокардіодистрофія [5]. Істотно менше різночитань щодо фенотипу типового пацієнта з діабетичною КМП: в більшості робіт описуються пацієнти літнього віку, з надмірною вагою, незадовільним глікемічним контролем і задишкою при помірному фізичному навантаженні, з ХСН та збереженою ФВ за даними ЕхоКГ [6]. У 2013 році фонд Американського коледжу кардіології (ACC), Американська асоціація серця (AHA) та Європейське товариство кардіології (ESC) у співпраці з Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD) [7] визначили діабетичну КМП як клінічний стан шлуночкової дисфункції, що виникає за відсутності коронарного атеросклерозу та АГ у хворих на ЦД. На ранніх стадіях діабетична КМП включає прихований субклінічний період, що характеризується структурними та функціональними порушеннями, включаючи гіпертрофію ЛШ, фіброз і порушення клітинної сигналізації. Ці патофізіологічні зміни у вигляді фіброзу та жорсткості міокарда і пов'язана з ними субклінічна ДД міокарда часто еволюціонують до СН з нормальною ФВ та можливістю приєднання систолічної дисфункції, що супроводжується СН зі зниженою ФВ [8]. Отже, відсутність єдиного визначення діабетичної КМП, специфічних маркерів для її діагностики, значне обмеження популяції хворих з ЦД 2-го типу, у яких вона може бути діагностована (без АГ і ІХС), ускладнює вивчення даної проблеми.

## Епідеміологія серцевої недостатності при цукровому діабеті

Дослідження з вивчення епідеміології ХСН серед хворих на ЦД нечисленні. За різними даними, її частота становить 12 % і з віком збільшується в середньому до 19 % [9]. Серед хворих із ХСН поширеність ЦД вища в 2–4 рази (від 24 % і вище), залежно від регіону, порівняно з особами без ХСН. В реєстрах госпіталізованих пацієнтів з ХСН в Північній Америці і Європі поширеність ЦД становить 40–45 %. У шведському реєстрі ХСН (68 % стаціонарних і 32 % амбулаторних пацієнтів) ЦД був виявлений в 30 % випадків, тоді як в осіб без ХСН його частота становила 19 %. В цілому у хворих на ЦД ХСН є більш поширеним ССЗ, ніж інфаркт міокарда та мозковий інсульт [10]. Очевидно, що ХСН є одним із частих макросудинних ускладнень при ЦД. З іншого боку, серед осіб з ХСН також відзначається висока частота порушень вуглеводного обміну, в тому числі нових випадків ЦД. Вік і рівень глікемії мають важливе значення в розвитку захворюваності та ускладнень [10]. Тим часом при ЦД 1-го типу збільшення вмісту глікованого гемоглобіну (HbA1c) на 1 % пов'язане зі зростанням на 30 % ризику СН, тоді як при ЦД 2-го типу підвищення рівня HbA1c на 1 % супроводжується 8% збільшенням ризику незалежно від інших чинників ризику, включаючи ожиріння, куріння, АГ, дисліпідемію (ДЛП) та ІХС [11]. Це дозволяє припустити, що ступінчасте підвищення глікемії є потужним стимулом розвитку СН у хворих на ЦД.

## Етіологія діабетичної кардіоміопатії

Сьогодні відомо понад 150 чинників ризику ССЗ, серед яких найбільш значущими є немодифіковані — стать, вік і спадкова схильність (ранній початок ІХС і раптова смерть у жінок молодше за 65 років) і модифіковані — АГ, ДЛП, ЦД 2-го типу або порушення толерантності до глюкози, надмірне споживання солі, куріння, алкоголь, гіподинамія, абдомінальне ожиріння, стресові чинники, соціальний статус та інші. Однак основними встановленими чинниками ризику діабетичної КМП є гіперглікемія, гіперінсулінемія, підвищений вміст вільних жирних кислот (FFA), підвищений вміст жирів у вживаних продуктах, ожиріння, активація запального процесу, збільшення вмісту кінцевих продуктів глікування (AGEs), утворення вільних форм кисню (ROS). Збільшення споживання рафінованих вуглеводів та особливо фруктози також може вплинути на розвиток діабетичної КМП [12]. У клінічному дослідженні UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) клінічне зниження рівня HbA1c на 1 % було пов'язане зі зменшенням ризику розвитку СН на 16 %, що свідчить про існування лінійної залежності між тривалим контролем глікемії та ризиком СН [12].

Збереження високої частоти захворюваності та смертності внаслідок ССЗ серед пацієнтів з ЦД 2-го типу обумовлене також низкою інших причин. У низці досліджень показано збільшення частоти СН при ЦД 2-го типу і погіршення прогнозу тривалості життя близько чотирьох років з моменту діагностування СН [13, 14]. Зокрема, повідомляється, що СН є од-

ним з найчастіших серцево-судинних ускладнень ЦД 2-го типу; ЦД 2-го типу збільшує ризик розвитку СН у 4–5 разів; СН значно погіршує прогноз пацієнтів з ЦД 2-го типу; СН — незалежний чинник ризику розвитку нових випадків ЦД 2-го типу; при ЦД 2-го типу розвивається раннє субклінічне пошкодження і дисфункція міокарда; збільшується кількість пацієнтів з СН зі збереженою ФВ лівого шлуночка і ЦД 2-го типу; порушення функції нирок і жорсткості артерій — головні ланки патофізіології СН зі збереженою ФВ лівого шлуночка; інтенсивний контроль глікемії не впливає на події, пов'язані з СН; терапія СН з низькою ФВ лівого шлуночка, заснована на доказах, також ефективна в пацієнтів з ЦД 2-го типу, як і в пацієнтів без ЦД 2-го типу; відсутні доведені методи лікування СН зі збереженою ФВ лівого шлуночка [13, 14].

Зміна способу життя, зокрема аеробні вправи, контроль ваги та відмова від паління — це ефективний терапевтичний підхід до профілактики діабетичної КМП. Стійкий глікемічний контроль знижує поширеність діабетичної КМП та зменшує ССЗ. Зокрема, нормалізація глікемії за допомогою інсулінотерапії знижує гіпертрофію кардіоміоцитів, вміст колагену та діастолічну дисфункцію й обмежує прогресування діабетичної КМП в експерименті [7].

Отже, хронічна гіперглікемія, системна резистентність до інсуліну та дисфункція в інсуліновій сигнальній системі міокарда є основними патофізіологічними порушеннями ЦД, що також беруть участь у патогенезі діабетичної кардіоміопатії.

## Патофізіологічні механізми діабетичної кардіоміопатії

Хронічна гіперглікемія, IR і гіперінсулінемія викликають резистентність кардіоміоцитів до інсуліну та метаболічні розлади, що посилюють дисфункцію мітохондрій, оксидативний стрес (OS), продукцію AGEs, порушення обміну  $Ca^{2+}$  в мітохондріях, низькоінтенсивне хронічне запалення, активацію системи «ренін — ангіотензин — альдостерон» (RAAS), вегетативну нейропатію, стрес ендоплазматичного ретикулуму, загибель кардіоміоцитів, а також мікросудинну дисфункцію. Ці патофізіологічні порушення сприяють жорсткості серця, гіпертрофії та фіброзу, розвитку ДД та систолічної дисфункції міокарда і СН [15].

**Порушення метаболізму глюкози.** В діабетичному серці спостерігається первинний дефект стимуляції процесів гліколізу і окиснення глюкози, що може займати одне з провідних місць в патогенезі діабетичної КМП. Зокрема, значне пригнічення цих процесів виявлено в ізольованих кардіоміоцитах та у хворих на ЦД. Гальмування утилізації глюкози в «діабетичному» серці, сповільнення її транспорту через мембрану сарколеми, ймовірно, опосередковане порушенням функціонування транспортерів глюкози (GLUT-1, GLUT-4) [16]. Активація процесів окиснення глюкози і, відповідно, збільшення концентрації FFA зумовлює гальмівний ефект на функціонування піруватдегідрогеназного комплексу, що є одним із механізмів пригнічення окиснення глюкози. Ці зміни сприяють зменшенню

резервів АТФ в міокарді, що може спостерігатись у хворих на ЦД 2-го типу, в яких, як відомо, показники концентрації FFA мають тенденцію до зростання. Вплив вищеописаних порушень на скорочувальну функцію міокарда виявлено в перфузованому міокарді генетично детермінованих діабетичних мишей. Дисфункція скорочувальної функції міокарда проявлялась збільшенням показників кінцево-діастолічного тиску ЛШ, пригніченням зростання тиску в ЛШ, ФВ і сили серцевих скорочень. Посилення експресії GLUT-4 сприяло нормалізації метаболізму і скорочувальної функції міокарда. Отримані результати чітко вказують на значення порушень метаболізму глюкози в патогенезі діабетичної кардіоміопатії [17].

**Інсулінорезистентність і діабетична кардіоміопатія.** Шляхи сигналізації інсуліну в міокарді впливають на клітинний гомеостаз через контроль синтезу білків, використання субстратів і життєздатності клітин. Транспорт глюкози в міокарді, скелетних м'язів, печінці та жировій тканині опосередковується GLUT-4. Інсулін через зв'язок зі своїм рецептором активує субстрат рецептора інсуліну (IRS)-1/2 та PI3K/протеїнкіназу В (Akt), стимулюючи переміщення GLUT-4 до клітинної мембрани та подальше поглинання глюкози [4]. Крім того, фізіологічна внутрішньоклітинна сигналізація інсуліну в міокарді сприяє активації ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і біодоступності оксиду азоту (NO), необхідного для оптимального коронарного кровотоку та функції міокарда. Подвійний нокаут IRS-1/2 знижує вміст АТФ в кардіоміоцитах, погіршує метаболізм і функціональний стан міокарда, збільшує фіброз і сприяє розвитку СН [18]. Пригнічення сигнального шляху PI3K/Akt, зменшення експресії та транслокації GLUT-4 виявлено у біоптатах м'язів шлуночків міокарда, отриманих від хворих на ЦД 2-го типу [19].

Убіквітинлігаза E3, білок MG53 можуть негативно впливати на стан інсулінової сигналізації. Зокрема, підвищення рівня MG53 в мітохондріях при моделюванні ЦД 2-го типу корелює з посиленням протеосомної деградації рецептора інсуліну та IRS-1. Крім того, специфічна для кардіоміоцитів надмірна експресія MG53 гальмує інсулінову сигналізацію та посилює фіброз міокарда. Це дозволяє припустити, що можливість регуляції міокардіального MG53 може бути потенційною терапевтичною стратегією у запобіганні діабетичній КМП і прогресуванню клінічних ознак СН [20].

Чинники ризику, зокрема ожиріння та неадекватна активація RAAS, можуть погіршити метаболізм інсуліну в міокарді через активацію сигнального шляху рапаміцину (mTOR)/6 kinase 1, що збільшує фосфорильовання серину та зменшує фосфорильовання тирозину IRS-1/2 і погіршує взаємодію PI3K та активацію Akt/eNOS і продукцію NO. Зниження продукції NO погіршує релаксацію коронарних судин та інсулін-опосередковане залучення капілярів, а Akt/eNOS і NO важливі для транспортування інсуліну та глюкози, необхідних для фізіологічного забезпечення функціонування міокарда [21]. Погіршення продукції NO також призводить до активації трансглутамінази і цим сприяє розвитку фіброзу та жорсткості серця. Міокардіаль-

на IR внаслідок активації транскрипційного ядерного фактора каппа-бі (NF- $\kappa$ B) та c-JNK, що індукує фосфорилування IRS-1, провокує прозапальні цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [21].

**Жирні кислоти і діабетична кардіоміопатія.** За фізіологічних умов серце проявляє значну гнучкість щодо метаболічного субстрату, використовуючи з метою отримання ангіотензинових рецепторів (АТР) енергію різних субстратів, таких як FFA, глюкоза, кетонів тіла, лактат та деякі амінокислоти. Мітохондрії становлять приблизно 20–30 % від загального об'єму кардіоміоцитів [22] і виробляють в процесі окислювального фосфорилування > 95 % АТР [23]. Цикл лимонної кислоти зазвичай становить решту 5 % АТР. Однак в умовах гіперглікемії, IR і гіпертригліцеридемії спостерігається зниження здатності міокарда використовувати глюкозу як джерело енергії, і серце згодом переходить на FFAs [24]. Цей перемикач субстрату енергії супроводжується порушенням окислювального фосфорилування та мітохондріального протонного витоку, що призводить до збільшення продукції ROS. Оскільки міокард має обмежену антиоксидантну здатність, посилення мітохондріальної продукції ROS призводить до руйнування NO та зниження біодоступності NO, ознак діабетичної кардіоміопатії [25].

ЦД сприяє порушенням метаболізму жирних кислот (FA), що призводить до ліпотоксичного ефекту в кардіоміоцитах. Жирні кислоти потрапляють у кардіоміоцит за допомогою пасивної дифузії, а також полегшеного транспорту, що може бути опосередкований різними білками транспортування FA, включно з білками, що зв'язують жирні кислоти. Після надходження у клітину FA використовуються мітохондріями як субстрат для генерування АТР або ініціюють рецептори, що активуються пероксисомним проліфератором (PPARs), сприяючи транскрипції генів, які кодують білки-транспортери FA. В цілому накопичення FA в міокарді призводить до зменшення продукції енергії серцем, скорочення міоцитів і ліпоапоптозу [26].

Експресія різних ізоформ PPARs, а саме  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  та  $\gamma$ , в міокарді відіграє ключову роль у метаболізмі глюкози, ліпідів і гомеостазі енергії. Експресія PPAR- $\alpha$  в міокарді відбувається на відносно високих показниках, і його активація безпосередньо впливає на поглинання FFA та мітохондріальне окиснення FFA. PPAR- $\alpha$  регулює накопичення та транспортування ліпопротеїнів, а також модулює захисну й окиснювальну функції [27]. Підвищена експресія кардіоміоцит-специфічного PPAR- $\alpha$  зумовлює зменшення поглинання  $\text{Ca}^{2+}$  саркоплазматичним ретикуломом (SR), гіпертрофію ЛШ, систолічну дисфункцію, посилення експресії мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) та BNP типу В. Репресія міокардіальних PPAR- $\alpha$  запобігає експресії метаболічних генів FFA та індукує перехід від FFA до використання глюкози в міокарді. Розвиток діабетичної КМП, хронічна експозиція підвищених FFA, ймовірно, зменшують експресію PPAR- $\alpha$ . Проте в міокарді хворих на ЦД 2-го типу експресія PPAR- $\alpha$  суттєво не змінюється. Таким чином, PPAR- $\alpha$ -індуковане збільшення окиснення FFA у діабетичному серці може спочатку служити ком-

пенсаційним механізмом регулювання окиснення по принципу «субстрат — субстрат». Крім того, знижений рівень PPAR- $\alpha$  при ЦД може мати дезадаптивні наслідки з точки зору серцевого метаболізму, включаючи глюкотоксичність і функціональні порушення міокарда. Подібно до PPAR- $\alpha$ , в тканинах серця спостерігається експресія ізоформ PPAR- $\beta/\delta$  на відносно високих показниках, причому ізоформи PPAR- $\beta/\delta$  регулюють експресію транскрипційного гена та метаболізм FFA. Посилена сигналізація PPAR- $\beta/\delta$  сприяє використанню FFA, тоді як делеція PPAR- $\beta/\delta$  знижує окиснення експресії генів та окиснення FFA. Крім того, в міокарді PPAR- $\gamma$  відіграє важливу роль у антигіпертрофічних і протизапальних ефектах. Агоністи PPAR- $\gamma$  покращують чутливість до інсуліну і посилюють засвоєння глюкози кардіоміоцитами. Таким чином, PPAR- $\gamma$  можуть бути корисними для підтримки метаболізму глюкози і FFA, і навпаки, гальмування PPAR- $\gamma$  може сприяти розвитку діабетичної кардіоміопатії [16].

Цикл «FFA — глюкоза» (цикл Рендла) — це метаболічний механізм, що передбачає конкуренцію між глюкозою та FFA за їх окиснення та поглинання і, таким чином, пов'язаний з IR і ЦД 2-го типу. Зазвичай окиснення FFA збільшує мітохондріальні співвідношення ацетил-CoA/CoA та NAD/NADH, що пригнічують активність піруватдегідрогенази та погіршують метаболізм глюкози, внаслідок чого накопичується цитрат, зростає глюкозо-6-фосфат та пригнічується гексокіназа [28].

Толл-подібні рецептори (TLR) — це складова вродженої імунної системи, що відповідає за розпізнавання і реагування не тільки між- і внутрішньоклітинними молекулами, що в основному асоційовані з патогенами (зазвичай активуються бактеріальним ліпополісахаридом), а й на декілька ендогенних лігандів за участю адипоцитів з наслідком метаболічної взаємодії з клітинами міокарда, оскільки кардіоміоцити експресують TLR4 [29]. Лігандом TLR4 є FA, а їх зв'язування опосередковується циркулюючим гострофазним глікопротеїном Fetuin A (Fet A), завдяки якому ліпіді індукують IR [30]. Існує асоціація між високим рівнем Fet A та ССЗ у хворих на ЦД [31].

Оскільки високий вміст Fet A на рівні адипоцитів корелює з більш високим рівнем експресії TLR-2, це означає, що збільшення вмісту Fet A у хворих з метаболічним синдромом пов'язане з запаленням і проявляється активацією TLRs [32]. Довготривале збільшення концентрації FA стимулює TLR4 на адипоцитах, що призводить до зростання продукції запальних адипокінів, включаючи інтерлейкін-6 (IL-6), TNF- $\alpha$  та моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 (MCP-1), і, як наслідок, накопичення моноцитів, що спричиняє порушення чутливості до інсуліну [33, 34]. Продемонстровано, що діабетична КМП супроводжується збільшенням вмісту TLR2/4, FFA та Fet A, однак існує можливість досягти корекції концентрації цих біомаркерів шляхом обмеження калорій [33, 35].

Зростання  $\beta$ -окиснення FFA призводить до приєднання та/або прогресування IR і дисфункції білків-транспортерів  $\text{Ca}^{2+}$ . Відомо, що внутрішньоклітинний рівень  $\text{Ca}^{2+}$  регулюється шляхом відкриття АТР-

залежного  $K^+$ -каналу, визначаючи зменшення надходження  $Ca^{2+}$  і сприяючи погіршенню скоротливості кардіоміоцитів. Ці метаболічні порушення провокують приєднання та/або прогресування внутрішньоміокардальної ліпотоксичності, підвищення вмісту прозапальних цитокінів і гіпертрофію кардіоміоцитів. Зростання внутрішньоклітинного вмісту FFA пригнічує активність ключових ферментів, зокрема піруватдегідрогенази, зумовлює накопичення проміжних сполук гліколізу та кераміду, що сприяє гіперпродукції TNF- $\alpha$  та потенціює апоптоз. Оксидативний стрес завдяки потенціюванню процесів гіперглікування та порушення фосфорилування p53 прискорює апоптоз [36, 37].

АМР-активована протеїнкіназа (АМПК) є провідним регулятором енергетичного гомеостазу клітин. Разом з клітинним стресом і підвищеним співвідношенням АМР/АТФ активація АМПК посилює експресію та транслокацію GLUT-4, і, таким чином, інсулін-індуковане поглинання глюкози збільшує мітохондріальний біогенез, що призводить до окиснення FFA та гліколізу. Активована АМПК стимулює поглинання глюкози, окиснення FFA та гліколіз, одночасно негативно регулюючи mTOR-сигнальний шлях, глюконеогенез, синтез ліпідів і білків у кардіоміоцитах. Активації АМПК належить позитивна роль у запобіганні прогресуванню діабетичної кардіоміопатії [38].

#### **Оксидативний стрес і діабетична кардіоміопатія.**

Оксидативний стрес сприяє розвитку та прогресуванню ІР в міокарді, діабетичній КМП та СН. Мітохондріальні ROS є природними побічними продуктами метаболізму  $O_2$  в комплексах I і III електронтранспортного ланцюга. У фізіологічних умовах основний електрохімічний градієнт протонів використовується для синтезу АТФ. Однак гіперглікемія, ІР збільшують надходження  $NAD^+$  та флавінаденіндинуклеотиду до мітохондріального дихального ланцюга, що супроводжується гіперполяризацією внутрішньої мембрани мітохондрій, гальмуванням транспорту електронів у складі комплексу III та надлишковим утворенням ROS [39]. NADPH-оксидаза є ще одним важливим джерелом ROS в кардіоміоцитах. Повідомляється, що при ожирінні спостерігається активація NADPH-оксидази, системна та кардіальна ІР. Підвищена RAAS-опосередкована активність NADPH-оксидази також може безпосередньо сприяти фіброзу міокарда шляхом активації профібротичного трансформуючого фактора росту (TGF) [40]. Інші джерела ROS при діабетичній КМП включають підвищення активності ксантиноксидази, мікосомального ферменту P-450 та дисрегуляцію NOS. Активація ROS в міокарді не тільки збільшує активність поліолового шляху, утворення AGEs, експресію рецепторів AGEs та його активуючих лігандів, РКС сигналізації та гексозамінового шляху, але й пригнічує активність eNOS та простагліциклін-синтази, що сприяє розвитку діабетичної кардіоміопатії [41].

**Хронічне запалення низької інтенсивності та діабетична кардіоміопатія.** Активація класичних шляхів обміну глюкози при ЦД і збільшення утворення AGEs здатні безпосередньо або опосередковано ініціювати і посилювати продукцію медіаторів запалення [28]. Зокрема, накопичення AGEs в білках і ліпідах стимулює

лює синтез медіаторів запалення та активацію NF- $\kappa$ B (потужного індуктора прозапальних процесів). AGEs впливають на рецептори, присутні на мікроглії та макрофагах, що супроводжується стимуляцією продукції цитокінів (IL-1, IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ ), MCP-1, C-реактивного протеїну та хемокінів. Стимуляція рецепторів AGEs внаслідок активації шляху NF- $\kappa$ B може викликати каскад запальних реакцій. NF- $\kappa$ B, як чинник транскрипції, активує експресію генів прозапальних цитокінів, а також відповідає за індукцію апоптозу. Активація NF- $\kappa$ B також пригнічує експресію антиоксидантних генів і, таким чином, опосередковано послаблює вроджений антиоксидантний захист [42].

Хронічна гіперглікемія, активація прозапальних процесів також впливають на структурні особливості гіперглікованих білків, порушують антигенні властивості, сприяють інфільтрації моноцитами, макрофагами і нейтрофілами. Імунні клітини, у свою чергу, продукують цитокіни, що сприяє набряку і активації запальних процесів [43].

Гіперактивовані моноцити і клітини імунної системи характеризуються «зляканим» позитивним зворотним зв'язком у процесах збільшення синтезу медіаторів запалення і, таким чином, потенціюють органічні зміни в тканинах. Цитокіни, зокрема IL-1, IL-6 і IL-17, здатні сенсibiliзувати рецептори. Крім того, активація патофізіологічних процесів призводить до пошкодження кардіоміоцитів унаслідок апоптозу, індукованого MAPK. TNF- $\alpha$  також сприяє експресії молекул міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1), що здатні зменшувати швидкість перфузії крові [44]. Гіпоксія та ішемія при ЦД погіршують перебіг патофізіологічних процесів шляхом індукції індукцибельної NO-синтази (iNOS), а також продукції NO [45]. Отже, активація запального каскаду, посилення активності прозапальних цитокінів і дисрегуляція сигнальних шляхів сприяють ушкодженню функціональної та структурної організації кардіоміоцитів, що може супроводжуватись розвитком діабетичної кардіоміопатії.

Дезадаптивна протизапальна реакція пов'язана з розвитком діабетичної кардіоміопатії. Вроджена імунна система, тобто нейтрофіли, тучні клітини, дендритні клітини, макрофаги й еозинофіли, бере участь в патогенезі діабетичної кардіоміопатії. Активація та експресія прозапальних цитокінів, зокрема TNF- $\alpha$ , IL-6 та IL-8, MCP-1, ICAM-1, VCAM-1 сприяють OS в міокарді, реконструкції, фіброзу та діастолічній дисфункції [16]. Експресія цитокінів регулюється NF- $\kappa$ B, а TLR4 відіграє важливу роль у процесах активації NF- $\kappa$ B, прозапальної та вродженої реакції імунної системи. Ці протизапальні реакції виникають у різних популяціях клітин серця, включаючи ендотеліоцити коронарних судин і гладкої мускулатури, а також фіброласти і кардіоміоцити [46].

Високий рівень FFA, порушення метаболічної сигналізації інсуліну та гіперглікемія активують запальну реакцію NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) (NACHT, LRR та PYD-домени), рекрутинг прокаспаз 1 (CASP-1) — молекулярного маркера діабетичної КМП. Активація CASP-1 є підсилювачем функціо-

нального стану численних прозапальних шляхів, що включають NF-κB, хемокіни та ROS. Цикл позитивного зворотного зв'язку NF-κB додатково стимулюють NLRP3, proCASP 1 та утворення pro-IL-1β [47]. Водночас збільшення міграції моноцитів/макрофагів в умовах підвищеного утворення ROS та зниженої біодоступності NO збільшує число макрофагів, що можуть бути поляризовані у прозапальні класичні M1-фенотипи активованих макрофагів. Протизапальна реакція M1-фенотипів активованих макрофагів не регулюється, тоді як протизапальна відповідь альтернативного M2-фенотипу пригнічена в діабетичному серці [45].

Взаємодія гіперактивованого OS і прозапальних шляхів посилює опосередковані гіперглікемією пошкодження клітин. Індукований ROS OS, різноманітні прозапальні процеси взаємодіють на різних рівнях і зумовлюють безліч патофізіологічних порушень. Гіперглікемія, як відомо, збільшує транспорт глюкози в мітохондрії, що призводить до неефективного переносу електронів через окиснювально-відновні центри і, отже, генерації супероксид-аніона. Надмірна продукція супероксид-аніона сприяє утворенню інших ROS, зокрема H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH<sup>-</sup>. Взаємодія супероксид-аніона з NO супроводжується продукцією пероксинітриту (ONOO<sup>-</sup>) — потужної сполуки, що викликає нітрузування кількох важливих білків і призводить до функціональних та структурних ушкоджень. Продукти розпаду некротизованих клітин сприяють появі прозапальних клітин в пошкодженій ділянці і, отже, активують локальний запальний процес [5].

Фактор-2, зв'язаний з еритроїдним ядерним фактором (Nrf2), — лейциновий білок, що у відповідь на OS сприяє експресії антиоксидантних білків, зокрема гемоксигенази. Опосередкований гіперглікемією OS активує також інші метаболічні шляхи клітини, зокрема Nrf2, що отримав назву «транскрипційний фактор», і NF-κB. Nrf2 є ключовим регулятором у сигнальному шляху, що включає першу лінію захисту проти OS і підвищення концентрації ROS. Активація Nrf2-шляху сприяє експресії антиоксидантів і цитопротекторних ферментів (супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та глутатіон-S-трансферази), виступає як один із гомеостатичних механізмів захисту клітин від токсичної дії OS. Проте постійне стимулювання Nrf2 в умовах хронічної гіперглікемії опосередковує дисбаланс окисно-відновного гомеостазу [42].

Nrf2-шлях переважно регулюється зв'язуванням з інгібітором регуляторного білка Keap1, що спрямований на повсеквітацію та деградацію Nrf2, і, таким чином, підтримує низький клітинний рівень Nrf2. В умовах OS Nrf2 та його регулятори зазнають модифікацій, що викликає дисоціацію Nrf2 [48]. Гіперглікемія та IR пригнічують експресію та активність Nrf2 за допомогою позаклітинного сигнал-регульованого кіназно-1/2 (Erk1/2)-опосередкованого шляху, що сприяє OS і стійкості до інсуліну в кардіоміоцитах. Відновлення активності Nrf2 запобігає накопиченню ліпідів, спричиненому ЦД, запаленням, фіброзом і супутньою серцевою дисфункцією, що надає ще одну потенційну стратегію профілактики діабетичної кардіоміопатії [49].

NF-κB є одним із ключових чинників транскрипції, що регулює експресію прозапальних цитокінів, профібротичних генів та виживання клітин, таким чином сприяючи мітохондріальній та серцевій дисфункції у діабетичних серцях. При ЦД ROS, AGEs та стимуляція RAAS в міокарді можуть безпосередньо викликати активацію NF-κB. Це, у свою чергу, сприяє дезадаптивній імунній відповіді та вивільненню прозапальних цитокінів, зокрема TNF-α, MCP-1, IL-6 та IL-8. Активація NF-κB у діабетичних серцях мишей асоціюється з NADP-оксидазно-опосередкованим зростанням генерування ROS, пероксинітриту та супероксиду, що призводить до зниження біодоступності NO [26].

Сигнальні шляхи протеїнкінази C (PKC) при діабетичній КМП активуються у відповідь на гіперглікемію та IR. Оксидативний стрес, запалення, активація RAAS і симпатичної нервової системи (СНС) додатково сприяють активації PKC. Вважається, що ізоформи PKC α, β, ε, θ та δ беруть участь у розвитку гіпертрофії діабетичного серця. Зокрема, PKC β2 шляхом змін експресії кавеоліну-3 та Akt/eNOS опосередковує викликану гіперглікемією діастолічну дисфункцію міокарда [50, 51]. Цілеспрямоване пригнічення PKC β2 при моделюванні діабетичної КМП сприяє покращенню скорочення, розвитку гіпертрофії та фіброзу серця. Отже, активація PKC може викликати клітинні та функціональні зміни, що сприяють розвитку діабетичної КМП та СН [51].

Активація мітоген-активованих протеїнкіназ (MAPK) також причетна до патогенезу діабетичної КМП та СН. Erk1/2, p38 MAPK та JNK — це три важливі підродини MAPK, що регулюють процеси росту серця, гіпертрофії та ремоделювання. Посилене фосфорилування міокарда Erk 1/2 та активація p38 MAPK спостерігається при стрептозотоциновому діабеті під час ішемії, а серцева дисфункція, спричинена ожирінням/IR, пов'язана з активацією S6-кінази 1 та Erk1/2. JNK може бути активована OS, запальними цитокінами та метаболітами сфінголіпідів. Так само посилення JNK-сигнального шляху в діабетичному серці сприяє OS, стресу ендоплазматичного ретикулу та інтерстиціальному фіброзу. На противагу цьому гальмування фосфорилування JNK аналогом куркуміну запобігає вираженому індуванню запалення та апоптозу у діабетичних серцях [52, 53].

Оксидативний стрес в міокарді, ліпотоксичність, хронічне запалення низької інтенсивності та накопичення неправильно складених білків погіршують функцію серцевого саркоплазматичного ретикулу та сприяють ендоплазматичному стресу SR, індукуючи відповідь на незгорнуті білки (UPR). Стрес SR та UPR гальмують синтез білка в клітині, деградацію неправильно складених або пошкоджених білків і збільшують клітинний апоптоз та автофагію. Посилення серцевого апоптозу є основним чинником ризику розвитку діабетичної КМП, зокрема, апоптоз кардіоміоцитів в біоптаті тканини діабетичного серця в 85 разів перевищує контрольні показники. Пригнічення мішеної рапаміцину 1 (mTORC1) полегшує ініціювання автофагії. При діабетичній КМП спостерігається порушення регуляції автофагії, що впливає на автофагосо-

му в кардіоміоцитах та синтез лізосом [54]. У зв'язку з цим в умовах ІР та ЦД 2-го типу активація автофагії розглядається як компенсаторний механізм зворотного зв'язку для захисту від клітинного апоптозу та підтримки фізіологічної функції клітини [16].

Гіперглікемія пов'язана з підвищеним вмістом О-зв'язаного  $\beta$ -N-ацетил-D-глюкозаміну (O-GlcNAc), що викликає посттрансляційну модифікацію серцевих білків. Зростання O-GlcNAc спостерігається у діабетичному серці і може призвести до пригнічення мітохондріальної функції, продукції енергії, посилення серцевої дисфункції та СН [55]. У фізіологічних умовах шлях біосинтезу гексозаміну регулюється субстратом метаболізму фруктозо-6-фосфату з генеруванням фрагмента O-GlcNAc. Тимчасова активація O-GlcNAc-сигналізації зазвичай є цитопротекторною та підвищує життєздатність клітин [56]. Стійке підвищення O-GlcNAc у діабетичному серці опосередковує порушення метаболічної сигналізації інсуліну, апоптоз кардіоміоцитів [57].

Існує тісний взаємозв'язок між метаболізмом поживних речовин і вивільненням екзосом із клітин, зокрема кардіоміоцитами. Екзосоми — це позаклітинні везикули діаметром від 30 до 90 нм, що вважаються важливими медіаторами зв'язку за принципом «клітина — клітина». Вони містять різноманітні біологічні компоненти, зокрема ліпіди, короткі одноланцюгові некодуєчі молекули RNA (miRNA), білки та фактори транскрипції, що регулюють фізіологічні та патофізіологічні ефекти [58]. У діабетичних серцях при моделюванні ЦД 2-го типу екзосоми, що містять високий рівень miRNA-320, внаслідок зменшення білків теплового шоку 20, вивільняються з кардіоміоцитів і транспортуються в ендотеліоцити коронарних судин, що супроводжується зниженням продукції NO і гальмуванням ангіогенезу. Отже, екзосоми можуть не тільки бути біомаркерами, але й виступати як потенційна терапевтична стратегія щодо запобігання або прогресування діабетичної кардіоміопатії [59].

Убіквітин-протеасомна система (UPS) відповідає за підтримку гомеостазу білка шляхом деградації пошкоджених протеїнів, зокрема неправильно згорнутих та окиснених білків. *In vitro* та *in vivo* показано, що дисфункція UPS є ранньою знахідкою при ЦД, що запускає процеси патологічної реконструкції міокарда. Дослідженням UPS *in vivo* встановлено, що посилення активності UPS в міокарді завдяки активації PA28 $\alpha$  (цитозольного комплексу 200 кДа, утвореного двома різними, але спорідненими 28-кДа субодинами, PA28 $\alpha$  і PA28 $\beta$ ) знижує протеотоксичний стрес на рівні міокарда, зменшуючи серцеву дисфункцію. Отже, протеасомна дисфункція може представляти собою новий механізм, що бере участь у патогенезі діабетичної кардіоміопатії [60].

Протеотоксичний стрес внаслідок надмірного вироблення неправильно згорнутих білків/пригнічення протеасом/гальмування автофагії призводить до дисфункції скоротливості міокарда. Зниження активності протеотоксичного стресу за рахунок поліпшення автофагічної функції позитивно впливає на скоротливість

міокарда [61]. Отже, зниження протеотоксичного стресу є ключовим чинником збереження функції кардіоміоцитів. Зниження серцевої протеотоксичності може мати терапевтичний ефект у лікуванні діабетичної кардіоміопатії [35, 60].

Оксидативний стрес за участі NF- $\kappa$ B, активатора протеїну-1 (AP-1) і MAPK-шляхів сприяє маніфестації прозапальних процесів. ROS активують I $\kappa$ B-кіназний комплекс, що викликає фосфорилування I $\kappa$ B, активацію NF- $\kappa$ B і, як наслідок, загибель клітин. Взаємодія вільного гетеродимера NF- $\kappa$ B з I $\kappa$ B дозволяє йому долати ядерну мембрану і зв'язуватися з ділянкою хромосоми, що кодує  $\kappa$ -ланцюг імуноглобулінів [41].

Індукція процесів транскрипції цієї ділянки посилює продукцію TNF- $\alpha$ , IL-6 та інших цитокінів. Оксидативний стрес стимулює стрес-активовані протеїнкінази, зокрема c-Jun N-термінальну кіназу, що в подальшому активує субодинамицю Jun AP-1 і, отже, стимулює AP-1-опосередковану колагеназу, продукцію фактора росту тканин-1 та інших цитокінів. Активація AP-1 може сприяти локальному запаленню в судинах. Перехресна взаємодія між Nrf2 і NF- $\kappa$ B є фізіологічно і фармакологічно необхідною. Зокрема, стимуляція Nrf2 шляху, як відомо, уповільнює активацію NF- $\kappa$ B за рахунок зниження ROS-опосередкованої активації ІКК шляхом пригнічення деградації I $\kappa$ B. Подальша активація NF- $\kappa$ B, безпосередньо або опосередковано, завдяки використанню гістондеацетилази 3, конкурує з Nrf2. Взаємодія між цими двома шляхами забезпечує підтримку гомеостазу клітини. Проте захворювання, пов'язані з надлишковою генерацією OS, можуть призвести до дисбалансу у напрямку Nrf2-NF- $\kappa$ B і, отже, супроводжуватися фатальними для клітини наслідками [42].

Циклічний модулятор аденозинових 5'-монофосфатів (CREM) — чинник транскрипції, що регулює cAMP-сигнальний шлях та експресію серцевих генів. Члени родини CREM можуть сприяти фіброзу серця, особливо у відповідь на гіперглікемію та підвищений рівень FFA. Експресія CREM збільшується у кардіоміоцитах при моделюванні ЦД 1-го типу, що супроводжується посиленням фіброзу серця. Несприятливі ефекти були пов'язані зі змінами ацетилювання гістонів і профілю miRNA. Це дозволяє припустити, що активація CREM може сприяти епігенетичним і генетичним модифікаціям серцевих білків та опосередковувати глікемічну пам'ять при постійному прогресуванні діабетичної КМП [62].

Діабетична КМП пов'язана з посиленням miRNA із середньою довжиною 22 нуклеотиди. Важливо, що miRNA контролюють експресію транскрипційних і посттранскрипційних генів-мішеней шляхом зв'язування з 3'-неперекладеною ділянкою RNA та регулюють мітохондріальну функцію, продукцію ROS, метаболізм Ca<sup>2+</sup>, апоптоз, автофагію та фіброз. Всі вони розглядаються як важливі механізми при ЦД, що впливають на процеси гіпертрофії, ремоделювання та фіброзу міокарда, а також прогресування СН. У хворих на ЦД 2-го типу спостерігається збільшення miR-15a, -21, -24, -29, -30d, -103, -126, -146a, -150, -191, -223, -320, -375 та -486 [63]. MiR-103, -107, -143 та -181 ві-

діграють роль у чутливості до інсуліну та системному метаболізмі глюкози. Підвищену експресію miR-454, -500, -142-3p/5p та -1246 виявлено при ДД міокарда, а miR-113a, -133a, -150 задіяні у регуляції гіпертрофії кардіоміоцитів та інтерстиціального фіброзу [64, 65].

Ключову роль у розвитку порушень скорочувальної функції міокарда відіграє порушення метаболізму  $\text{Ca}^{2+}$ , оскільки катіон контролює зв'язок між процесами збудження/скорочення. Скорочення скелетних і серцевих м'язів ініціюється, коли  $\text{Ca}^{2+}$  звільнюється із SR у цитозоль через р'анодинові рецептори (RYRs) — ліганд-залежні  $\text{Ca}^{2+}$ -канали, що є важливими компонентами  $\text{Ca}^{2+}$ -сигнальних шляхів у м'язових клітинах. Під час скорочення  $\text{Ca}^{2+}$  із SR, що є основним джерелом  $\text{Ca}^{2+}$ , під впливом RYRs вивільняється, а підвищена цитоплазматична концентрація  $\text{Ca}^{2+}$  викликає скорочення міофіламентів. Порушення функціонального стану RYRs може сприяти гіпертрофії міокарда та ішемічно-реперфузійним ураженням, однак патофізіологічне значення цих змін охарактеризовано недостатньо [35]. Зменшення внутрішньоклітинної концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$  під час діастолі потенційно, через вплив на активність RYRs, може бути обумовлене взаємодією AGE/RAGE, оскільки RYRs завдяки своїй структурі, багатій на вільні групи тіолів, дуже чутливі до OS [66]. AGE/RAGE внаслідок високої сприйнятливості RYRs до OS викликають гіперактивність RYRs у кардіоміоцитах, а також гіперактивне RYRs-опосередковане зменшення вмісту SR  $\text{Ca}^{2+}$ , що призводить до зниження транзиту  $\text{Ca}^{2+}$  під час систоли. Крім того, зменшене поглинання  $\text{Ca}^{2+}$  в мітохондріях може значно знизити швидкість синтезу АТФ, що супроводжується зменшенням здатності до скоротливості та, відповідно, приєднання та/або прогресування діабетичної кардіоміопатії [67]. Продукція ROS, до яких функція RYRs є чутливою, може бути пов'язана не тільки з взаємодією AGE/RAGE, але й із симпатичною гіперактивністю, поєднаною з гіперглікемією при ЦД 2-го типу, що призводить до порушень внутрішньоклітинного метаболізму  $\text{Ca}^{2+}$  та дисфункції процесів скорочення кардіоміоцитів [68].

Цитозольний рівень  $\text{Ca}^{2+}$  регулює клітинний метаболізм, скорочення м'язів і клітинну сигналізацію. Зазвичай у зв'язку з порушенням процесів збудження та скорочення міокарда  $\text{Ca}^{2+}$  після деполаризації сарколеми потрапляє в цитоплазму через високопорогові  $\text{Ca}^{2+}$ -канали типу L, що ініціює процеси вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  із саркоплазматичного ретикулу.  $\text{Ca}^{2+}$  з метою стимулювання скорочення міофібрил зв'язує тропонін С.  $\text{Ca}^{2+}$  в період релаксації транспортується обернено у SR, а решта  $\text{Ca}^{2+}$  в кардіоміоциті викачується сарколемою  $\text{Na}^{+}$ -/ $\text{Ca}^{2+}$ -обмінника та  $\text{Ca}^{2+}$ -помпою плазматичної мембрани [69]. Однак при діабетичній КМП порушення цих процесів збільшує тривалість потенціалу дії та продовжує час діастолічної релаксації [22].

У серцях діабетичних мишей 2-го типу спостерігається подовження періоду внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  у спокої, пролонгування внутрішньоклітинного розпаду  $\text{Ca}^{2+}$ , уповільнення процесів транспортування  $\text{Ca}^{2+}$ , зменшення відкачки  $\text{Ca}^{2+}$ , порушення зворотного захоплення  $\text{Ca}^{2+}$  саркоплазматичним ретикулом [8].

Отже, порушення обміну  $\text{Ca}^{2+}$  в кардіоміоцитах відіграє ключову роль у розвитку серцевої ДД, характерної для ранніх стадій діабетичної кардіоміопатії.

**Ренін-ангіотензинова система і діабетична кардіоміопатія.** Підвищена активність системної та тканинної RAAS в умовах хронічної гіперглікемії та IR відіграє важливу роль у патогенезі діабетичної КМП та СН. Рівні ангіотензину (АТ) в сироватці крові статистично значуще корелюють з показниками постпрандіальної концентрації глюкози при IR і ЦД 2-го типу [70]. Крім того, прозапальний рецептор ангіотензину II є нерегульованим, а протизапальний АТ-2R знижується на ранніх стадіях ЦД. Фізичне навантаження спонукає зсув RAAS у бік осі рецептора АТ2/Mas у скелетних м'язах [71], і, навпаки, пригнічення рецептора АТ2 з PD123319 погіршує сигналізацію інсуліну [72]. У пацієнтів із ЦД 1-го типу активація системної RAAS, викликана гіперглікемією, ймовірно, також має значення в патогенезі діабетичної КМП. Зокрема, результати низки досліджень свідчать про значення підвищення вмісту мінералокортикоїдів (MR) у становленні системної та тканинної IR: рецептори мінералокортикоїдів асоціюються з системною IR, гіперглікемією та дисліпідемією. Повідомляється, що пригнічення альдостерон-/MR-сигнального шляху сприяє зниженню захворюваності та смертності хворих на ЦД із СН [73].

Стимулювання RAAS погіршує метаболічну сигналізацію інсуліну й індукує системну та міокардіальну IR, частково шляхом активації mTOR-/S6-кіназного сигнального шляху [74]. Посилена активація рецептора I ангіотензину II та MR сприяють зростанню адгезії лейкоцитів/моноцитів в ендотеліоцитах коронарних артерій, експресії запального цитокіну, інфільтрації та поляризації макрофагів, що призводить до збільшення прозапального фенотипу M1 в міокарді. Ці відхилення посилюють дезадаптивне ремоделювання серця, інтерстиціальний фіброз і ДД, виявлені при діабетичній кардіоміопатії [74].

**Кардіоваскулярна автономна нейропатія серця і діабетична кардіоміопатія.** Кардіоваскулярна автономна нейропатія (КАН) є вторинним ускладненням, пов'язаним із стійкою гіперглікемією, і включає порушення функції ритму серця, гемодинаміки судин, структур і функцій міокарда. Ранньою характеристикою КАН є зниження парасимпатичної активності при більш високій активності СНС. У зв'язку з цим активація СНС посилює сигналізацію  $\beta$ -1 адренергічних рецепторів, що сприяє гіпертрофії серця, інтерстиціальному фіброзу, апоптозу кардіоміоцитів і порушенню функції [15].

**Мікросудинна дисфункція при діабетичній кардіоміопатії.** Діабетична КМП може бути пов'язана з дисфункцією коронарних артерій, що сприяє погіршенню коронарного кровотоку та перфузії міокарда, функції шлуночків і розвитку серцево-судинних захворювань. Функція коронарних артерій і мікроциркуляторних судин при діабетичній КМП порушена. Фізіологічно кілька вазоактивних речовин, включаючи NO, простагліцині та ендотеліальні гіперполяризуючі чинники, відіграють сприятливу судинорозширювальну роль. NO-опосередкована й ендотеліальна вазодилатація



порушується при ЦД, що призводить до значної дисфункції мікроциркуляції [21]. Довготривале зростання рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1) в плазмі крові у хворих на ЦД поряд зі зниженою активністю eNOS та продукцією NO пов'язане з розвитком фіброзу та діастолічної дисфункції міокарда. У зв'язку з цим нокаутна ендотеліальна клітина ЕТ-1 попереджує ЦД-індукований фіброз міокарда і сприятливо впливає на профілактику діабетичної кардіоміопатії [75].

**Фіброз міокарда.** Фіброз міокарда і гіпертрофія кардіоміоцитів, ймовірно, є найбільш важливими чинниками приєднання та/або прогресування діабетичної кардіоміопатії. Порушення транспорту  $\text{Ca}^{2+}$  в клітинах, скорочувальних білків міокарда та посилення формування колагену призводить до патофізіологічних і структурних змін міокарда, руйнування кардіоміоцитів. Загибель кардіоміоцитів може виникати в результаті апоптозу, некрозу або їх поєднаної дії. Повідомляється, що явища апоптозу і некрозу ідентифіковані в діабетичному серці. Апоптоз не спричиняє утворення рубця або суттєвого накопичення колагену в інтерстиції, а пошкоджені клітини заміщаються сусідніми клітинами. Некроз спричиняє розширення екстрацелюлярних компартментів серед кардіоміоцитів і збільшення депонування колагену в дифузний розсіяний спосіб, що виникає внаслідок замісного фіброзу і проліферації клітин сполучної тканини [76]. Апоптозичні клітини, як відомо, є липкими і сприяють гіперкоагуляції та мікротромбозу. Крім того, апоптоз ендотеліоцитів і періцитів сприяє потовщенню базальної мембрани, звивистості та подальшому ремодельованню мікросудин. Апоптоз ендотелію судин і міоцитів може відбуватися під впливом прозапальних цитокінів (IL-1, TNF- $\alpha$ , NO тощо), що продукують активовані макрофаги. Надмірний розвиток периваскулярної фіброзної тканини призводить до збільшення жорсткості міокарда, що може бути однією з причин ДД ЛШ. При ЦД виявлені зруйновані артеріоли, заміщені пучками новоутворених колагенових фібрил і еластичних волокон, між якими вкраплені залишки ендотеліоцитів і міоцитів. За цих умов виникає периваскулярний і міжкардіоміоцитарний фіброз, що свідчить про активацію фібриногенезу, характерну для цукрового діабету [17].

Таким чином, хронічна гіперглікемія, інсулінова резистентність і гіперінсулінемія викликають резистентність кардіоміоцитів до інсуліну та метаболічні розлади, що посилюють дисфункцію мітохондрій, оксидативний стрес, продукцію кінцевих продуктів глікування, порушення обміну  $\text{Ca}^{2+}$  в мітохондріях, хронічне запалення низької інтенсивності, активацію системи «ренін — ангіотензин — альдостерон», стрес ендоплазматичного ретикулуму, загибель кардіоміоцитів, а також мікросудинну дисфункцію. Ці патофізіологічні порушення сприяють жорсткості серця, гіпертрофії та фіброзу, розвитку діастолічної та систолічної дисфункції міокарда і серцевої недостатності.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Гонорар:** не задекларовано.

**Конкурентні інтереси:** фінансуючі організації не відігравали жодної ролі при написанні статті або в рішенні подати звіт для публікації.

**Участь авторів у підготовці статті:** Сергієнко В.О. — концепція і дизайн, написання тексту, редагування; Сергієнко О.О. — аналіз літератури, написання тексту.

## References

1. 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(6):595-602. doi:10.1016/0002-9149(72)90595-4.
2. Veklich AS, Koziolova NA, Karavaev PG. Cardiovascular remodeling in patients with diabetic cardiomyopathy. *Russ J Cardiol.* 2019;11:42-47. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-42-47. (in Russian).
3. Marcinkiewicz A, Ostrowski S, Drzewoski J. Can the onset of heart failure be delayed by treating diabetic cardiomyopathy?. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:21. doi:10.1186/s13098-017-0219-z.
4. Lee MMY, McMurray JJV, Lorenzo-Almorós A, et al. Diabetic cardiomyopathy. *Heart.* 2019;105(4):337-345. doi:10.1136/heartjnl-2016-310342.
5. Gulsin GS, Athithan L, McCann GP. Diabetic cardiomyopathy: prevalence, determinants and potential treatments. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019;10:2042018819834869. doi:10.1177/2042018819834869.
6. Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2018;39(48):4243-4254. doi:10.1093/eurheartj/ehy596.
7. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [published correction appears in *Eur Heart J.* 2014 Jul 14;35(27):1824]. *Eur Heart J.* 2013;34(39):3035-3087. doi:10.1093/eurheartj/ehi108.
8. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res.* 2018;122(4):624-638. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
9. Win TT, Davis HT, Laskey WK. Mortality Among Patients Hospitalized With Heart Failure and Diabetes Mellitus: Results From the National Inpatient Sample 2000 to 2010. *Circ Heart Fail.* 2016;9(5):e003023. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.003023.
10. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: Do we have any treatment perspectives?. *World J Diabetes.* 2015;6(2):245-258. doi:10.4239/wjd.v6.i2.245.
11. Lind M, Bounias I, Olsson M, Gudbjörnsdottir 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(9786):140-146. doi:10.1016/S0140-6736(11)60471-6.

12. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):83. doi:10.1186/s12933-018-0728-6.
13. Paneni F. Empagliflozin across the stages of diabetic heart disease. *Eur Heart J.* 2018;39(5):371-373. doi:10.1093/eurheartj/ehx519.
14. Kobalava ZhD, Medovchshikov VV, Yeshniyazov NB, Khasanova ER. The modern paradigm of pathophysiology, prevention and treatment of heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Russ J Cardiol.* 2019;11:98-111. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-98-111. (in Russian).
15. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379(7):633-644. doi:10.1056/NEJMoa1800256.
16. Ofstad AP, Urheim S, Dalen H, et al. Identification of a definite diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetes by comprehensive echocardiographic evaluation: A cross-sectional comparison with non-diabetic weight-matched controls. *J Diabetes.* 2015;7(6):779-790. doi:10.1111/1753-0407.12239.
17. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(3):144-153. doi:10.1038/nrendo.2015.216.
18. Qi Y, Xu Z, Zhu Q, et al. Myocardial loss of IRS1 and IRS2 causes heart failure and is controlled by p38 $\alpha$  MAPK during insulin resistance. *Diabetes.* 2013;62(11):3887-3900. doi:10.2337/db13-0095.
19. Cook SA, Varela-Carver A, Mongillo M, et al. Abnormal myocardial insulin signalling in type 2 diabetes and left-ventricular dysfunction. *Eur Heart J.* 2010;31(1):100-111. doi:10.1093/eurheartj/ehp396.
20. Liu F, Song R, Feng Y, et al. Upregulation of MG53 induces diabetic cardiomyopathy through transcriptional activation of peroxisome proliferation-activated receptor  $\alpha$ . *Circulation.* 2015;131(9):795-804. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012285.
21. Vincent MA, Clerk LH, Lindner JR, et al. Microvascular recruitment is an early insulin effect that regulates skeletal muscle glucose uptake in vivo. *Diabetes.* 2004;53(6):1418-1423. doi:10.2337/diabetes.53.6.1418.
22. Jia G, Habibi J, DeMarco VG, et al. Endothelial Mineralocorticoid Receptor Deletion Prevents Diet-Induced Cardiac Diastolic Dysfunction in Females. *Hypertension.* 2015;66(6):1159-1167. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06015.
23. Vega RB, Horton JL, Kelly DP. Maintaining ancient organelles: mitochondrial biogenesis and maturation. *Circ Res.* 2015;116(11):1820-1834. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305420.
24. Guo CA, Guo S. Insulin receptor substrate signaling controls cardiac energy metabolism and heart failure. *J Endocrinol.* 2017;233(3):R131-R143. doi:10.1530/JOE-16-0679.
25. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
26. Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, Arunagirinathan G. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World J Diabetes.* 2013;4(5):177-189. doi:10.4239/wjd.v4.i5.177.
27. Lee TI, Kao YH, Chen YC, Huang JH, Hsiao FC, Chen YJ. Peroxisome proliferator-activated receptors modulate cardiac dysfunction in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(3):330-339. doi:10.1016/j.diabres.2013.01.008.
28. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(4):747-787. doi:10.1016/j.ecl.2013.06.001.
29. Avlas O, Fallach R, Shainberg A, Porat E, Hochhauser E. Toll-like receptor 4 stimulation initiates an inflammatory response that decreases cardiomyocyte contractility. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(7):1895-1909. doi:10.1089/ars.2010.3728.
30. Pal D, Dasgupta S, Kundu R, et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat Med.* 2012;18(8):1279-1285. doi:10.1038/nm.2851.
31. Jensen MK, Bartz TM, Mukamal KJ, et al. Fetuin-A, type 2 diabetes, and risk of cardiovascular disease in older adults: the cardiovascular health study. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1222-1228. doi:10.2337/dc12-1591.
32. Jialal I, Devaraj S, Bettaieb A, Haj F, Adams-Huet B. Increased adipose tissue secretion of Fetuin-A, lipopolysaccharide-binding protein and high-mobility group box protein 1 in metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2015;241(1):130-137. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.814.
33. Cohen K, Waldman M, Abraham NG, et al. Caloric restriction ameliorates cardiomyopathy in animal model of diabetes. *Exp Cell Res.* 2017;350(1):147-153. doi:10.1016/j.yexcr.2016.11.016.
34. Noyan H, El-Mounayri O, Isserlin R, et al. Cardioprotective Signature of Short-Term Caloric Restriction. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130658. doi:10.1371/journal.pone.0130658.
35. Gilca GE, Stefanescu G, Badulescu O, Tanase DM, Bararu I, Ciocoiu M. Diabetic Cardiomyopathy: Current Approach and Potential Diagnostic and Therapeutic Targets. *J Diabetes Res.* 2017;2017:1310265. doi:10.1155/2017/1310265.
36. Maisch B, Alter P, Pankuweit S. Diabetic cardiomyopathy--fact or fiction?. *Herz.* 2011;36(2):102-115. doi:10.1007/s00059-011-3429-4.
37. León LE, Rani S, Fernandez M, Larico M, Calligaris SD. Subclinical Detection of Diabetic Cardiomyopathy with MicroRNAs: Challenges and Perspectives. *J Diabetes Res.* 2016;2016:6143129. doi:10.1155/2016/6143129.
38. Abdel Malik R, Zippel N, Frömel T, et al. AMP-Activated Protein Kinase  $\alpha$ 2 in Neutrophils Regulates Vascular Repair via Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  and a Network of Proteins Affecting Metabolism and Apoptosis. *Circ Res.* 2017;120(1):99-109. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309937.
39. Teshima Y, Takahashi N, Nishio S, et al. Production of reactive oxygen species in the diabetic heart. Roles of mitochondria and NADPH oxidase. *Circ J.* 2014;78(2):300-306. doi:10.1253/circj.13-1187.
40. Murdoch CE, Chaubey S, Zeng L, et al. Endothelial NADPH oxidase-2 promotes interstitial cardiac fibrosis and diastolic dysfunction through proinflammatory effects and endothelial-mesenchymal transition. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(24):2734-2741. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.572.
41. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010;107(9):1058-1070.

doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.

42. Ganesh Yerra V, Negi G, Sharma SS, Kumar A. Potential therapeutic effects of the simultaneous targeting of the Nrf2 and NF- $\kappa$ B pathways in diabetic neuropathy. *Redox Biol.* 2013;1(1):394-397. doi:10.1016/j.redox.2013.07.005.
43. Flyvbjerg A. Diabetic angiopathy, the complement system and the tumor necrosis factor superfamily. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(2):94-101. doi:10.1038/nrendo.2009.266.
44. Shi X, Chen Y, Nadeem L, Xu G. Beneficial effect of TNF- $\alpha$  inhibition on diabetic peripheral neuropathy. *J Neuroinflammation.* 2013;10:69. doi:10.1186/1742-2094-10-69.
45. Sandireddy R, Yerra VG, Areti A, Komirishetty P, Kumar A. Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: futuristic strategies based on these targets. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:674987. doi:10.1155/2014/674987.
46. Uchimura K, Hayata M, Mizumoto T, et al. The serine protease prostaticin regulates hepatic insulin sensitivity by modulating TLR4 signalling. *Nat Commun.* 2014;5:3428. doi:10.1038/ncomms4428.
47. Pal PB, Sonowal H, Shukla K, Srivastava SK, Ramana KV. Aldose Reductase Mediates NLRP3 Inflammation-Induced Thp1 Monocytes and Male Mice. *Endocrinology.* 2017;158(10):3661-3675. doi:10.1210/en.2017-00294.
48. Niture SK, Khatri R, Jaiswal AK. Regulation of Nrf2-an update. *Free Radic Biol Med.* 2014;66:36-44. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.008.
49. Zhang Z, Wang S, Zhou S, et al. Sulforaphane prevents the development of cardiomyopathy in type 2 diabetic mice probably by reversing oxidative stress-induced inhibition of LKB1/AMPK pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;77:42-52. doi:10.1016/j.yjmcc.2014.09.022.
50. Lei S, Li H, Xu J, et al. Hyperglycemia-induced protein kinase C  $\beta$ 2 activation induces diastolic cardiac dysfunction in diabetic rats by impairing caveolin-3 expression and Akt/eNOS signaling. *Diabetes.* 2013;62(7):2318-2328. doi:10.2337/db12-1391.
51. Li Z, Abdullah CS, Jin ZQ. Inhibition of PKC- $\theta$  preserves cardiac function and reduces fibrosis in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy. *Br J Pharmacol.* 2014;171(11):2913-2924. doi:10.1111/bph.12621.
52. Wang Y, Zhou S, Sun W, et al. Inhibition of JNK by novel curcumin analog C66 prevents diabetic cardiomyopathy with a preservation of cardiac metallothionein expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;306(11):E1239-E1247. doi:10.1152/ajpendo.00629.2013.
53. Yang L, Zhao D, Ren J, Yang J. Endoplasmic reticulum stress and protein quality control in diabetic cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(2):209-218. doi:10.1016/j.bbadis.2014.05.006.
54. Xie Z, Lau K, Eby B, et al. Improvement of cardiac functions by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice. *Diabetes.* 2011;60(6):1770-1778. doi:10.2337/db10-0351.
55. Dassanayaka S, Jones SP. O-GlcNAc and the cardiovascular system. *Pharmacol Ther.* 2014;142(1):62-71. doi:10.1016/j.pharmthera.2013.11.005.
56. Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, Ritchie RH. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacol Ther.* 2014;142(3):375-415. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.01.003.
57. Makino A, Dai A, Han Y, et al. O-GlcNAcase overexpression reverses coronary endothelial cell dysfunction in type 1 diabetic mice. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2015;309(9):C593-C599. doi:10.1152/ajpcell.00069.2015.
58. Westermeier F, Riquelme JA, Pavez M, et al. New Molecular Insights of Insulin in Diabetic Cardiomyopathy. *Front Physiol.* 2016;7:125. doi:10.3389/fphys.2016.00125.
59. Wang X, Huang W, Liu G, et al. Cardiomyocytes mediate anti-angiogenesis in type 2 diabetic rats through the exosomal transfer of miR-320 into endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;74:139-150. doi:10.1016/j.yjmcc.2014.05.001.
60. Li J, Ma W, Yue G, et al. Cardiac proteasome functional insufficiency plays a pathogenic role in diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2017;102:53-60. doi:10.1016/j.yjmcc.2016.11.013.
61. Bhuiyan MS, Pattison JS, Osinska H, et al. Enhanced autophagy ameliorates cardiac proteinopathy. *J Clin Invest.* 2013;123(12):5284-5297. doi:10.1172/JCI70877.
62. Barbati SA, Colussi C, Bacci L, et al. Transcription Factor CREM Mediates High Glucose Response in Cardiomyocytes and in a Male Mouse Model of Prolonged Hyperglycemia. *Endocrinology.* 2017;158(7):2391-2405. doi:10.1210/en.2016-1960.
63. Barwari T, Joshi A, Mayr M. MicroRNAs in Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(23):2577-2584. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.945.
64. Nair N, Kumar S, Gongora E, Gupta S. Circulating miRNA as novel markers for diastolic dysfunction. *Mol Cell Biochem.* 2013;376(1-2):33-40. doi:10.1007/s11010-012-1546-x.
65. Liu X, Liu S. Role of microRNAs in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Biomed Rep.* 2017;6(2):140-145. doi:10.3892/br.2017.841.
66. Jiang X, Liu W, Deng J, et al. Polydatin protects cardiac function against burn injury by inhibiting sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> leak by reducing oxidative modification of ryanodine receptors. *Free Radic Biol Med.* 2013;60:292-299. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.030.
67. Yan D, Luo X, Li Y, et al. Effects of advanced glycation end products on calcium handling in cardiomyocytes. *Cardiology.* 2014;129(2):75-83. doi:10.1159/000364779.
68. Sung MM, Hamza SM, Dyck JR. Myocardial metabolism in diabetic cardiomyopathy: potential therapeutic targets. *Antioxid Redox Signal.* 2015;22(17):1606-1630. doi:10.1089/ars.2015.6305.
69. Liu W, Chen P, Deng J, Lv J, Liu J. Resveratrol and polydatin as modulators of Ca<sup>2+</sup> mobilization in the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1403(1):82-91. doi:10.1111/nyas.13386.
70. Xu YZ, Zhang X, Wang L, et al. An increased circulating angiotensin II concentration is associated with hypodiponectinemia and postprandial hyperglycemia in men with nonalcoholic fatty liver disease. *Intern Med.* 2013;52(8):855-861. doi:10.2169/internalmedicine.52.8839.
71. Frantz EDC, Giori IG, Machado MV, et al. High, but not low, exercise volume shifts the balance of renin-angiotensin system toward ACE2/Mas receptor axis in skeletal muscle in obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2017;313(4):E473-E482. doi:10.1152/ajpendo.00078.2017.
72. Muñoz MC, Burghi V, Miquet JG, et al. Chronic blockade of the AT2 receptor with PD123319 impairs insulin signaling in C57BL/6 mice. *Peptides.* 2017;88:37-45. doi:10.1016/j.peptides.2016.12.003.
73. Baudrand R, Gupta N, Garza AE, et al. Caveolin 1

*Modulates Aldosterone-Mediated Pathways of Glucose and Lipid Homeostasis. J Am Heart Assoc. 2016;5(10):e003845. doi:10.1161/JAHA.116.003845.*

74. Kim JA, Jang HJ, Martinez-Lemus LA, Sowers JR. Activation of mTOR/p70S6 kinase by ANG II inhibits insulin-stimulated endothelial nitric oxide synthase and vasodilation. *Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012;302(2):E201-E208. doi:10.1152/ajpendo.00497.2011.*

75. Widyantoro B, Emoto N, Nakayama K, et al. Endothelial cell-derived endothelin-1 promotes cardiac fibrosis

*in diabetic hearts through stimulation of endothelial-to-mesenchymal transition. Circulation. 2010;121(22):2407-2418. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938217.*

76. Gulsin GS, Athithan L, McCann GP. Diabetic cardiomyopathy: prevalence, determinants and potential treatments. *Ther Adv Endocrinol Metab. 2019;10:2042018819834869. doi:10.1177/2042018819834869.*

Отримано/Received 14.05.2020

Рецензовано/Revised 27.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 09.06.2020 ■

#### Information about authors

Victoria Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenko@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

Alexandr Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenkoa@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

Сергиенко В.А., Сергиенко А.А.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

### Диабетическая кардиомиопатия: эпидемиология, этиология и патогенез

**Резюме.** В обзоре детально проанализированы современные взгляды на эпидемиологию, этиологию и патогенез диабетической кардиомиопатии. Сахарный диабет вызывает различные структурные и функциональные модификации ткани миокарда. Эти патофизиологические изменения возникают в результате метаболических нарушений, вызванных гипергликемией, инсулинорезистентностью и дислипидемией. Свободные жирные кислоты могут стимулировать окисление и накапливаться в цитозоле, что приводит к липотоксическим эффектам путем образования церамидов, диацилглицерола и реактивных форм кислорода. Гипергликемия также вызывает увеличение содержания реактивных форм кислорода и образования конечных продуктов гликирования, что сопровождается развитием сердечной глюкокотоксичности. Сочетание этих патофизиологических процессов, дефицит АТФ и липо-/глюкотоксичность являются промоторами дисбаланса  $Ca^{2+}$ , стресса митохондриального/эндоплазматического ретикулума и развития апоптоза, активации сигнальных путей протеинкиназы C, митоген-активируемой протеинкиназы, убиквитин-протеасомной

системы, протеотоксического стресса, активации циклического модулятора аденозиновых 5'-монофосфатов, ренин-ангиотензиновой системы, вызывают хроническое воспаление низкой интенсивности, диастолическую, а в дальнейшем систолическую дисфункцию, фиброз миокарда. Хроническая гипергликемия, инсулиновая резистентность и гиперинсулинемия вызывают резистентность кардиомиоцитов к инсулину и метаболические расстройства, которые усиливают дисфункцию митохондрий, окислительный стресс, выработку конечных продуктов гликирования, нарушение обмена  $Ca^{2+}$  в митохондриях, хроническое воспаление низкой интенсивности, активацию системы «ренин — ангиотензин — альдостерон», стресс эндоплазматического ретикулума, гибель кардиомиоцитов, а также микрососудистую дисфункцию. Эти патофизиологические нарушения способствуют жесткости сердца, гипертрофии и фиброзу, развитию диастолической и систолической дисфункции миокарда и сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; диабетическая кардиомиопатия; эпидемиология; этиология; патогенез; обзор

V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

### Diabetic cardiomyopathy: epidemiology, etiology and pathogenesis

**Abstract.** This paper presents detailed analysis of current views on the epidemiology, etiology and pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. Diabetes mellitus causes various structural and functional modifications of myocardial tissue. These pathophysiological changes occur due to metabolic disorders caused by hyperglycemia, insulin resistance and dyslipidemia. Free fatty acids can stimulate oxidation and accumulate in the cytosol, leading to lipotoxic effects through the formation of ceramides, diacylglycerol and reactive oxygen species. Hyperglycemia also causes an increase in reactive oxygen species and the formation of end products of glycation, which is accompanied by the development of cardiac glucose toxicity. The combination of these pathophysiological processes, adenosine triphosphate deficiency and lipo-/glucose toxicity are promoters of  $Ca^{2+}$  imbalance, mitochondrial/endoplasmic reticulum stress and apoptosis, activation of protein kinase C signaling pathways, mitogen-activated protein kinases, ubiquitin-proteasome system,

proteotoxic stress, activation of the cyclic modulator of adenosine 5'-monophosphates, renin-angiotensin system, causing low-grade chronic inflammation, development of diastolic and, subsequently, systolic dysfunction, myocardial fibrosis. Chronic hyperglycemia, insulin resistance and hyperinsulinemia cause cardiomyocyte resistance to insulin and metabolic disorders that exacerbate mitochondrial dysfunction, oxidative stress, production of glycation end products, alteration of  $Ca^{2+}$  metabolism in the mitochondria, chronic low-grade inflammation, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, stress of the endoplasmic reticulum, death of cardiomyocytes, as well as microvascular dysfunction. These pathophysiological disorders contribute to cardiac stiffness, hypertrophy and fibrosis, the development of diastolic and systolic myocardial dysfunction and heart failure.

**Keywords:** diabetes mellitus; diabetic cardiomyopathy; epidemiology; etiology; pathogenesis; review