<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-142-147

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции

Сорокина А. Г., Орлова Я. А.

Статья представляет собой аналитический обзор клинических исследований, посвященных изучению структурных и функциональных изменений в сердце при сахарном диабете. Обобщены современные данные о механизмах развития диабетической кардиомиопатии, возможностях ее профилактики и лечения. Особое внимание уделено особенностям энергетического метаболизма миокарда и репликативного старения при этой патологии как перспективным мишеням для терапевтических вмешательств.

Ключевые слова: диабетическая кардиомиопатия, диабетическая кардиопатия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию МНОЦ МГУ.

ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова, Медицинский научно-образовательный центр, Москва, Россия.

Сорокина А. Г.* — врач-терапевт приемного отделения, н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2310-936X, IRID: 164541088, Орлова Я. А. — д.м.н., зав. отделом возраст-ассоциированных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8160-5612, IRID: 42211081, Scopus Author ID: 24503460300.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dr.sorokinaag@gmail.com

AMPK — аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа, IRS — субстрат инсулинового рецептора, PPAR α — рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами, АГ — артериальная гипертония, АТФ — аденозинтрифосфат, Ацил-КоА — ацил-коэнзим А, ГПП1 — глюкагоноподобный пептид-1, ДК — диабетическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДПП4 — дипептилпептидазы-4, ЖК — жирные кислоты, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ингибиторы HГK2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФК — фосфокреатинин, ФМО — фракция межклеточного объема, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 01.03.2019

Рецензия получена 07.10.2019

Принята к публикации 21.10.2019

Для цитирования: Сорокина А. Г., Орлова Я. А. Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):142–147
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-142-147

A modern view on the mechanisms of diabetic cardiomyopathy development and the its modification options

Sorokina A. G., Orlova Ya. A.

The article is an analytical review of clinical studies of structural and functional cardiac changes in patients with diabetes. Modern data on the mechanisms of the diabetic cardiomyopathy development, the options of its prevention and treatment are summarized. Particular attention is paid to the features of myocardial energy metabolism and replicative aging in this pathology, as promising targets for therapeutic interventions.

Key words: diabetic cardiomyopathy, diabetic cardiopathy, diabetes, chronic heart failure.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. This study was conducted within the framework of the State Assignment of Medical Research and Educational Center of Moscow State University.

Moscow State University, Moscow, Russia.

Sorokina A. G. ORCID: 0000-0003-2310-936X, IRID: 164541088, Orlova Ya. A. ORCID: 0000-0002-8160-5612, IRID: 42211081, Scopus Author ID: 24503460300.

Received: 01.03.2019 **Revision Received:** 07.10.2019 **Accepted:** 21.10.2019

For citation: Sorokina A. G., Orlova Ya. A. A modern view on the mechanisms of diabetic cardiomyopathy development and the its modification options. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):142–147. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-142-147

Количество взрослых с сахарным диабетом (СД) в мире увеличилось с 108 миллионов в 1980г до 422 миллионов в 2014г [1]. СД является не только непосредственной причиной смертельных событий,

но и способствует развитию и прогрессированию других заболеваний. В последние годы активно обсуждается вопрос взаимосвязи СД и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Особый интерес

представляют данные о высоких рисках развития ХСН и смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов с СД даже при отсутствии ишемической болезни сердца (ИБС). Во Фрамингемском исследовании было показано, что риск развития ХСН увеличивается в 2,4 раза у мужчин и в 5 раз у женщин с СД по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [2]. Уже в 1977г были представлены убедительные данные развития выраженной кардиомиопатии только на фоне сахарного диабета, при этом наличие ИБС исключалось с помощью коронароангиографии. В современном наблюдательном исследовании Khan H, et al. (2018) за 11,4 года наблюдения у 16,7% развилась ХСН, из них 44,2% пациентов страдали СД и ещё 28,2% имели нарушение толерантности к глюкозе, при этом треть (33,1%) не имела в анамнезе ИБС [3].

При сравнении оценки рисков развития осложнений у пациентов с ХСН с низкой и сохранной фракцией выброса (ФВ) было продемонстрировано, что СД является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности вне зависимости от ФВ. Относительный риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с СД 2 типа, был даже выше в группе пациентов с сохранной ФВ (отношение рисков (ОР) = 2,0 (1,70-2,36)), чем у пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка (ОР=1,60 (1,44-1,77)) [4]. Следует отметить, что с возрастом риски развития ХСН у пациентов с СД 2 типа увеличиваются [5], а также в 10 раз увеличивается риск общей смертности при наличии коморбидной патологии ХСН с СД 2 типа у людей старше 65 лет [6].

Таким образом, несмотря на все успехи медикаментозной терапии, сердечно-сосудистые заболевания остаются лидирующей причиной смертности у пациентов с СД. В свете глобального старения населения данная проблема приобретает особое социальное значение, а изучение механизмов влияния СД на развитие ХСН и разработка методов замедления прогрессирования этого процесса становятся особенно актуальными.

Вопросы терминологии

Результаты ранних наблюдений уже в 70-х годах позволили предположить, что СД оказывает потенцирующее влияние на прогрессирование фиброза миокарда с развитием диастолической дисфункции вплоть до тяжелой сердечной недостаточности с сохраненной ФВ, а в конечном итоге и с развитием систолической дисфункции. Термин диабетической кардиомиопатии впервые ввёл патолог С. Рублер, определив его как “гипертрофию желудочков с диффузными фиброзными нитями между пучками мышечных волокон и миофибрилярную гипертрофию” [7]. Тем не менее, до сих пор ключевой пробле-

мой остаётся отсутствие общепризнанного и последовательно применяемого определения диабетической кардиомиопатии. Это создаёт определённые трудности в диагностике состояния и проведении сравнительных исследований. Наиболее часто используется в настоящее время определение Американского общества кардиологов, в котором диабетическая кардиомиопатия определяется как наличие аномальных изменений структуры и функций миокарда у пациентов с СД в отсутствие других сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ИБС, гипертония, патология клапанного аппарата [8].

К сожалению, до настоящего времени не сформировались общепринятые представления о патогномных симптомах и признаках диабетической кардиомиопатии. Voulgari C, et al. утверждают, что для выставления диагноза необходимо наличие дилатации желудочков или диффузного фиброза миокарда с его гипертрофией и обязательным снижением как систолической, так и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ) [9]. В то время как другие специалисты согласны на выявление только диастолической дисфункции или только дилатации желудочков [6]. Согласно Lee MMY, et al. (2019г) минимальными критериями для диагностики диабетической кардиомиопатии являются диастолическая дисфункция ЛЖ и/или снижение ФВ с патологической гипертрофией ЛЖ и интерстициальным фиброзом. При этом не оговаривается, позволяет ли отсутствие изменений на эхокардиографии (ЭхоКГ) исключить диагноз диабетической кардиомиопатии или необходимо отсутствие аномалий по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [10].

В зарубежной литературе первоначально под диабетической кардиомиопатией подразумевались пациенты с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) со сниженной ФВ, встречающейся у пациентов с СД 2 типа и такими микрососудистыми осложнениями, как нефропатия и ретинопатия. Однако в дальнейшем от этого определения отказались из-за верифицированного состояния идиопатической ДКМП с независимо развившимся конкурирующим СД [10].

В отечественной литературе также существует разнообразие в определениях, в связи с использованием терминов, основанных на патофизиологических механизмах развития изменений: кардиомиопатия, кардиопатия, миокардиодистрофия. В настоящее время уже немало известно о влиянии СД на сердце, вероятно, будут найдены и новые механизмы. В связи с этим крайне сложно выбрать термин, который максимально точно охарактеризует именно эту патологию [11]. Однако наиболее часто все же используется термин “диабетическая кардиомиопатия” (ДК). Существенно меньше разночтений относительно фенотипа типичного пациента с ДК — в большинстве работ описывается пациентка пожилого возраста

Таблица 1

**Потенциальные терапевтические стратегии
для восстановления энергетического баланса миокарда при СД 2 типа [37]**

Действующее вещество	Действие
Ингибирование пируватдегидрогеназы-киназы 1-4	
Дихлорацетат	Активация цикла Кребса. Повышение окислительного метаболизма. Активация пируватдегидрогеназы.
Ингибирование карнитина пальмитоилтрансферазы-1	
Перхексиллин, Амiodарон, Этимоксир, Оксфеницин	Снижение окисления жирных кислот. Повышенное окисление глюкозы.
Ингибиторы длинноцепочечных 3-кетоацил-СоА-тиолазы	
Триметазидин, ранолазин	Снижение окисления жирных кислот. Повышенное окисление глюкозы.
γ-бутиробетаингидроксилаза	
Мельдоний	Снижение синтеза L-карнитина. Увеличение окисления глюкозы.
Активация ацилкарнитиновой трансферазы	
L-карнитин	Стимулирование транспорта жирных кислот через митохондриальную мембрану. Повышенное окисление глюкозы.

с избыточным весом, некачественным гликемическим контролем и одышкой при умеренной физической нагрузке, с ХСН с сохранной ФВ по данным ЭхоКГ [12].

Механизмы влияния СД на миокард

С момента первой попытки описания диабетической кардиомиопатии проблему патофизиологических взаимосвязей ХСН и СД рассматривают, отталкиваясь от изучения динамики изменений миокарда при СД, которые осуществляются сразу несколькими путями. Так, диабетическая ангиопатия вызывает изменения коронарных артерий, влияет на жёсткость сосудистой стенки и может приводить к развитию ИБС [13]. Однако в настоящее время большее внимание уделяется тому, что СД способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, и ХСН, в частности, посредством прямого воздействия на миокард, включая инициацию структурных, функциональных и метаболических изменений. В последние годы обсуждается ряд новых патофизиологических механизмов развития ДК и возможности влияния на них препаратами для лечения СД.

Изменения в энергообмене миокарда при СД. С учётом эпидемиологических данных о связи уровня гликемии и развития ХСН у пациентов с СД 2 типа, сегодня активно сравниваются между собой стратегии терапии гипогликемическими препаратами и сердечно-сосудистыми препаратами [14]. Существует необходимость в новых и эффективных альтернативных терапевтических методах снижения заболеваемости ХСН у пациентов с СД 2 типа. В этом аспекте перспективным является изучение смены энергетических субстратов как потенциальной мишени для

использования фармакологических средств с целью улучшения метаболизма миокарда (табл. 1).

Роль основных субстратов для покрытия энергетических потребностей миокарда в норме выполняют жирные кислоты и глюкоза, их использование регулируется их наличием или отсутствием и определяется на уровне митохондрий и на этапе переноса через мембрану клетки [15]. В настоящее время проводятся исследования лекарственных препаратов, способных влиять на поглощение субстрата митохондриями и клеточной мембраной. Так, на животных было показано, что триметазидин селективно ингибирует последний в цепочке бета-окисления фермент, тем самым влияя на энергетический обмен путем частичного ингибирования окисления ЖК. В 16 рандомизированных контролируемых исследованиях пациентов с ХСН, показано, что триметазидин снижает общую смертность и улучшает ФВ ЛЖ, уменьшает симптомы ХСН и снижает уровень NT-proBNP в плазме [16]. По выводам авторов исследования у пациентов с СД 2 типа и ИБС применение триметазидина снижало инсулинорезистентность [17], однако вопрос предупреждения ХСН у пациентов с СД на ранней стадии в клинических исследованиях пока не изучался.

L-карнитин, ответственный за переход длинноцепочечных ЖК в митохондриальный матрикс, исследовался на животных моделях с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе. Мельдоний (производное L-карнитина) продемонстрировал снижение концентрации инсулина в плазме крови и увеличение активности PPAR-α в сердце и печени [18].

В исследовании Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) агонист PPAR-α фено-

фибрат показал статистически незначимое снижение 5-летнего сердечно-сосудистого риска с 14,5 до 13,1%. При этом авторы предполагают, что развитие диабетической кардиомиопатии вызвано не переходом на использование другого субстрата, а отсутствием метаболической гибкости миокарда. В таком случае активация PPAR- α может быть полезна в связи с обеспечением постоянной поддержки метаболических потребностей кардиомиоцитов и предотвращением накопления избытка ЖК. В настоящее время в этой области планируются новые исследования [19].

Влияние диабета на скорость репликативного старения клеток. Гипергликемия, изменение уровня гормонов инсулиноподобного фактора роста 1 и гиперинсулинемия оказывают существенное влияние на микроокружение клеток, запускают воспаление и оксидативный стресс, что не может не сказываться на репликативных процессах в ядре [20]. При СД как первого, так и второго типа продемонстрировано ускоренное укорочение теломер в целом ряде клеток. Так, в ткани миокарда грызунов с СД с диабетической кардиомиопатией уменьшение длины теломер наблюдалось в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках сердца. Также появление диабетической нефропатии коррелирует с длиной теломер при обоих типах диабета [21].

При этом существует предположение, что клеточное старение сердечно-сосудистой системы имеет различные фенотипы в зависимости от причинного фактора: истинного старения или диабета. Так, клеточное старение, вызванное естественным старением как сердца, так и сосудов, в основном ограничивается эндотелиальными клетками [22], тогда как при индуцировании диабетом оно происходит в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах [23]. Можно сделать вывод, что СД может быть одной из причин раннего старения миокарда с укорочением теломер и накоплением стареющих клеток, что ограничивает способность тканей к регенерации, способствуя систолической или диастолической сердечной недостаточности [24].

Таким образом, представленные данные вновь подчеркивают необходимость разоблачить особенности метаболических изменений у пациентов с СД 2 типа и требуют дальнейших рандомизированных клинических испытаний.

Кардиопротективный эффект современной гипогликемической терапии и перспективы её применения

Гипогликемические препараты — аналоги ГПП1 [25] и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (ингибиторы НГК2) [26], ранее имеющие ограничения в применении у пациентов с ХСН, в настоящее время продемонстрировали не только лучший контроль уровня сахара крови, но и снижение сер-

дечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов с СД 2 типа.

Биологическое действие агонистов ГПП1 направлено на потребление и утилизацию богатых энергией субстратов. При нормальных условиях эндогенный ГПП1 участвует в контроле аппетита и ощущения сытости. Принципиальное ограничение уровня ГПП1 в плазме осуществляется ферментом дипептилпептидазы-4 (ДПП4) и естественным выведением через почки, поэтому в качестве лекарственных препаратов сейчас с успехом используют ингибитор ДПП4 и аналоги ГПП1. Эндогенный ГПП1 оказывает влияние на уровень глюкозы через подавление аппетита, секрецию глюкагона и стимуляцию секреции инсулина. Рецепторы ГПП1 также экспрессируются и в сердце, что даёт возможность воздействия на работу сердца при использовании аналогов ГПП1 [27]. Их действие в сердце осуществляется через синтез цАМФ в кардиомиоцитах или косвенно за счет изменения уровня глюкозы и инсулина в крови.

В исследовании LEADER, где оценивали эффект лираглутида по сравнению с плацебо у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском, было продемонстрировано значимое снижение смертности от сердечно-сосудистых причин. Аналогичные результаты получены при исследовании семаглутида в отношении частоты развития сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по сравнению с плацебо [28]. В исследовании EXCELL оценивали безопасность применения препарата в отношении сердечно-сосудистой системы. Было показано, что эксенатид сопоставим с плацебо в отношении безопасности сердечно-сосудистых событий, но и не даёт преимуществ по сравнению с плацебо в отношении кардиопротекции [29].

В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании FIGHT оценивалось влияние агонистов ГПП1 на прогрессирование сердечной недостаточности. Лираглутид назначался пациентам с верифицированной ХСН с сниженной ФВ, при этом было показано, что препарат не улучшал клинического состояния в амбулаторном периоде, несмотря на предыдущие результаты исследований, показывающие, что терапия агонистами ГПП1 может снизить резистентность миокарда к инсулину у пациентов с тяжелыми кардиопатиями [30]. Не было продемонстрировано преимуществ лираглутида и на достижение вторичных конечных точек по ЭхоКГ, 6-минутный тест с ходьбой и качество жизни пациента. Отрицательный результат авторы объясняли повышением секреции инсулина при использовании ГПП1. И это стало ещё одним доказательством теории о защитной роли инсулинорезистентности. Авторы предполагают, что повышение секреции эндогенного инсулина является неблагоприятным фактором для пациентов с ХСН,

и резистентность миокарда к инсулину следует рассматривать как адаптивный механизм для этой группы больных.

Ингибиторы ДПП4 предотвращают распад эндогенного ГПП1 и тем самым оказывают косвенный благоприятный эффект на сердечно-сосудистую систему. Однако результаты многоцентровых наблюдательных исследований не показали положительного влияния ингибиторов ДПП4 на число госпитализаций с ХСН. Исследование SAVOR-TIMI 53 продемонстрировало увеличение риска госпитализаций пациентов с ХСН на саксаглиптине на 27% по сравнению с плацебо — препарат не оказывал какого-либо кардиопротективного действия [31]. В метаанализе крупных исследований у пациентов с СД на инкретинах было показано отсутствие повышения риска госпитализаций по поводу ХСН по сравнению с данными по пациентам со стандартными комбинациями противодиабетических препаратов [32].

Ингибиторы НГК2 снижают частоту гипергликемии у пациентов с СД 2 типа путем уменьшения реабсорбции почечной глюкозы, тем самым увеличивая экскрецию глюкозы с мочой. EMPA-REG OUTCOME исследование показало, что у пациентов с СД 2 типа и высоким риском ССЗ на эмпаглифлозине снижалось количество ИМ, ОНМК и общая смертность, несмотря на довольно скромный эффект контроля гликемии в виде снижения гликозилированного гемоглобина на 0,4% в течение 94 дней [26]. Программа испытаний CANVAS, где оценивали эффект канаглифлозина, показала, что пациенты с СД 2 типа и высоким риском ССЗ имели значительно более низкий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ и ОНМК при приеме ингибиторов НГК2, чем те, кто получил плацебо, но чаще подвергались оперативным лечением по поводу ампутаций [33]. В исследовании DECLARE показано, что назначение дапаглифлозина не увеличивало частоту развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа и несколькими факторами риска развития ССЗ или верифицированной сердечно-сосудистой патологией. Также продемонстрировано статистически значимое снижение количества госпитализаций по поводу ХСН и сердечно-сосудистой смертности [34].

В ретроспективном исследовании CVD-REAL, с оценкой количества госпитализаций по поводу ХСН и общей смертности у пациентов с СД 2 типа, получавших ингибиторы НГК2, сравнивали с группой пациентов на других препаратах, снижающих уровень глюкозы. Было показано, что лечение ингибиторами НГК2 приводило к относительному сниже-

нию риска госпитализации от ХСН на 39% и снижению общей смертности на 51%. Важно отметить, что в это исследование включались пациенты с не диагностированными ССЗ, что кардиопротективный эффект от этой группы препаратов можно получить и при низком риске развития ССЗ [35].

На сегодня сформулированы несколько гипотез, которые объясняют защитный эффект ингибиторов НГК2: 1) снижение общего объема плазмы (увеличение гематокрита на 5% ассоциировано с 35% снижением относительного риска госпитализаций от ХСН на эмпаглифлозине); 2) восстановление клеточного энергетического гомеостаза за счет активации АМРК; 3) развитие легкого кетоацидоза, который может улучшать метаболизм миокарда и почечную функцию, учитывая, что окисление кетоновых тел дает больше АТФ на одну потребленную молекулу кислорода, чем окисление пальмитата; 4) выведение глюкозы с мочой обеспечивает снижение потребленных калорий, что коррелирует с потерей массы тела [36].

Заключение

Наука в настоящее время значительно продвинулась в своем понимании механизмов развития и прогрессирования СД 2 типа. Достигнуты определенные успехи в характеристике метаболического фенотипа диабетической кардиомиопатии и в определении связи между метаболизмом миокарда и его ремоделированием, структурными и функциональными изменениями. СД рассматривается в качестве независимого предиктора развития ХСН, а контроль гликемии у пациентов с СД 2 типа является важным механизмом профилактики сердечной дисфункции и развития ХСН. Тем не менее, основной вопрос — является ли изменение в использовании энергетического субстрата при СД ответственным за развитие ремоделирования сердца с развитием его дисфункции, остается открытым. Также требуются дополнительные исследования в оценке кардиопротективных эффектов уже используемых гипогликемических препаратов и метаболических агентов. Управление метаболизмом миокарда представляется в настоящее время перспективной терапевтической мишенью, а идущие в этой области исследования обещают значительные успехи.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию МНОЦ МГУ.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet*. 2016;387:1513-30. doi:10.1016/S0140-6736(16)00618-8.
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *The American Journal of Cardiology*. 1974;34(1):29-34. doi:10.1016/0002-9149(74)90089-7.
- Khan H, Anker SD, Januzzi JL Jr, et al. Heart Failure Epidemiology in Patients With Diabetes Mellitus Without Coronary Heart Disease. *Journal of Cardiac Failure*. 2019;25(2):78-86 doi:10.1016/j.cardfail.2018.10.015.
- MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *European Heart Journal*. 2008;29(11):1377-85. doi:10.1093/eurheartj/ehn153.
- Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1879-84. doi:10.2337/diacare.27.8.1879.
- Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):699-703. doi:10.2337/diacare.27.3.699.
- Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *The American Journal of Cardiology*. 1972;30(6):595-602. doi:10.1016/0002-9149(72)90595-4.
- Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circulation Research*. 2018;122(4):624-38. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
- Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vascular Health and Risk Management*. 2010;6:883-903. doi:10.2147/VHRM.S11681.
- Lee MMY, McMurray JJV, Lorenzo-Almoros A, et al. Diabetic cardiomyopathy. *Heart*. 2019;105(4):337-45. doi:10.1136/heartjnl-2016-310342.
- Qbrezan AG. Controversial questions: "cardiomyopathy" or "myocardiodystrophy"? *Vestnik of St. Petersburg University*. 2014;3:192-208. (In Russ.) Обрезан А.Г. Дискуссионные вопросы кардиологии: "кардиомиопатия" или "миокардиодистрофия"? *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2014;3:192-208.
- Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2018;39(48):4243-54. doi:10.1093/eurheartj/ehy596.
- Muhammad IF, Borné Y, Östling Get, et al. Arterial Stiffness and Incidence of Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1739-45. doi:10.2337/dc17-1071.
- Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, et al. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(5):356-66. doi:10.1016/S2213-8587(15)00044-3.
- Randle PJ, Garland PB, Hales SN, et al. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet (London, England)*. 1963;1(7285):785-9. doi:10.1016/S0140-6736(63)91500-9.
- Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(10):913-22. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.027.
- Zhang L, Ding WY, Wang ZH, et al. Early administration of trimetazidine attenuates diabetic cardiomyopathy in rats by alleviating fibrosis, reducing apoptosis and enhancing autophagy. *Journal of Translational Medicine*. 2016;14(1):109. doi:10.1186/s12967-016-0849-1.
- Liepinsh E, Skapare E, Svalbe B, et al. Anti-diabetic effects of mildronate alone or in combination with metformin in obese Zucker rats. *Eur. J. of Pharmacology*. 2011; 6589(2-3):277-83. doi:10.1016/j.ejphar.2011.02.019.
- Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):493-8. doi:10.2337/dc08-1543.
- Parrinello S, Coppe JP, Krtolica A, et al. Stromal-epithelial interactions in aging and cancer: senescent fibroblasts alter epithelial cell differentiation. *Journal of Cell Science*. 2005;118(Pt 3):485-96. doi:10.1242/jcs.01635.
- Katsumi G, Shimizu I, Yoshida Y, et al. Vascular Senescence in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;5:18. doi:10.3389/fcvm.2018.00018.
- Gevaert AB, Shakeri H, Leloup AJ, et al. Endothelial Senescence Contributes to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in an Aging Mouse Model. *Circulation. Heart Failure*. 2017;10(6):e003806. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003806.
- Shakeri H, Gevaert AB, Schrijvers DM, et al. Neuregulin-1 attenuates stress-induced vascular senescence. *Cardiovascular Research*. 2018;114(7):1041-51. doi:10.1093/cvr/cvy059.
- Yeh JK, Wang CY. Telomeres and Telomerase in Cardiovascular Diseases. *Genes*. 2016;7(9):E58. doi:10.3390/genes7090058.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England J. of Medicine*. 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827.
- Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMc1600827.
- Nikolaïdis LA, Elahi D, Hentosz T, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110(8):955-61. doi:10.1161/01.CIR.0000139339.85840.DD.
- Ipp E, Genter P, Childress K. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(9):890-2. doi:10.1056/NEJMc1615712.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(13):1228-39. doi:10.1056/NEJMoa1612917.
- Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(5):500-8. doi:10.1001/jama.2016.10260.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(14):1317-26. doi:10.1056/NEJMoa1307684.
- Abdesselam I, Pepino P, Troalen T, et al. Time course of cardiometabolic alterations in a high fat high sucrose diet mice model and improvement after GLP-1 analog treatment using multimodal cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Off. J. of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17:95. doi:10.1186/s12968-015-0198-x.
- Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
- Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs. *Circulation*. 2017;136(3):249-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
- Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17:6. doi:10.1186/s12933-017-0658-8.
- Levett E, Gulsin G, Neubauer S, et al. Mechanisms in endocrinology: Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review. *Eur. J. of Endocrinology*. 2018;178(4):R127-R139. doi:10.1530/EJE-17-0724.