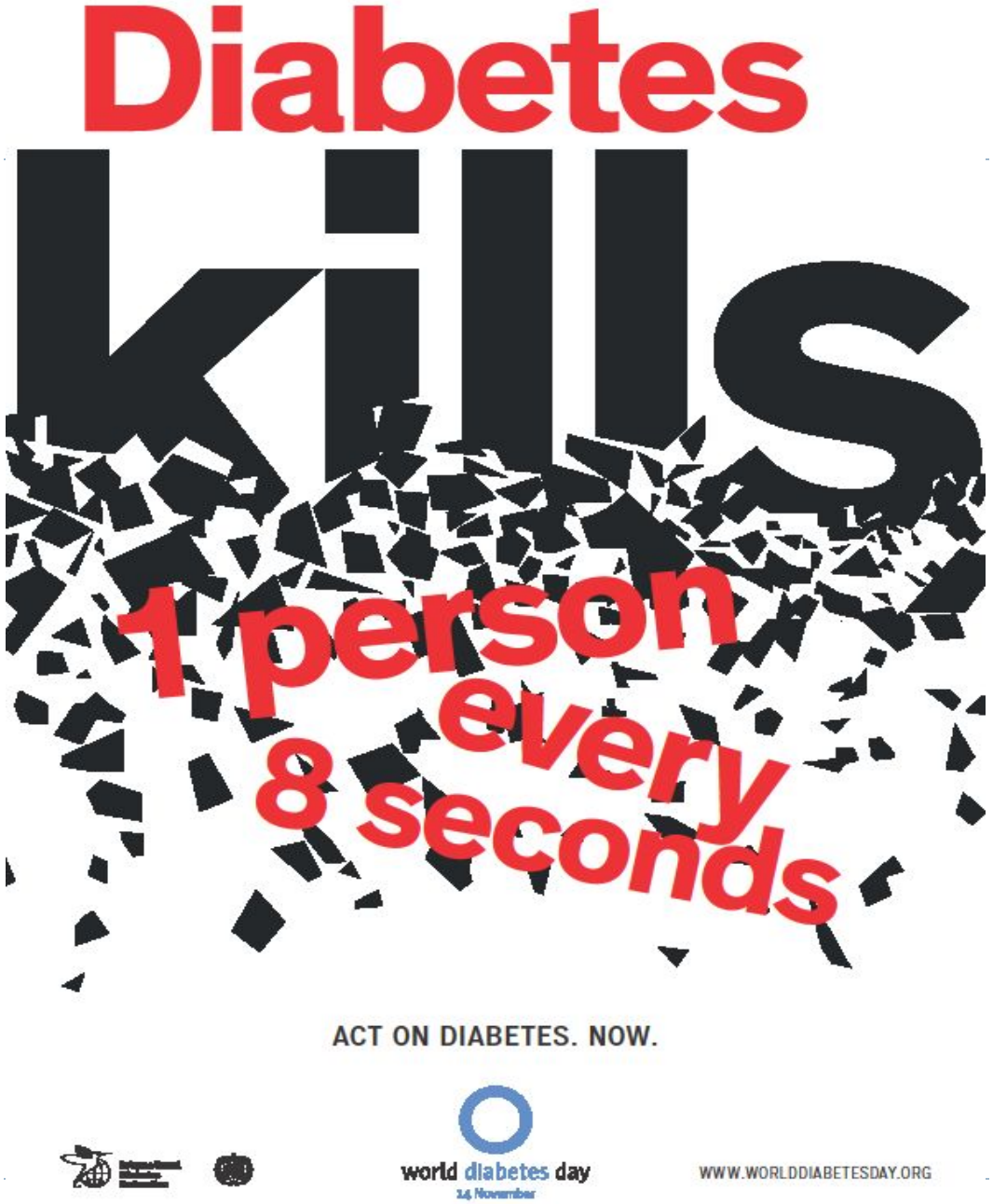
Диабетическая кардиомиопатия

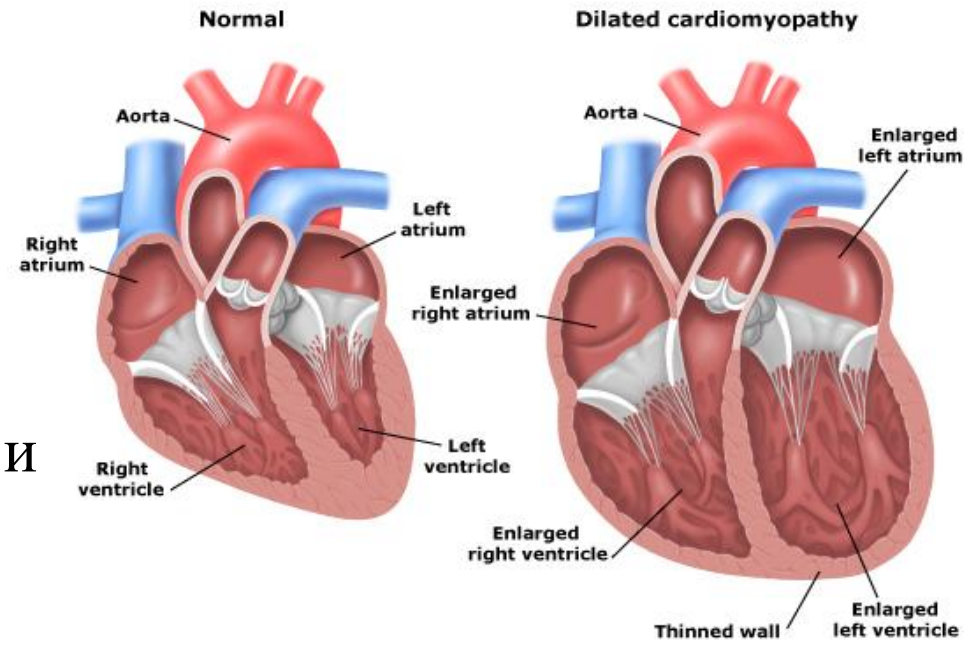
Докладчики:
Шубина П. Ю.
Савельева И. Д.
514 группа

Санкт-Петербург
2018 год


Diabetes
kills
1 person
every
8 seconds
ACT ON DIABETES. NOW.
world diabetes day
14 November
WWW.WORLDDIABETESDAY.ORG

Почему изучение диабетической кардиомиопатии является актуальной проблемой?

- По данным *Фремингемского исследования* в 1979 годы, впервые было продемонстрировано увеличение частоты развития сердечной недостаточности при наличии СД 2 типа. Анализ показал, что СН встречается в 4 раза чаще у мужчин и в 8 раз чаще у женщин с СД 2 до 65 лет, чем в общей популяции.
- Ежегодно СН развивается у *3.3%* больных СД 2 типа, не имевших изначально каких-либо признаков сердечной недостаточности и других болезней сердца.



Общие причины смертности при СД 2 типа

Рис. 4. Соотношение причин смерти при сахарном диабете 2 типа.

Таблица 1

Причины смерти больных сахарным диабетом 2 типа [Ю.И. Сунцов и соавт. (1998)]

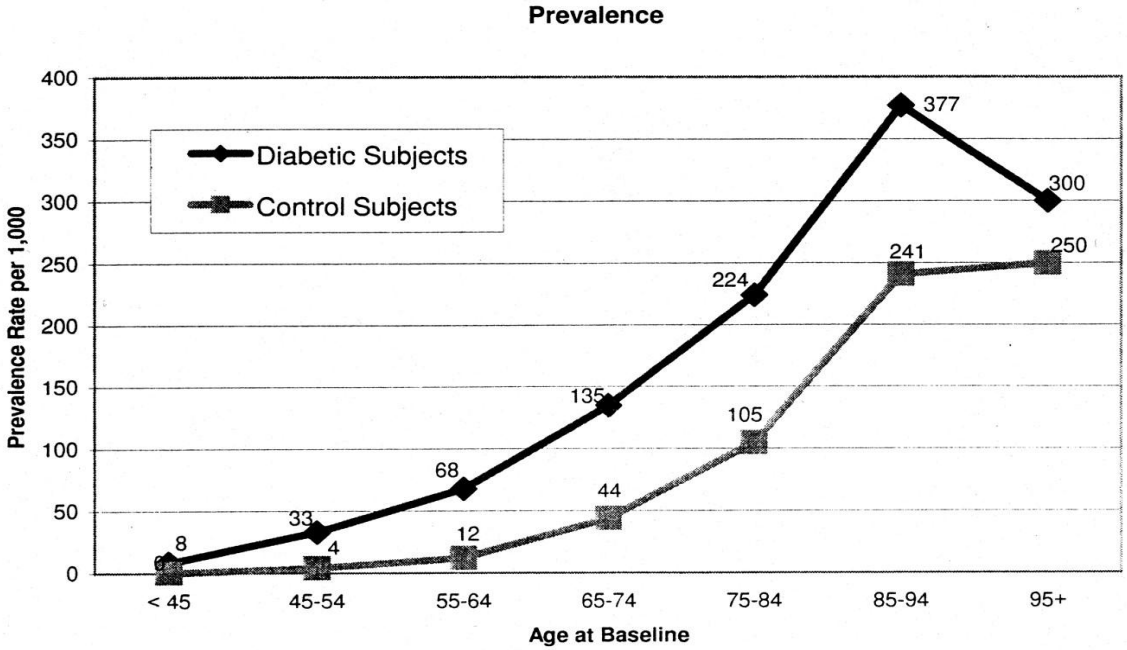
Причина смерти	%
Сердечно-сосудистые заболевания	72,6
Из них:	
хроническая сердечная недостаточность	40,4
инфаркт миокарда	15,4
инсульт	16,8
Онкологические заболевания	9,8
Гангрена нижних конечностей с исходом в сепсис	3,2
Диабетическая кома	3,2
Хроническая почечная недостаточность	1,4
Острые инфекции	1,4
Хронические заболевания легких	1,1
Другие причины	7,0

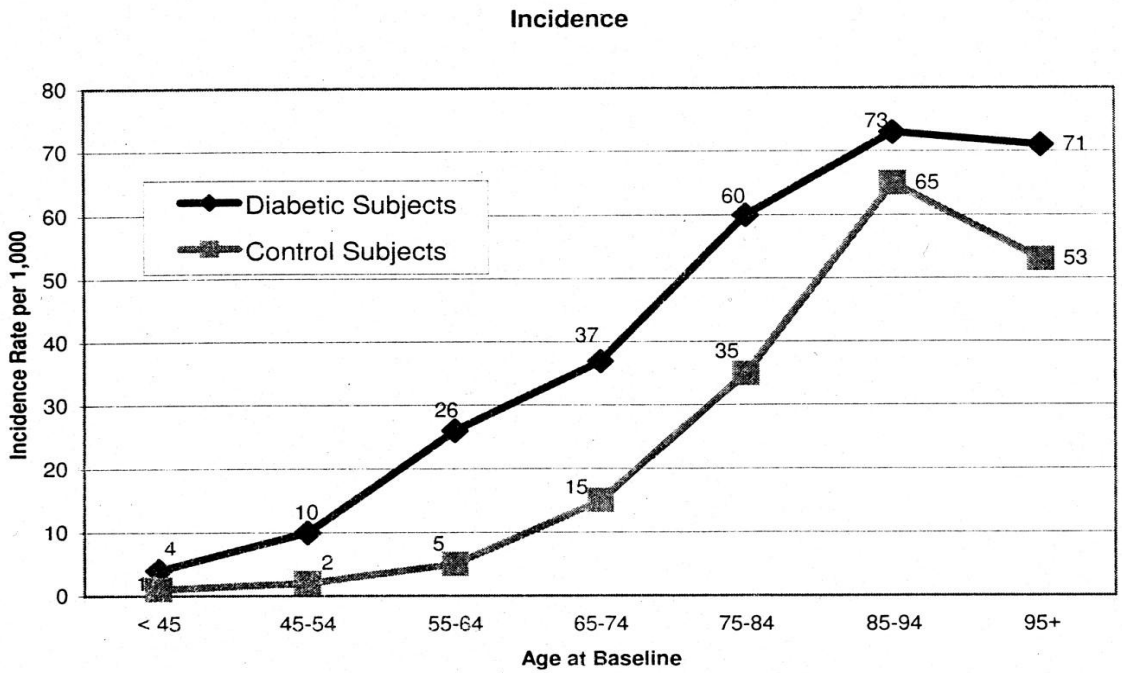
Почему изучение диабетической кардиомиопатии является актуальной проблемой?

- Наиболее частыми причинами летального исхода у пациентов с СД 2 типа являются сердечно-сосудистые осложнения, несмотря на достижения в лечении СД. СН является особенно распространенным осложнением диабета, с плохими результатами и пятилетней выживаемостью <25%.
- Больные СД 2 типа составляют 25% всех пациентов, имеющих СН.
- Если смертность от ХСН за последние десятилетия снизилась, то случаи летальных исходов при СД 2 от сердечно - сосудистых осложнений увеличились.
- Диабет унес в 2015 г. 1,6 млн. человеческих жизней против менее 1 млн. в 2000 году. (данные ВОЗ за 2015 год).

Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes (2001)

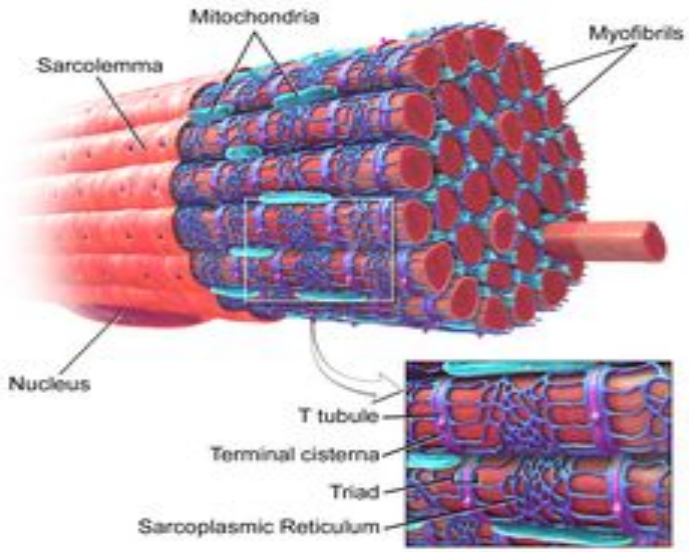
- Выборка из *9 591 пациентов* с диагнозом диабета 2 типа до 1 января 1997 года.
- Контрольная группа, соответствующая по возрасту и полу без диабета.
- Среди них не было базового диагноза ХСН. В *течение 30 месяцев* проведено наблюдение для случаев развития ХСН.
- CHF распространен в 11,8% (n = 1,131) пациентов с диабетом и 4,5% (n = 435) субъектов контрольной группы.
- У пациентов с диабетом возраст, продолжительность диабета, использование инсулина, ишемическая болезнь сердца и повышенный креатинин сыворотки были независимыми факторами риска для развития ХСН.
- Улучшение гликемического контроля и улучшение уровня артериального давления при последующем прогнозировании снижает риски развития ХСН.


Prevalence
Diabetic Subjects
Control Subjects
Prevalence Rate per 1,000
400
350
300
250
200
150
100
50
0
377
300
241
250
224
135
105
68
44
33
12
8
4
< 45
45-54
55-64
65-74
75-84
85-94
95+
Age at Baseline


Incidence
Diabetic Subjects
Control Subjects
Incidence Rate per 1,000
80
70
60
50
40
30
20
10
0
73
71
65
60
53
37
35
26
15
10
5
4
2
< 45
45-54
55-64
65-74
75-84
85-94
95+
Age at Baseline

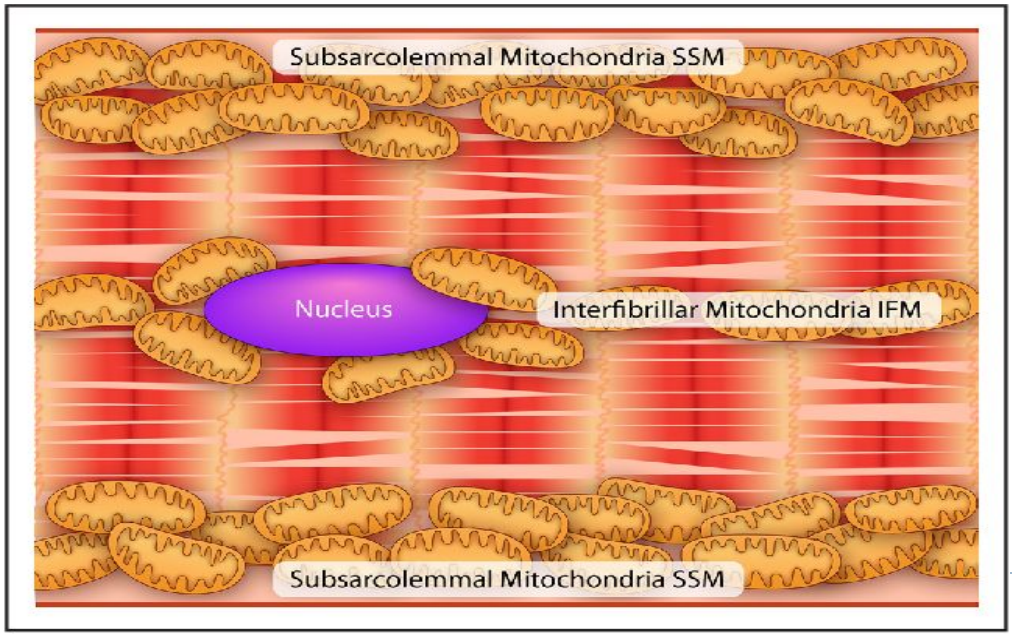
Чем вызвано поражение сердечной мышцы при СД 2 типа?

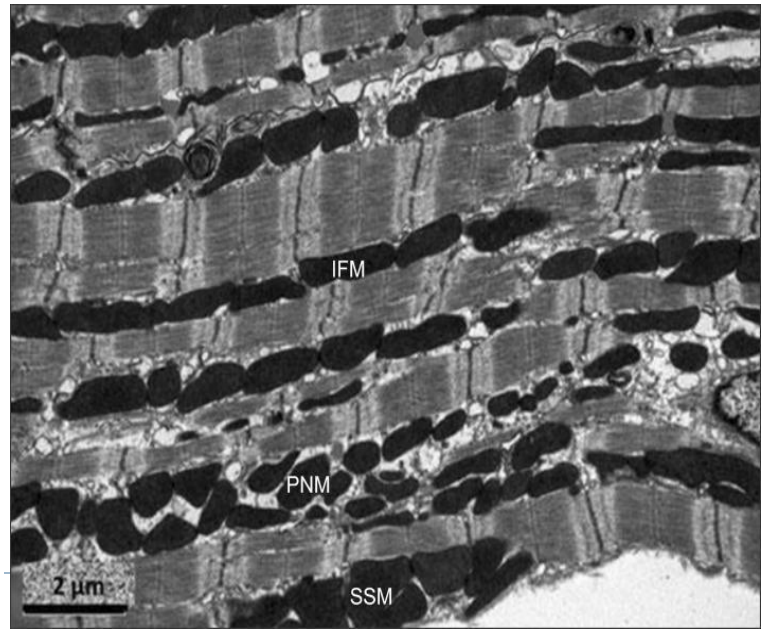
- *Сердце – мышца.* А значит, как и для работы любой мышечной ткани, ему нужна энергия.
- Энергетический аппарат кардиомиоцитов представлен митохондриями и включениями, расщепление которых обеспечивает получение энергии. Митохондрии лежат рядами между миофибриллами, у полюсов ядра и под сарколеммой. Они очень многочисленные и крупные (занимают около 35-40% объема саркоплазмы — больше, чем в волокнах скелетной мышечной ткани). Митохондрии кардиомиоцитов обладают также свойством накапливать кальций в высоких концентрациях.

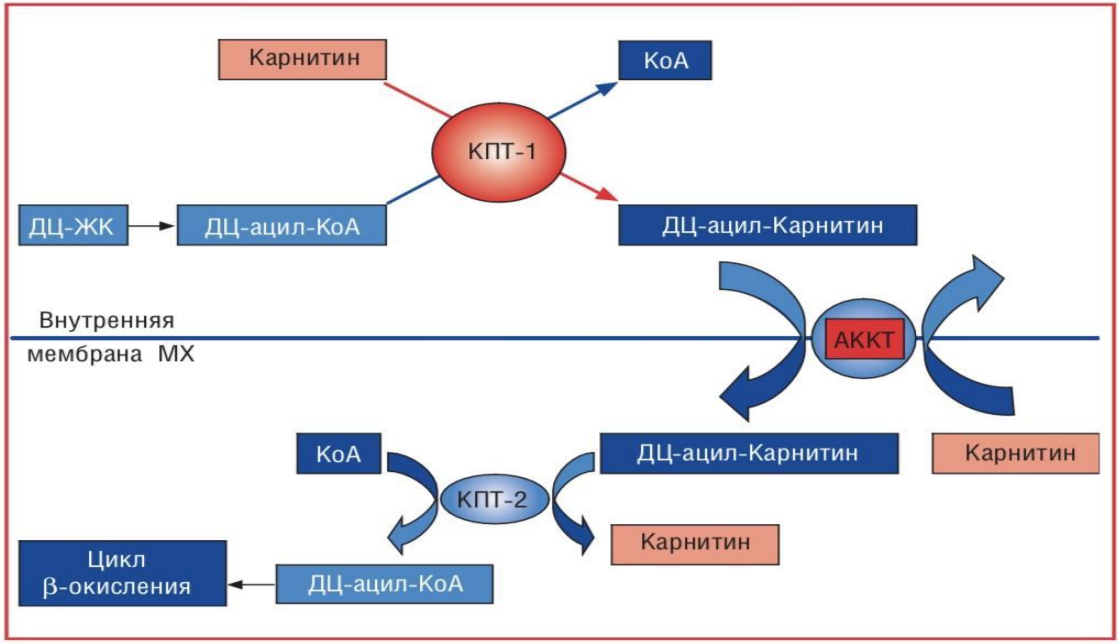


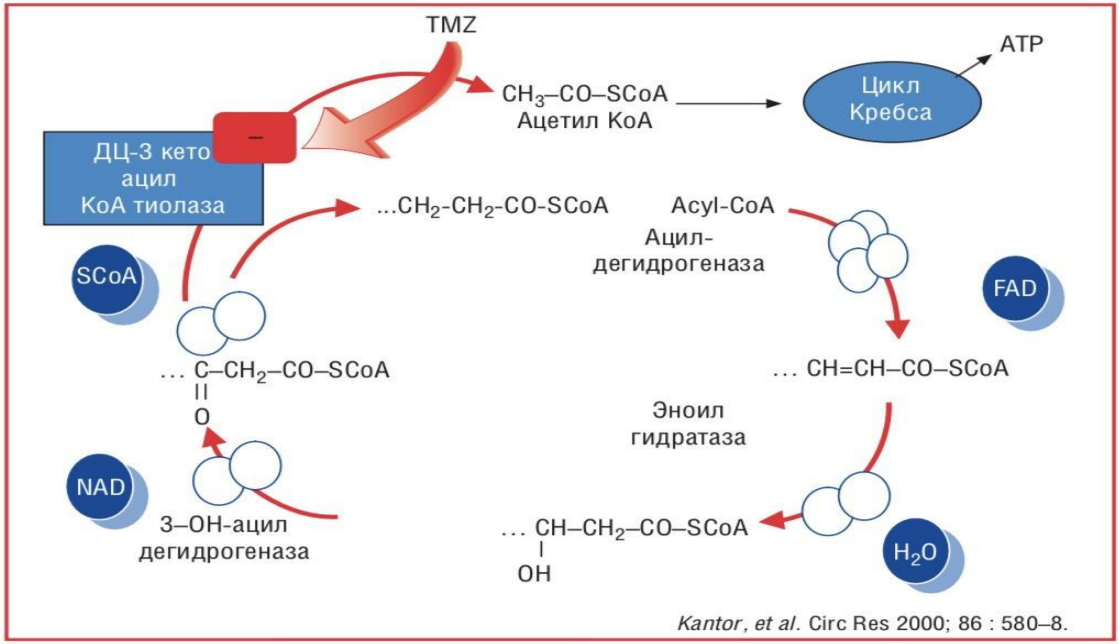
Энергетические субстраты миокарда

- В качестве главных энергетических субстратов для сердца выступают *длинноцепочечные жирные кислоты, глюкоза и лактат*.
- В состоянии покоя вклад СЖК в образование АТФ составляет 60–70%, а глюкозы и лактата – по 15–20%.
- Жирные кислоты депонируются в виде триглицеридов в многочисленных липидных каплях, содержание которых значительно выше, чем в скелетных мышцах.





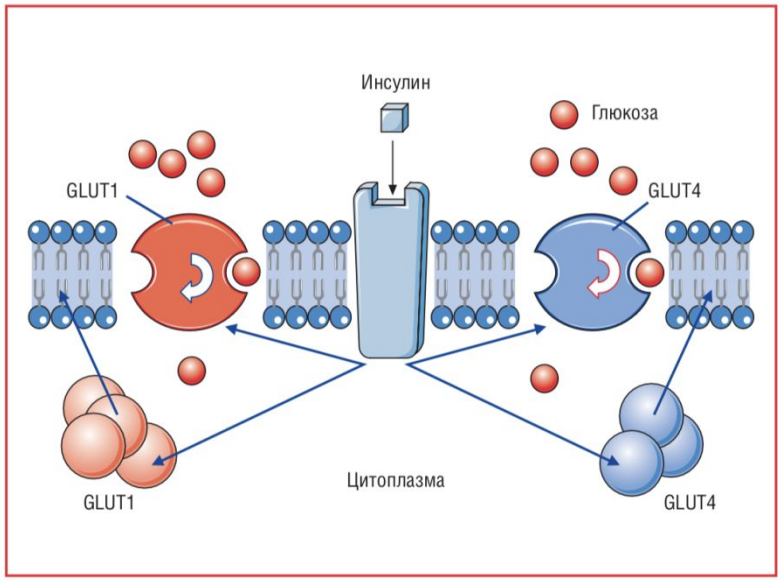

Карнитин
КоА
КПТ-1
ДЦ-ЖК
ДЦ-ацил-КоА
ДЦ-ацил-Карнитин
Внутренняя
мембрана МХ
АККТ
КоА
ДЦ-ацил-Карнитин
Карнитин
КПТ-2
Карнитин
Цикл
β-окисления
ДЦ-ацил-КоА

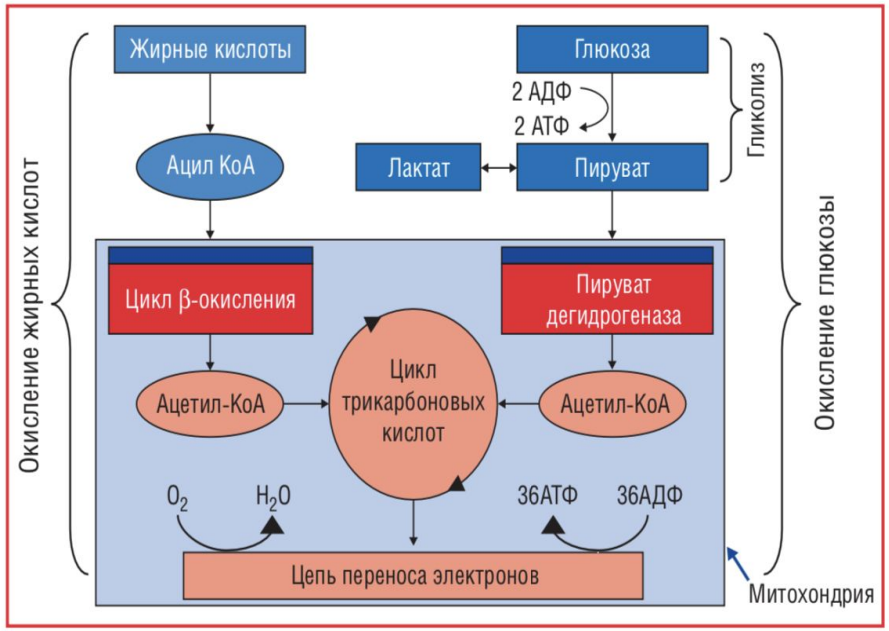

TMZ
ATP
CH3–CO–SCoA
Ацетил КоА
Цикл
Кребса
ДЦ-3 кето
ацил
КоА тиолаза
–
...CH2-CH2-CO-SCoA
Acyl-CoA
Ацил-
дегидрогеназа
SCoA
FAD
... C–CH2–CO–SCoA
O
... CH=CH–CO–SCoA
Эноил
гидратаза
NAD
3–OH-ацил
дегидрогеназа
... CH–CH2–CO–SCoA
OH
H2O
Kantor, et al. Circ Res 2000; 86 : 580–8.

- Перенос ЖК через сарколемму может происходить с помощью переносчиков, к которым относят транспортный белок CD36 – кластер дифференцировки 36, FATP – транспортный белок жирных кислот, FABPpm – мембранный белок, связывающий ДЦЖК.
- Экспериментально показано, что частичное торможение окисления ДЦЖК в митохондриях, которое сопровождалось усилением окисления пирувата, либо прямое увеличение активности окисления пирувата – пируватдегидрогеназы (ПДГ), оказывало цитопротективный эффект при ишемии миокарда.
- В цитоплазме клеток ДЦЖК «активируются», образуется (ДЦацил–КоА). Далее включается механизм, получивший наименование «карнитиновый челнок». Работа карнитинового челнока сводится к следующему: под влиянием фермента карнитинпальмитоил-трансферазы1 (КПТ-1), локализованного на наружной мембране митохондрий, происходит перенос ДЦ-ацила с КоА на карнитин, в результате образуется комплекс ДЦацилкарнитин. Этот комплекс транспортируется переносчиком – ацил карнитинкарнитин транслоказой (АККТ). Образовавшийся ДЦ-ацил-КоА подвергается β-окислению.

Энергия для кардиомиоцитов

- Водорастворимая глюкоза транспортируется через сарколемму кардиомицитов по градиенту концентрации с помощью молекул переносчиков – глюкозных транспортеров (GLUT), активность которых находится под контролем инсулина.



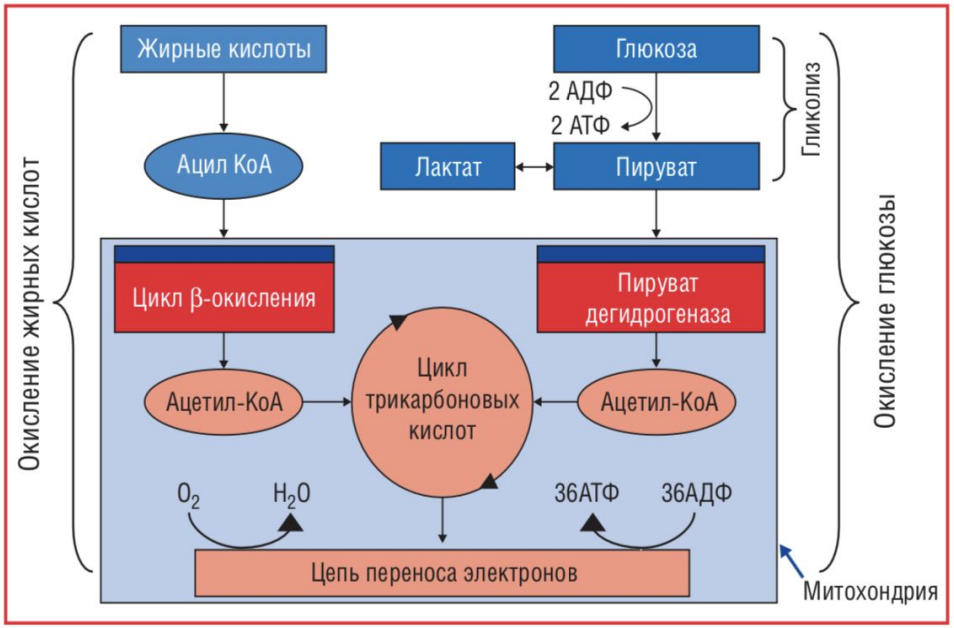


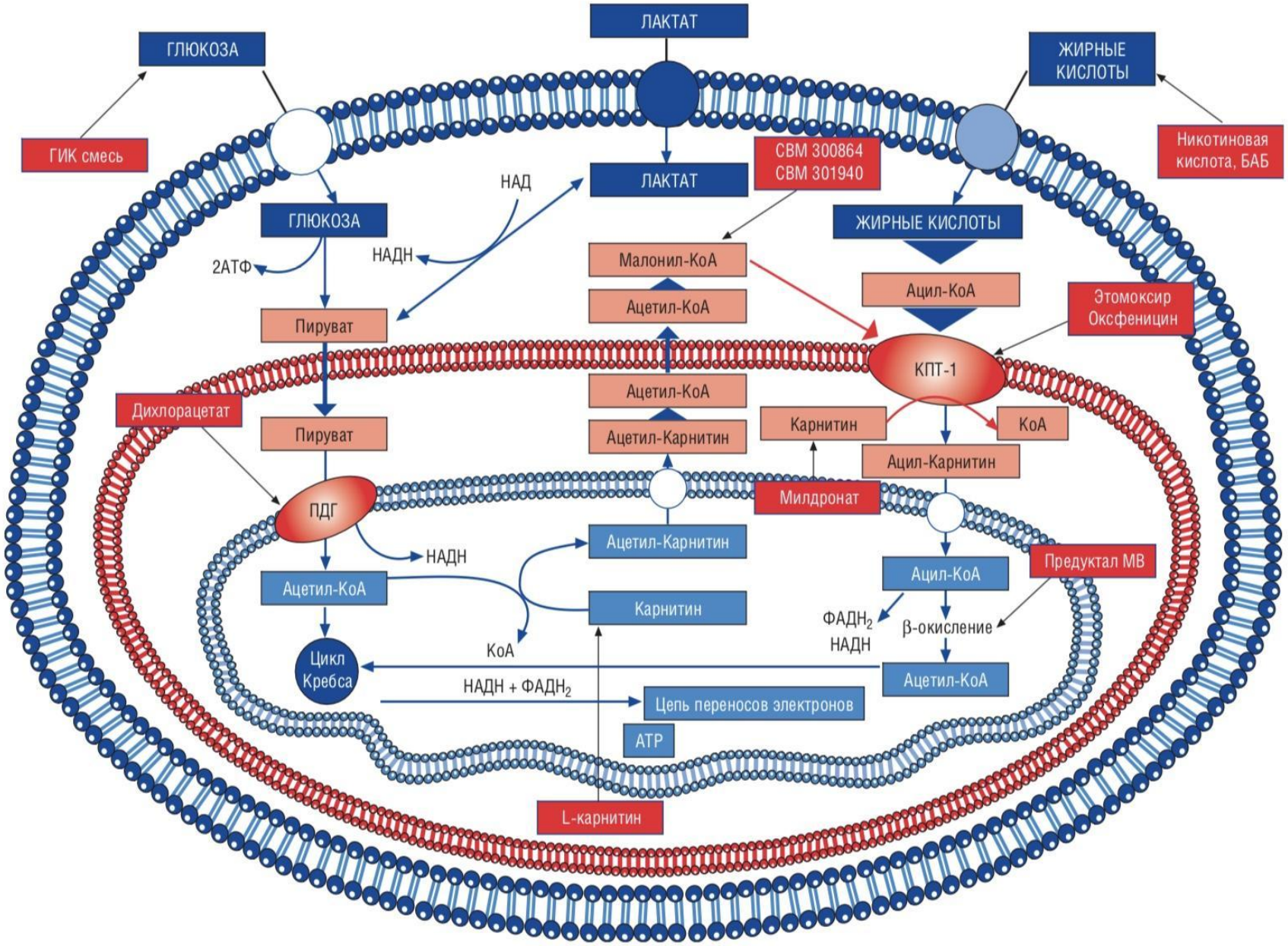
Энергия для кардиомиоцитов

- В цитоплазме глюкоза подвергается последовательным реакциям гликолиза, в результате которых образуется пируват.
- В физиологических условиях при адекватном уровне кислорода пируват поступает в митохондрии и под влиянием пируватдегидрогеназы превращается в ацети-КоА.
- Затем ацетил-КоА поступает в цикл Кребса. Таким образом, именно ацетиКоА играет решающую роль как в регуляции окисления пирувата, так и окисления ДЦ ЖК, когда сам ацетилКоА снижает активность ключевого фермента – ПДГ или, превратившись в малонилКоА, тормозит активность ключевого фермента метаболизма ДЦЖК – карнитин-пальмитоил трансферазы - 1.

Энергия для кардиомиоцитов

- Третий энергетический субстрат – лактат в нормальных условиях транспортируется из крови через сарколемму в кардиомиоцит и в одну реакцию превращается в пируват, который подвергается вышеописанным превращениям. В условиях ишемии падает активность ПДГ, пируват накапливается в цитоплазме и из него ферментативно образуется лактат, который секретируется из сердца в кровь.




ЛАКТАТ
ГЛЮКОЗА
ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ
ГИК смесь
Никотиновая кислота, БАБ
СВМ 300864
СВМ 301940
ЛАКТАТ
НАД
ГЛЮКОЗА
ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ
2АТФ
НАДН
Малонил-КоА
Ацил-КоА
Ацетил-КоА
Этомоксир
Оксфеницин
Пируват
КПТ-1
Ацетил-КоА
Дихлорацетат
Карнитин
КоА
Пируват
Ацетил-Карнитин
Ацил-Карнитин
Милдронат
ПДГ
НАДН
Ацетил-Карнитин
Предуктал МВ
Ацетил-КоА
Ацил-КоА
Карнитин
ФАДН2
НАДН
β-окисление
КоА
Цикл Кребса
Ацетил-КоА
НАДН + ФАДН2
Цепь переносов электронов
АТР
L-карнитин

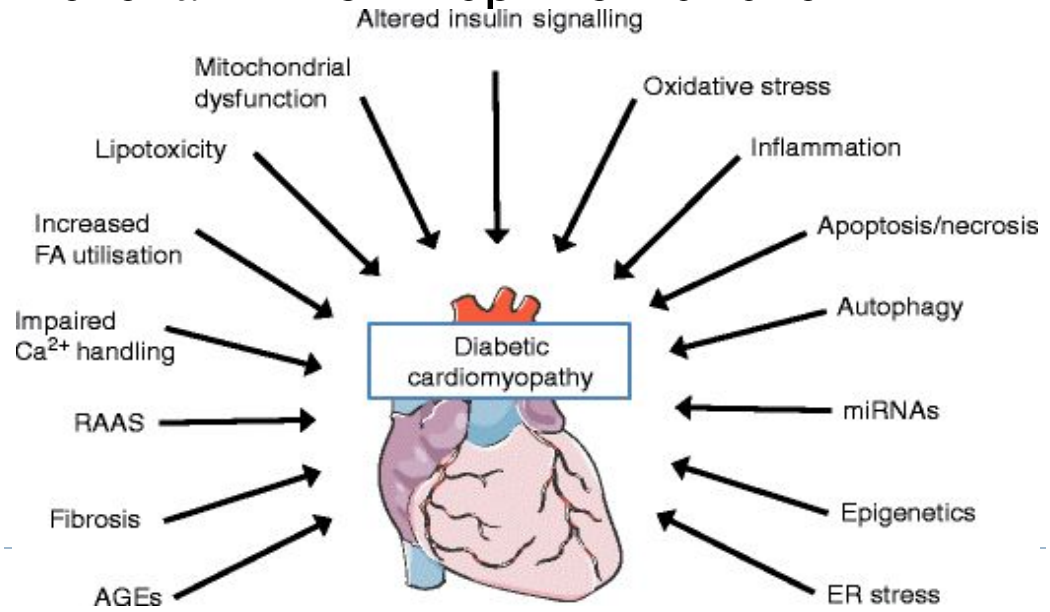
1 OUT OF 3 ADULTS
HAS PREDIABETES,
ONLY 10% KNOW
THEY HAVE IT.

Определение

- **Диабетическая кардиомиопатия** – это патология сердечной мышцы у больных сахарным диабетом, не связанная с *возрастом, артериальной гипертензией, клапанными пороками сердца, ожирением, гиперлипидемией* и *патологией коронарных сосудов*, проявляющаяся широким спектром биохимических, а также структурных нарушений, которые приводят в последствие к систолической и диастолической дисфункции в основном левого желудочка, а в завершении к развитию застойной сердечной недостаточности.
- Процесс развития заключается в следующем: метаболические нарушения, фиброз миокарда, поражение мелких сосудов, инсулинорезистентность.

Основные патогенетические механизмы:

- Метаболический (нарушение обмена в кардиомиоците – жирового, углеводного, белкового. Гипергликемия и инсулинорезистентность);
- Диабетическая микроангиопатия и эндотелиальная дисфункция;
- Нейровегетодистрофический (кардиальная автономная нейропатия) поражение вегетативной нервной системы нарушение регуляции сердечного ритма.

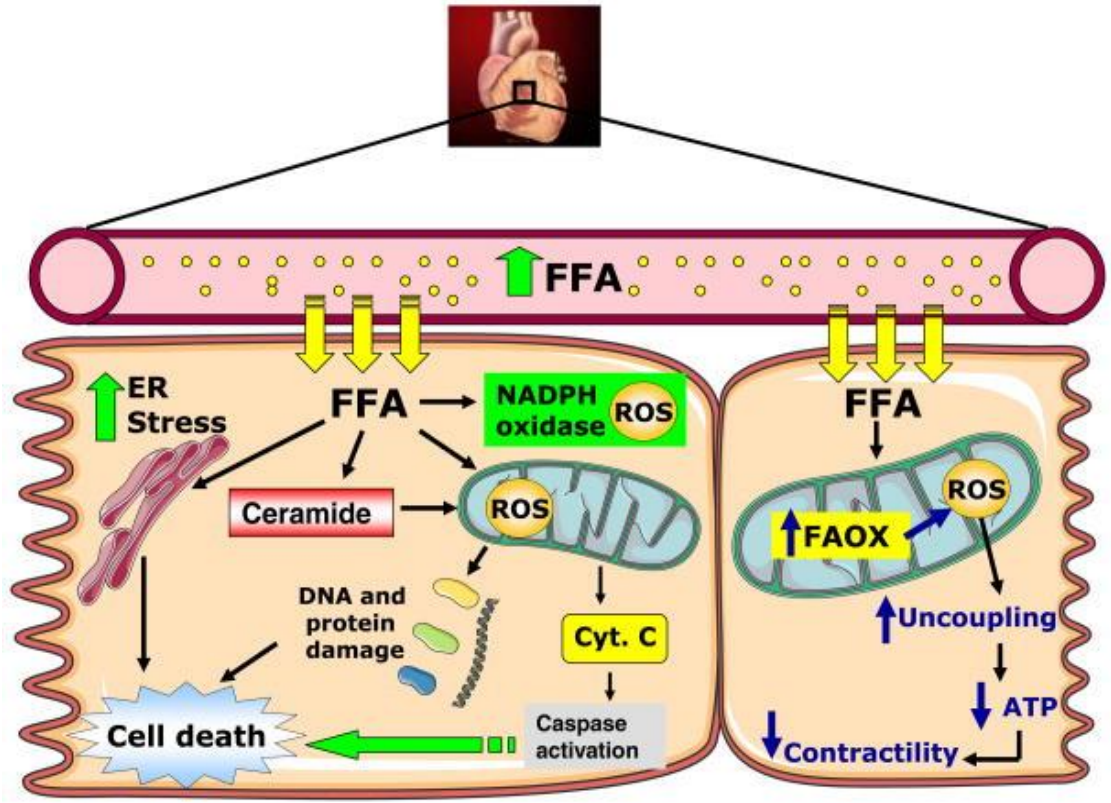


1. Метаболические нарушения

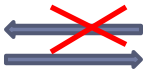
- Непосредственно метаболические нарушения вызваны гипергликемией. На данный момент считается, что первичным звеном патогенеза является нарушение доставки и утилизации глюкозы кардиомиоцитами в следствие замедления транспорта из-за истощения GLUT-1, GLUT-4. В подтверждение этого служат исследования Belke – экспрессия GLUT-4 в сердце диабетических мышей нормализует кардиальный метаболизм и сократительную функцию. А также исследование, что окисление глюкозы в миокарде, больных с СД 2 типа снижается на 16 % в сравнении с контрольной группой у пациентов.

1. Метаболические нарушения

- Второй механизм – подавляющий эффект окисления ЖК. – В физиологических условиях конечный продукт гликолиза пируват превращается в ацетил-КоА, который поступает в митохондрии и подвергается окислительному фосфорилированию с образованием АТФ. Но при усиленном липолизе жировой ткани уровень СЖК увеличивается – они в большом количестве поступают в миокард, в митохондрии и подвергаются b-окислению, продукты которого блокируют фосфорилирование глюкозы. Происходит разобщение гликолиза и накопление в цитоплазме пирувата и лактата, которые также подавляют ферменты гликолиза.

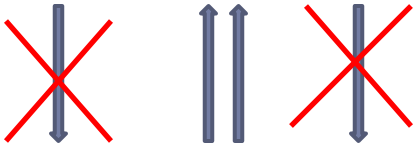


расслабление

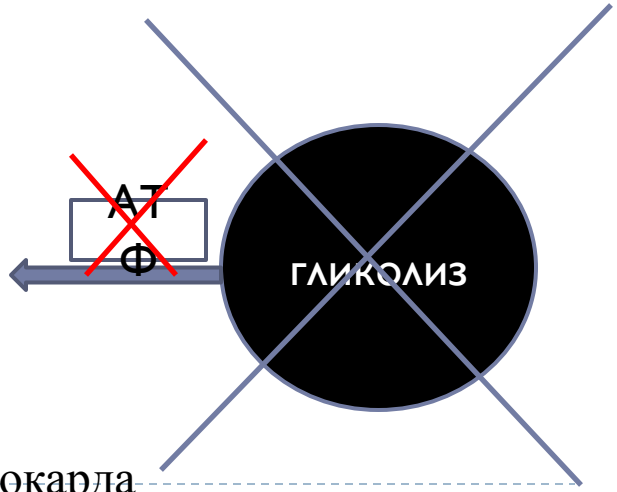


сокращение

Ca 2+



Саркоплазматический ретикулум



Причина нарушения расслабления миокарда

1. Метаболические нарушения

- При окислении ЖК на продукцию каждой молекулы АТФ затрачивается на 12% больше кислорода, чем при окислительном фосфорилировании глюкозы. А также ЖК привращаются в ТГ, постепенно подвергаются липолизу, усиливая потребность в О2.
- В результате мы получаем дефицит кислорода, что усугубляется накоплением вторичных продуктов обмена ЖК.

1. Метаболические нарушения

- Так известно, сила и длительность сокращений миокарда определяется концентрацией кальция, куда он попадает из межклеточного пространства и саркоплазматического ретикулума, а при расслаблении его концентрация снижается.
- АТФ, образованная при гликолизе является источником энергии для поддержания гомеостаза в том числе для работы Са - каналов, Na|K- помпы, Na – Са –обмена, что приводит к повышению концентрации Са в кардиомиоцитах, а соответственно нарушает процесс расслабления в миокарда. Кроме того при накоплении продуктов токсических продуктов обмена ЖК нарушается чувствительность белков из системы актин-миозин.

2. Фиброз миокарда

- Так как гипергликемия провоцирует выработку активных форм кислорода и развитие окислительного стресса происходит апоптоз и некроз некоторых кардиомиоцитов с последующим замещением соединительной тканью.
- В одном из исследований было выяснено что при диабете повышается ангиотензин-2 и количество рецепторов к нему на кардиомиоците, при том что это никак не зависит от состояния циркулирующей ренин-ангиотензинальдостероновой системы. Однако, это значительно влияет на скорость гибели клетки.
- В свою очередь, эффекты ангиотензина-2 локально модулируются функцией ИФР-1, который при СД 2 типа снижен. А при его введение в эксперименте выраженность гибели кардиомиоцитов снижается.

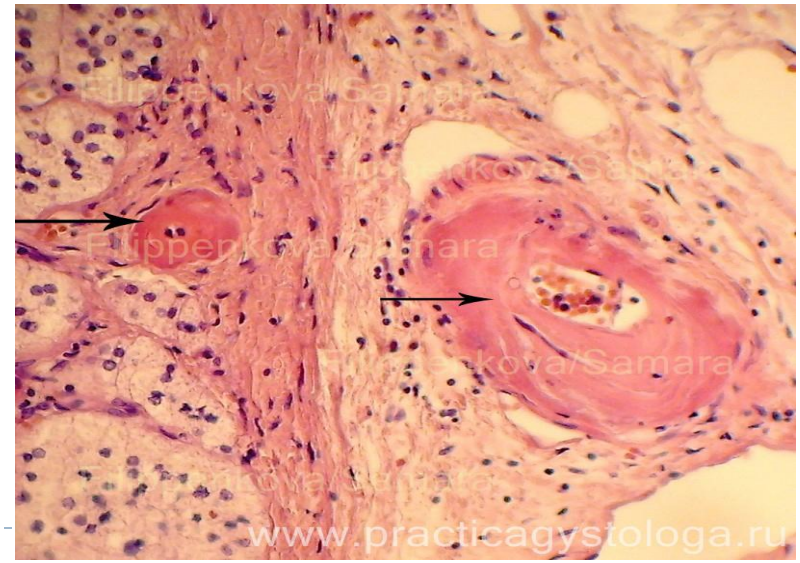
3. Микроангиопатия

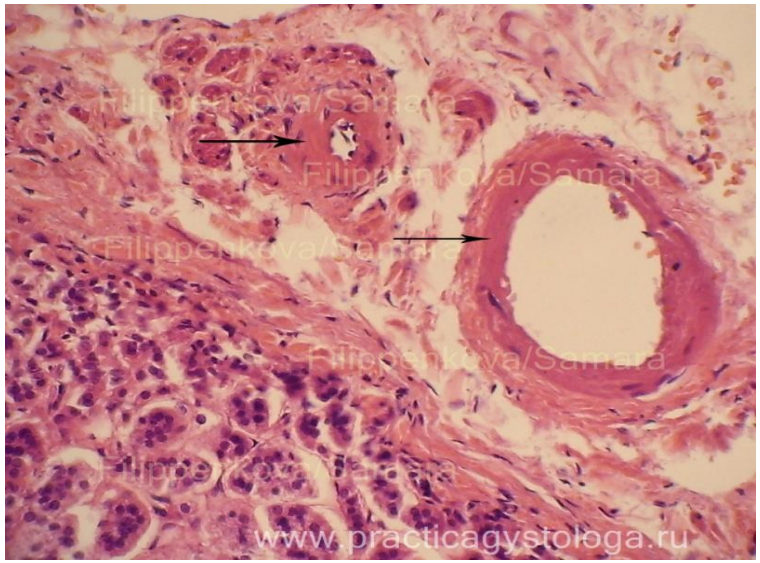
В итоге основными патогенетическими причинами микроангиопатий являются:

- Изменение реологических свойств крови
- Эндотелиальная дисфункция
- Изменение гемодинамики

3. Микроангиопатия

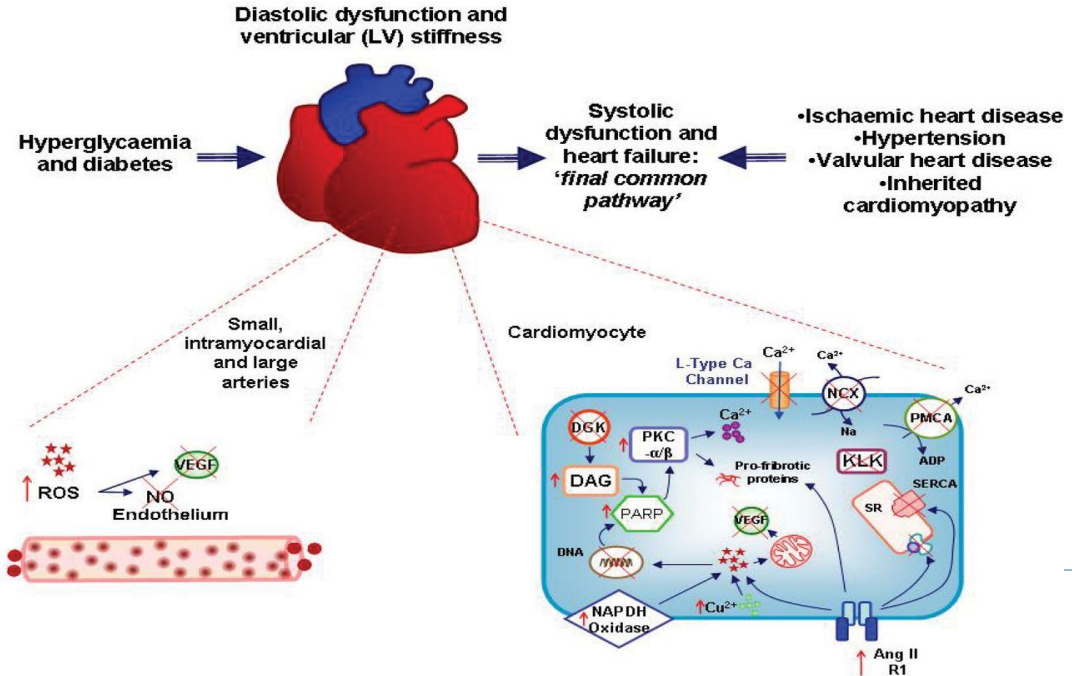
- Существенное значение гипергликемия оказывает на поражение капилляров. В условиях гипергликемии увеличивается количество гликозилированных белков базальной мембраны.
- Морфологически при сахарном диабете в мелких сосудах возникает гиалиноз сосудов, утолщение базальных мембран, капиллярные микроаневризмы.





3. Микроангиопатия

- В многочисленных исследованиях показано, что при СД имеют место такие нарушения микрореологических свойств крови, как *увеличение вязкости цельной крови и плазмы*, *увеличение агрегации эритроцитов*, *снижение способности эритроцитов к деформации*.
- Эндотелиальная дисфункция, снижает коронарный резерв, снижает кровоснабжение миокарда из-за уменьшения период полураспада оксида азота при окислительного стресса.



Вязкость крови при СД

- Повышение вязкости крови - один из механизмов патофизиологических нарушений, играющий роль в развитии осложнений СД. Увеличение вязкости способствует нарушению тканевого кровотока, что ограничивает доставку инсулина, глюкозы и кислорода в ткани.
- Гипергликемия повышает осмолярность крови, что наряду с гипоксией ведет к повышению гематокрита и, соответственно, вязкости цельной крови.
- Ухудшение реологических параметров крови в микрососудистом русле ведет к повышению периферического сопротивления, что провоцирует развитие артериальной гипертензии.

Повышение агрегации тромбоцитов при СД

- Гиперагрегация эритроцитов при СД связана с патологическими изменениями, являющимися следствием гипергликемии. Происходит гликозилирование мембраны эритроцита, внутриклеточных белков, в том числе гемоглобина, изменение липидного состава мембраны клетки, нарушение асимметрии липидов в мембранном бислое, нарушение упаковки липидов. Снижается концентрация сиаловых кислот, несущих отрицательный заряд на мембране клетки, что ведет к уменьшению сил электростатического отталкивания эритроцитов и их гиперагрегации.
- При СД типа 1 и 2 происходит и избыточное образование лейкоцитарно-эритроцитарных агрегатов.

Снижение способности эритроцитов к деформации

- При СД форма эритроцита изменена. Происходит снижение количества двояковыгнутых и нарастание переходных, предгемолитических и дегенеративных форм клеток. Эритроциты становятся уплощенными, возрастает доля дискоцитов в виде эллипса, плоского диска, дискоцитов с множественными выростами. Возрастает количество клеточных элементов с необратимыми изменениями формы: куполообразных, сферических.
- Гликозилирование мембранных и внутриклеточных белков, связанное с гипергликемией, значительно снижает деформационные свойства мембран и вязкоэластические свойства целой клетки при СД.

3. Микроангиопатия

- Очень высокий риск развития атеросклероза имеют пациенты с СД 2 типа.
- Гиперинсулинемия активирует атерогенез – стимулирует синтез холестерина, ЛПОНП, снижая синтез ЛПВП.
- Вследствие избыточного

образования конечных продуктов гликозилирования происходит усиление генерации активных форм кислорода, активирующих провоспалительные процессы и повреждающих структуру и функцию многих белков. Увеличивая образование диацилглицерила с последующей активацией протеинкиназы С , глюкоза может вмешиваться в процессы фосфорилирования, нарушая этим передачу сигнала внутри клетки.

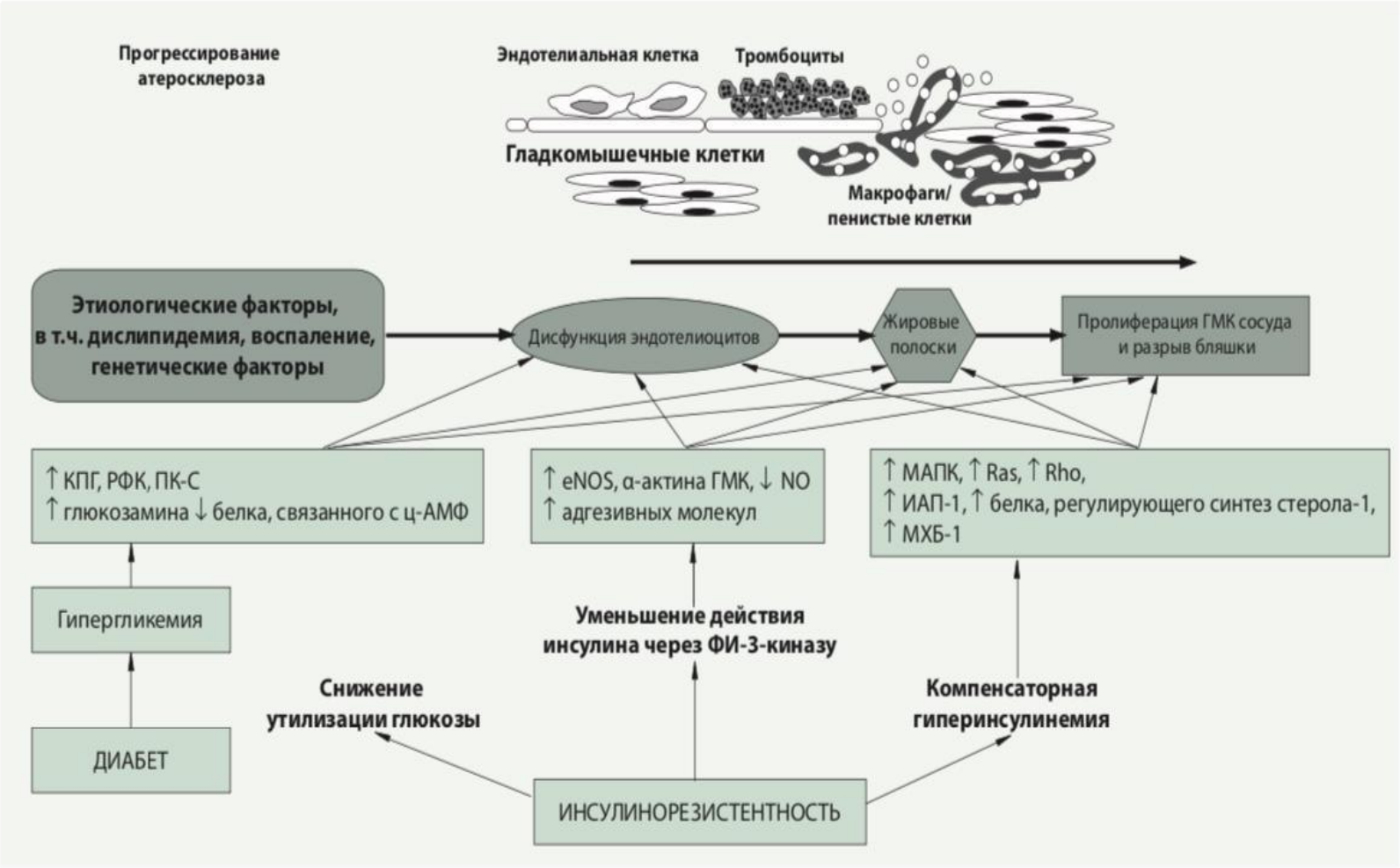
Нормальная артерия

Начальная стадия атеросклероза

Значительное сужение артерии, связанное с образованием холестериновой бляшки

Разрыв бляшки и образование тромба, закупорившего артерию

протеинкиназа С - ПК-С
митоген-активирующую протеинкиназу – МАПК
конечные продукты гликозилирования – КПГ
генерации реактивных форм кислорода – РФК
моноцитарный белок-хемоаттрактант-1 - МБХ-1



Атеросклероз при СД 2 типа

- Вследствие избыточного образования конечных продуктов гликозилирования (КПГ) происходит усиление генерации реактивных форм кислорода (РФК), активирующих провоспалительные процессы и повреждающих структуру и функцию многих белков.
- Увеличивая образование диацилглицерила с последующей активацией протеинкиназы С (ПК-С), глюкоза может вмешиваться в процессы фосфорилирования, нарушая этим передачу сигнала внутри клетки.
- Было показано, что гипергликемия, КПГ и ПК-С способны запускать митоген-активирующую протеинкиназу (МАПК), усиливающую пролиферацию клеток.
- Эндотелиоциты в условиях высоких концентраций глюкозы (25 ммоль) начинают выделять большое количество РФК и, в конечном счете, подвергаются апоптозу. Этот повреждающий механизм гипергликемии реализуется преимущественно через активацию ПК-С, накопление КПГ.
- Гипергликемия резко активирует, а позже угнетает ФИ-3-киназу, регулирующую синтез NO в эндотелии (эндотелиальную NO-синтетазу – eNOS), а также жизнедеятельность и пролиферацию клеток, необходимые для нормальной их регенерации

ASCVD - Atherosclerotic Cardiovascular Disease

Стадии развития атеросклероза

- Долипидная;
- Липоидоз;
- Липосклероз;
- Атероматоз;
- Изъязвление;
- Атерокальциноз.

Атеросклероз при СД

- Процесс атеросклероза начинается в эндотелии. В нормальных условиях эндотелий регулирует тонус сосудов через окись азота (NO), синтезирует фибринолитические субстанции, тканевой активатор плазминогена (т-АП), а также отталкивает тромбоциты и моноциты, предотвращая диффузию липидов в субэндотелиальное пространство.
- В условиях диабета и инсулинорезистентности происходит повреждение эндотелия вследствие гипергликемии, дислипидемии, гипертензии и воспаления. В поврежденном эндотелии резко снижается способность синтезировать NO, что приводит к вазоконстрикции, прекращается образование т-АП и начинается активный синтез ИАП-1 и протромботических белков.
- Липиды и гипергликемия повышают экспрессию молекул адгезии, притягивающих и активирующих тромбоциты и лейкоцитов. Нарушаются тесные контакты эндотелиальных клеток, что способствует проникновению липидов в субэндотелиальное пространство, где они оседают и окисляются. Таковы начальные механизмы атерогенеза, большинство из них потенцируется компенсаторной гиперинсулинемией, что приводит к образованию в эндотелии жировых полосок и атером.

4. Инсулинрезистентность
5. Автономная невропатия

- Исследования на крысах продемонстрировали, что инсулинрезистентность способствует повреждению сократительной функции миоцита, однако она не является решающим фактором.
- Еще один механизм повреждения - кардиальная автономная невропатия. Происходит симпатическая денервация миокарда, при том что преимущественно поражаются задненижние сегменты миокарда.
- Помимо этого происходит увеличение плотности в-адренорецепторов и увеличение концентрации норэпинефрина. Данные исследований указывают, что этот факт увеличивает токсичность влияний на миокард в начале заболевания.
- Клинически автономная невропатия проявляется, например характерной для диабетических больных безболевой ишемией миокарда.

Функциональные изменения в миокарде

- Впервые влияние сахарного диабета на функцию миокарда было исследовано в Strong Heart Study. Обнаружены специфические повреждения миокарда вне зависимости от наличия артериальной гипертензии.
- При изучении систолических и диастолических параметров у 60 подростков с СД 1 типа, получавших инсулинотерапию не было выявлено никаких отклонений от нормы. А при сравнении изменений диастолической фунции у пациентов с СД 1 и 2 типа, было обнаружено, что доклинические изменения диастолической функции более выражены при СД 2 типа.

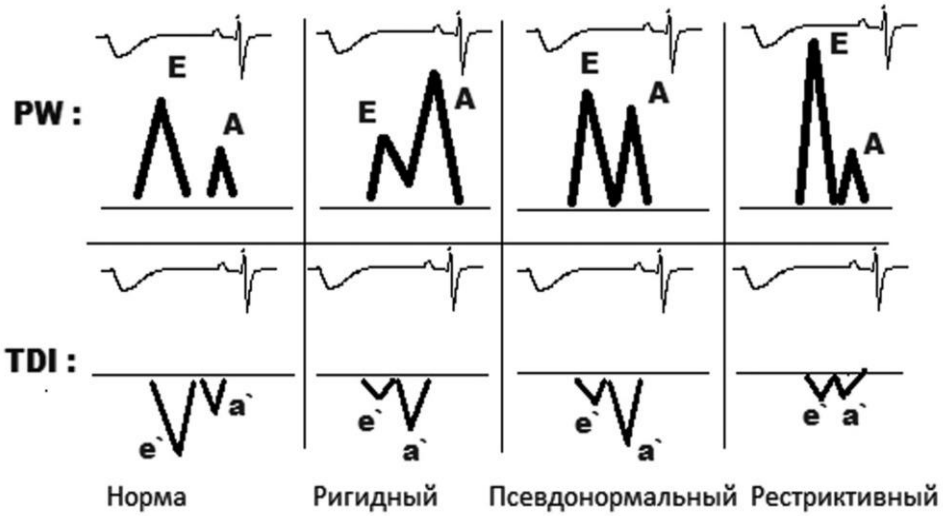
Функциональные изменения в миокарде

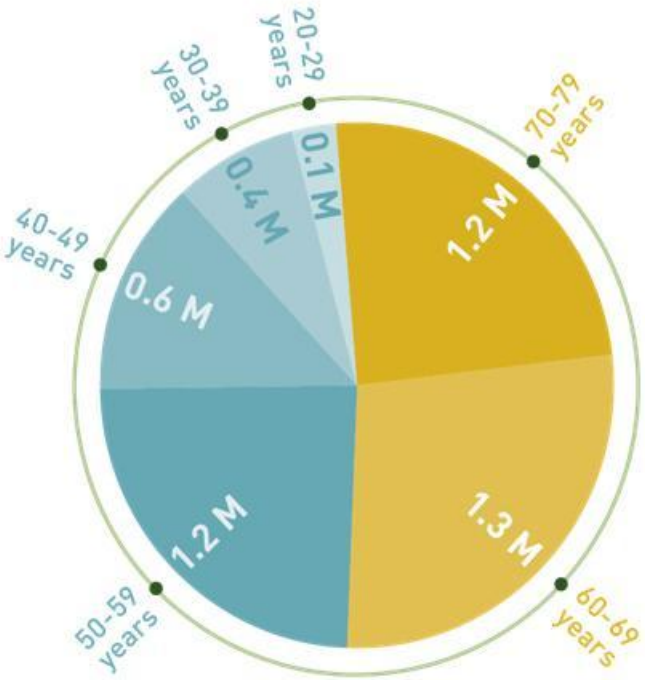
- Большая часть современных исследований признает диастолическую дисфункцию ЛЖ первым доклиническим признаком диабетической кардиомиопатии в отсутствие прочих сосудистых нарушений.
- Исследования при катетеризации сердца показали снижение давление наполнения ЛЖ в отсутствие систолической дисфункции или ИБС.
- Изменения можно разделить на 3 стадии:

1. Нарушение расслабления миокарда – при метаболических нарушениях и отсутствии фиброза;
2. Умеренная диастолическая дифункция – умеренный фиброз, увеличение давления в ЛП.
3. Тяжелая диастолическая дисфункция – тяжелый фиброз и значительное увеличение давления.

Функциональные изменения в миокарде

- Диастолическая дисфункция встречается у большей части пациентов с СД при отсутствии сердечно-сосудистых осложнений с хорошо компенсированным диабетом.
- Систолическая дисфункция находит в большей зависимости от наличия морфологических нарушений - повреждения и гибели кардиомиоцитов.
- У большенства больных при этом происходит нарушение толерантности к физической нагрузке – нормальная систолическая функция при в покое и нарушение при физической нагрузке.



Half of people who die from diabetes are **under the age of 60**.

DEATHS ATTRIBUTABLE TO DIABETES BY AGE (20-79 YEARS)