

СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ СЪС ЗАПАЗЕНА ФРАКЦИЯ НА ИЗТЛАСКВАНЕ – НОВИ ЕЛЕМЕНТИ НА ДОКАЗАТЕЛСТВЕНОСТ В ОБЛАСТТА НА ПАТОФИЗИОЛОГИЯТА И НОВИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ

Б. Каназирев

Медицински център „Сана Медик“ – Варна

HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION – NEW ELEMENTS OF EVIDENCE IN THE FIELD OF PATHOPHYSIOLOGY AND NEW TREATMENT OPTIONS

B. Kanazirev

Medical Center „Sana Medic“ – Varna

Резюме.

В съответствие с разбирането за връзката коморбидност–възпаление се предполага, че съпътстващите заболявания, особено метаболитните, стимулират развитието и тежестта на сърдечната недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (СНзФИ) през каскада механизми, поддържащи системно тъканно възпаление, водещо като краен резултат до миокардна фиброза. Напоследък се появяват нови експериментални и клинични доказателства, които засилват валидността и верифицират възпалително-профибротична парадигма. Тези доказателства се състоят във: (1) инфилтрация на миокарда с имунокомпетентни клетки не само поради метаболитно натоварване, предизвикано от затлъстяване, но и поради индуцирано от артериална хипертония хемодинамично натоварване на компоненти от извънклетъчния матрикс (като базалния ламинин), които взаимодействат с кардиомиоцитния титин; (2) експресия в кардиомиоцитите на индуцируема азотно-оксидна синтетаза под въздействието на циркулиращи проинфламаторни цитокини, което води до натрупване в миокарда на разградени протеини поради неразгънат протеинов отговор; (3) дефиниране на феногрупи пациенти със СНзФИ с отчетлив възпалителен и профибротичен компонент чрез алгоритми за машинна обработка; (4) директно свързване при медиационен анализ между съпътстващи заболявания, възпалителни биомаркери и нарушена миокардна структура и функция с ендотелна експресия на адхезионни молекули, вече натрупани в ранната предклинична СНзФИ (СН стадий А, В). Тези нови доказателства проправят пътя за бъдещо лечение на СНзФИ с биологични препарати насочени срещу 1) възпалителни цитокини, 2) стимулиране на разгръщане на пълен протеинов отговор и ненатрупване на протеини в миокарда чрез инхибитори на фосфодиестераза-1, 3) корекция на ригидността на титин чрез натриуретичен пептид – партикулатната гуанилил циклаза – PDE9 (фосфодиестераза 9), и 4) молекулярни и клетъчни регулаторни механизми, които контролират миокардната фиброза.

Ключови думи:

сърдечна недостатъчност/запазена фракция на изтласкване, сърдечна недостатъчност/редуцирана фракция на изтласкване, лечение

Адрес

за кореспонденция:

Проф. д-р Бранимир Каназирев, д.м., Медицински център „Сана Медик“ – Варна, e-mail: cardiobnk@hotmail.com

Abstract.

Consistent with the understanding of the comorbidity-inflammation relationship, concomitant diseases and especially metabolic comorbidities are thought to stimulate the development and severity of heart failure with preserved ejection fraction through a cascade of mechanisms supporting systemic tissue inflammation leading to myocardial fibrosis. Recently, new experimental and clinical evidence has emerged that enhances validity and verifies the inflammatory-profibrotic paradigm. This evidence consists of: (1) myocardial infiltration with immunocompetent cells not only due to metabolic load caused by obesity but also due to arterial hypertension-induced haemodynamic loading of extracellular matrix components (such

¹По Уолтър Дж. Паулус, Майкъл Р. Зиле Първоначално публикувано на 13 май 2021 г. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318159> Circulation Research. 2021;128:1451-1467

¹According to Walter J. Paulus, Michael R. Zille Originally published on May 13, 2021 <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318159> Circulation Research. 2021; 128: 1451-1467

as basal laminatin interacting with basal laminate); (2) expression in cardiomyocytes of inducible nitric oxide synthetase under the influence of circulating proinflammatory cytokines, which leads to accumulation of degraded proteins in the myocardium due to an unfolded protein response; (3) defining phenogroups of patients with heart failure with preserved ejection fraction with a distinct inflammatory and profibrotic component by machining algorithms; (4) direct association. in mediation analysis between comorbidities, inflammatory biomarkers and impaired myocardial structure and function with endothelial expression of adhesion molecules already accumulated in early preclinical heart failure with preserved ejection fraction (CH stage A, B). This new evidence paves the way for future treatment of heart failure with a conserved ejection fraction with biologics directed against 1) inflammatory cytokines, 2) stimulating the development of a complete protein response and non-accumulation of protein in the chiocardia by phosphodiesterase inhibitors 1) the rigidity of titin by natriuretic peptide – the particular guanylyl cyclase – PDE9 (phosphodiesterase 9) and 4) molecular and cellular regulatory mechanisms that control myocardial fibrosis

Key words: heart failure/preserved ejection fraction, heart failure/reduced ejection fraction, treatment

Address for Prof. Branimir Kanazirev, MD, PhD, Medical Center „Sana Medic“ – Varna, e-mail: cardiobnk@hotmail.com

coersspondence:

Съкращения и акроними

AGE	advanced glycation end product	PDE5	phosphodiesterase-5
BMP	bone morphometric peptide	pGC	particulate guanylyl cyclase
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	PKG	protein kinase G
CRP	C-reactive protein	RBM20	RNA-binding motif-20
ECM	extracellular matrix	SAA	serum amyloid A
GDF-15	growth differentiation factor-15	sGC	soluble guanylyl cyclase
HFpEF	heart failure with a preserved ejection fraction	SPARC	secreted protein acidic and rich in cysteine
HFrfEF	heart failure with a reduced ejection fraction	sST2	soluble ST2
ICAM-1	intercellular adhesion molecule 1	TIMP	tissue inhibitors of MMP
IL1R1	interleukin 1 receptor 1	TNF α	tumor necrosis factor α
IL1RL1	interleukin 1 receptor-like 1	TNFR1	TNF receptor 1
IL6	interleukin 6	UPR	unfolded protein response
iNOS	inducible nitric oxide synthase	VCAM	vascular cell adhesion molecule
IRE1 α	inositol-requiring enzyme 1 α	IRE1 α	inositol-requiring enzyme 1 α
MMP	matrix metalloproteinase	MMP	matrix metalloproteinase
NP	natriuretic peptide	NP	natriuretic peptide
		XBP1	X-box binding protein 1

ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечната недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (СНзФИ) е нарастващ проблем в здравеопазването със значителна заболяемост и смъртност, който през 2020 г. обхваща 9% от хората на възраст над 60 години. Това предполага, че повече от общо 6 млн. души в Европейския съюз и САЩ страдат от СНзФИ [1].

• Преобладаването на СНзФИ спрямо сърдечна недостатъчност с редуцирана фракция на изтласкване (СНрФИ) нараства непрекъснато, както е видно от проучването Framingham, което констатира обрат на съотношението СНзФИ/СНрФИ от 41/59

през десетилетието от 1985 до 1994 до 56/44 през периода 2005-2014 г. [2].

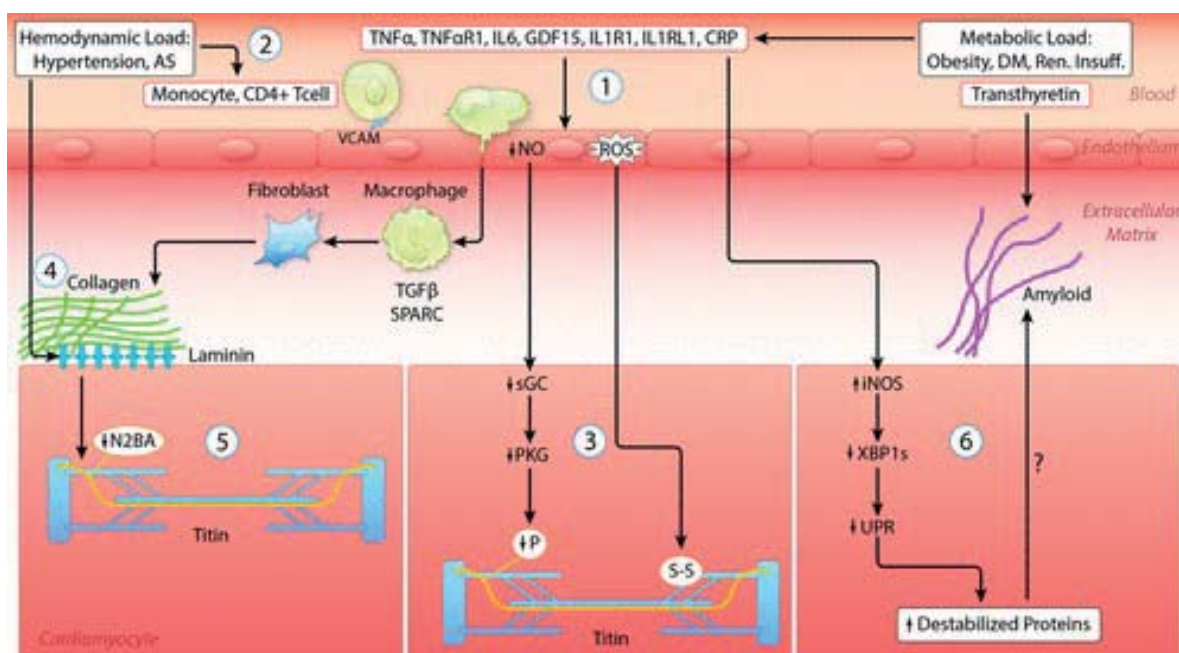
• Тази еволюция е успоредна на съпътстващите тенденции на рисковите фактори с нарастване на метаболитния синдром и спад на обструктивната коронарна артериална болест през същите десетилетия. СНзФИ се свързва с 5-годишна преживяемост от 35% и качеството на живот на пациентите със СНзФИ също толкова лошо, колкото и на засегнатите от СНрФИ.

През последното десетилетие нашето разбиране за СНзФИ еволюира от просто диастолна дисфункция на лявата камера до мултиорганен болестен синдром в резултат на съпътстващи забо-

лявания като затлъстяване, диабет и артериална хипертония, които предразполагат към системно възпаление, засягащо миокарда, скелетните мускули, белодробната съдова мрежа и бъбреците [3]. Въпреки че в отделни подгрупи на СНЗФИ умората на скелетните мускули и белодробната хипертония оказват влияние върху клиничните прояви, по-голямата част от пациентите със СНЗФИ страдат от инвалидираща диспнея поради бързото покачване на налягането на пълнене на ЛК по време на натоварване [4]. Индуцираното от натоварването повишаване налягането на пълнене на ЛК се дължи главно на увеличената диастолна ригидност на миокарда с прибавяне и на допълнително въздействие на левопредсърдна миопатия и на перикардна констрикция поради натрупване на епикардна мастна тъкан.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧНИ МЕХАНИЗМИ НА ТРАНСФОРМАЦИЯТА ОТ СИСТЕМНО ВЪЗПАЛЕНИЕ ДО РИГИДНОСТ НА МИОКАРДА

Патофизиологичните механизми, свързващи системното възпаление с ригидността на миокарда, са показани на фиг. 1 и се състоят от: (1) стимулация на метаболитни вериги, предизвикана от метаболитно обременяване; (2) предизвикано от хемодинамично натоварване провъзпалително и фиброзно сигнализиране; (3) модификации на титин и свързаната с това повишена ригидност на кардиомиоцитите; (4) променена хомеостаза на колагена на миокарда; (5) кръстосани връзки между хемодинамичното натоварване, извънклетъчния матрикс и кардиомиоцитния титин; и (6) миокардно натрупване на разградени протеини.



1. Метаболитното натоварване индуцира провъзпалително сигнализиране: метаболитен товар (Metabolic Load), свързан със затлъстяване, диабет (DM) и бъбречна недостатъчност (Ren Insuff) предизвиква системно възпаление, което се вижда от повишените плазмени нива на TNF α , TNF α R1, IL6, GDF15, IL1R1, IL1RL1 и CRP. Системното възпаление предизвиква ендотелна експресия на адхезионни молекули (VCAM – vascular cell adhesion molecules), която привлича моноцити, намалява ендотелното производство на азотен оксид (NO) и повишава ендотелното производство на реактивни кислородни субстанции (ROS); **2. Хемодинамично натоварване** (Hemodynamic Load) при артериалната хипертония и аортна стеноза индуцира провъзпалителна и фиброзна сигнализация, видна от миокардната инфилтрация със моноцитите и CD4 + Т-клетки; **3. Ниската концентрация на азотен оксид (NO)** намалява активността на SGC (разтворима гуанилил циклаза) и PKG (протеин киназа G) и води до хипофосфорилиране на титин (P \downarrow), а ROS причинява образуване на дисулфидни връзки в титина и води до увеличаване на ригидността на кардиомиоцита. **4. Хомеостаза на миокардния колаген** Инфилтриращи моноцити стават макрофаги с производството на TGF β и SPARC, което стимулира производството на колаген чрез активиране на фибробласти; **5. Предизвикано от хемодинамичното натоварване взаимодействие между извънклетъчния матриксен базален ламинин и кардиомиоцитния титин води до променената експресия на титиновата изоформа с по-малка N2BA изоформа**; **6. Миокардно натрупване на разградени протеини** – експресирани в кардиомиоцити на INOS (inducible nitric oxide synthase), понижава IRe1 α (inositol-requiring enzyme 1 α), свързващия XBP1 (X-box binding protein) и неразгънатият протеинов отговор (unfolded protein response UPR). Последното води до натрупване на дестабилизирани протеини, които потенциално могат да се натрупват в извънклетъчния матрикс, както при трансфериновата амилоидоза

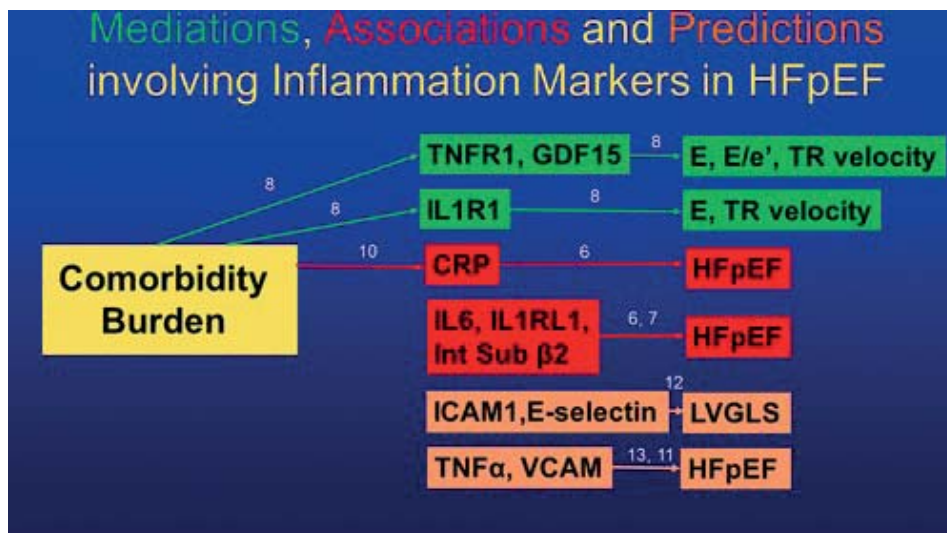
Фиг. 1. Патофизиологични механизми, свързващи системното възпаление с миокардната ригидност

МЕТАБОЛИТНО НАТОВАРВАНЕ И ПРОВЪЗПАЛИТЕЛНА СИГНАЛИЗАЦИЯ

През годините проучвания са анализирали все по-голям брой циркулиращи биомаркери при пациенти със СНзФИ и СНрФ (първоначално само 45, а наскоро до 248) [5-8]. Първоначалните доказателства показват, че повишеният GDF-15 е свързан с наличието и тежестта на СНзФИ [5]. Тази констатация скоро трябва да бъде последвана от подобни наблюдения, които да потвърдят, че не само високи нива на GDF-15, но и тези на разтворим IL1RL1 (sST2), CRP (С-реактивен протеин) и IL6 (интерлевкин 6) също са свързани със СНзФИ (фиг. 2) [6]. Програмата BIOSTAT-CHF (*Проучване на системната биология за лечение при хронична сърдечна недостатъчност*) измерва плазмените нива на 92 биомаркера, анализира взаимодействията протеин-протеин и свръхпредставянето на биологични процеси [7]. Integrin Subunit Beta-2, който участва в адхезията на имунните клетки, е най-силно свързан със СНзФИ (фиг. 2), като се има предвид, че cAMP (цикличен аденозин монофосфат) зависим транскрипционен фактор ATF2, който участва в клетъчния растеж, също е свързан със СНрФИ. Различната природа на СНзФИ и СНрФИ личи от анализа на взаимодействията протеин-протеин, който разкрива 6 взаимодействия, специфични за СНзФИ и 8 такива, специфични за СНрФИ. Пътищата на възпалението са свръхпредставени при

СНзФИ за разлика от СНрФИ, където са свръхекспресирани пътищата на клетъчна пролиферация и метаболизъм.

В съответствие с парадигмата за коморбидност-възпаление се предполага, че съпътстващите заболявания и особено метаболитните могат да доведат до системно възпаление (фиг. 2) [3, 9]. Тази презумпция е подкрепена от проучване, което проследява прогресивното повишаване на плазменото ниво на CRP с нарастване на броя съпътстващи заболявания при отделни пациенти със СНзФИ [10]. Сред съпътстващите заболявания в това проучване са затлъстяване (индекс на телесна маса > 30 kg/m²), диабет, анемия и хронично бъбречно заболяване. Последователността на стъпките на парадигмата за коморбидност-възпаление наскоро са оценени в проучването PROMIS-HFpEF (PRevalence Of Microvascular dysfunction in HFpEF) [8], което извършва медиационен анализ, базиран на асоциации на съпътстващи заболявания със сърдечната структура и функция, на съпътстващи заболявания с процеса на възпалението и на процеса на възпаление със сърдечната структура и функция (фиг. 2). Силата на медиационния анализ е, че той дава възможност за изясняване на причинно-следствена връзка в рамките на проспективно проучване. Отделни възпалителни биомаркери, установени, че медиатират дисфункция на лявата камера, са TNFR1, IL1R1 и GDF-15.



Използвани съкращения: CRP – C-reactive protein; E/e' – ratio of early diastolic mitral flow velocity over early diastolic long-axis lengthening velocity; E – Early diastolic mitral flow velocity; GDF15 – growth differentiation factor 15; ICAM1, intercellular adhesion molecule 1; IL1R1, interleukin 1 receptor 1; IL1RL1, interleukin 1 receptor like 1; IL6, interleukin 6; Int Sub β 2, integrin subunit beta 2; LVGLS, left ventricular global longitudinal strain; TNFα – tumor necrosis factor α; TNFR1 – tumor necrosis factor receptor 1; TR – tricuspid regurgitation velocity; and VCAM – vascular cell adhesion molecule

Медиации (зелено) между тежестта на коморбидността, възпалителните биомаркери и ехокардиографската сърдечна функция. **Асоциации (червени)** между възпалителни биомаркери и наличие на СНзФИ. **Биомаркери**, предсказващи миокардна функция или СНзФИ (в оранжево). Цифрите показват съответната публикация.

Фиг. 2. Медиации, асоциации и прогнози, включващи маркери на възпалението при СНзФИ

Значението на системното възпаление за СНЗФИ е видно и от проспективните наблюдения, които прогнозира честотата на СНЗФИ (фиг. 2). Най-ранното наблюдение идва от проучването Health ABC [11], което показва повишен риск от новопоявила се СНЗФИ за 9,4-годишен период, необходим за удвояване на изходното плазмено ниво на TNF α [11]. В това проучване изходният TNF α прогнозира развитието на СНЗФИ ($p < 0,001$), но не и на СНрФИ ($p = 0,08$). В подобен експериментален дизайн проучването **CARDIA** демонстрира, че високите плазмени нива на ендотелните молекули на адхезия E-selectin и ICAM-1 (молекула на междуклетъчната адхезия-1) в ранна зряла възраст прогнозира, че след 15 до 23 години пациентите ще развият намаляване на глобалния надлъжен стрейн на лявата камера (GLS – маркер за възникваща дисфункция на ЛК, свързана със СНЗФИ [12]. Проучването MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis) разглежда друга ендотелна адхезионна молекула – VCAM, и установява най-високата честота на СНЗФИ след 14,4 години в най-високите квартали на изходните стойности на VCAM [13]. Поради ранния стадий, в който са получени изходни стойности, и двете проучвания предполагат, че ендотелните адхезионни молекули са приложими при диагностицирането на стадий А или В СНЗФИ, т.е. безсимптомно с рискови фактори или с ремоделиране на ЛК за разлика от биомаркерите на миокарден стрес (натриуретични пептиди) или миокардно увреждане (тропонин-I), които стават абнормни по-късно само в стадий С на СНЗФИ [14]. Подобна прогнозна стойност се приписва и на екскрецията на албумин с урината – бъбречно следствие от ендотелната активация и дисфункция. В кохорта на средна възраст повишена екскреция на албумин в урината предсказва появата на клинична СНЗФИ след 11-годишно проследяване [15]. Тези констатации са потвърдени в две други проучвания, които съответно свързват уринарното съотношение албумин/креатинин с новопоявила се СНЗФИ и с нарастващото съотношение на албумин към креатинин в урината с неблагоприятно хипертрофично ремоделиране на лявата камера [16, 17].

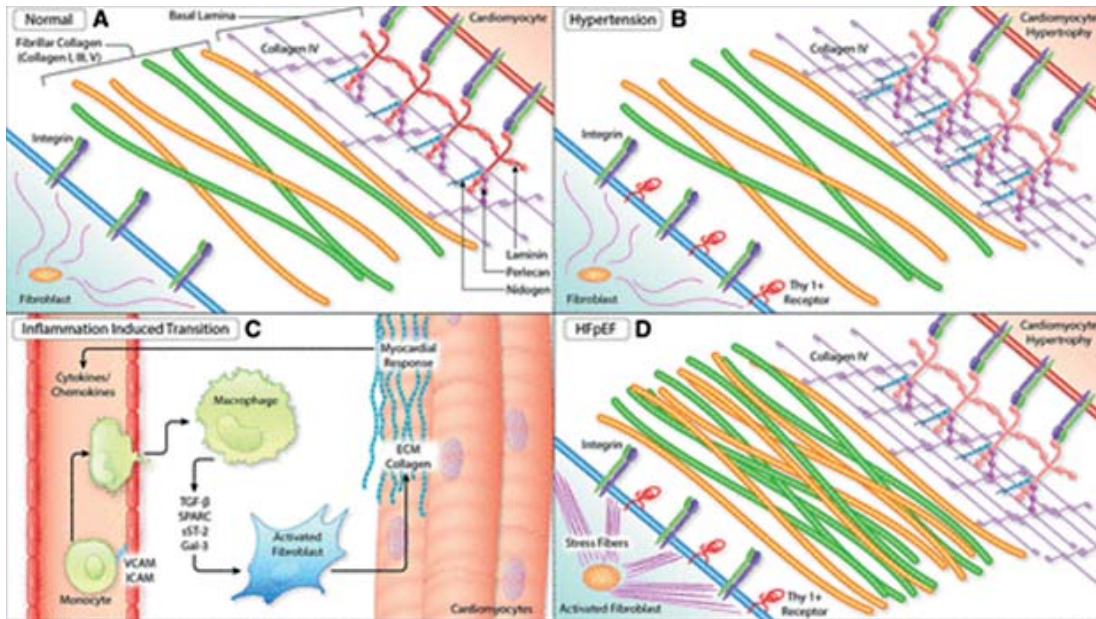
ХЕМОДИНАМИЧНО НАТОВАРВАНЕ, ПРОВЪЗПАЛИТЕЛНО И ПРОФИБРОТИЧНО СИГНАЛИЗИРАНЕ

В допълнение към метаболитното натоварване, повишеното хемодинамично натоварване в резултат на артериална хипертония или стеноза на аортната клапа активира възпалително сигнализиране и профибротична активация. Активирането на тези сигнал-

ни каскади, предизвикани от хемодинамичен товар, се доказва от промените в миокардните и циркулиращите биомаркери, включително протеини, пептиди и микроРНК. Ендотелните клетки в миокарда, фибробластите, ендогенните макрофаги, както и кардиомиоцитите са чувствителни към хемодинамично натоварване и могат да участват в това предизвикано от натоварване възпалително и фиброзно сигнализиране. Данни от животински модели показват, че повишеното натоварване променя баланса на хистон-индуцираното ацетилиране (HDAC) върху контрола на микроРНК [18]. Експерименталната аортна стеноза при мишки води до повишен HDAC 1 и 2 с намалени микроРНК. МикроРНК остават стабилни, когато циркулират в плазмата и могат да бъдат оценени като доказателство за епигенетичен контрол на възпалителното и фиброзно сигнализиране. Съответно, при пациенти със СНЗФИ са идентифицирани намалени микроРНК 1, 21, 29 и 133. Смята се, че тези промени, предизвикани от хемодинамично натоварване, променят клетъчния фенотип на фибробластите и водят до тяхното активиране. В допълнение, повишеното хемодинамично натоварване води до провъзпалително и профибротично специфично привличане на клетки в миокарда като активирани макрофаги и Т-клетки [19-23] Тези клетъчни и молекулярни промени са обобщени схематично на фиг. 3.

МОДИФИКАЦИИ НА ТИТИНА И РИГИДНОСТТА НА КАРДИОМИОЦИТИТЕ

Повишената диастолна ригидност на миокарда на лявата камера, характерна за СНЗФИ, е резултат както на миокардната фиброза, така и от ниската разтегливост на кардиомиоцитите. Тези находки са директно измерени в кардиомиоцити, получени от ендомиокардни биопсии на лявата камера и проби от миокарден мускул на лявата камера, получени от епикардни биопсии на лявата камера [24-26]. Миокардна фиброза е установена от наличието на повишено съдържание на колаген в лявата камера или септалния миокард на пациенти с СНЗФИ [27, 28]. Гигантският саркомерен протеин титин е отговорен за диастолната разтегливост на кардиомиоцитите, а също така играе роля в долавянето на увеличен механичен стрес. Титинът обхваща няколко саркомерни региони-Z диск, I лента, A лента и M лента. Еластичността му се намира в областта на I-лентата, която се състои от поредица от сегменти (проксимален IgG, N2B, PEVK [пролин-глутамат-валин-лизин домейн], дистален IgG), всеки от които може да допринесе за обща еластичност [29, 30]. Делецията на N2B сегмента увеличава ригидността на титина и индуцира атрофия на лявата камера [31], докато делецията на сегмента PEVK също



Нормалното съотношение е показано на фиг. 3A. Повишено хемодинамично натоварване (фиг. 3B) се възприема от кардиомиоцитите, фибробластите и макрофагите и води до промени в структурите на базалната мембрана, които улесняват ремоделирането на кардиомиоцитите. Основните промени включват промени в изоформите на ламинин с увеличаване на перлекан, нидоген и колаген IV, което може да допълни структурното ремоделиране. Кардиомиоцитите се подлагат на паралелно добавяне на саркомери с увеличена площ на напречното сечение; тези клетъчни промени водят до концентрична хипертрофия на лявокамерния миокард. Повишеното хемодинамично натоварване води до възпалително сигнализиране (фиг. 3C) с цитокини или хемокини и набиране на възпалителни клетки като макрофаги и T/B клетки [19-22]. При съответните животински модели и при пациенти със систолно обременяване цитокините и хемокините, произведени от миокарда, навлизат в циркулацията. Циркулиращите моноцити, както от костния мозък, така и от далака, мигрират към миокардните ендотелни клетъчни повърхности, с прикрепването и екстравазацията в интерстициалното пространство, улеснено от съдовите клетъчни адхезионни протеини и стават активирани макрофаги. Тези макрофаги едновременно секретират матрицелуларни протеини, които улесняват обработката на проколаген и сглобяването на колагенови влакна и могат допълнително да активират фибробластите [19-22]. Тези промени в съвкупност променят интерстициалния екстрацелуларен матрикс по профибротичен начин с едновременно увеличаване на ригидността на миокарда (фиг. 3D) [24]

Фиг. 3. Клетъчни и молекулярни промени при хемодинамично обременяване

увеличава ригидността на титина, но индуцира хипертрофия на лявата камера [32]. Титинът модулира диастолната разтегливост на кардиомиоцитите чрез транскрипционни и посттранслационни модификации. Диференциален сплайсинг поражда 2 титинови изоформи с различен размер и твърдост: къса, по-малко еластична-N2B и дълга, по-еластична изоформа-N2BA. RBM20 (RNA-свързващ мотив-20) е основен фактор на сплайсинг на титина и неговото инхибиране усилва експресията на дългите, по-еластични изоформи, способни да коригират диастолния къмплайънс на лявата камера в експериментални модели на СНЗФИ [33, 34]. Посттранслационните модификации на титина се състоят главно от фосфорилиране и окисление. Фосфорилирането на N2B сегмента от PKA (протеин киназа A) или от PKG (протеин киназа G) намалява, а фосфорилирането на PEVK сегмента увеличава разтегливостта на титина [35-37]. И накрая, реактивните кислородни видове модулират еластичността на титина чрез образуване на дисулфидни връзки, които пречат на сгъването на протеини и водят до агрегиране на титин в дисталния сегмент IgG [38].

Всички гореспоменати механизми, които модулират разтегливостта на титина, участват във високата ригидност на миокарда в СНЗФИ: (1) съотношението на изоформата на N2BA/N2B титин е по-ниско в СНЗФИ, отколкото в СНрФИ (25, 39); (2) изоформата на N2B титин е хипофосфорилирана в клинично изявена СНЗФИ (39), а в моделите ZSF1 или Seipin-KO на СНЗФИ у плъхове титинът е съответно хипофосфорилиран в сегмента N2B или хиперфосфорилиран в сегмента PEVK (40, 41); (3) окислителните промени на титина отчитат предизвиканото от стареенето повишаване на ригидността на кардиомиоцитите и вървят успоредно със защитно натрупване на антиоксиданта HSP27 или α B-кристалин в саркомерите [42, 43].

Два нови аспекта на титиновата патофизиология са особено важни за СНЗФИ, а именно липсата на индуцирано от разтягане фосфорилиране на титин, което превръща лявата камера в фиксираща помпа на налягането по време на диастолно пълнене [44] и модификациите на титина в резултат на захарен диабет [45]. В отговор на остро обемно натоварване, миокардът бавно коригира диастолнич-

ния си комплайънс в продължение на 15 минути. Това постепенно понижава налягането на пълнене на лявата камера до стойности, доста под първоначалните, и това свойство на миокарда преди е било обозначено като релаксация на стреса, вискозитет на миокарда или „пълзене“. Корекцията на диастолния комплайънс на лявата камера е резултат от PKG-индуцирано фосфорилиране на титин и изчезва след инхибиране на NO синтаза или PKG и липсва при хипертрофирал миокард [44] (фиг. 4).

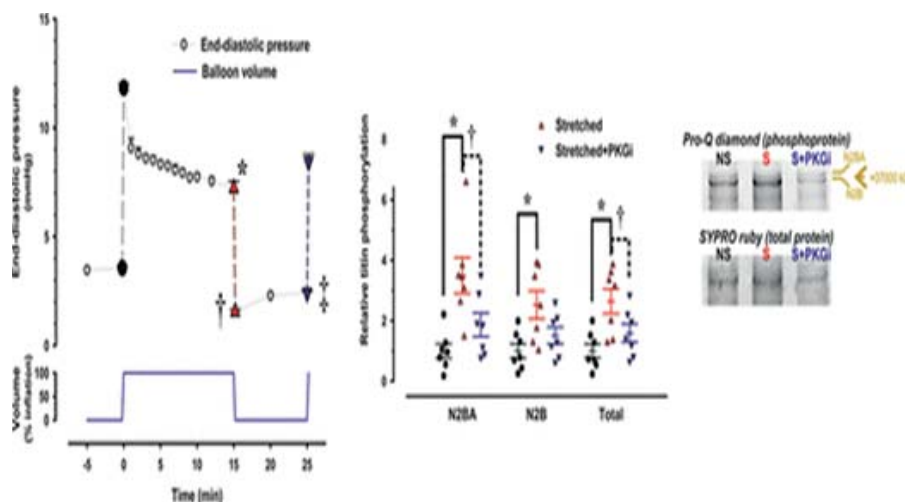
В СНЗФИ съдържанието на цикличен миокарден гуанозин монофосфат (сGMP) и активността на PKG са ниски главно поради микросъдово възпаление и разреждане [46, 47] и следователно гореспоменатата корекция на диастолния комплайънс на ЛК след остро обемно обременяване е нарушена. Това води до трайно повишаване на налягането на пълнене на ЛК, което допринася за лошия толеранс при увеличаване на обема в СНЗФИ. Същият механизъм засяга и капацитета при физическо натоварване при СНЗФИ, особено при наличие на хронотропна недостатъчност, когато неадекватното покачване на сърдечната честота води до разширяване на крайния диастолен обем на ЛК още в началната фаза на натоварването.

Захарният диабет влошава диастолната дисфункция на ЛК при СНрФИ, СНЗФИ и аортната стеноза чрез повишена фиброза в СНрФИ, по-високо напрежение при покой на кардиомиоцитите в СНЗФИ и увеличена фиброза и напрежение при покой на кардиомиоцитите при аортна стеноза [48, 49]. Механизмите, отговорни за по-високото

напрежение в покой на кардиомиоцитите, наскоро бяха прецизирани и се състоят от хипофосфорилиране на титин в I-лентовия N2B сегмент и хиперфосфорилиране в I-лентовия PEVK сегмент [50]. Прилагането на инсулин и метформин възстановява тези посттранслационни модификации на титин и подобен ефект е описан наскоро и за емпаглифлозин [51].

ХОМЕОСТАЗА НА МИОКАРДЕН КОЛАГЕН И РИГИДНОСТТА НА МИОКАРДА

Както повишеното метаболитно, така и хемодинамичното натоварване водят до аномалии в миокардния извънклетъчен матрикс при пациенти с СНЗФИ. Тези промени включват променени фибрилари протеини като повишено съдържание на фибриларен колаген, преминаване към по-несъответстващи типове колаген (повишен колаген I спрямо III), увеличено кръстосано свързване, увеличаване на размера на колагеновите влакна, променени основни структури на ламинина, гликозаминогликани и протеоглики. Като цяло тези извънклетъчни матриксни промени при пациенти със СНЗФИ водят както до миокардна фиброза, така и до повишена ригидност на миокарда [24, 27]. Биопсиите на миокарда в клинични и експериментални постановки показват, че значителна част от пациентите със СНЗФИ имат увеличение на обемната фракция на колаген при хистологични и/или ядрено-магнитни резонансни LGE и T1 картографски изследвания [24, 27].



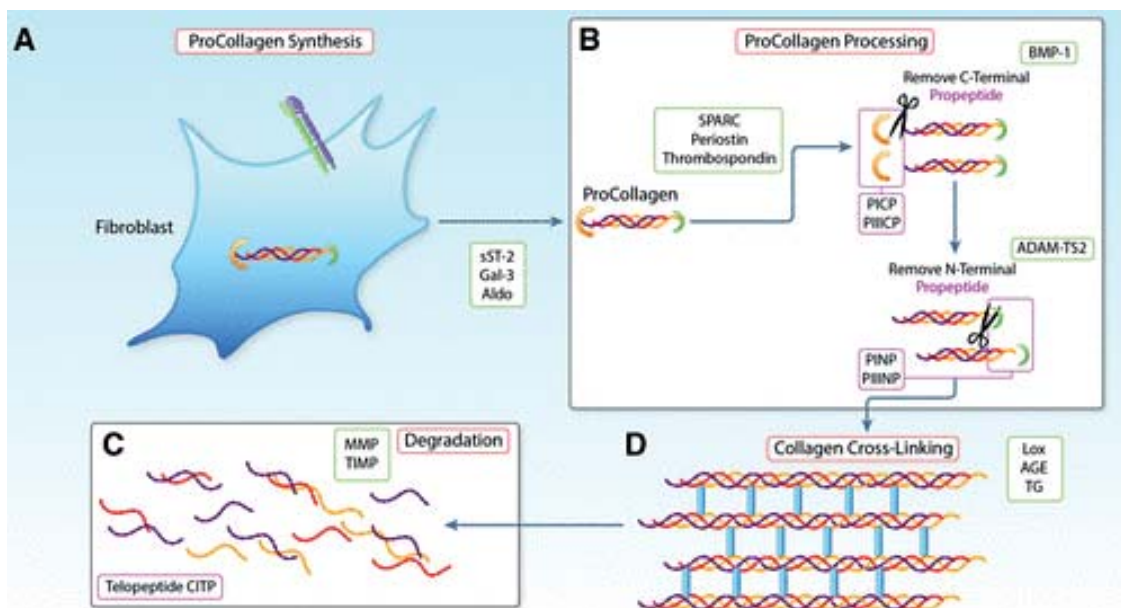
При препарат на Лангендорф, острото обемно натоварване причинява бързо повишаване на крайното диастолно налягане на ЛК (LVEDP), което постепенно спада в продължение на 15 минути. Последващото премахване на обемното натоварване кара LVEDP да спадне под изходното ниво без пълно възстановяване през следващия 10-минутен период (вляво; *, †, ‡ P < 0,001). В опънатите мускулни фибри титиновото фосфорилиране (общо и специфично за изоформата) е значително по-високо, отколкото в неразтегнатите мускулни фибри (в средата), както е видно и от оцветяването с диамант Pro-Q (вдясно). Индуцираните от разтягане ефекти изчезват след инхибиране на PKG (PKGi) и липсват при хипертрофирал миокард.

Фиг. 4. Индуцирано от разтягане фосфорилиране на титин

От описаните по-горе промени в извънклетъчен матрикс най-важните при развитието на СНЗФИ са промените в колагена. Колагенова хомеостаза (фиг. 5) зависи от синтеза на проколаген от миокардни фибробласти, постсинтетична обработка на проколаген в интерстициума, улеснена от матрицелуларни протеини като SPARC, тромбоспондин, периостин, ADAM (А дезинтегрин и металопротеиназа), BMP, посттранслационно кръстосано свързване на колаген (контролирано от LOX ензими, трансглутаминаза, AGEs) и разграждане на колагена (увеличено от MMPs, намалено от TIMPs). В животински модели трансгенната свръхекспресия, трансгенната нулева експресия демонстрират причинно-следствената връзка между тези хомеостатични детерминанти на колагена и развитието на фиброза [52-57]. Във всяка от тези трансгенни конструкции и в клинични проучвания е определена ясна количествена връзка между повишеното съдържание на фибриларен колаген и повишената ригидност на миокарда. Описаните по-горе хомеостатични регулаторни протеини и пептиди могат да бъдат измервани в плазмени/серумни проби на пациенти със СНЗФИ и е

показано, че са претърпели количествени промени [58-62]. В допълнение, колагенови пропептиди (отразяващи синтеза) и телопептиди (отразяващи разграждането) също са измервани при пациенти с СНЗФИ. Циркулиращите нива на тези биомаркери отразяват наличието и тежестта на СНЗФИ, фиброзата и диастолната ригидност на лявата камера, осигуряват прогностична информация и могат да бъдат цел при лечение (фиг. 5).

Описаните по-горе хомеостатични механизми, зависими от хемодинамичния товар, играят роля при регресията на миокардната фиброза, която намалява при отстраняване на хемодинамичното претоварване. Най-добрият пример за регресия на миокардната фиброза се получава след оперативно и интервенционално лечение на аортна клапна стеноза [63]. Крауенбуехл et al. [64] използват серийни ендокардиални биопсии на лявата камера след заместване на аортната клапа, за да документират регресия, настъпила за период от 3 до 5 години. Промените в колагеновата хомеостаза и във фибробластната и макрофагеалната възпалителна и фибротична сигнализация след отстраняване на хемодинамичното и/или метаболитното



А, Миокардните фибробласти синтезират и секретират проколаген в ECM (извънклетъчен матрикс), стимулиран от sST-2 (разтворим ST2), gal-3 (галектин-3), алдостерон (Aldo) и други проинфламаторни и профибротични фактори (зелена пунктирана кутия). В, проколагенът се обработва в ECM, управляван от матрицелуларни протеини (като SPARC [секретирани протеин, кисел и богат на цистеин], периостин и тромбоспондин) чрез последователни стъпки, които премахват с-терминала чрез BMP-1 (костен морфометричен пептид 1) и n-терминални пропептиди от ADAM-TS2. Плазмените/серумните концентрации на получените пропептиди (PICP -проколаген I C-краен пептид), PIIICP-проколаген III C-краен пептид), PINP-проколаген I N-краен пептид), PIIINP-проколаген III N-краен пептид) отразяват скоростта на синтез на колаген. С, Разграждането на колагена от MMP (матрични металопротеинази) до телопептиди (CITP) се осъществява при регулиране на ендогенните тъканни инхибитори на MMP (TIMP). Всеки от биомаркерите в зелените и лилави пунктирани кутии може да бъде измерен в циркулацията. D, кръстосаното свързване на колаген финализира преработката в зрял неразтворим колаген под въздействието на LOX (лизил оксидаза), крайните продукти за гликиране (AGEs) и TG (трансглутаминаза).

Фиг. 5. Молекулярни и клетъчни процеси, които контролират колагеновата хомеостаза

натоварване водят до регресия на фиброзата и остават обаче не напълно дефинирани и изяснени.

Кръстосана връзка между хемодинамично натоварване, ЕСМ ламинин и кардиомиоцитен титин

Досега свързаните със СНЗФИ промени в кардиомиоцитния титин бяха оценявани независимо от промените в компонентите на ЕСМ като колаген и ламинин. Последните данни обаче показват, че предизвиканите от хемодинамично натоварване промени в ламинина на ЕСМ водят до промени в титина, които засягат ригидността на кардиомиоцитите и миокарда. При *in vitro* и *ex vivo* проучвания, лечението с полиламин, биомиметичен полимер на възрастовата форма на ламинин, води до увеличаване на експресията на изоформа на титин N2BA и намаляване на твърдата изоформа на титин N2B. [65]. Полиламининът увеличава фибробластната секреция на MMP-2 и 9 и е свързано с по-малко възпалителен фенотип на фибробластите и макрофагите. Тези наблюдения предоставят първоначалните доказателства за взаимозависимостта на натоварването, ламинина и титина, определящи общата диастолна ригидност на миокарда в СНЗФИ.

Миокардно натрупване на разградени протеини

Досега се предполагаше, че високата диастолна ригидност на ЛК при СНЗФИ се дължи предимно на миокардна фиброза и модификации на титина. Наскоро обаче Schiattarella et al. [66, 67] разкриха и трети механизъм, отговорен за високата диастолна ригидност на ЛК при СНЗФИ, а именно недостатъчен разгънат протеинов отговор (UPR) в кардиомиоцитите. UPR се състои от 3 паралелни ензимни системи в ендоплазмения ретикулум, които или коригират неправилно сгънати протеини, или ги прехвърлят за разграждане до системата убиквитин/протеазома или ги насочват към лизозомите. Дефицитът на UPR в СНЗФИ се причинява от системно възпаление, предизвикващо експресия на iNOS в кардиомиоцитите (фиг. 1). Индукцията на iNOS води до намалена активност на IRE1 α , който извършва началния етап в 1 от 3-те UPR ензимни системи, а именно сплайсинг на iPHK на XBP1. По-ниската активност на IRE1 α в кардиомиоцитите при СНЗФИ модифицира експресията на XBP1s, което нарушава UPR и води до цитоплазмено натрупване на разградени протеини. Остава неясно дали саркомерните протеини като тропонин или титин са засегнати, но някои клинични наблюдения подкрепят тяхното участие. Пациентите със СНЗФИ често имат по-

вишено плазмено ниво на тропонин [68], което е по-вероятно да се дължи на цитоплазматично натрупване на дестабилизиран тропонин, отколкото на смърт на кардиомиоцитни клетки, тъй като последното никога не е било наблюдавано при биопсични или аутопсични препарати и материали от лявата камера на пациенти със СНЗФИ [25, 28]. Напоследък също се наблюдават повишени плазмени нива на разцепени фрагменти от титин и подобно на тропонин се свързват с по-лошата прогноза на СНЗФИ [69]. Натрупването на разградени протеини в кардиомиоцитите може да доведе до натрупването им в миокардния интерстициум, както се получава при амилоидоза. При последното състояние обаче интерстициалното натрупване е резултат от високи плазмени нива на протеини като имуноглобулинова лека верига, транстиретин или серумен амилоид А. Освен дефицитен UPR, разграждането на протеина от системата убиквитин/протеазома изглежда също така е нарушено в миокарда на СНЗФИ. Свързана експресията на убиквитин лигазата E3 WWP1 при мишки и при възрастни хора, може да доведе до двукратно увеличение на обемната фракция на колаген на миокарда и диастолна дисфункция на ЛК [70, 71].

Възпалително/фиброзно сигнализиране и СНЗФИ феногрупи

Няколко групи изследователи прилагат базирана на машинна обработка стратегия за клъстериране, като идентифицират отделни феногрупи в популациите на СНЗФИ, получени или от регистри, или от големи популационни проучвания [72-76]. Таблица 1 обобщава констатациите им. Въпреки голямото разсейване в броя на клиничните и биомаркерните входни променливи пет проучвания споделят идентични констатации: 1) всички те идентифицират различни феногрупи въз основа на наличието на метаболитни съпътстващи заболявания като затлъстяване (n = 4), диабет (n = 5) и бъбречна недостатъчност (n = 5); 2) феногрупите с хронично бъбречно заболяване (n = 4), феногрупа с високи натриуретични пептиди – NP (n = 4), или с изразена диастолна дисфункция на ЛК (n = 3) имат и най-лоша прогноза. Проучванията се различават значително при включването на данните за биомаркерите. Всички проучвания използват натриуретични пептиди като входна променлива, но само едно включва и възпалителни биомаркери [76]. След установяване на различните феногрупи 2 проучвания анализират разпределението на биомаркерите в различните феногрупи [74, 75].

Когато възпалителните биомаркери са използвани като входна променлива [76], се обособяват **3 отделни феногрупи**: 1) феногрупа с общовъзпалителен профил; 2) феногрупа със селективно повишаване на CRP и SAA (серумен амилоид А); и 3) феногрупа без данни за възпалителни биомаркери. Феногрупата с общовъзпалителен профил имаше най-лошата прогноза и е единствената с повишени биомаркери на миокардната фиброза. Двете проучвания [74, 75], които не включват биомаркери като входни променливи, но след това оценяват тяхното разпределение във феногрупите, потвърждават тези констатации, тъй като наблюдават съответно висок IL1RL1, наричан също sST2 (разтворим ST2), маркер за възпаление/фиброза [74] и високо TNF α [75] във феногрупата с най-лош изход. И накрая, широкото транскриптомно профилиране на ендомиокардни биопсии, получени от пациенти със СНзФИ, разкрива 3 подгрупи, една от които включва ясно проинфламаторно сигнализиране [27].

ВЪЗПАЛИТЕЛНО/ФИБРОЗНО СИГНАЛИЗИРАНЕ И ТЕРАПИЯ ПРИ СНзФИ

Възпалителни/фиброзни биомаркери и терапевтични насоки

Има все повече доказателства, че предизвиканите от метаболитни и хемодинамични фактори

промени под формата на възпаление и фиброза се отразяват и в наличието на циркулиращи биомаркери, допринасят за значително подобряване на диагностичните критерии за СНзФИ, дават представа за прогнозата и осигуряват цел за терапия при СНзФИ. Промените в NPs, пряко отражение на хемодинамичното обременяване са ключови за точността на диагнозата СНзФИ [77, 78]. Мултипанел с циркулиращ биомаркери, отразяващи повишен синтез на колаген и намалено разграждане, предсказва наличието на СНзФИ с площ под кривата AUC 0.79 диагностично по-точно от всеки един от отделните биомаркери, включая и NT-proBNP и е по-точен от използването само на клинични променливи [61]. В допълнение, изходните биомаркери и промяната спрямо изходните нива носят прогностична стойност при пациенти със СНзФИ и предсказват както заболяемостта, така и смъртността. Най-изследваните от тях очаквано са НП [77, 78]. По подобен начин и тропонините с висока чувствителност, биомаркер, отразяващ увреждане на кардиомиоцитите в зависимост от обременяването, също предсказват заболяемостта и смъртността при СНзФИ [68]. В две скоростни рандомизирани проучвания PARAGON-HF и TOPCAT биомаркерите, които отразяват колагеновата хомеостаза, са променени [58, 59]. Тези проучвания установяват: 1) повишени плазмени нива на алдостерон,

Таблица 1. СНзФИ феногрупи, получени от клъстерни методи на машинна обработка

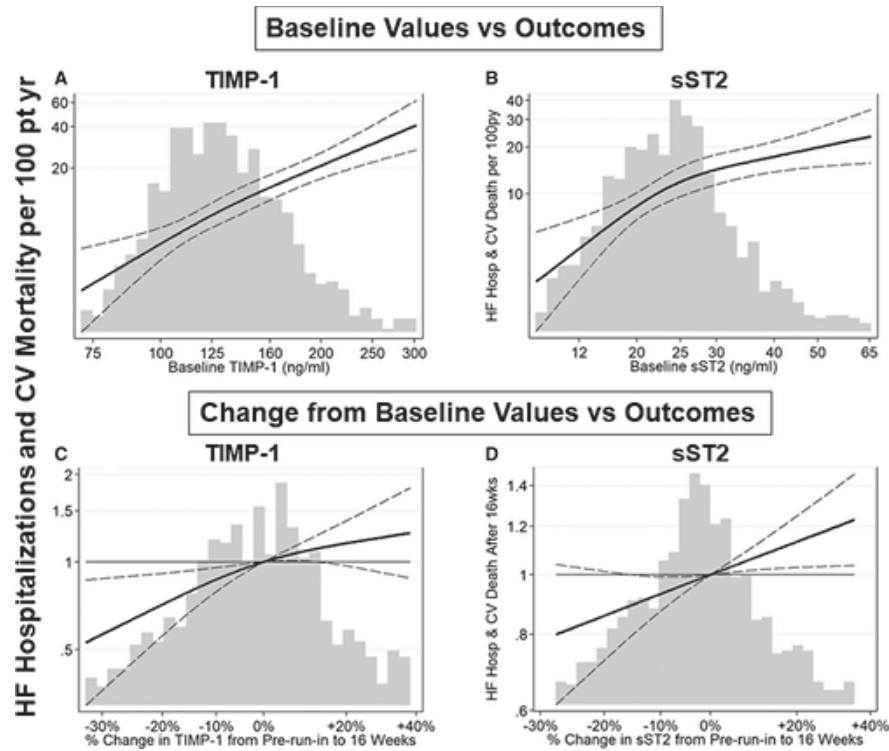
	Shah et al [72]	Segar et al. [73] TOPCAT	Hedman et al. [74] Karolinska-Rennes	Cohen et al. [75] TOPCAT	Sabbah et al. [76] RELAX, NEAT, INDIE
Клинично, ЕКГ, ЕхоКГ, лаб биомаркери	66 1 (NP)	60 1 (NP)	43 1 (NP)	60? 1 (NP)	14 13 (inflammation)
Феногрупа 1	Young Risk low	DM, CKD, NP $\uparrow\uparrow$ E/e' \uparrow , risk high	DM, CKD, CAD NP \uparrow , E/e' \uparrow , risk IM	COPD, risk low, СН- зФИ?	Male, NP $\uparrow\uparrow$, LAVI \uparrow , fibrosis Infl \uparrow , risk high
Феногрупа 2	Obese, DM, NP \uparrow , risk IM	Risk IM	COPD, NP $\uparrow\uparrow$ Risk high	AF, NP \uparrow , E/e' \uparrow Risk IM	Old, risk low
Феногрупа 3	CKD, NP $\uparrow\uparrow$, E/e' \uparrow , risk high	CAD, stroke, risk IM	Obese, risk low	Obese, DM, CKD, risk high	Female, obese, CRP \uparrow , risk IM
Феногрупа 4			Obese, NP \uparrow , risk IM		
Феногрупа 5			Female, NP \uparrow , risk IM		
Феногрупа 6			Female, AF, NP \uparrow , E/e' \uparrow , risk IM		

Използвани съкращения: Clin, ECG, Echo, Lab: брой клинични, електрокардиографски и лабораторни характеристики, използвани като входни променливи; Биомаркери: брой биомаркери, използвани като входни променливи. AF – предсърдно мъждене; CAD (ИБС) – коронарна артериална болест; CKD – хронично бъбречно заболяване; COPD – хронична обструктивна белодробна болест; CRP – С-реактивен протеин; DM – диабет; E/e' – съотношение на скоростта на ранен диастоличен митрален поток спрямо скоростта на миокарда в ранната диастола по дългата ос; СНзФИ – сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; IM – междинен; INDIE – приложение на неорганичен нитрит за подобряване на физическия капацитет; Infl – възпалителни биомаркери; LAVI – индекс на обема на лявото предсърдие; NP – натриуретичен пептид; NEAT-HF \uparrow EF – нитратен ефект върху толерантността при СНзФИ; RELAX – инхибиране на фосфодиестераза-5 за подобряване на клиничния статус и способността за физическо натоварване при диастолен СН; и TOPCAT – лечение на СНзФИ с алдостеронов антагонист.

галектин-3 и sST2; 2) повишени плазмени нива на биомаркери, отразяващи синтеза на колаген, като PINP, PICP и PIIINP; 3) променени плазмени нива на биомаркери, които отразяват разграждането на колагена, като по-ниски MMP, по-високи TIMP и по-висок CITP. В допълнение, както изходното ниво, така и промяната спрямо изходните нива на тези биомаркери имат прогностична стойност (фиг. 6). Колкото по-висока е изходната стойност на TIMP-1 например, толкова по-висок е процентът на хоспитализациите по повод на СН и смъртност от ССЗ и ако TIMP-1 се увеличи по време на проучването, заболяемостта и смъртността също така се увеличават. По-високият TIMP-1 наистина отразява по-малко разграждане на колагена, следователно – повече натрупване на колаген и повишена миокардна фиброза.

ПРОФИБРОТИЧНОТО СИГНАЛИЗИРАНЕ КАТО ТЕРАПЕВТИЧНА ЦЕЛ

Всеки от обсъдените по-горе профибротични механизми представлява цел за разработване на потенциални терапии за пациенти с СНзФИ. Резултатите от данните на TOPCAT Americas подкрепят ефикасността на антагонистите на минералокортикоидните рецептори (Spironolactone), които намаляват индуцираното от алдостерон профибротично сигнализиране и намаляват смъртността и заболяемостта при пациенти с СНзФИ. По-специално при пациенти със СНзФИ с диабет, спиронолактонът намалява колагеновите пропептиди (намален синтез), повишава колагеновите телопептиди (повишено разграждане) и променя сигнализицията по веригата, която контролира тези процеси [58]. Нес-



Биомаркери, отразяващи механизми, които увеличават синтеза на проколаген, като sST2 (разтворим ST2), се увеличават при пациенти със СНзФИ; биомаркери, които отразяват механизми, намаляващи разграждането на колагена, като повишен TIMP-1 (тъканен инхибитор на матричната металопротеиназа-1) се увеличават при пациенти със СНзФИ. Както изходното ниво, така и промяната спрямо изходните нива на тези профибротични биомаркери осигуряват прогностична стойност. Очертани са непрекъснати взаимоотношения на изходните стойности на TIMP-1 и sST2 и промяна за 16-седмичен период спрямо изходните стойности с честота на последваща хоспитализация при СН и сърдечно-съдова (СС) смърт. А и В, оста x и хистограмата представляват ниво на плазмен биомаркер на изходно ниво. Плътната линия представлява прогнозна честота на първичната крайна точка, общите хоспитализации по повод на СН и смъртността от ССЗ. Прекъснатите линии представляват 95% CI за прогнозната честота. Честотата на инцидентите се показва на основната (лява) ос у. С и D, оста x и хистограмата представляват промяна в нивото на биомаркер от началото до седмица 16. Плътната линия представлява прогнозна честота на първичната крайна точка, общите хоспитализации по повод на СН и СС смъртност, настъпила след 16 седмици, спрямо пациентите без промяна в нивото на биомаркер. Прекъснатите линии представляват 95% CI за прогнозната честота. Съотношението на честотата се показва на основната (лява) ос у. Колкото по-висока е изходната стойност на TIMP-1 и sST2, толкова по-висок е процентът на хоспитализации по повод на СН и смъртността от ССЗ. В продължение на 16-седмично проследяване, ако TIMP-1 или sST2 намалят, основните крайни точки също намаляват.

Фиг. 6. Прогностична стойност на данните за биомаркери от проучване PARAGON-HF (Ефикасност и безопасност на LCZ696 в сравнение с валсартан, относно заболяемостта и смъртността при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване) [59]

тероидният антагонист на минералокортикоидните рецептори **Finerenone** подобрява сърдечно-съдовите резултати при диабетно бъбречно заболяване (FIDELIO-DKD [79]) и в момента се тества и при пациенти със СНзФИ (FINEARTS-HF). Резултатите от PARAGON-HF са подобни на TOPCAT и подкрепят ефикасността на сакубитрил/валсартан при намаляване на профибротичната сигнализация. Сакубитрил/валсартан намалява колагеновите пропептиди (намален синтез), повишава колагеновите телопептиди (повишено разграждане) и променя сигнала по хода на веригата, който контролира тези процеси [59].

ВЪЗПАЛИТЕЛНОТО СИГНАЛИЗИРАНЕ КАТО ТЕРАПЕВТИЧНА ЦЕЛ

Доказано е, че терапиите, насочени към възпалителна сигнализация, са обещаващи. При СНрФИ терапията с TNF α рецептор (**Etanercept**) или TNF α антитяло (**Infliximab**) е разочароваща, без полза и с по-висок риск от хоспитализация по повод на СН [80, 81], вероятно поради загуба на миокардна сигнализация на ключов TNF α ефектор, а именно NF κ B, което освен вредните ефекти предотвратява и митофагия и клетъчна смърт [82, 83]. Предотвратяването на клетъчната смърт е от значение за миокарда при СНрФИ, но не и при СНзФИ, където водеща е миокардната хипертрофия [25, 27]. Следователно анти-TNF α терапията трябва да се преразгледа при СНзФИ. Подкрепа за преоценка се осигурява чрез използване на анти-TNF α при хронични възпалителни ставни заболявания. Системната склероза, системният лупус еритематозус и ревматоидният артрит са свързани с повишен риск от сърдечна недостатъчност [84]. В шведски регистър за СН пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с кортикостероиди, са с по-висока честота на неисхемична сърдечна недостатъчност, но лекуваните с биологични препарати показват обратната тенденция, а именно – по-ниско съотношение на риск за неисхемична сърдечна недостатъчност [85]. По същия начин, при пациенти с ревматоиден артрит с нормални натриуретични пептиди и диастолна функция на ЛК [86], анти-TNF α терапия понижава натриуретичните пептиди ($p = 0,10$) несигнификантно и е без ефект върху фракцията на изтласкване на ЛК или глобалния надлъжен стрейн на ЛК.

За разлика от анти-TNF α терапията, IL-1 β блокадата с **Anakinra (Анакинра)** вече е тествана при пациенти със СНзФИ. Пилотното проучване на DHART (Diastolic Heart Failure Anakinra Response Trial) установява, че след 2 седмици препаратът повишава пика на VO₂ [87]. В последващото проучване на DHART-2 обаче не се съобщава за значител-

на промяна нито на пиковия VO₂, нито на наклона VE/VO₂ след 12-седмично лечение, но се наблюдава значителен спад в CRP и NT-proBNP след 4 седмици [88]. Най-обещаващият резултат от блокадата на IL-1 е наблюдаван в проучването CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) проучване на резултатите от приложението на **Canakinumab**, което установява по-малко хоспитализации по повод на СН, когато IL-1 антитялото канакинумаб успява да намали hsCRP под 2 mg/L [89]. Въпреки че проучването CANTOS не прави разлика между СНрФИ и СНзФИ, много от пациенти вероятно са със СНзФИ, тъй като са в напреднала възраст, със затлъстяване, диабет и хипертония. В съответствие с IL-1 блокадата, IL-6 блокадата (например с моноклонално антитяло **Tocilizumab**) също заслужава внимание при пациентите със СНзФИ. Освен като междинен етап между IL-1 и производството на чернодробна CRP, IL-6 активира епителния натриев канал и блокира натриурезата чрез реабсорбция на натрий в дисталния бъбречен канал. Това води до увеличаване на обема, бъбречно увреждане и диуретична резистентност [90]. От значение за използването на IL-6 антагонизма при пациенти със СНзФИ са възстановеното фосфорилиране на кардиомиоцитния титин при експериментален миокардит [91], намалената миокардна фиброза при хипертрофия при систолно обременяване при животни [92] и регресията на ЛК хипертрофия при пациенти с ревматоиден артрит [93].

Проучването SATELLITE (Safety and tolerability of AZD4831 in Patients with HF) понастоящем изследва ефикасността на пероралния инхибитор на миелопероксидазата (AZD4831) при СНзФИ. Миелопероксидазата присъства в изобилие в неутрофилните гранулоцити и нейното освобождаване в извънклетъчното пространство може да бъде предизвикано от наличието на уратни кристали. Пациентите със СНзФИ често страдат от хиперурикемия, което може да доведе до отлагане на уратни кристали в съдовете. По този повод е и проучването AMETHYST (Study of Verinurad in HFpEF) изследващо употребата на Verinurad при СНзФИ, нов инхибитор на транспортер 1 на пикочна киселина. И двете проучвания са насочени към коронарната микросъдова мрежа, за която е известно, че е възпалена при СНзФИ, както е видно от ендотелната експресия на адхезионни молекули [47] и има намален хиперемичен отговор, убедително демонстриран в проучването PROMIS-HFpEF [94].

Две знакови проучвания демонстрират, че инхибитори на SGLT2 променят благоприятно необходимостта от хоспитализации по повод на СН при диабет тип 2, както и сърдечно-съдова смърт и влошаването на СН [95, 96]. Употребата им при

пациенти със СНзФИ понастоящем се оценява в EMPEROR preserved [97] и в проучването DELIVER. Два ретроспективни анализа, които не идентифицират официално пациенти със СНзФИ, предлагат канаглифлозин и дапаглифлозин за редуциране на риска от новопоявила се СН и съответно намаляване на хоспитализациите по повод на съществуваща СН [98, 99]. Две скорошни проучвания с използване на сотаглифлозин SOLOIST-WHF – Effect of Sotagliflozin on Cardio-vascular Events on Patients with T2DM post Worsening Heart Failure, и SCORED – Effect of Sotagliflozin on Cardio-Vascular and Renal Events on Patients with T2DM at Moderate Risk, установяват намаляване на хоспитализациите в подгрупите със СНзФИ [100, 101]. Предложени са множество причини за благоприятните ефекти на инхибиторите на SGLT2 при СН, вариращи от индуциране на диуреза, намаляване на пред- и следнатоварването на лявата камера [102], намаляване на втретклетъчния натрий [103], подобро фосфорилиране на титин [51] и понижаване на масата на лявата камера [104, 105]. Напоследък се съобщава и за противовъзпалителни ефекти на SGLT-2 медикаментите. В експеримент от кокултура на човешки коронарни ендотелни микросъдови клетки и кардиомиоцити на възрастни плъхове, добавянето на TNF α нарушава кинетиката на съкращаване и релаксация на кардиомиоцитите, които се възстановяват след последващо добавяне на емпаглифлозин [106]. В тази експериментална схема ефектът на емпаглифлозин се свързва с намаляване на индуцирания от TNF α оксидативен стрес, което води до възстановяване на NO сигнализиране от ендотелните клетки към кардиомиоцитите. Противовъзпалителен ефект на канаглифлозин се наблюдава и в ендотелните клетки на човешка коронарна артерия, стимулирани от липополизахарид и включва намалено регулиране на гликолитичния ензим хексокиназа [107]. В проучването DAPA-LVH (Dapagliflozin-Left Ventricular Hypertrophy) дапаглифлозин намалява не само масата на лявата камера, но и hsCRP [105].

Статините имат противовъзпалителни свойства и понижават CRP с 15% до 30%. Тези ефекти са до голяма степен независими от тяхното понижаващо холестерола действие. Големи проучвания не успяха да установят благоприятен ефект на статините по отношение на смъртността и хоспитализациите при СНрФИ. За разлика от това, в поредица от проучвания във фаза II или анализи на регистрите установяват положителни резултати при пациенти със СНзФИ [108-110]. От специфичен интерес е намалената честота на предсърдно мъждене при пациенти със СНзФИ, лекувани със статини [111]. Участието на миокарда в положителния ефект от

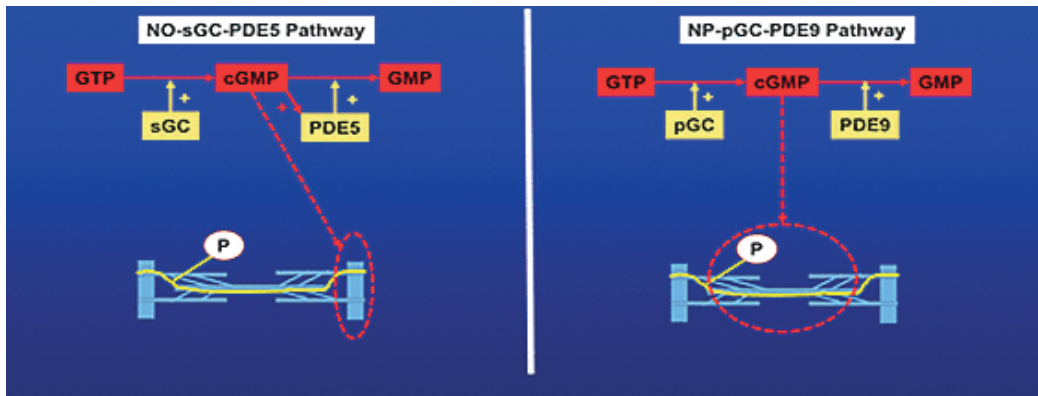
статините е видно от ендомиокардни биопсии, които разкриват, че лекуваните със статини пациенти със СНзФИ имат по-висока активност на PKG на миокарда, по-малко хипертрофия на кардиомиоцитите и по-ниско напрежение в покой на кардиомиоцитите [9].

Имайки предвид намалените нива на cGMP в миокарда при СНзФИ са проведени проучвания при **лекарства, които повишават cGMP**. Те включват медикаменти, действащи чрез сигнализиране спрямо NO-sGC (разтворима гуанилил циклаза) -PDE5 (фосфодиестераза-5) и медикаменти, които действат чрез сигнализиране спрямо NP-pGC (particulate гуанилил циклаза) -PDE9 (фосфодиестераза 9).

Проучвания, опитващи се да манипулират cGMP чрез доставка на NO (INDIE-HFpEF [112], NEAT-HFpEF [113]), стимулиране на sGC (SOCRATES-Preserve [114], VITALITY-HFpEF [115], CAPACITY-HFpEF [116]) или инхибирането на PDE5 – RELAX [117], не показват ползи както като цяло, така и в специфични подгрупи.

За разлика от това **Sacubitril**, който увеличава cGMP чрез NP сигнализация, постига резултат при жени и при пациентите с ФИ < 57% [118]. Това несъответствие може да е резултат от компартилизацията в кардиомиоцитите както на сигналните пътища, така и на контрарегулаторните механизми, присъстващи по пътя NO-sGC-PDE5 и отсъстващи по пътя NP-pGC-PDE9 (фиг. 7). Механизмите за разделяне и контрарегулация могат да обяснят защо манипулацията на пътя NO-sGC-PDE5 е по-малко успешна за повишаване на cGMP в плазмата в сравнение с използването на пътя NP-pGC-PDE9. В проучването INDIE-HFpEF най-ниското ниво на плазмения cGMP е сравнимо при неорганичните нитратни и плацебо групи, а при SOCRATES-Preserved не се наблюдава тенденция към повишение на плазмения cGMP. В проучването RELAX сравнение на плазмения cGMP в контролна и силденафиловата група показва по-висок плазмен cGMP в групата на силденафил, което обаче не успява да достигне статистическа значимост ($p = 0,11$).

За разлика от това, в проучването PARAGON сакубитриловата група е имала значително увеличение за 1-годишен период на съотношението cGMP/креатинин в урината [119] и при експериментален модел на сърдечна недостатъчност инхибирането на PDE9 значително повишава плазменото съотношение cGMP/NP [120]. Контрарегулаторната обратна връзка в сигналния път на NO-sGC-PDE5 се състои наред с други механизми от свързващ cGMP алостеричен регулаторен регион в PDE5, способен да повиши PDE5



Фиг. 7. Разделяне и контрарегулация на стимулация на кардиомиоцитен цикличен гуанозин монофосфат (сGMP). сGMP, произведен от sGC (разтворима гуанилил циклаза) от гуанозин трифосфат (GTP), се локализира главно в саркомери около Z дискове и се разгражда до гуанозин монофосфат (GMP) от PDE5 (фосфодиестераза 5). Активността на PDE5 се повишава, когато сGMP е повишен, като по този начин осигурява обратна връзка. сGMP, произведен от pGC (частици гуанилил циклаза) се локализира главно около миофиламентарни протеини като титин и се разгражда от PDE9 (фосфодиестераза 9). При PDE9 липсва връзка към сGMP регулаторния локус и следователно не подлежи на контрарегулация от сGMP

активността при по-висок цитозолен сGMP [121]. Подобна зона липсва при PDE9 [122] и използването на маршрута NP-pGC-PDE9 следователно може да осигури трайно повишаване на сGMP. Използвайки биосензори, покачането на сGMP наскоро беше визуализирано в кардиомиоцитите след NP-зависимо активиране на pGC [123]. Повишеният сGMP е специфично локализиран около саркоплазматичния ретикулум, миофиламентите и външната митохондриална мембрана за разлика от стимулирането на NO-sGC-PDE5 сигналния път, който издига сGMP около Z-диска. Особено интерес представлява миофиламентарната локализация, тъй като тя може да се отнася до фосфорилиране на N2B сегмента на титин, за което е известно, че се случва след приложение на NP и води до подобряване на разтегливостта на кардиомиоцитите [124, 125].

И накрая, справедливо е да се заключи, че досега употребата на лекарства за повишаване на сGMP при СНзФИ е разочароваща. Резултатът от проучвания с използване на PDE9 инхибитори при пациенти със СНзФИ и сакубитрил при хоспитализирани пациенти със СНзФИ (PARAGLIDE-HF) по време на хоспитализация и инициране в болница или в рамките на 30 дни след изписването се очакват в скоро време.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ И БЪДЕЩИ НАСОКИ

През последните 10 години се появяват нови експериментални и клинични доказателства, които подкрепят възпалителната парадигма за СНзФИ. Тези доказателства се състоят от: 1) индуцирана от хемодинамично обременяване миокардна инфилтрация с имунокомпетентни клетки, за-

действана от компоненти на извънклетъчния матрикс като базален ламинин; 2) кръстосани връзки между компоненти на извънклетъчния матрикс и кардиомиоцитен титин, което води до променен сплайсинг на титинова изоформа; 3) миокардно натрупване на разградени протеини поради неуспешен UPR или убиквитин/протеазомна система; 4) дефиниране чрез алгоритми за машинно обучение на феногрупи на пациенти със СНзФИ с отчетлив възпалителен/фиброзен елемент; 5) директно свързване при медиационен анализ между съпътстващи заболявания, възпалителни биомаркери и миокардна структура/функция; 6) ендотелна експресия на адхезионни молекули в ранния СНзФИ (стадий А или В). В бъдещи клинични проучвания съществуващите знания за възпалителната/профибротичната парадигма в СНзФИ трябва да интегрират нови доказателства от предклинични проучвания за използването на метаболитен субстрат, липотоксичността и протеотоксичността [126]. И накрая, идеите от настоящите доказателства ще проправят пътя за нови лечения на СНзФИ, като антагонизиране на възпалителни цитокини, насърчаване на протеиновия метаболизъм с PDE1 инхибитори или коригиране на титинова хипофосфорилация чрез стимулиране на NP-pGC-PDE9 сигнализиране.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW et al. Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation*. 2020; 141:1001-1026. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886 Link Google Scholar

2. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A et al. Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Framingham Study: an echocardiographic study over 3 decades. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11:1-11. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.08.007CrossrefMedlineGoogle Scholar
3. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation*. 2016; 134:73-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884LinkGoogle Scholar
4. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17:559-573. doi: 10.1038/s41569-020-0363-2CrossrefMedlineGoogle Scholar
5. Santhanakrishnan R, Chong JP, Ng TP et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14:1338-1347. doi: 10.1093/eurjhf/hfs130CrossrefMedlineGoogle Scholar
6. Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N et al. TIME-CHF Investigators. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17:1006-1014. doi: 10.1002/ejhf.414CrossrefMedlineGoogle Scholar
7. Tromp J, Westenbrink BD, Ouwerkerk W et al. Identifying pathophysiological mechanisms in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72:1081-1090. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.050CrossrefMedlineGoogle Scholar
8. Sanders-van Wijk S, Tromp J, Beussink-Nelson L et al. Proteomic evaluation of the comorbidity-inflammation paradigm in heart failure with preserved ejection fraction: results from the PROMIS-CH Φ I Study. *Circulation*. 2020; 142:2029-2044. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045810LinkGoogle Scholar
9. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62:263-271. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092CrossrefMedlineGoogle Scholar
10. DuBrock HM, AbouEzzeddine OF, Redfield MM. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One*. 2018; 13:e0201836. doi: 10.1371/journal.pone.0201836CrossrefMedlineGoogle Scholar
11. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM et al. Health ABC Study Investigators. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:2129-2137. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.045CrossrefMedlineGoogle Scholar
12. Patel RB, Colangelo LA, Reiner AP et al. Cellular adhesion molecules in young adulthood and cardiac function in later life: the CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75:2156-2165. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.016CrossrefMedlineGoogle Scholar
13. Patel RB, Colangelo LA, Bielinski SJ et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 and incident heart failure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc*. 2020; 9:e019390. doi: 10.1161/JAHA.120.019390LinkGoogle Scholar
14. Paulus WJ. Adhesion molecules in early adulthood predict heart failure with preserved ejection fraction at older age. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75:2166-2168. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.016CrossrefMedlineGoogle Scholar
15. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*. 2013; 34:1424-1431. doi: 10.1093/eurheartj/ehf066CrossrefMedlineGoogle Scholar
16. de Boer RA, Naylor M, deFilippi CR et al. Association of cardiovascular biomarkers with incident heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2018; 3:215-224. doi: 10.1001/jamacardio.2017.4987CrossrefMedlineGoogle Scholar
17. Patel RB, Colangelo LA, Reis JP et al. Association of longitudinal trajectory of albuminuria in young adulthood with myocardial structure and function in later life: coronary artery risk development in young adults (CARDIA) Study. *JAMA Cardiol*. 2020; 5:184-192. doi: 10.1001/jamacardio.2019.4867CrossrefMedlineGoogle Scholar
18. Renaud L, Harris LG, Mani SK et al. HDACs regulate miR-133a expression in pressure overload induced cardiac fibrosis. *Circulation Heart Failure*. 2015; 6:1094-1104. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021884LinkGoogle Scholar
19. Riley HJ, Kelly RR, Van Laer AO et al. SPARC production by bone marrow-derived cells contributes to myocardial fibrosis in pressure-overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021; 320:H604-H612. doi: 10.1152/ajpheart.00552.2020CrossrefMedlineGoogle Scholar
20. O'Brien M, Baicu CF, Van Laer AO et al. Pressure overload generates a cardiac-specific profile of inflammatory mediators. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020; 319:H331-H340. doi: 10.1152/ajpheart.00274.2020CrossrefMedlineGoogle Scholar
21. McDonald LT, Zile MR, Zhang Y et al. Increased macrophage-derived SPARC precedes collagen deposition in myocardial fibrosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018; 315:H92-H100. doi: 10.1152/ajpheart.00719.2017CrossrefMedlineGoogle Scholar
22. Hulsmans M, Sager HB, Roh JD et al. Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction. *J Exp Med*. 2018; 215:423-440. doi: 10.1084/jem.20171274CrossrefMedlineGoogle Scholar
23. Gallet R, de Couto G, Simsoló E et al. Cardiosphere-derived cells reverse heart failure with preserved ejection fraction (CH Φ I) in rats by decreasing fibrosis and inflammation. *JACC Basic Transl Sci*. 2016; 1:14-28. doi: 10.1016/j.jacbs.2016.01.003CrossrefMedlineGoogle Scholar
24. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015; 131:1247-1259. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215LinkGoogle Scholar
25. van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HW et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006; 113:1966-1973. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.587519LinkGoogle Scholar
26. Borbély A, van der Velden J, Papp Z et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation*. 2005; 111:774-781. doi: 10.1161/01.CIR.0000155257.33485.6DLinkGoogle Scholar
27. Hahn VS, Yanek LR, Vaishnav J et al. Endomyocardial biopsy characterization of heart failure with preserved ejection fraction and prevalence of cardiac amyloidosis. *JACC Heart Fail*. 2020; 8:712-724. doi: 10.1016/j.jchf.2020.04.007CrossrefMedlineGoogle Scholar
28. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015; 131:550-559. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625LinkGoogle Scholar
29. LeWinter MM, Granzier HL. Titin is a major human disease gene. *Circulation*. 2013; 127:938-944. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.139717LinkGoogle Scholar
30. Linke WA. Titin gene and protein functions in passive and active muscle. *Annu Rev Physiol*. 2018; 80:389-411. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121234CrossrefMedlineGoogle Scholar
31. Granzier HL, Radke MH, Peng J et al. Truncation of titin's elastic PEVK region leads to cardiomyopathy with diastolic dysfunction. *Circ Res*. 2009; 105:557-564. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.200964LinkGoogle Scholar
32. Radke MH, Peng J, Wu Y et al. Targeted deletion of titin N2B region leads to diastolic dysfunction and cardiac atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104:3444-3449. doi: 10.1073/pnas.0608543104CrossrefMedlineGoogle Scholar
33. Methawasin M, Strom JG, Slater RE et al. Experimentally increasing the compliance of titin through RNA binding motif-20 (RBM20) inhibition improves diastolic function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2016; 134:1085-1099. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023003LinkGoogle Scholar
34. Bull M, Methawasin M, Strom J et al. Alternative splicing of titin restores diastolic function in an CH Φ I-like genetic murine model (Ttn Δ Iajxn). *Circ Res*. 2016; 119:764-772. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308904LinkGoogle Scholar
35. Yamasaki R, Wu Y, McNabb M et al. Protein kinase A phosphorylates titin's cardiac-specific N2B domain and reduces passive tension in rat cardiac myocytes. *Circ Res*. 2002; 90:1181-1188. doi: 10.1161/01.res.0000021115.24712.99LinkGoogle Scholar
36. Krüger M, Kötter S, Grützner A et al. Protein kinase G modulates human myocardial passive stiffness by phosphorylation of the titin springs.

- Circ Res. 2009; 104:87-94. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.184408LinkGoogle Scholar
37. Hidalgo C, Hudson B, Bogomolovas J et al. PKC phosphorylation of titin's PEVK element: a novel and conserved pathway for modulating myocardial stiffness. *Circ Res.* 2009; 105:631-8, 17 p following 638. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.198465LinkGoogle Scholar
38. Loescher CM, Breitzkreuz M, Li Y et al. Regulation of titin-based cardiac stiffness by unfolded domain oxidation (UnDOx). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117:24545-24556. doi: 10.1073/pnas.2004900117CrossrefMedlineGoogle Scholar
39. Borbély A, Falcao-Pires I, van Heerebeek L et al. Hypophosphorylation of the Stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium. *Circ Res.* 2009; 104:780-786. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.193326LinkGoogle Scholar
40. Hamdani N, Franssen C, Lourenço A et al. Myocardial titin hypophosphorylation importantly contributes to heart failure with preserved ejection fraction in a rat metabolic risk model. *Circ Heart Fail.* 2013; 6:1239-1249. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000539LinkGoogle Scholar
41. Bai B, Yang W, Fu Y et al. Seipin knockout mice develop heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Basic Transl Sci.* 2019; 4:924-937. doi: 10.1016/j.jacbs.2019.07.008CrossrefMedlineGoogle Scholar
42. Bódi B, Tóth EP, Nagy L et al. Titin isoforms are increasingly protected against oxidative modifications in developing rat cardiomyocytes. *Free Radic Biol Med.* 2017; 113:224-235. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.09.015CrossrefMedlineGoogle Scholar
43. Franssen C, Kole J, Musters R et al. α -B crystallin reverses high diastolic stiffness of failing human cardiomyocytes. *Circ Heart Fail.* 2017; 10:e003626. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003626LinkGoogle Scholar
44. Leite-Moreira AM, Almeida-Coelho J, Neves JS et al. Stretch-induced compliance: a novel adaptive biological mechanism following acute cardiac load. *Cardiovasc Res.* 2018; 114:656-667. doi: 10.1093/cvr/cvy026CrossrefMedlineGoogle Scholar
45. Methawasin M, Granzier H. Softening the stressed giant titin in diabetes mellitus. *Circ Res.* 2018; 123:315-317. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313396LinkGoogle Scholar
46. van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2012; 126:830-839. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076075LinkGoogle Scholar
47. Franssen C, Chen S, Unger A et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2016; 4:312-324. doi: 10.1016/j.jchf.2015.10.007CrossrefMedlineGoogle Scholar
48. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation.* 2008; 117:43-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728550LinkGoogle Scholar
49. Falcão-Pires I, Hamdani N, Borbély A et al. Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. *Circulation.* 2011; 124:1151-1159. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025270LinkGoogle Scholar
50. Hopf AE, Andresen C, Kötter S et al. Diabetes-induced cardiomyocyte passive stiffening is caused by impaired insulin-dependent titin modification and can be modulated by neuregulin-1. *Circ Res.* 2018; 123:342-355. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312166LinkGoogle Scholar
51. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20:1690-1700. doi: 10.1002/ehfj.1328CrossrefMedlineGoogle Scholar
52. Toba H, de Castro Brás LE, Baicu CF et al. Increased ADAMTS1 mediates SPARC-dependent collagen deposition in the aging myocardium. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016; 310:E1027-E1035. doi: 10.1152/ajpendo.00040.2016CrossrefMedlineGoogle Scholar
53. Toba H, de Castro Brás L, Baicu C et al. Secreted protein acidic and rich in cysteine facilitates age-related cardiac inflammation and macrophage M1 polarization *AJP-Cell Physiology.* 2015; 308:C972-C982. Google Scholar
54. Bradshaw AD, Baicu CF, Rentz TJ et al. Pressure overload-induced alterations in fibrillar collagen content and myocardial diastolic function: role of secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) in post-synthetic procollagen processing. *Circulation.* 2009; 119:269-280. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773424LinkGoogle Scholar
55. Baicu CF, Zhang Y, Van Laer AO et al. Effects of the absence of procollagen C-endopeptidase enhancer-2 on myocardial collagen accumulation in chronic pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 303:H234-H240. doi: 10.1152/ajpheart.00227.2012CrossrefMedlineGoogle Scholar
56. Baicu CF, Li J, Zhang Y et al. Time course of right ventricular pressure-overload induced myocardial fibrosis: relationship to changes in fibroblast postsynthetic procollagen processing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 303:H1128-H1134. doi: 10.1152/ajpheart.00482.2012CrossrefMedlineGoogle Scholar
57. Zile MR, Baicu CF, Stroud RE et al. Mechanistic relationship between membrane type-1 matrix metalloproteinase and the myocardial response to pressure overload. *Circ Heart Fail.* 2014; 7:340-350. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000984LinkGoogle Scholar
58. De Marco C, Claggett BL, de Denus S et al. Impact of diabetes on serum biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the TOPCAT trial. *ESC Heart Fail.* 2021; 8:1130-1138. doi: 10.1002/ehf2.13153CrossrefMedlineGoogle Scholar
59. Cunningham JW, Claggett BL, O'Meara E et al. Effect of sacubitril/valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with CH₃FI. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76:503-514. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.072CrossrefMedlineGoogle Scholar
60. Chow SL, Maisel AS, Anand I et al. American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135:e1054-e1091. doi: 10.1161/CIR.0000000000000490LinkGoogle Scholar
61. Zile MR, Desantis SM, Baicu CF et al. Plasma biomarkers that reflect determinants of matrix composition identify the presence of left ventricular hypertrophy and diastolic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011; 4:246-256. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958199LinkGoogle Scholar
62. Zile MR, Jhund PS, Baicu CF et al. Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (PARAMOUNT) Investigators. Plasma biomarkers reflecting profibrotic processes in heart failure with a preserved ejection fraction: data from the prospective comparison of ARNI With ARB on management of heart failure with preserved ejection fraction study. *Circ Heart Fail.* 2016; 9:e002551. Link Google Scholar
63. Yarbrough WM, Mukherjee R, Ikonomidis JS et al. Myocardial remodeling with aortic stenosis and after aortic valve replacement: mechanisms and future prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 143:656-664. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.04.044CrossrefMedlineGoogle Scholar
64. Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES et al. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. *Circulation.* 1989; 79:744-755. doi: 10.1161/01.cir.79.4.744CrossrefMedlineGoogle Scholar
65. Hochman-Mendez C, Curty E, Taylor DA. Change the laminin, change the cardiomyocyte: improve untreatable heart failure. *Int J Mol Sci.* 2020; 21:6013. CrossrefGoogle Scholar
66. Schiattarella GG, Altamirano F, Tong D et al. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction. *Nature.* 2019; 568:351-356. doi: 10.1038/s41586-019-1100-zCrossrefMedlineGoogle Scholar
67. Tong D, Schiattarella GG, Jiang N et al. Female sex is protective in a preclinical model of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2019; 140:1769-1771. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042267LinkGoogle Scholar
68. Fudim M, Ambrosy AP, Sun JL et al. High-sensitivity troponin I in hospitalized and ambulatory patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from the heart failure clinical research network. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7:e010364. doi: 10.1161/JAHA.118.010364LinkGoogle Scholar

69. Palau P, Reese-Petersen AL, Domínguez E et al. Matrix metalloproteinase-12 cleaved fragment of titin as a predictor of functional capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Scand Cardiovasc J*. 2021; 55:9-14. doi: 10.1080/14017431.2020.1831052CrossrefMedlineGoogle Scholar
70. Matesic LE, Freeburg LA, Snyder LB et al. The ubiquitin ligase WWP1 contributes to shifts in matrix proteolytic profiles and a myocardial aging phenotype with diastolic heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020; 319:H765-H774. doi: 10.1152/ajpheart.00620.2019CrossrefMedlineGoogle Scholar
71. Zhang H, Pan B, Wu P et al. PDE1 inhibition facilitates proteasomal degradation of misfolded proteins and protects against cardiac proteinopathy. *Sci Adv*. 2019; 5:eaaw5870. doi: 10.1126/sciadv.aaw5870CrossrefMedlineGoogle Scholar
72. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015; 131:269-279. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637LinkGoogle Scholar
73. Segar MW, Patel KV, Ayers C et al. Phenomapping of patients with heart failure with preserved ejection fraction using machine learning-based unsupervised cluster analysis. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22:148-158. doi: 10.1002/ejhf.1621CrossrefMedlineGoogle Scholar
74. Hedman ÅK, Hage C, Sharma A et al. Identification of novel pheno-groups in heart failure with preserved ejection fraction using machine learning. *Heart*. 2020; 106:342-349. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315481CrossrefMedlineGoogle Scholar
75. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L et al. Clinical phenogroups in heart failure with preserved ejection fraction: detailed phenotypes, prognosis, and response to spironolactone. *JACC Heart Fail*. 2020; 8:172-184. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.009CrossrefMedlineGoogle Scholar
76. Sabbah MS, Fayyaz AU, de Denus S et al. Obese-inflammatory phenotypes in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2020; 13:e006414. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006414LinkGoogle Scholar
77. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL et al. Effects of sacubitril/valsartan on N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2020; 8:372-381. doi: 10.1016/j.jchf.2020.03.002CrossrefMedlineGoogle Scholar
78. Ibrahim NE, Burnett JC, Butler J et al. Natriuretic peptides as inclusion criteria in clinical trials: a JACC: heart failure position paper. *JACC Heart Fail*. 2020; 8:347-358. doi: 10.1016/j.jchf.2019.12.010CrossrefMedlineGoogle Scholar
79. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD et al. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020; 383:2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845CrossrefMedlineGoogle Scholar
80. Mann DL, McMurray JJ, Packer M et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004; 109:1594-1602. doi: 10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2LinkGoogle Scholar
81. Chung ES, Packer M, Lo KH et al. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003; 107:3133-3140. doi: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2LinkGoogle Scholar
82. Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu SD, Mann DL. Reappraising the role of inflammation in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17:269-285. doi: 10.1038/s41569-019-0315-xCrossrefMedlineGoogle Scholar
83. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL Inflammation in heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75:1324-1340. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.014CrossrefMedlineGoogle Scholar
84. Prasada S, Rivera A, Nishtala A et al. Differential associations of chronic inflammatory diseases with incident heart failure. *JACC Heart Fail*. 2020; 8:489-498. doi: 10.1016/j.jchf.2019.11.013CrossrefMedlineGoogle Scholar
85. Mantel Å, Holmqvist M, Andersson DC et al. Association between rheumatoid arthritis and risk of ischemic and nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69:1275-1285. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.033CrossrefMedlineGoogle Scholar
86. Baniaamam M, Handoko ML, Agca R et al. The effect of Anti-TNF therapy on cardiac function in rheumatoid arthritis: an Observational Study. *J Clin Med*. 2020; 9:3145-3158.CrossrefGoogle Scholar
87. Van Tassel BW, Arena R, Biondi-Zoccai G et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). *Am J Cardiol*. 2014; 113:321-327. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.047CrossrefMedlineGoogle Scholar
88. Van Tassel BW, Trankle CR, Canada JM et al. IL-1 Blockade in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2018; 11:e005036. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005036LinkGoogle Scholar
89. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention of hospitalization for heart failure. *Circulation*. 2019; 139:1289-1299. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010LinkGoogle Scholar
90. Hanberg JS, Rao VS, Ahmad T et al. Inflammation and cardio-renal interactions in heart failure: a potential role for interleukin-6. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20:933-934. doi: 10.1002/ejhf.963CrossrefMedlineGoogle Scholar
91. Savvatis K, Müller I, Fröhlich M et al. Interleukin-6 receptor inhibition modulates the immune reaction and restores titin phosphorylation in experimental myocarditis. *Basic Res Cardiol*. 2014; 109:449. doi: 10.1007/s00395-014-0449-2CrossrefMedlineGoogle Scholar
92. Zhao L, Cheng G, Jin R et al. Deletion of interleukin-6 attenuates pressure overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction. *Circ Res*. 2016; 118:1918-1929. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308688LinkGoogle Scholar
93. Kobayashi H, Kobayashi Y, Giles JT et al. Tocilizumab treatment increases left ventricular ejection fraction and decreases left ventricular mass index in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms: assessed using 3.0 tesla cardiac magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 2014; 41:1916-1921.CrossrefMedlineGoogle Scholar
94. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-CH Φ I. *Eur Heart J*. 2018; 39:3439-3450. doi: 10.1093/eurheartj/ehy531CrossrefMedlineGoogle Scholar
95. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373:2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720CrossrefMedlineGoogle Scholar
96. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381:1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303CrossrefMedlineGoogle Scholar
97. Anker SD, Butler J, Filippatos GS et al. EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21:1279-1287. doi: 10.1002/ejhf.1596CrossrefMedlineGoogle Scholar
98. Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD et al. Effects of canagliflozin on heart failure outcomes associated with preserved and reduced ejection fraction in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019; 139:2591-2593. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040057LinkGoogle Scholar
99. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019; 139:2528-2536. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130LinkGoogle Scholar
100. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG et al. SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021; 384:117-128. doi: 10.1056/NEJMoa2030183CrossrefMedlineGoogle Scholar
101. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B et al. SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2021; 384:129-139. doi: 10.1056/NEJMoa2030186CrossrefMedlineGoogle Scholar
102. Connelly KA, Zhang Y, Visram A et al. Empagliflozin improves diastolic function in a nondiabetic rodent model of heart failure with

- preserved ejection fraction. *JACC Basic Transl Sci.* 2019; 4:27-37. doi: 10.1016/j.jacbts.2018.11.010CrossrefMedlineGoogle Scholar
103. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia.* 2017; 60:568-573. doi: 10.1007/s00125-016-4134-xCrossrefMedlineGoogle Scholar
104. Verma S, Mazer CD, Yan AT et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. *Circulation.* 2019; 140:1693-1702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375LinkGoogle Scholar
105. Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R et al. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J.* 2020; 41:3421-3432. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa419CrossrefMedlineGoogle Scholar
106. Juni RP, Kuster DWD, Goebel M et al. Cardiac microvascular endothelial enhancement of cardiomyocyte function is impaired by inflammation and restored by empagliflozin. *JACC Basic Transl Sci.* 2019; 4:575-591. doi: 10.1016/j.jacbts.2019.04.003CrossrefMedlineGoogle Scholar
107. Uthman L, Kuschma M, Römer G et al. Novel anti-inflammatory effects of canagliflozin involving hexokinase II in lipopolysaccharide-stimulated human coronary artery endothelial cells [published online October 23, 2020]. *Cardiovasc Drugs Ther.* doi: 10.1007/s10557-020-07083-wGoogle Scholar
108. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation.* 2005; 112:357-363. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.519876LinkGoogle Scholar
109. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S et al. CHART-2 Investigators. Prognostic impact of statin use in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ J.* 2015; 79:574-582. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0865CrossrefMedlineGoogle Scholar
110. Alehagen U, Benson L, Edner M et al. Association between use of statins and mortality in patients with heart failure and ejection fraction of ≥ 50. *Circ Heart Fail.* 2015; 8:862-870. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002143LinkGoogle Scholar
111. Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation.* 2013; 128:1085-1093. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001475LinkGoogle Scholar
112. Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Heart Failure Clinical Research Network. Effect of inorganic nitrite vs placebo on exercise capacity among patients with heart failure with preserved ejection fraction: the INDIE-CH₃ΦI randomized clinical trial. *JAMA.* 2018; 320:1764-1773. doi: 10.1001/jama.2018.14852CrossrefMedlineGoogle Scholar
113. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2015; 373:2314-2324. doi: 10.1056/NEJMoa1510774CrossrefMedlineGoogle Scholar
114. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J.* 2017; 38:1119-1127. doi: 10.1093/eurheartj/ehw593CrossrefMedlineGoogle Scholar
115. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ et al. VITALITY-CH₃ΦI Study Group. Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VITALITY-CH₃ΦI randomized clinical trial. *JAMA.* 2020; 324:1512-1521. doi: 10.1001/jama.2020.15922CrossrefMedlineGoogle Scholar
116. Udelson JE, Lewis GD, Shah SJ et al. Effect of praliguat on peak rate of oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the CAPACITY CH₃ΦI randomized clinical trial. *JAMA.* 2020; 324:1522-1531. doi: 10.1001/jama.2020.16641CrossrefMedlineGoogle Scholar
117. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA et al. RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309:1268-1277. doi: 10.1001/jama.2013.2024CrossrefMedlineGoogle Scholar
118. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-nephrilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381:1609-1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655CrossrefMedlineGoogle Scholar
119. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP et al. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. *Circulation.* 2020; 141:338-351. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491LinkGoogle Scholar
120. Scott NJA, Rademaker MT, Charles CJ et al. Hemodynamic, hormonal, and renal actions of phosphodiesterase-9 inhibition in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74:889-901. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.067CrossrefMedlineGoogle Scholar
121. Francis SH, Busch JL, Corbin JD, Sibley D. cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. *Pharmacol Rev.* 2010; 62:525-563. doi: 10.1124/pr.110.002907CrossrefMedlineGoogle Scholar
122. Fisher DA, Smith JF, Pillar JS et al. Isolation and characterization of PDE9A, a novel human cGMP-specific phosphodiesterase. *J Biol Chem.* 1998; 273:15559-15564. doi: 10.1074/jbc.273.25.15559CrossrefMedlineGoogle Scholar
123. Calamera G, Li D, Ulsund AH et al. FRET-based cyclic GMP biosensors measure low cGMP concentrations in cardiomyocytes and neurons. *Commun Biol.* 2019; 2:394. doi: 10.1038/s42003-019-0641-xCrossrefMedlineGoogle Scholar
124. Bishu K, Hamdani N, Mohammed SF et al. Sildenafil and B-type natriuretic peptide acutely phosphorylate titin and improve diastolic distensibility in vivo. *Circulation.* 2011; 124:2882-2891. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.048520LinkGoogle Scholar
125. Ying W, Zhao D, Ouyang P et al. Associations between the cyclic guanosine monophosphate pathway and cardiovascular risk factors: MESA. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8:e013149. doi: 10.1161/JAHA.119.013149LinkGoogle Scholar
126. Mishra S, Kass DA. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction [published online January 11, 2021]. *Nat Rev Cardiol.* doi: 10.1038/s41569-020-00480