

Kardiomiopatia cukrzycowa — współczesne poglądy na temat diagnostyki i leczenia

Jadwiga Nessler i Agnieszka Skrzypek

Klinika Choroby Wieńcowej *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Przedrukowano za zgodą z: *Folia Cardiologica* 2006; 13: 550–556

Wstęp

Współczesny postęp techniki i polepszenie standardu życia społeczeństwa przyczynia się do zmniejszenia aktywności fizycznej oraz konsumpcji zmodyfikowanej żywności o dużej zawartości soli, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju chorób cywilizacyjnych. Zwiększa się zachorowalność na schorzenia często współistniejące ze sobą, do których należą: otyłość, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, cukrzyca, przewlekła niewydolność serca oraz nowotwory.

Cukrzyca typu 1 lub 2, występując jako pierwotna choroba, przyczynia się do rozwoju przewlekłej niewydolności serca, i odwrotnie — pierwotna niewydolność serca prowadzi do insulinooporności, a w następstwie do rozwoju cukrzycy typu 2. Cukrzyca i towarzyszące jej zaburzenia metaboliczne przyczyniają się do upośledzenia funkcji organów ważnych życiowo. Dynamiczne przemiany energetyczne zachodzące w mięśniu sercowym są istotnie zaburzone. Zmienia się podstawowe źródło energii dla kardiomiocytów — z glukozy na wolne kwasy tłuszczowe (FFA, *free fatty acids*), które uruchamiają ciąg procesów uszkadzających mięsień sercowy. Następnym oddziaływaniem cukrzycy na miokardium jest tzw. kardiomiopatia cukrzycowa, która charakteryzuje się pewnymi swoistymi cechami biochemicznymi oraz strukturalnymi. Kardiomiopatia cukrzycowa oraz współistniejące nadciśnienie tętnicze i choroba wieńcowa stanowią tzw. „triadę kardiotoxyczną”, w której każda z wymienionych

chorób niezależnie od pozostałych wpływa na anatomię, funkcję oraz biochemię kardiomiocytów [1].

Według najnowszych badań wcześniej zdiagnozowana cukrzyca oraz niewydolność serca w stadium, w którym jeszcze nie występują objawy kliniczne, dobra kontrola glikemii oraz wczesne zastosowanie odpowiedniej farmakoterapii pozwalają zahamować niekorzystny remodeling serca i zmniejszyć progresję upośledzenia czynności miokardium [1].

Definicja kardiomiopatii cukrzycowej

Kardiomiopatię cukrzycową opisano już 25 lat temu [2] i określono jako sumę zaburzeń spowodowanych wpływem cukrzycy na czynność i strukturę serca. Do zaburzeń tych należą: makroangiopatia wieńcowa (2-krotnie zwiększona częstość i nasilenie miażdżycy tętnic wieńcowych), częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego, mikroangiopatia serca (zwyrodnienie drobnych tętniczek i włóścinek wieńcowych spowodowane odkładaniem się glikoproteidów w ich ścianie oraz proliferacja śródbłonna). W kardiomiopatii cukrzycowej występują także: neuropatia autonomicznego unerwienia serca, zaburzenia przemian metabolicznych i biochemicznych w kardiomiocytach oraz stłuszczenie miokardium w niewyrównanej cukrzycy [3–5].

Występująca u chorych na cukrzycę makroangiopatia stanowi strukturalne podłoże choroby niedokrwiennej serca. Kardiomiopatia cukrzycowa jest spowodowana pierwotnymi, biochemicznymi uszkodzeniami kardiomiocytów, które ściśle wiążą się z cukrzycą oraz mikroangiopatią naczyń zaopatrujących mięsień sercowy.

Pojęcie kardiomiopatii cukrzycowej obejmuje zwyrodnieniowe uszkodzenie miokardium będące wynikiem zaburzeń metabolicznych w kardiomiocytach oraz patologii małych naczyń [3–5]. Kardiomiopatia cukrzycowa dotyczy upośledzenia funkcji

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Jadwiga Nessler
ul. Owocowa 26, 30–434 Kraków
tel. 602 528 070
e-mail: jnessler@interia.pl, aadlubala@yahoo.co.uk
Nadesłano: 28.11.2005 r. Przyjęto do druku: 6.10.2006 r.

skurczowej serca, co prowadzi do zastoinowej niewydolności serca [6].

Nie wyklucza się współistnienia kardiomiopatii z chorobą małych naczyń lub neuropatią sercowo-naczyniową. Do zaburzeń związanych z metabolizmem miokardium należą zmiany szlaków energetycznych serca, zmiany strukturalne kolagenu i białek kurczliwych oraz zaburzenia naczyniowe prowadzące do upośledzenia perfuzji. Następstwem powyższych zmian oraz nasilonego włóknienia jest sztywność i brak podatności mięśnia sercowego [3, 6].

Objawom niewydolności serca u chorych na cukrzycę może towarzyszyć powiększenie tego narządu (przyczyną miogennej rozstrzeni serca w cukrzycy mogą być zaburzenia ukrwienia) oraz brak kardiomegalii (tzw. zespół małego, sztywnego serca w cukrzycy) [3–5].

U chorych na cukrzycę typu 1 i 2 z towarzyszącą chorobą wieńcową, z istotnym przerostem mięśnia sercowego, bez współistniejącego nadciśnienia tętniczego często dochodzi do zawału serca powikłanego jego niewydolnością. U niewielkiego odsetka pacjentów mogą występować objawy niewydolności serca i kardiomegalii przy braku choroby niedokrwiennej serca, zawału serca czy nadciśnienia tętniczego.

W obu tych przypadkach początkowo występuje rozszerzenie czynnościowe jam serca ze wzrostem późnorozkurczowej i późnoskurczowej objętości krwi w komorach, a następnie dochodzi do przerostu miokardium. Przeszkoda w przepływie krwi przez pewien obszar tętnic wieńcowych powoduje szybki wzrost siły kurczliwej w pozostałych, prawidłowo ukrwionych strefach mięśnia sercowego. U chorych na cukrzycę z chorobą wieńcową i niewydolnością serca występuje dyssynergia włókien mięśniowych w czasie skurczu serca. Jej efektem, a także skutkiem rozszerzenia serca, jest zwiększone zużycie energii (tlenu) na 1 uderzenie serca w dobrze ukrwionych włóknach tego narządu. Przy rozległych zawałach lewej komory, a także w pozawałowym tętniaku serca dochodzi do zastępczego przerostu obszarów serca, które są dobrze ukrwione. W czasie przerastania serca rozszerzają się tętnice, tętniczki i włośniczki. Ich ściany ulegają pogrubieniu, a jeśli nie są zdolne do proporcjonalnego rozszerzenia i zwiększenia czynności, przerost serca może ulec zahamowaniu. Obecność cukrzycowej mikroangiopatii sercowej utrudnia wzrost włośniczek wieńcowych. Wynikiem tego jest przyspieszone zwyrodnienie przerastającego mięśnia sercowego i początek niewydolności serca.

Zespół małego, sztywnego serca to określenie odnoszące się do niewydolnego serca, które nie jest

powiększone. Może nastąpić w zespole nasilonej miażdżycy występującej jednocześnie w 2–3 tętnicach wieńcowych u chorych po przebytych zawałach serca. Zwłóknienie serca dużego stopnia uniemożliwia wówczas jego rozszerzenie. Ponadto rozkurczową podatność serca ograniczają strefy ogniskowego przerostu. Ze względu na rozległość miażdżycy oraz na jej skojarzenie z patologią małych naczyń powyższe zmiany występują zazwyczaj u chorych z długotrwałą cukrzycą. Często dopiero wystąpienie objawów niewydolności serca wskazuje na kardiomiopatię [4, 5].

Wielkość serca w badaniu radiologicznym u tych pacjentów jest prawidłowa. W echokardiografii stwierdza się odcinkowe zaburzenia kurczliwości oraz cechy niewydolności rozkurczowej lewej komory. Charakterystyczna jest zmniejszona podatność mięśnia sercowego. U niektórych chorych w kardiomiocytach serca oprócz przerostu włókien mięśniowych występuje znaczny rozrost kolagenu. Zwłóknienie z ogniskowymi strefami przerostu jest powodem zmniejszenia podatności i wzrostu sztywności ścian serca. Przyczyną zwiększonej ilości kolagenu u chorych na cukrzycę prawdopodobnie jest hipoksja. Uważa się, że miejscowe niedokrwienie bez poprzedzającego przerostu może spowodować wystąpienie zwyrodnienia lub zanik miokardium [4, 7].

Epidemiologia

Ostatnio wykazano, że niewydolność serca stanowi niezależny czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. We włoskim badaniu, którym objęto region Campania, zaobserwowano, że wśród populacji w podeszłym wieku w czasie 3-letniej obserwacji cukrzyca rozwinęła się u 29% pacjentów z rozpoznaną niewydolnością serca w porównaniu z 18% w grupie kontrolnej [8].

Wykazano, że niewydolność serca znacznie pogarsza rokowanie u chorych na cukrzycę, którzy stanowią grupę najwyższego ryzyka rozwoju przewlekłej postaci tego schorzenia [1].

Dane epidemiologiczne z badania *Framingham* wskazują, że niewydolność serca występuje 5-krotnie częściej u kobiet oraz 2-krotnie częściej u mężczyzn chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami bez tego schorzenia w tym samym wieku [1, 9].

Roczna zapadalność na niewydolność serca u chorych na cukrzycę wynosi ok. 3,3%. Aronow i wsp. [10] stwierdzili, że u 12% chorych na cukrzycę typu 2 występuje niewydolność serca. Wyniki badań nad częstością cukrzycy w populacji osób z przewlekłą niewydolnością serca znacznie się różnią,

zależnie od typu badania, wieku pacjentów, zaawansowania schorzenia oraz definicji cukrzycy [11].

W populacji chorych na cukrzycę typu 1 i 2 stwierdzono upośledzenie czynności lewej komory w ok. 50% przypadków. Również u młodych chorych na cukrzycę zaobserwowano upośledzenie czynności rozkurczowej lewej komory [12].

Na podstawie badania echokardiograficznego u chorych na cukrzycę wykazano ciągłą progresję od asymptomatycznego upośledzenia funkcji rozkurczowej, poprzez objawową niewydolność rozkurczową serca, aż do istotnego zmniejszenia frakcji wyrzutowej [13].

Etiologia

Czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy, takie jak otyłość czy brak aktywności fizycznej, są również czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, w tym niewydolności serca. Ponadto u chorych na cukrzycę typu 2 występują inne tradycyjne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego: nadciśnienie tętnicze, miażdżycza tętnic wieńcowych, dyslipidemia. Ich obecność nie tłumaczy całkowicie częstszego występowania niewydolności serca. Przyczyną są wspólne patomechanizmy na poziomie komórkowym, występujące na różnych etapach upośledzenia tolerancji glukozy i insulinooporności [14, 15].

Metabolizm energetyczny miokardium w warunkach fizjologicznych i u chorych na cukrzycę

W warunkach fizjologicznych metabolizm glukozy w sercu odgrywa istotną rolę. Jest podstawą aktywności pomp jonowych, odpowiada za utrzymanie potencjału błonowego kardiomiocytów oraz za szybki transport jonów wapnia między przedziałami komórkowymi. Szlak utleniania glukozy wymaga mniej tlenu na 1 mol wyprodukowanego ATP niż szlak utleniania FFA, dlatego w niedokrwieniu mięśnia sercowego, przeciążeniu ciśnieniowym, glukoza oraz mleczany stają się podstawowym źródłem energii, a zużycie glukozy może wzrosnąć nawet 30-krotnie [16]. Wolne kwasy tłuszczowe są źródłem energii, podstawowym składnikiem błon komórkowych, mediatorami transdukcji sygnałów (m.in. inicjatorami procesu apoptozy) oraz ligandami jądrowymi czynników transkrypcyjnych (PPAR- α).

Złożone szlaki przemian metabolicznych glukozy i FFA odpowiadają za prawidłową funkcję pomp jonowych oraz przepuszczalność błon komórkowych. Dodatkowe szlaki wiążące się z tymi przemianami wpływają na aktywność białek szkieletowych i enzymów oraz ekspresję genów.

Do głównych mechanizmów powodujących uszkodzenie struktury i funkcji kardiomiocytów należy m.in. toksyczne działanie hiperglikemii i glikacja białek serca [5].

Czynniki metaboliczne występujące u chorych na cukrzycę istotnie wpływają na funkcję miokardium i cały system krążenia. U chorych na cukrzycę metabolizowanie glukozy w sercu jest niewystarczające, dlatego zwiększa się wytwarzanie energii poprzez β -oksydację FFA. Zmiana substratu reakcji oksydacyjnej z glukozy na FFA jest istotną przyczyną patologii, ponieważ FFA działają uszkadzająco na czynność miokardium.

U chorych na cukrzycę typu 2 w osoczu dochodzi do zwiększonego stężenia insuliny, FFA oraz glukozy.

W badaniach eksperymentalnych na modelach zwierzęcych wykazano zmniejszenie zawartości stężenia mRNA w sercu dla transportera glukozy, co w konsekwencji zmniejsza ekspresję białka i upośledza transport glukozy do kardiomiocytów. Nastęstwem tego jest nasilona glikoliza beztlenowa oraz kwasica mleczanowa. W tych warunkach zmniejsza się komórkowy oraz międzykomórkowy transport wapnia, co pogłębia dysfunkcję lewej komory, nawet przy braku niedokrwienia. W miokardium chorego na cukrzycę nie obserwuje się fizjologicznego zjawiska polegającego na zwiększeniu kurczliwości serca i wychwytu mleczanów, adekwatnego do zwiększonego obciążenia pod wpływem stymulacji adrenergicznej. W sercu chorego na cukrzycę następuje zmniejszenie tempa oksydacji glukozy i mleczanów, wtórnie do zmniejszonej zdolności utleniania pirogronianu przez mitochondria [14]. Zwiększona produkcja mleczanów oraz przeładowanie kardiomiocytów jonami wapnia przyczyniają się do apoptozy kardiomiocytów, a w konsekwencji do upośledzenia funkcji miokardium [14].

Szybkość oksydacji pirogronianu zależy m.in. od stężenia substratów i produktów reakcji w mitochondriach. Obserwowane u chorych na cukrzycę zwiększone stężenie acetylokoenzymu A oraz FFA hamuje przemianę pirogronianu poprzez hamowanie dehydrogenazy pirogronianowej, co upośledza oksydację glukozy [17]. Ponadto w miokardium chorych na cukrzycę stężenie triglicerolu jest podwyższone. Zaburzenia metabolizmu w sercu tych pacjentów upośledzają adaptację do warunków niedokrwienia lub przeciążenia miokardium. Początkowo serce adaptuje się do zmienionych warunków energetycznych poprzez zwiększoną ekspresję genów kodujących białka uczestniczące w metabolizmie FFA, co zwiększa dostępność FFA i pozwala wykorzystać ich energię. Jednak progresja

cukrzycy oraz dodatkowe czynniki uszkodzające (np. nadciśnienie tętnicze) prowadzą do załamania mechanizmów adaptacyjnych. Nadmiaru FFA nie można przetransportować do mitochondriów i nie może go wykorzystać serce; w związku z tym zwiększa się stężenie cytoplazmatycznego acetylokoenzymu A. Jego utylizacja następuje w syntezie diacyloglicerolu i ceramidów. Diacyloglicerol poprzez przewlekłą aktywację izoform β -kinazy proteinowej C powoduje zaburzenia przepuszczalności błony komórkowej kardiomiocytów. Wpływa to na rozwój insulinooporności oraz występowanie zaburzeń kurczliwości. Ekspresja kinazy proteinowej C- β 2 w miokardium jest przyczyną rozwoju kardiomiopatii [5].

Zarówno FFA, jak i przewlekła hiperglikemia zwiększają produkcję wolnych rodników tlenowych, których obecność wpływa destrukcyjnie na przemiany komórkowe. Uszkadzają one funkcję białek kurczliwych, enzymatycznych oraz regulatorów śródłonkowych. Dochodzi do zaburzenia funkcji kanałów jonowych, homeostazy wapnia, aktywności czynników transkrypcyjnych wiążących się z DNA, a także do inicjacji apoptozy [18]. Ponadto FFA w wysokim stężeniu powodują wzrost aktywności współczulnej.

Beta-oksydację FFA może hamować glukoza, dlatego w warunkach hiperglikemii oraz dużego stężenia FFA następuje wzmożone odkładanie się lipidów w kardiomiocytach, co powoduje upośledzenie funkcji serca. W kardiomiocytach u chorych na cukrzycę stwierdzono akumulację pośrednich produktów przemiany glukozy, co jest spowodowane zmniejszoną dostępnością glukokinazy oraz hamowaniem aktywności fosfofruktokinazy i dehydrogenazy pirogronianowej, w związku z podwyższonym stężeniem FFA i przeładowaniem śródkomórkowym lipidami.

Glikacja białek uczestniczących w transdukcji sygnału insuliny w warunkach wysokiego stężenia glukozy wywołuje insulinooporność [11]. Nagromadzenie tzw. zaawansowanych końcowych produktów glikacji zaburza równowagę utleniania i redukcji w komórkach śródłonka, prowadząc do stresu oksydacyjnego [14].

Toksyczne produkty przemiany FFA powodują obniżenie aktywności sarkoplazmatycznej pompy wapniowej, blokowanie ATP-zależnego kanału potasowego i upośledzenie aktywności ATP-azy sodowo-potasowej. Dochodzi do upośledzenia wypływu jonów wapnia z kardiomiocytów w czasie rozkurczu. Obserwuje się zmniejszony napływ magnezu oraz utratę jonów potasowych [5]. Niedobór insuliny upośledza produkcję tlenu azotu, a insulinooporność hamuje reakcję naczyniorozkurczową na tlenek azotu [5].

Upośledzenie metabolizmu oraz insulinooporność występujące u chorych na cukrzycę stanowią zarówno przyczynę, jak i następstwo kardiomiopatii cukrzycowej. Zaobserwowano, że niewydolność serca może być przyczyną insulinooporności upośledzającej funkcję miokardium [15].

Insulinooporność w pierwotnej niewydolności serca rozwija się wskutek dysfunkcji śródłonka oraz zmniejszenia przepływu krwi w mięśniach szkieletowych.

Niewydolność serca jest stanem określanym jako „burza” markerów stanu zapalnego. Krążące we krwi chorych cytokiny, takie jak czynnik martwicy nowotworów α , przyczyniają się do insulinooporności oraz do rozwoju cukrzycy typu 2 [19].

Upośledzenie funkcji śródłonka naczyniowego u chorych z opornością na insulinę lub z cukrzycą przyczynia się do nawracającego niedokrwienia oraz pogorszenia czynności miokardium. Proces ten prowadzi do zwiększenia przepuszczalności naczyń, a w efekcie do śródmiąższowego obrzęku, włóknienia i dysfunkcji mięśnia sercowego.

U chorych na cukrzycę zaobserwowano zmniejszoną angiogenezę, która także może powodować uszkodzenie miokardium [11, 20].

W kolagenie śródmiąższowym pod wpływem glikacji pojawiają się zmiany destrukcyjne [7]. Wzmoczona aktywność współczulna, zmniejszona masa mięśni szkieletowych, osłabienie i mniejsza aktywność fizyczna pogłębiają zmiany metaboliczne typowe dla cukrzycy, przyczyniając się do powstania „błędnego koła” i progresji niewydolności serca oraz insulinooporności [11, 21].

Aktywacja układu neurohormonalnego

Rozciąganie komór serca oraz wzrost napięcia ściany lewej komory powodują aktywację układu sympatycznego, układu renina-angiotensyna-aldosteron. Podobnie na układ neurohormonalny wpływa hiperglikemia. Początkowo ten stan jest adaptacją do zmienionych warunków, aby nie doszło do hipoperfuzji tkankowej.

W następstwie przerostu i przebudowy miokardium zmieniają się wielkość i kształt komór serca. Następuje przyspieszona apoptoza kardiomiocytów. Upośledzenie funkcji serca pogłębia się, powodując zwiększoną aktywację neurohormonalną [11]. Po pewnym czasie następuje załamanie mechanizmów kompensacyjnych i rozwija się objawowa niewydolność serca [19].

Dochodzi do indukcji płodowego programu genów oraz do zaburzonego przekazywania sygnału w receptorach β -adrenergicznych, co aktywuje

palmitoilotransferazę karnitynową I oraz zwiększa wykorzystanie FFA w miokardium.

Nadmierne zużycie FFA powoduje zahamowanie błonowej ATP-azy, co zwiększa zapotrzebowanie na tlen, prowadząc do niewydolności, upośledzenia czynności mięśnia sercowego oraz występowania zaburzeń rytmu serca. Działanie kardioprotekcyjne leków β -adrenolitycznych prawdopodobnie polega m.in. na hamowaniu aktywności palmitoilotransferazy karnitynowej I [11].

Zmiana ekspresji genów

Serce chorych na cukrzycę wykazuje kilka podobieństw do serca z okresu płodowego, co jest spowodowane procesami adaptacyjnymi do istniejącej hiperglikemii oraz wynika z obecności produktów przemiany FFA. W miokardium chorych na cukrzycę następuje reekspresja genów, czyli wzrost aktywności genów charakterystycznych dla okresu życia płodowego, co początkowo ma znaczenie w procesie utrzymania funkcji skurczowej. Akumulacja produktów pośrednich metabolizmu glukozy, będąca skutkiem rozprężenia między glikolizą a utlenianiem pirogronianu, w warunkach hiperglikemii powoduje aktywację czynników transkrypcyjnych zależnych od glukozy. Zaburzenie przekazywania sygnałów w receptorach β -adrenergicznych również prowadzi do zmiany ekspresji genów.

Dochodzi do indukcji genów α -aktyny, która jest charakterystyczna dla mięśni szkieletowych i nie występuje po urodzeniu w prawidłowym mięśniu sercowym. W miokardium chorych na cukrzycę zmienia się ekspresja poszczególnych łańcuchów miozyny. Dochodzi do obniżenia stężenia szybkiej izoforny ciężkich łańcuchów α i wzrostu ilości płodowej wolnej izoforny β . Prawdopodobnie na regulację powyższych procesów wpływa stężenie glukozy [22, 23].

Aktywność ATP-azy Ca^{2+} siateczki sarkoplazmatycznej (sarkoplazmatycznej pompy wapniowej, białka działającego inotropowo) jest obniżona. Efektem wspomnianych zmian początkowo jest obniżona zdolność relaksacji, a ostatecznie upośledzona funkcja skurczowa oraz rozkurczowa [24].

Rokowanie

Hiperglikemia oraz cukrzyca znacznie pogarszają rokowanie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. W badaniu *Rotterdam* wykazano, że cukrzyca wpływa na śmiertelność ogólną, podobnie jak dysfunkcja lewej komory [25]. Chorych na cukrzycę współistniejącą z niewydolnością serca

wtórnią do choroby wieńcowej cechuje znacznie wyższa śmiertelność ogólna [26].

W badaniach *Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)* oraz *Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD)* zaobserwowano, że cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu u osób z obniżoną frakcją wyrzutową oraz u pacjentów z niewydolnością serca [27, 28]. Z kolei u chorych na cukrzycę powikłania sercowo-naczyniowe, w tym niewydolność serca, stanowią główną przyczynę śmiertelności, zwłaszcza wśród kobiet oraz w populacji osób w podeszłym wieku [14].

Diagnostyka i leczenie

Wykrycie objawowej niewydolności serca u chorych na cukrzycę nie jest zbyt trudne. Istotne jest dokładne zebranie wywiadu lekarskiego oraz badanie przedmiotowe, analiza wyników EKG, RTG oraz echokardiogramu przezklatkowego. Natomiast prawdziwym wyzwaniem jest zdiagnozowanie bezobjawowej dysfunkcji skurczowej i/lub rozkurczowej serca. W tym przypadku użyteczne jest oznaczenie peptydu N-końcowego fragmentu mózgowego peptydu natriuretycznego lub mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP, *brain natriuretic peptide*) we krwi chorego oraz dokładne badanie echokardiograficzne. Epshteyn i wsp. [29] wykazali, że u chorych na cukrzycę przesiewowe oznaczenie stężenia BNP może wiarygodnie potwierdzić lub wykluczyć dysfunkcję lewej komory. Stężenie BNP, w przeciwieństwie do stężenia ANP, nie zmienia się w zależności od stężenia glukozy [11].

W leczeniu chorych na cukrzycę ze współwystępującą niewydolnością serca istotna jest właściwa kontrola glikemii oraz stosowanie leków nieopóźniających upośledzenia metabolizmu glukozy.

Wykazano, że lepsza kontrola metaboliczna u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną przyczynia się do poprawy czynności rozkurczowej lewej komory oraz rezerwy perfuzji mikronaczyń [30]. Dlatego zaleca się stosowanie diuretyków pętlowych, gdyż tiazydy wpływają niekorzystnie na przemianę glukozy.

Znamienną redukcję ryzyka zgonu obserwuje się po włączeniu do terapii inhibitorów konwertazy angiotensyny. Leków z tej grupy mogą obniżać insulinooporność, a w następstwie powodować hipoglikemię [31, 32].

W badaniach eksperymentalnych zastosowanie etomoksiru, który jest inhibitorem β -oksydacji FFA, spowodowało po 3 miesiącach istotny wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory oraz maksymalnej

objętości wyrzutowej serca w czasie wysiłku [33]. Działanie tego leku tłumaczy się wzrostem oksydacji glukozy oraz spadkiem ekspresji SERCA2a (*sarcoplasmatic reticulum calcium ATP-ase 2a*) w odpowiedzi na cukrzycę i przeciążenie objętościowe [33].

Trimetazydyna zwiększa wykorzystanie glukozy w sercu, hamując kluczowy enzym regulujący pobór FFA do mitochondriów, czyli palmitoilotransferazę karnitynową I. W badaniu TRIMPOL 1 wykazano znaczną poprawę wydolności wysiłkowej [34].

Leki β -adrenolityczne zapobiegają kardiotosycznej aktywacji współczulnej. U chorych na cukrzycę przewlekłą aktywacja współczulna występująca w niewydolności serca jest dodatkowo wzmocniona w wyniku insulinoporności i hiperinsulinemii. Prowadzi do reekspresji genów płodowych oraz przebudowy mięśnia sercowego. Leki β -adrenolityczne odwracają remodeling serca i polepszają czynność skurczową lewej komory. Ponadto korzystnie wpływają na metabolizm energetyczny miokardium, obniżają zużycie FFA ze wzrostem oksydacji glukozy i istotnie redukują ryzyko zgonu. Wyniki badań nad karwedilolem oraz metoprololem wskazują na stosowanie leków z tej grupy u wszystkich pacjentów ze stabilną niewydolnością serca, jeżeli nie ma bezwzględnych przeciwwskazań, zwłaszcza u chorych na cukrzycę [7, 11, 35–37]. Jednak podawanie leków β -adrenolitycznych może utrudniać rozpoznanie hipoglikemii. Problem ten raczej nie dotyczy preparatów III generacji. Karwedilol nie wpływa na insulinowrażliwość i dostępność glukozy. Powoduje on rozszerzenie naczyń obwodowych, podwyższa frakcję cholesterolu HDL, a obniża stężenie triglicerydów [38, 39].

Kardiomiopatia cukrzycowa a pierwotna

Ważnym czynnikiem etiologicznym pierwotnej kardiomiopatii prawdopodobnie jest choroba małych naczyń. Uważa się, że większość kardiomiopatii o niejasnej etiologii jest skutkiem dziedzicznej martwicy błony środkowej małych tętnic wieńcowych [4].

U chorych na długotrwałą cukrzycę rozwija się kardiomiopatia, która jest skutkiem swoistych, zwyrodnieniowych zmian w małych tętniczkach i włóscinkach wieńcowych, będąca następstwem neuropatii autonomicznej serca oraz uszkodzenia włókien miokardium pochodzenia metabolicznego. Obserwowane u tych pacjentów zmiany mają charakter mieszany i na ogół są następstwem zarówno makro-, jak i mikroangiopatii. Może to spowodować utrudnienie przerostu serca. W następstwie rozwija się kardiomiopatia jako tzw. zespół małego serca

o zmniejszonej podatności rozkurczowej. Drugą postacią kardiomiopatii cukrzycowej jest miogenne powiększenie serca (kardiomegalia). Opisane powyżej mechanizmy u chorych na cukrzycę wpływają na zwiększoną zapadalność na przewlekłą, zastoinową niewydolność serca, a także są przyczyną zróżnicowanego przebiegu kardiomiopatii cukrzycowej [4, 5].

Piśmiennictwo

1. Bell D.S.H. Heart failure — the frequent, forgotten and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2433.
2. Rubler S., Dlugash J., Yuceoglu Y.Z., Kumral T. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 1972; 30: 595.
3. Sieradzki J. Kardiomiopatia cukrzycowa. W: Sieradzki J. Przewlekłe powikłania cukrzycy. Fundacja Rozwoju Diagnostyki Laboratoryjnej, Kraków 1998; 187–193.
4. Tatoń J. Kardiomiopatia cukrzycowa i niektóre zaburzenia ze strony serca. W: Tatoń J., Czech A. Cukrzyca a choroby serca. Alfa-medica press, Bielsko-Biała 2000; 305–313.
5. Tatoń J. Kardiomiopatia cukrzycowa oraz zaburzenia rytmu i przewodzenia u chorych na cukrzycę. W: Tatoń J., Czech A., Bernas M. red. Kardiodiabetologia. Via Medica, Gdańsk 2002; 159–167.
6. Akella A.B., Sonnenblick E.H., Gulati J. Alterations in myocardial contractile proteins in diabetes mellitus. *Coron. Art. Dis.* 1996; 7: 124.
7. Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B. i wsp. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1295–1302.
8. Chae C.U., Glynn R.J., Manson J.E., Guralnik M.J., Taylor J.O. Diabetes predicts congestive heart failure risk in the elderly. *Circulation* 1998; 98 (supl. I): 721.
9. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035–2038.
10. Aronow W.S., Ahn C. Incidence of heart failure in 2,737 older persons with and without diabetes mellitus. *Chest* 1999; 115: 867–868.
11. Czarnecka D., Zabojszcz M. Niewydolność serca a cukrzyca. W: Tendera M., Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D. red. Cukrzyca i serce. Via Medica, Gdańsk 2004; 63–86.
12. Dubrey S.W., Reaveley D.R., Seed M., Lane D.A., Ireland H., O'Donnell M. Risk factors for cardiovascular disease in IDDM. A study of identical twins. *Diabetes* 1994; 43: 831–835.

13. Yu C.M., Lin H., Yang H., King L., Zhang Q., Lee S.W. Progression of systolic abnormalities in patients with 'isolated' diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 1195–1201.
14. Ferrara R., Guardigli G., Ferrari R. Understanding patient needs. Myocardial metabolism: the diabetic heart. *Eur. Heart J.* 2003; 5 (supl. B): B15–B18.
15. Swan J.W., Ankers S.D., Walton C., Godsland I.F. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 527–532.
16. King L.M., Opie L.H. Glucose delivery is a major determinant of glucose utilisation in the ischemic myocardium with a residual coronary flow. *Cardiovasc. Res.* 1998; 39: 381–392.
17. Randle P.J., Sugden P.H., Kerbey A.L., Radcliffe P.M., Hutson N.J. Regulation of pyruvate oxidation and the conservation of glucose. *Biochem. Soc. Symp.* 1978; 43: 47–67.
18. Young M.E., McNulty P., Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: part II: potential mechanisms. *Circulation* 2002; 105: 1861–1870.
19. Nessler J., Skrzypek A. Współczesne poglądy na temat roli czynników zapalnych w niewydolności serca i możliwości ich farmakologicznej modyfikacji. *Przegl. Lek.* 2003; 60: 6.
20. Yarom R., Zirkin H., Stammler G., Rose A.G. Human coronary microvessels in diabetes and ischemia: morphometric study of autopsy material. *J. Pathol.* 1992; 166: 265–270.
21. Taegtmeyer H., McNulty P., Young M.E. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part I: general concepts. *Circulation* 2002; 105: 1727–1733.
22. Bell D.S.H. The frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2433–2441.
23. Ojamaa K., Samarel A.M., Klein I. Identification of a contractile-responsive element in the cardiac myosin heavy chain gene. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 276–281.
24. Golfman L., Dixon I.M., Takeda N., Chapman D., Dhalla N.S. Differential changes in cardiac myofibrillar and sarcoplasmic reticular gene expression in alloxan-induced diabetes. *Mol. Cell Biochem.* 1999; 200: 15–25.
25. Mosterd A., Cost B., Hoes A.W. i wsp. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1318–1327.
26. Stone P.H., Muller J.E., Hartwell T., York B.J. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989; 14: 49–57.
27. Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S. i wsp. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 303–310.
28. McKelvie R.S., Yusuf S., Pericak D. i wsp. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. *Circulation* 1999; 100: 1056–1064.
29. Epshteyn V. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2081.
30. Von Bibra H., Hansen A., Dounis V., Bystedt T., Malmberg K., Ryden L. Diastolic myocardial function and myocardial microvessels. *Diabetologia* 2001; 44: 68.
31. Morris A.D., Boyle D.I., McMahon A.D. i wsp. ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycemia in patients with diabetes. DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside, Scotland. Medicines Monitoring Unit. Diabetes Care* 1997; 20: 1363–1367.
32. Zuanetti G., Latini R., Maggioni A.P., Franzosi M.G., Santoro L., Tognoni G. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 Study. *Circulation* 1997; 96: 4239–4245.
33. Schmidt-Schweda S., Holubarsch C. First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure. *Clin. Sci. (Londyn)* 2000; 99: 27–35.
34. Bardi P., de Lalla A., Volpi L., Auteri A., Di Perri T. Increase of adenosine plasma levels after oral trimetazidine: a pharmacological preconditioning? *Pharmacol. Res.* 2002; 45: 69–72.
35. Lowes B.D., Gill E.A., Abraham W.T. i wsp. Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 1201–1205.
36. Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. i wsp. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *Engl. J. Med.* 2001; 344: 1651–1658.
37. Wallhaus T.R., Taylor M., DeGrado T.R. i wsp. Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103: 2441.
38. Bell D.S., Yumuk V. Frequency of severe hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus treated with sulfonylureas or insulin. *Endocr. Pract.* 1997; 3: 281–283.
39. Giudliano D., Acampora R., Marfella R. i wsp. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 955–959.