

ДИЈАБЕТИЧКА КАРДИОМИОПАТИЈА: СТАРА БОЛЕСТ ИЛИ НОВА НОМЕНКЛАТУРА?

Петар М. СЕФЕРОВИЋ¹, Небојша М. ЛАЛИЋ², Јелена П. СЕФЕРОВИЋ², Александра ЈОТИЋ²,
Катарина ЛАЛИЋ², Арсен Д. РИСТИЋ¹, Дејан СИМЕУНОВИЋ¹, Горица РАДОВАНОВИЋ¹,
Босиљка ВУЈИСИЋ-ТЕШИЋ¹, Милан ПЕТРОВИЋ¹, Миодраг Ч. ОСТОЈИЋ¹

¹Клиника за кардиологију, Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд;

²Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Кардиоваскуларне манифестације дијабетеса су клинички најзначајније у прогнози и лечењу ове болести. Препознавање раних промена кардиоваскуларног система у дијабетесу омогућава благовремену и енергичну превентиву и одлаже почетак клинички манифестног обољења. Дијабетичка кардиомиопатија је посебно обољење миокарда особа које болују од дијабетес мелитуса, које се одликује дијастолном дисфункцијом леве коморе код изостанка исхемијског обољења срца, артеријске хипертензије или другог кардиоваскуларног обољења. Дијабетичка кардиомиопатија није ретка, као што се раније мислило. Савремена ехокардиографија открива овај поремећај код 52-60% болесника са добро контролисаним дијабетесом тип 2. Патофизиолошки, дуготрајна хипергликемија изазива миокардну некрозу и фиброзу, повећава концентрацију слободних радикала и оксиданата у миокарду, смањује концентрацију азот-оксида и доводи до дисфункције ендотела. Друга важна метаболичка промена је поремећена резистенција на инсулин са хиперинсулинемијом и смањеном инсулинском сензитивношћу, које су одговорне за хипертрофију леве коморе. Болест је дуго без симптома, а прве тегобе које се јављају су диспнеја, малаксалост и брзо замарање. Лечење дијабетичке кардиомиопатије треба почети чим се утврди дијастолна дисфункција леве коморе. Најважније терапијске мере су побољшање гликорегулације хигијенско-дијететским мерама и лековима (метформин и тиазолидинедиони) и примена инхибитора конвертујућег ензима и бета-блокатора. Како је хипергликемија најважнија карика у развоју болести, добра метаболичка контрола је најважнија. Свакодневна физичка активност и лечење гојазности побољшавају резистенцију на инсулин и гликорегулацију. Метформин и тиазолидинедиони такође делују повољно на инсулинску резистенцију, али је њихов механизам деловања различит. Метформин смањује ослобађање слободних масних киселина из масног ткива и стварање гликозе у јетри, што индиректно повећава сензитивност на инсулин на периферији. Тиазолидинедиони побољшавају осетљивост на инсулин на периферији и смањују концентрацију слободних масних киселина у плазми, али и повећавају стварање адипонектина, који побољшава инсулинску сензитивност. Примена бета-блокатора и инхибитора конвертујућег ензима спречава или успорава ремоделовање леве коморе.

Кључне речи: кардиомиопатија; конгестивна инсуфицијенција срца; дијабетес мелитус; дисфункција леве коморе

УВОД

Међу хроничним незаразним болестима артеријска хипертензија, исхемијско обољење срца, инсуфицијенција срца и дијабетес заузимају водећа места. Предвиђања епидемиолога указују на то да ће до 2025. године ове болести добити епидемијске размере [1]. Повезаност дијабетеса и инсуфицијенције срца је давно уочена, а објашњава се чешћим настанком артеријске хипертензије и исхемијског обољења срца [2]. Поред инсуфицијенције срца повезане са класичним факторима ризика, код болесника са дијабетес мелитусом описана је специфична кардиомиопатија, потврђена експерименталним и клиничким студијама. Рублер (*Rubler*) и сарадници [3] су пре више од 30 година описали четири болесника са дијабетес мелитусом и конгестивном инсуфицијенцијом срца код којих се није могао утврдити други узрок попуштања рада срца. Детаљно клиничко дефинисање овог обољења су тек 2003. године дали Бел (*Bell*) и сарадници [4], који су показали да је реч о посебном обољењу мишића срца код болесника са добро регулисаним дијабетес мелитусом, за које се тада сматрало да је релативно ретко. Основна хемодинамска одлика дија-

бетичке кардиомиопатије је дијастолна дисфункција леве коморе код особа које не болују од артеријске хипертензије и коронарне болести [5].

ДЕФИНИЦИЈА И УЧЕСТАЛОСТ

Један од основних дијагностичких критеријума за дијабетичку кардиомиопатију је дијастолна дисфункција леве коморе, те инциденција овог обољења зависи од технолошких могућности ехокардиографских апарата којима се она доказује. Применом ехокардиографских апарата који немају квалитетан „доплер” не може се открити блага и рана дијастолна дисфункција, која постоји код око трећине болесника. У ранијим студијама у којима су коришћени стандардни ехокардиографски апарати код 30% болесника са добро регулисаним дијабетесом тип 2 дијагностикована је дијастолна дисфункција [6]. Знатно су поузданији ехокардиографски апарати са савременом Доплеровом методологијом, којима се могу утврдити благи и почетни облици дијастолне дисфункције. Коришћењем оваквих апарата у истраживањима Редфилд (*Redfield*) и сарадници [7] су утврдили дијастолну дис-

функцију код 52% испитаника са дијабетесом, док је испитивање Поријеа (*Porier*) и сарадника [8] показало да 60% болесника са добро контролисаним дијабетесом тип 2 болује од овог поремећаја. На основу ових резултата може се закључити да је обољење знатно чешће него што се то раније претпостављало. На основу наведених чињеница, сматра се да се дијабетичка кардиомиопатија може дефинисати као посебно обољење миокарда болесника са дијабетес мелитусом које се одликује дијастолном дисфункцијом леве коморе код изостанка исхемијског обољења срца, артеријске хипертензије или другог кардиоваскуларног догађаја [4].

МОРФОЛОШКЕ ЛЕЗИЈЕ МИШИЋА СРЦА У ДИЈАБЕТИЧКОЈ КАРДИОМИОПАТИЈИ

Микроскопске, а у каснијој фази и макроскопске, патоанатомске промене миокарда могу се утврдити код болесника са дијабетичком кардиомиопатијом. У неколико радова је доказана повезаност дијастолне дисфункције и хипертрофије леве коморе код болесника са дијабетес мелитусом [9]. Патоанатомску основу дијастолне дисфункције чине фиброза миокарда и миоцелуларна хипертрофија, које су изазване хипергликемијом. На молекуларном нивоу код ових болесника утврђени су: поремећаји мембранског преноса калцијума, стварање контрактилних протеина миокарда и поремећаји у метаболизму масних киселина [10].

Хипертрофија леве коморе код болесника са дијабетесом изазвана је резистенцијом на инсулин. Утврђено је да болесници са дијабетесом тип 2 који имају нормалан крвни притисак знатно чешће болују од хипертрофије леве коморе него испитаници контролне групе [11]. У студији *Tayside* хипертрофија леве коморе је забележена код 32% болесника са дијабетесом тип 2 и нормалним крвним притиском који нису примали инхибиторе конвертујућег ензима и нису имали коронарну болест [12].

ПАТОГЕНЕТСКИ МЕХАНИЗАМ ДИЈАБЕТИЧКЕ КАРДИОМИОПАТИЈЕ

Хипергликемија

Дијабетичка кардиомиопатија почиње поремећајем метаболизма гликозе и хипергликемијом, која на неколико начина делује метаболички негативно на миокард. Дуготрајна хипергликемија доводи до активације протеин-киназе C, која изазива некрозу и фиброзу миокарда [13]. Патогенетски механизам обољења је веома сложен и обухвата активацију неколико штетних хуморалних система. Хипергликемија такође доводи до повећања концентрације миокардних слободних радикала и оксиданата, који погоршавају

функцију ендотела смањујући концентрацију азотоксида и изазивају запаљенску реакцију у миокарду стимулацијом поли (АДП-рибоза) полимеразе 1 [14]. Сматра се да је хипергликемија један од најважнијих узрока у настајању фиброзе миокарда.

Резистенција на инсулин

Други важан метаболички поремећај код ових болесника је резистенција на инсулин са хиперинсулинемијом и смањеном осетљивошћу на инсулин [15], која је главни етиолошки фактор у настанку хипертрофије леве коморе. Анализа Фрамингамске (*Framingham*) студије [13, 17] је показала да жене са дијабетесом имају 10% већу масу леве коморе у поређењу са женским особама које не болују од дијабетеса. Хипертрофија леве коморе се јавља у другој и трећој (подмаклој) фази развоја дијабетичке кардиомиопатије и добро корелише са степеном поремећаја резистенције на инсулин. Оба поремећаја (хипергликемија и резистенција на инсулин) доводе до повећања концентрације слободних масних киселина и производа њихове оксидације, који делују депресивно на миокард и доводе до развоја његове дисфункције [16].

Остали патофизиолошки механизми

Сматра се да недостатак карнитина помаже развој обољења, о чему постоје експериментални, али не и клинички докази [18]. Значај болести малих крвних судова и дисфункције ендотела је, у етиолошком смислу, велики, јер убрзавају клинички напредак болести [19]. Активација и повећање концентрације ангиотензина II, *IGF-1* (*insulin-like growth factor 1*) и инфламаторних цитокина такође имају значаја у изазивању фиброзе миокарда [20, 24]. Знатан број аутора сматра да је удео миокардне аутономне неуропатије с аутономном денервацијом и променама нивоа катехоламина у миокарду од великог значаја у развоју болести [20, 21]. За дијагнозу овог поремећаја данас постоје поуздани радиоизотопски методи [22]. Уколико су промене у миокарду дифузне, аутономна неуропатија се лакше дијагностикује и удаљена прогноза је лошија. Мада у раним фазама дијабетеса овај поремећај слабо реагује на оптималну контролу гликемије, напредовање миокардне симпатичке денервације током болести показује веома добру корелацију са контролом гликемије. Уколико је гликорегулација лошија, степен симпатичке денервације миокарда је већи [23]. Лечење овог поремећаја обухвата примену антиоксидантних средстава, инхибитора конвертујућег ензима и инхибитора алдоза-редуктазе са скромним клиничким успехом.

Сви наведени етиолошки фактори доводе до дефинитивне морфолошке лезије, фиброзе миокарда, која представља основу развоја дијастолне дисфункције.

УДРУЖЕНОСТ ДИЈАБЕТИЧКЕ КАРДИОМИОПАТИЈЕ СА ДРУГИМ ПОКАЗАТЕЉИМА ТЕЖИНЕ И НАПРЕДОВАЊА ДИЈАБЕТЕСА

Дијастолна дисфункција леве коморе, главни дијагностички критеријум за дијабетичку кардиомиопатију, има неколико клиничких корелата. У студији *Strong Heart* [25] утврђено је да су настанак и учесталост дијастолне дисфункције били директно пропорционални нивоу гликозилираног хемоглобина. Овај налаз се може објаснити накупљањем крајњих производа гликозилације у миокарду. Унутарћелијска гликозилација миокарда ремети хомеостазу калцијума, што доводи до дијастолне дисфункције мишића срца. Ово је у сагласности са подацима који говоре да примена аминокванидина, који смањује гликозилацију, побољшава дијастолну дисфункцију.

У поменутој студији утврђена је и друга важна клиничка корелација која се односи на микроалбуминурију, чији степен добро корелише са степеном дијастолне дисфункције леве коморе, прилагођеној за старост, пол и индекс телесне масе болесника, крвни притисак, трајање дијабетеса, запремину леве коморе и постојање коронарне болести. У студији *HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)* [26] микроалбуминурија је код испитаника са дијабетесом била удружена са значајним ризиком за развој инсуфицијенције срца. Како се микроалбуминурија може сматрати показатељем дисфункције ендотела у гломерулу бубрега, јер се на њега може гледати као на мрежу артериола, могло би се закључити да код ових болесника постоји и дисфункција ендотела у артериолама миокарда, која може да изазове или потпомогне фиброзу мишића срца.

СПЕЦИФИЧНОСТИ КЛИНИЧКЕ СЛИКЕ ДИЈАБЕТИЧКЕ КАРДИОМИОПАТИЈЕ

Клиничка слика дијабетичке кардиомиопатије може бити различита. Код болесника дуго нема симптома обољења или су они неупадљиви, што је разлог да се дијагноза обично поставља у узнатпредовалим стадијумима [27]. Најранији и најчешћи симптом је мање или више изражена диспнеја, док се малаксалост и брзо замарање јављају касније. Лупање срца је најчешће последица синусне тахикардије, која се јавља у стању мировања или се лако развија при мањим напорима. Осећај прескакања срца, које се јавља код око 30% болесника, указује на суправентрикуларне или ређе, вентрикуларне поремећаје ритма рада срца. Несвестица и вртоглавица су ретке, а могу бити последица поремећаја спровођења. Претибијални едеми се јављају у каснијим фазама болести, као и бол испод десног ребарног лука, као последица попуштања десног срца. Мали број болесника се жали на болове у грудима који немају особине ангине.

НАПРЕДОВАЊЕ ДИЈАБЕТИЧКЕ КАРДИОМИОПАТИЈЕ

Болест се развија кроз три фазе (Табела 1). У почетној фази долази до физиолошке адаптације на метаболичке промене, као што су хипергликемија, резистенција на инсулин, смањена концентрација *GLUT-4 (glucose transporter 4)*, као и до повећања концентрације слободних масних киселина и недостатка карнитина. У овој фази се такође могу уочити промене у хомеостазу калцијума и дисфункција ендотела, а на миокарду постоје минималне морфолошке промене као и једва видљиве подструктурне промене на миоцитима [28]. Дисфункцију леве коморе је могуће утврдити само најосетљивијим ехокардиографским методима ткивног доплера (*Doppler*).

У другој фази долази до развоја апоптозе и некрозе миоцита, повећане концентрације ангиотензина II, смањења *IGF-1*, повећања концентрације *TGF-1* и развоја почетне аутономне неуропатије на срцу. Долази до оштећења и некрозе миоцита, те развоја миофибриларне хипертрофије и фиброзе миокарда [29]. Ехокардиографски се у овој фази може утврдити дијастолна дисфункција леве коморе уз нормално или лако смањење њене систолне функције. Маса леве коморе, дебљина њеног зида и њене димензије су благо повећане.

У трећој фази развоја болести метаболичке промене су веома изражене, фиброза миокарда је у узнатпредовалој фази, а могу се уочити и јасне микроваскуларне промене у миокарду, често удружене са васкуларним спазмом. Постоји веома изражена миокардна аутономна неуропатија [30]. Ехокардиографски се може утврдити значајно увећање масе и димензија леве коморе и дебљина њених зидова. Дијастолна дисфункција леве коморе је веома изражена, а постоји и смањење ејекционе фракције као израз оштећења њене систолне функције. У овој фази дијабетичка кардиомиопатија може бити удружена с артеријском хипертензијом или исхемијским обољењем срца.

МОГУЋНОСТИ ПРЕВЕНЦИЈЕ И ЛЕЧЕЊА ДИЈАБЕТИЧКЕ КАРДИОМИОПАТИЈЕ

Лечење дијабетичке кардиомиопатије треба почети тим се постави дијагноза дијастолне дисфункције леве коморе, јер то може да спречи напредовање болести до манифестне инсуфицијенције срца [31, 49, 50]. Како етиопатогенеза дијабетичке кардиомиопатије подразумева различите механизме (метаболички поремећаји, фиброза миокарда, микроваскуларне промене, миокардна аутономна неуропатија и резистенција на инсулин), примењени превентивни и терапијски приступи морају бити различити. Међу најважније терапијске мере убрајају се: побољшање гликорегулације хигијенско-дијететским мерама (одговарајућа исхрана, смањење телесне тежине, повећање физичке активности) и лековима (метформин и

ТАБЕЛА 1. Три фазе развоја дијабетичке кардиомиопатије.
TABLE 1. Three stages of diabetic cardiomyopathy.

Фазе болести Stages	Одлике Characteristics	Функционалне промене Functional features	Структурне промене Structural features	Методи дијагнозе Methods of diagnosis
Прва фаза Early stage	Смањена концентрација <i>GLUT-4</i> Depletion of GLUT 4	Нема дијастолне дисфункције No diastolic dysfunction	Једва видљиве подструктурне промене на миоцитима Insignificant substructural changes in myocytes	Најосетљивији ехокардиографски методи ткивног доплера Sensitive methods such as myocardial tissue velocity
	Повећање концентрације слободних масних киселина Increased free fatty acids			
	Недостатак карнитина Carnitine deficiency			
	Промене у хомеостази калцијума Ca^{2+} homeostasis changes			
	Резистенција на инсулин Insulin resistance			
Друга фаза Advanced stage	Апоптоза и некроза миоцита Apoptosis and necrosis of myocytes	Дијастолна дисфункција леве коморе Diastolic dysfunction	Благо повећана маса леве коморе, дебљина зида и њене димензије Slightly increased left ventricular mass, wall thickness, or size	Стандардна и савремена доплер ехокардиографија Conventional echocardiography or sensitive methods such as myocardial tissue velocity
	Повећање концентрације ангиотензина II Increased angiotensin II	Минимално смањење систолне функције Slightly decreased ejection fraction		
	Смањење <i>IGF-1</i> Reduced IGF-1			
	Повећање концентрације <i>TGF-β1</i> Increased TGF-β1			
	Почетна аутономна неуропатија миокарда Mild cardiac autonomic neuropathy			
Трећа фаза Late stage	Екстензивна фиброза миокарда Extensive myocardial fibrosis	Тешка дијастолна дисфункција леве коморе Severe diastolic dysfunction	Значајно увећање масе и димензија леве коморе и дебљине њених зидова Significantly increased left ventricular mass, wall thickness, or size	Стандардна и савремена доплер ехокардиографија Conventional echocardiography or sensitive methods such as myocardial tissue velocity
	Микроваскуларне промене и спазам Microvascular changes and spasm	Смањење систолне функције Decreased ejection fraction		
	Изражена аутономна неуропатија миокарда Severe cardiac autonomic neuropathy			

GLUT-4 – транспортер гликозе 4; *IGF-1* – фактор раста 1 сличан инсулину; *TGF-β1* – фактор трансформације бета 1
GLUT-4 – glucose transporter 4; IGF-1 – insulin-like growth factor I; TGF-β1 – transforming growth factor β1

тиазолидинедиони), примена инхибитора конвертујућег ензима, блокатора бета-рецептора и антагониста калцијумових канала.

Побољшање гликорегулације

Како је хипергликемија почетна и најважнија карика у развоју дијабетичке кардиомиопатије, добра метаболичка контрола треба да буде основна и најуспешнија стратегија у спречавању развоја обољења. Овакву претпоставку подржавају неке студије, док резултати других не говоре у прилог овој теорији [32]. Један од проблема је недостатак довољно осетљивих техника за процену перфузије миокарда и дијастолне функције [33]. Такође, различити патофизиолошки механизми развоја дијабетеса тип 1 и тип 2 указују на то да дијабетичка кардиомиопатија мора имати заједничке механизме настанка јер се јавља у оба типа обољења. Поремећена контрактилност и перфузија миокарда утврђена код болесника са дијабетесом тип 1 може бити побољшана применом С-пептида [34]. Значај стриктне контроле гликемије потврђују и експерименталне студије у којима је примена егзогеног *IGF-1*, чије су вредности веома мале у лоше контро-

лисано дијабетесу, побољшала функцију леве коморе животиња које болују од дијабетеса [35].

Побољшање резистенције на инсулин

Резистенција на инсулин је једна од основних карика поремећаја у дијабетесу тип 2, која често има генетску основу погоршану хипералиментацијом и гојазношћу. Лечење гојазности редукционом дијетом или лековима побољшава резистенцију на инсулин и гликорегулацију. Метформин и тиазолидинедиони такође делују повољно на ову резистенцију, али је механизам њиховог деловања различит. Метформин смањује ослобађање слободних масних киселина из масног ткива, смањујући стварање гликозе у јетри, што индиректно повећава осетљивост на инсулин на периферији [36]. Тиазолидинедиони побољшавају сензитивност на инсулин на периферији и смањују концентрацију слободних масних киселина у плазми, али и повећавају стварање адипонектина који побољшава ову осетљивост [37]. Често је примена комбинације оба лека неопходна како би се постигла адекватна гликорегулација и побољшала резистенција на инсулин.

Превенција и лечење атерогенезе

Уобичајена превенција и лечење атерогенезе у дијабетесу може да буде први корак у лечењу дијабетичке кардиомиопатије, будући да, када се обољење јави, поремећај липида већ постоји. Свакодневна физичка активност је веома важна јер побољшава метаболизам гликозе и повећава осетљивост на инсулин. Физичко оптерећење побољшава осетљивост на инсулин у ткивима и искоришћавање гликозе у скелетним мишићима и миокарду. Тада долази до смањења миокардних транспотера *GLUT-4* и повећања миокардног сарколемалног протеина *GLUT-4* [38, 39]. У дијабетичкој кардиомиопатији метаболизам миокарда углавном користи слободне масне киселине, а не гликозу, што доводи до повећања нивоа холестерола и триглицерида у плазми. Физичка активност мења овај поремећај, па се као енергетски супстрат користи гликоза, што доводи до побољшања функције саркоплазматичног ретикулума и побољшања дисфункције ендотела [40]. Повећана активност мишића доводи до повећања минутног волумена срца и побољшања инотропне резерве миокарда.

Блокатори бета-рецептора, инхибитори конвертујућег ензима и антагонисти калцијумових канала

Примена блокатора бета-рецептора спречава или успорава ремоделовање леве коморе, одлажући на тај начин испољавање манифестне инсуфицијенције срца [41]. Они такође могу да промене искоришћавање метаболичког супстрата у миокарду, тако да се уместо слободних масних киселина користи гликоза. Ово посебно важи за карведилол, који има способност блокаде бета-1 рецептора, па делује вазодилаторно и не погоршава или чак побољшава резистенцију на инсулин [42]. Добра терапијска могућност је и примена небиволола, новог вазодилаторног блокатора бета-рецептора, који блокирањем инхибитора синтетазе азот-оксида повећава његову концентрацију у ендотелу и делује вазодилаторно, а има и минималан негативан хронотропни ефекат.

Инхибитори конвертујућег ензима смањују вискозност крви, чиме побољшавају проток кроз микроциркулацију мишића и масног ткива, што побољшава допремање и искоришћавање гликозе у овим ткивима [43, 48]. Побољшање протока се односи и на коронарне артерије, што директно повољно утиче на микроваскуларне и спазматске промене у дијабетичкој кардиомиопатији. Примена инхибитора конвертујућег ензима у експерименталним условима је повећала број перфундованих капилара и степен епикардне перфузије. Сматра се да ови лекови имају и значајну метаболичку активност и да побољшавају ефикасност инсулина на нивоу ћелије [44, 49, 50]. Експериментално је такође доказано да молекуларним механизми-

ма побољшавају базално и инсулин-зависно преузимање гликозе у мишићном и масном ткиву [45]. Блокадом ангиотензина II ови лекови смањују фиброзу миокарда и функционалне и структурне промене малих крвних судова у дијабетесу.

Поремећај унутарћелијског метаболизма и накупљање калцијума у дијабетесу изазива смањење депозита миокардних високоенергетских фосфата, које у даљем току доводе до промена и губитка ултраструктуре миокарда и дијастолне дисфункције. Блокатори калцијумових канала могу да побољшају овај metaboлички поремећај, тако да верапамил у експерименталним условима показује позитиван ефекат на молекуларне и клиничке промене у дијабетичкој кардиомиопатији [46]. Такође, у експерименталним условима доказано је да дилтиазем смањује интерстицијалну фиброзу код мишева оболелих од дијабетеса тип 2, док нифедипин повећава осетљивост на инсулин и смањује повећање холестерола и триглицерида код пацова с поменути обољењем [47].

НАПОМЕНА

Рад је део пројекта бр. 145063 Министарства науке и заштите животне средине Републике Србије под називом „Испитивање етиопатогенезе болести срчаног мишића, перикарда и срчане инсуфицијенције као основе дијагностике и лечења: примена неуронских мрежа и вештачке интелигенције” и *Tempus* пројекта JEP 19046-2004 „Реструктурирање постдипломске наставе у Србији” (*Restructuring of Postgraduate Studies and Training in Medicine in Serbia*).

ЛИТЕРАТУРА

1. Consentino F, Ryden L, Francia P. Diabetes mellitus and metabolic syndrome. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, editors. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. London: Blackwell Publishing; 2006. p.301-31.
2. Bertoni AG, Goff DC Jr, D'Agostino RB Jr, et al. Diabetic cardiomyopathy and subclinical cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2006; 29(3):588-94.
3. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30:595-602.
4. Bell DSH. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2003; 26:2949-51.
5. Fang ZY, Yuda S, Anderson V, Short L, Case C, Marwick TH. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:611-7.
6. Di Bonito P, Cuomo S, Moio N, et al. Diastolic dysfunction in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration. *Diabet Med* 1996; 13:321-4.
7. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community. *JAMA* 2003; 289:194-202.
8. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001; 24:5-10.
9. Struthers AD, Morris AD. Screening for and treating left-ventricular abnormalities in diabetes mellitus: a new way of reducing cardiac

- deaths. *Lancet* 2002; 359:1430-2.
10. Dhalla NS, Liu X, Panagia V, Takeda N. Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes. *Cardiovasc Res* 1998; 40:239-47.
 11. Kawaguchi M, Techigawara M, Ishihata T, et al. A comparison of ultrastructural changes on endomyocardial biopsy specimens obtained from patients with diabetes mellitus with and without hypertension. *Heart Vessels* 1997; 12:267-74.
 12. Phillips RA, Krakoff LR, Dunaif A, Finegood DT, Gorlin R, Shimabukuro S. Relation among left ventricular mass, insulin resistance and blood pressure in nonobese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4284-8.
 13. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107:448-54.
 14. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998; 47:859-66.
 15. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, et al. Hyperglycemia rather than insulin resistance is related to reduced coronary flow reserve in NIDDM. *Diabetes* 1998; 47:119-24.
 16. Paternostro G, Pagano D, Gneccchi-Ruscione T, Bonser RS, Camici PG. Insulin resistance in patients with cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1999; 42:246-53.
 17. Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998; 180:53-7.
 18. Malone JJ, Schocken DD, Morrison AD, Gilbert-Barness E. Diabetic cardiomyopathy and carnitine deficiency. *J Diabetes Complications* 1999; 13:86-90.
 19. Sunni S, Bishop SP, Kent SP, Geer JC. Diabetic cardiomyopathy. A morphological study of intramyocardial arteries. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110:375-81.
 20. Manzella D, Barbieri M, Rizzo MR, et al. Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in noninsulin-dependent diabetic patients: effects of metabolic control. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2769-74.
 21. Seferovic PM, Ristic A, Maksimovic R. Progression of myocarditis to dilated cardiomyopathy: Role of the adrenergic system and myocardial catecholamines. In: Cooper L, editor. *Myocarditis: From Bench to Bedside*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2002. p.215-30.
 22. Kurata C, Okayama K, Wakabayashi Y, et al. Cardiac sympathetic neuropathy and effects of aldose reductase inhibitor in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nucl Med* 1997; 38:1677-80.
 23. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998; 98:961-8.
 24. Garay-Sevilla ME, Nava LE, Malacara JM, Wrobel K, Wrobel K, Perez U. Advanced glycosylation end products (AGEs), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16:106-13.
 25. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. *Circulation* 2000; 101:2271-6.
 26. Arnold JM, Yusuf S, Young J, et al. Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) study. *Circulation* 2003; 107:1284-90.
 27. Seferovic PM, Ristic A, Maksimovic R, et al. The natural history of viral myocarditis: Pathogenetic role of adrenergic system dysfunction in the development of idiopathic dilated cardiomyopathy. In: Akira Matsumori, editor. *Cardiomyopathies and Heart failure: Biomolecular, Infectious and Immune Mechanisms*. Dordrecht-Boston-London: Kluwer Academic Publishers; 2003. p.358-72.
 28. Russell RR, Yin R, Caplan MJ, et al. Additive effects of hyperinsulinemia and ischemia on myocardial GLUT1 and GLUT4 translocation in vivo. *Circulation* 1998; 98:2180-6.
 29. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998; 98:961-8.
 30. Nakano S, Kitazawa M, Ito T, Hatakeyama H, et al. Insulin resistant state in type 2 diabetes is related to advanced autonomic neuropathy. *Clin Exp Hypertens* 2003; 25:155-67.
 31. Schannewell CM, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology* 2002; 98:33-9.
 32. Ziegler D, Weise F, Langen KJ, et al. Effect of glycaemic control on myocardial sympathetic innervation assessed by (123I) metaiodobenzylguanidine scintigraphy: a 4-year prospective study in IDDM patients. *Diabetologia* 1998; 41:443-51.
 33. Schnell O, Muhr D, Dresel S, Weiss M, Haslbeck M, Standl E. Partial restoration of scintigraphically assessed cardiac sympathetic denervation in newly diagnosed patients with insulin dependent (type 1) diabetes mellitus at one-year follow-up. *Diabet Med* 1997; 14:57-62.
 34. Hansen A, Johansson BL, Wahren J, von Bibra H. C-peptide exerts beneficial effects on myocardial blood flow and function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:3077-82.
 35. Norby FL, Wold LE, Duan J, Hintz KK, Ren J. IGF-1 attenuates diabetes-induced cardiac contractile dysfunction in ventricular myocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283:E658-66.
 36. Stolar MW. Insulin resistance, diabetes, and the adipocyte. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59(Suppl 9):S3-S8.
 37. Pavo I, Jeremdy G, Varkonyi TT, et al. Effect of pioglitazone compared with metformin on glycemic control and indicators of insulin sensitivity in recently diagnosed patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1637-45.
 38. Hall JL, Sexton WL, Stanley WC. Exercise training attenuates the reduction of myocardial GLUT-4 in diabetic rats. *J Appl Physiol* 1995; 78:76-81.
 39. Osborn BA, Daar JT, Laddaga RA, Romano FD, Paulson DJ. Exercise training increases sarcolemmal GLUT-4 protein and mRNA content in diabetic heart. *J Appl Physiol* 1997; 82:828-34.
 40. DeBlieux PM, Barbee RW, McDonough KH, Shepard RE. Exercise training improves cardiac performance in diabetic rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993; 203:209-13.
 41. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomised trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26:215-25.
 42. The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the Capricorn randomised study. *Lancet* 2001; 357:1385-90.
 43. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145-53.
 44. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001; 37:1053-9.
 45. Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, Youngblood EB, Schmit MB, Dietze GJ. ACE inhibition and glucose transport in insulin resistant muscle: roles of bradykinin and nitric oxide. *Am J Physiol* 1999; 277:R332-6.
 46. Afzal N, Pierce GN, Elimban V, Beamish RE, Dhalla NS. Influence of verapamil on some subcellular defects in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1989; 256:E453-8.
 47. Shah TS, Satia MC, Gandhi TP, Bangaru RU, Goyal RK. Effects of chronic nifedipine treatment on streptozotocin-induced diabetic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26:6-12.
 48. Arbustini E, Cecchi F, Seferovic PM, et al. The need for European Registries in inherited cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2002; 23(24):1972-4.
 49. Mitrovic V, Seferovic PM, Simeunovic D, et al. Haemodynamic and clinical effects of ularitide in decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27(23):2823-32.
 50. Mitrovic V, Willenbrock R, Seferovic PM, et al. Acute and 3-month treatment effects of candesartan cilexetil on hemodynamics, neurohormones, and clinical symptoms in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2003; 145(3):E14.

DIABETIC CARDIOMYOPATHY: OLD DISEASE OR NEW ENTITY?

Petar M. SEFEROVIĆ¹, Nebojša M. LALIĆ², Jelena P. SEFEROVIĆ², Aleksandra JOTIĆ²,
Katarina LALIĆ², Arsen D. RISTIĆ¹, Dejan SIMEUNOVIĆ¹, Gorica RADOVANOVIĆ¹,
Bosiljka VUJISIĆ-TEŠIĆ¹, Milan PETROVIĆ¹, Miodrag Č. OSTOJIC¹

¹Department of Cardiology, Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

²Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Cardiovascular manifestation of diabetes has remarkable therapeutic and prognostic implications. Diabetic cardiomyopathy is a distinct heart muscle disease in patients with well-controlled diabetes mellitus that cannot be ascribed to coronary artery disease, hypertension or any other known cardiac disease. It is characterized by left ventricular diastolic dysfunction that can be detected in 52-60% of well-controlled type II diabetic subjects using contemporary Doppler techniques. Pathophysiologically, hyperglycaemia causes myocardial necrosis and fibrosis, as well as the increase of myocardial free radicals and oxidants, which decrease nitric oxide levels, worsen the endothelial function and induce myocardial inflammation. Insulin resistance with hyperinsulinaemia and decreased insulin sensitivity are responsible for left ventricular hypertrophy. Clinical manifestations of diabetic cardiomyopathy are dyspnoea, arrhythmias, atypical chest pain or dizziness. The treatment of diabetic cardiomyopathy should be initiated as early as diastolic dysfunction is identified. Various therapeutic options include improving diabetic control with both diet and drugs (metformin and thiazolidinediones), use of ACE inhibitors, beta blockers and calcium channel blockers. Daily physical activity and reduction in body mass index may improve glucose homeostasis by reducing the glucose/insulin ratio, and the increase of both insulin sensitivity and glu-

cose oxidation by the skeletal and cardiac muscles. Metformin and thiazolidinediones are used to treat insulin resistance, but have different mechanisms of action. Metformin reduces free fatty amino acids efflux from fat cells, thereby suppressing hepatic glucose production and indirectly improving peripheral insulin sensitivity and the endothelial function. In contrast, thiazolidinediones improve peripheral insulin sensitivity by reducing circulating free fatty amino acids, but also increasing production of adiponectin, which improves insulin sensitivity. Beta-adrenoceptor blocking agents are effective in preventing or reversing myocardial dilatation and remodeling, while ACE inhibitors facilitate blood flow through microcirculation in coronary vascular bed, fat and skeletal muscle, as well as improve insulin action at the cellular level.

Key words: cardiomyopathy; congestive heart failure; diabetes mellitus; left ventricular dysfunction

Petar M. SEFEROVIĆ
Klinika za kardiologiju
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8, 11000 Beograd
Tel.: 011 361 4738
E-mail: seferovic@med.bg.ac.yu