

# Diabetes a srdcové zlyhávanie

Murín J

*I. interná klinika, LFUK a UN Bratislava, Slovenská republika*

---

Murín J. **Diabetes and heart failure.** Cardiology Lett. 2012;21(6):493–501

**Abstract.** Diabetes mellitus and heart failure are nowadays both diseases having epidemic characteristics. Diabetes seems to be an engine of heart failure development. More severe heart failure forms show more frequently the presence of diabetes. This is true for both systolic and diastolic heart failure types. In the pathophysiology of heart failure in diabetics there is an influence of myocardial ischaemia, of metabolic (lipidic and diabetic) serum changes and of diabetic cardiomyopathy. Also activation of the renin-angiotensin-aldosterone system is important: mainly the alternative pathway where enhanced activity of ACE-2 enzyme seems to be present.

The author presents here clinical signs of heart failure and also the management of heart failure in diabetics. He discusses the problem of strict versus normal control of serum glycaemia, and also the pharmacological treatment of diabetes, mostly from the safety point of view.

The topic is important for clinical practice and points to the management of heart failure in diabetics. Prevention is here better than treatment. Ref. 92, Online full text (Free, PDF) [www.cardiology.sk](http://www.cardiology.sk)

**Key words:** diabetes mellitus – heart failure – diabetic cardiomyopathy – antidiabetics

---

Murín J. **Diabetes a srdcové zlyhávanie.** Cardiology Lett. 2012;21(6):493–501

**Abstrakt.** Diabetes mellitus a srdcové zlyhávanie patria dnes k „epidemickým“ ochoreniam podľa výskytu. Diabetes súčasne podporuje epidémiu srdcového zlyhávania. Čím ťažšia klinická forma srdcového zlyhávania, tým vyššia aj prítomnosť diabetu. Nezávisí od toho, či ide o systolické alebo „diastolické“ srdcové zlyhávanie. V patofyziológii srdcového zlyhávania u diabetikov sa uplatňuje myokardiálna ischémia, metabolické zmeny a diabetická kardiomyopatia. Zdá sa, že i aktivácia renín-angiotenzín-aldosterónového systému je dôležitá najmä alternatívna dráha s enzýmom ACE-2.

Autor sa venuje i klinickým prejavom a manažmentu ochorenia. Všíma si úlohu „prísnej“ či voľnej kontroly sérovej glykémie a farmakologickú liečbu diabetu, aj vzhľadom na jej kardiovaskulárnu bezpečnosť.

Téma je dôležitá pre prax a nabáda, ako pristupovať k srdcovému zlyhávaniu u diabetikov. Prevencia je lepšia ako liečba. Lit. 92, Online full text (Free, PDF) [www.cardiology.sk](http://www.cardiology.sk)

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus – srdcové zlyhávanie – diabetická kardiomyopatia – antidiabetiká

Kardiovaskulárne (KV) ochorenia dominujú vo svete, v Európe i na Slovensku v morbidite i mortalite. Jedným z nich, ale súčasne i osobitným ochorením medzi nimi, je srdcové zlyhávanie (SZ), akútna alebo chronická forma, pretože jeho výskyt stúpa a dosahuje epidemický rozmer. Výskyt ostatných ochorení, naopak, klesá. Je to tak v prípade výskytu SZ najmä pre predlžovanie veku v populáciách a pre lepšiu liečbu iných KV ochorení.

Ďalším významným ochorením, a niektorí tvrdia, že je to tiež „KV ochorenie“, je diabetes mellitus (DM). Významná

je jeho KV morbidita a mortalita, je to silný rizikový faktor KV ochorení, ktorého výskyt tiež prudko stúpa, a preto je potrebné sa s ním aj v kardiológii zapodievať.

Tak som sa dostal k téme „diabetes a srdcové zlyhávanie“.

## Epidemiológia

Začiatkom 70-tych rokov bolo u nás (vtedy to bolo Československo) asi 3,5 % diabetikov a nedávno v prieskume

diabetologickej spoločnosti z roku 2006 to bolo už 7 % (1). Teda za obdobie života jednej generácie je to nárast o 100 %. Výskyt prediabetu v tomto prieskume (t. j. osoba s pozitívnym orálnym glukózovo-tolerančným testom, oGTT) bol 12,5 %, a teda spolu máme u nás takmer 20 % (pre)diabetikov. Znamená to, že každý piaty Slovák je alebo bude diabetikom. Aj diabetes má teda epidemický rozmer a významne podporuje či akceleruje ďalšiu epidémiu, a tou je chronické srdcové zlyhávanie.

Framinghamská štúdia ako prvá kvantifikovala zvýšené riziko pre vznik SZ u diabetikov. Bolo dvakrát zvýšené u mužov, ale až päťkrát vyššie u žien-diabetičiek oproti ne-diabetičkám (2). Tento vzostup rizika vzniku SZ nezávisel od súčasnej prítomnosti ischemickej choroby srdca (ICHS) a ani od hypertenzie (3 – 5) a platil pre oba typy diabetu, t. j. pre 1. aj 2. typ. V nedávnej publikácii (4) z Framinghamskej štúdie sa konštatuje, že sám diabetes je zodpovedný za 6 % prípadov SZ u mužov, ale až za 12 % prípadov SZ u žien.

V klinických štúdiách u pacientov s chronickým SZ bol vysoký výskyt diabetikov – asi 10 až 40 percent (6 – 8), a to podľa intenzity SZ (viac prípadov u pacientov s ťažšou formou SZ). Výskyt bol podľa uvedených štúdií pri systolickom aj pri diastolickom SZ podobný. V prípade klinických štúdií u pacientov s akútnym SZ bol výskyt diabetikov o málo vyšší (35 % až 45 %), ale tu išlo obvykle o ťažšie formy SZ a zvyčajne o akútne dekompenzácie chronického srdcového zlyhávania. Riziko vzniku SZ, ale i riziko hospitalizácie pre SZ pozitívne korelujú s glykovaným hemoglobínom (HbA1c) v sére (9, 10). Diabetes prispieva nezávisle k riziku vývoja SZ aj komplikovaním akútneho infarktu myokardu, práve kardiálnou dekompenzáciou, a to nezávisle od veľkosti infarktového ložiska (11, 12). Diabetes prispieva aj k progresii SZ a k mortalite rozvinutého SZ (12 – 15). Diabetičky so SZ majú horšiu prognózu ako diabetici muži (16 – 18). Rozsah vzostupu glykémie má podiel i na vzniku ďalších KV príhod u pacientov so SZ (19).

## Patofyziológia srdcového zlyhávania u diabetika

Zvýšené riziko vzniku a progresie SZ u diabetikov je multifaktoriálne. Podieľajú sa na tom ischemické zmeny v srdci (myokarde), metabolické problémy pri diabete a s tým súvisiaca myokardiálna dysfunkcia (20). A teraz k jednotlivým patologickým činiteľom.

### a) Ischemická choroba srdca (ICHS) a diabetes

Tradičné rizikové faktory pre vznik ICHS, ako je hypertenzia, dyslipidémia, obezita a podobne sa „zhromažďujú alebo kumulujú“ významne u pacientov s porušenou glukózovou toleranciou či s diabetom. Každý tento faktor ovplyvňuje alebo podporuje proces aterosklerozy, ale i samotný (pre)diabetes tu má významné pôsobenie. Deje sa tak prostredníctvom hy-

perglykémie, ktorá priamo iniciuje aterosklerózu, podporuje jej progresiu, ale i jej nestabilitu, t. j. fragilitu a nestabilitu aterosklerotických plakov. Následkom je potom vznik akútnych koronárnych a KV príhod (21).

Patofyziologickými mechanizmami vaskulárneho poškodenia pri dlhodobej hyperglykémii je endotelová dysfunkcia, vaskulárne poškodenie spôsobené tzv. AGEs (Advanced Glycation End-products), poškodenie vyvolané cirkulujúcimi voľnými masťnými kyselinami (VMK) a poškodenie spôsobené nadmernou systémovou inflamáciou. K ním treba priradiť ešte ďalšie poškodenia, a to z hypoglykémie (ktorá je častou komplikáciou sprievodnej diabetickej liečby, najmä pri podávaní inzulínu), z porušenej autonómnej nervovej dysregulácie v dôsledku diabetickej autonómnej neuropatie a napokon aj samotným pôsobením (hyper)inzulinémie. Uvedená endotelová dysfunkcia, prakticky vždy prítomná pri diabete, podporuje vznik, ale i progresiu hypertenzie a spolu s ňou (ale i s ďalšími rizikovými faktormi) podporuje aj vznik samotných KV príhod (22). Pritom mnohé patofyziologické stavy prispievajú k endotelovej dysfunkcii. Sú to abnormality produkcie/degradácie NO, zvýšená hladina endotelínu v cievnej stene a pôsobenie Ang II v súvislosti s hyperaktiváciou RAAS, a tiež znížená produkcia či aktivita prostacyklínu. Dôsledkom je vlastne „abnormálna kontrola“ vaskulárneho prietoku, a práve s tým súvisí ischemizácia myokardu (22). V prípade akútnych koronárnych syndrómov (AKS) sa u diabetikov často vyskytuje po PCI (perkutánnej koronárnej intervencii) tzv. no-reflow fenomén. Znamená to neprítomnosť, prípadne redukciu obnovy koronárneho prietoku po PCI, a je to „typický diabetickeý“ prejav akútneho zhoršenia sprievodnej chronickej endotelovej dysfunkcie. Zhoršuje sa stav pacienta s AKS zväčšením jeho infarktového ložiska, sprievodným nárastom výskytu arytmií a zhoršením (systolickej a diastolickej) funkcie ľavej komory.

### b) Metabolické zmeny pri diabete

Lipidové sérové abnormality sprevádzajú diabetes. Charakteristická je tzv. diabetickeá dyslipidémia, kde nachádzame nízku sérovú hladinu HDL cholesterolu (HDL-Ch), normálnu alebo len ľahko zvýšenú sérovú hladinu LDL cholesterolu (LDL-Ch), vysoké sérové triacylglyceroly, vysokú sérovú hladinu nízkodenzných LDL-Ch častíc, ale aj ďalšie „kvalitatívne“ zmeny sérových lipidov. Všetky uvedené zmeny významne podporujú u diabetikov aterosklerozy (23). Sem môžeme zaradiť aj zmeny hemokoagulačného stavu pri cirkulácii. U diabetikov jestvuje „pro-trombotický stav“ pri cirkulácii. Zúčastňujú sa na ňom mnohé abnormality koagulácie a fibrinolýzy. Patrí sem zvýšená sérová hladina antitrombínu III a proteínu C, ďalej sú to súčasne prítomné abnormality funkcie trombocytov, t. j. ich aktivácie, agregácie, morfológie a funkcie. Spoločne tieto zmeny podporujú jednak progresiu aterosklerozy, ale prispievajú i k vzniku KV príhod, a to podporou ďalšej

fázy „aterogenézy“, ktorou je trombogenéza (24). Diabetes charakterizuje vo vaskulárnom systéme aj zvýšená systémová zápalová aktivita. Zhoršuje aterogenézu, prispieva či priamo produkuje vznik oxidačného stresu a tiež produkciu AGEs (25). U diabetikov býva dozretý aterosklerotický plak viac naplnený lipidmi, obsahuje tiež viac zápalových buniek, má vyšší obsah tkanivového faktora a má tiež vyššiu expresiu receptorov pre AGEs (t. j. receptor pre AGE, R-AGE). Takéto plaky sú potom zraniteľnejšie, t. j. nestabilnejšie, postihujú koronárne, ale i karotické a cerebravaskulárne, či periférne vaskulárne riečiská, a ľahšie podľahnú erózii či ruptúre so vznikom akútnej (KV) príhody (26).

Tieto problémy riešia naše terajšie, možno i budúce liečebné prístupy. Sú potrebné, najmä ak budú účinné, aby ovplyvnili vysokú KV mortalitu, morbiditu i kvalitu života diabetikov. Je to veľká výzva bazálnemu, ale i následnému klinickému výskumu.

### c) Myokardiálna dysfunkcia (diabetická kardiomyopatia)

Najčastejším dôsledkom diabetu v oblasti myokardiálnej funkcie je diastolická dysfunkcia. Aj u pacientov s neischemickou dilatálnou kardiomyopatiou je vysoký výskyt prípadov DM, a teda diabetes ovplyvňuje tak systolickú, ako aj diastolickú funkciu ľavej komory, a nie je to sprostredkované len koronárnym postihnutím (27). Zvýšené riziko vzniku SZ pri diabete je epidemiologicky neodškriepiteľné, ale pretože pri SZ býva obvykle prítomná aj inzulínová rezistencia, ťažšie sa zhodnocuje „vplyv diabetu“ popri vplyve inzulínovej rezistencie na výskyt SZ (28). Diabetes prispieva nezávisle k vývoju SZ aj pri akútnom infarkte myokardu, bez zreteľa na veľkosť infarktového ložiska (11, 15). Diabetes je silnejším rizikovým faktorom pre vývoj SZ u žien a ženy so SZ a DM súčasne majú horší klinický priebeh ochorenia ako diabetici (16 – 18).

Diabetes mellitus je zložité ochorenie, ale zdá sa, že pri vzniku diabetickej kardiomyopatie majú rozhodujúcu úlohu tri činitele, a to hyperglykémia, zvýšené sérové masné kyseliny a hyperinzulinémia (29, 30). Rubler et al. (31) boli prví, čo predpokladali existenciu diabetickej kardiomyopatie (popísali štyroch pacientov s diabeticou nefropatiou a súčasne i kardiomyopatiou), pričom pri koronárnej angiografii u nich nezistili nálež typický pre koronárne ochorenie srdca. Neskôr však už bola existencia diabetickej kardiomyopatie akceptovaná (29, 30, 32). Zdá sa však, že vedie k myokardiálnej dysfunkcii a srdcovému zlyhávaniu „v spolupráci s komorbiditami“, akými sú predovšetkým ischemická choroba srdca, hypertenzia a obezita (možno aj ďalšie?). A ťažko je oddeliť jednotlivé účinky diabetickej kardiomyopatie od vplyvov uvedených komorbidít pri vzniku SZ. Aké sú však mechanizmy myokardiálneho poškodenia pri diabetickej kardiomyopatii.

1. Predovšetkým je to hyperglykémia, ktorá prispieva k nasledovným zmenám v myokarde. Ide o nadmernú tvorbu

reaktívnych kyslíkových radikálov (superoxid, peroxynitrát a iné) v dôsledku zvýšenej oxidácie glukózy v prostredí inzulínovej rezistencie (30, 33, 34). Preto zvýšená koncentrácia kyslíkových radikálov reaguje s bunkovými proteínmi a nukleovými kyselinami, a týmto reaktívne kyslíkové radikály spôsobujú poškodenie myokardu (osobitne myocytovú kontrakciu a relaxáciu), nastáva odpojenie mitochondriálnej oxidatívnej fosforylácie, čím sa naruší tvorba, ale aj akumulácia energie v myocyte, ďalej nastáva aj poškodenie kyseliny deoxyribonukleovej (genetického vybavenia bunky) v myocytoch, a preto ich bunková smrť, a to apoptotickým spôsobom (29, 30, 33, 34). Zvýšená expressia antioxidantov, ako napríklad superoxid dismutázy či iných antioxidantov v modele diabetickej kardiomyopatie u myši, bránila vývoj diabetickej kardiomyopatie. A to je vlastne ďalší doklad o úlohe kyslíkových radikálov pri vzniku diabetickej kardiomyopatie (34, 35).

Ďalej je to hyperglykémiou podporovaná glykácia proteínov a tvorba AGEs, ktoré tiež poškodzujú myokard (36, 37). Glykácia proteínov vzniká v prostredí hyperglykémie a zvýšeného oxidatívneho stresu. Tvoria sa tu dikarbonylové látky (glyoxal, metylglyoxal a iné), ktoré neenzymaticky reagujú s proteínovými aminoskupinami. Medziproduktom reakcie je tzv. Amadori produkt a z neho vzniká AGE produkt – táto reakcia sa nazýva Maillardova reakcia (38). Glykácia proteínov (obvykle ide o enzýmy) poškodí ich funkciu. Aktivácia receptora pre AGE (R-AGE) podporuje ďalšiu produkciu voľných kyslíkových radikálov (39), ďalej v interstíciu myokardu podporuje tzv. cross-links kolagénových vlákien, t. j. ich vzájomné previazanie, ktoré potom zhoršuje kontraktilnú činnosť myocytov nárastom „tuhosti kolagénu“ a vyvoláva súčasne aj jeho väčšiu rezistenciu voči matrixovým metaloproteínázam – a to tiež významne podporuje najmä diastolickú dysfunkciu (36, 40). Interakcia „AGE-RAGE“ podporuje aj vznik a rozvoj zápalu v myokarde, a tým stimuluje ďalšiu akumuláciu fibrózy v myokardiálnom interstíciu (t. j. ďalej sa podporí „tuhosť“ v myokarde a tým ďalšia progresia diastolickej dysfunkcie) (36, 37, 39). Jestvuje výskumný aj klinický záujem priaznivo ovplyvniť, t. j. znížiť produkciu AGEs, a aj takto zlepšiť funkciu diabetickeho srdca.

A tiež je to v aktivácii signalizácie proteínkinázou C. U diabetikov je vysoká aktivácia viacerých neurohormonálnych systémov, najmä však RAAS (renín-angiotenzín-aldosterónový systém) a SNS (sympatický nervový systém) (41). Táto aktivácia, pôsobiaca cez bunkové receptory, prispieva okrem iného aj k zvýšeniu intracelulárnej koncentrácie DAG (diacylglycerolu, čo je tzv. sekundárny intracelulárny messenger, posol) (42). DAG je aktivátorom viacerých izoforiem proteínkinázy C (PKC), a tieto potom nepriaznivo ovplyvňujú funkciu srdca. Jednak jej myofilamentov (fosforyláciou troponínu I a T, ďalších regulačných proteínov a tiež bielkoviny titínu), ktoré majú takto potlačené svoje vlastnosti kontrakčnej funkcie (43), jednak vzniká aj inhibícia SERCA-2 aktivity (44) po-

trebná k správnej koordinácii kontrakcie a relaxácie, a je tiež porušená funkcia  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  výmenníka (45). PKC aktivuje aj extracelulárne kinázy (ERK 1 a ERK 2), a to je vlastne mediátor hypertrofickej odpovede pri SZ, teda tieto aktivity podporujú vznik hypertrofie LK (46).

2. Ďalej sú to vplyvy neesterifikovaných mastných kyselín. Ich koncentrácie sú zvýšené v sére u diabetikov a zvýšená je aj ich oxidácia (29, 30, 32). Táto ich vysoká sérová koncentrácia je podporovateľom inzulínovej rezistencie u diabetikov 2. typu (30). Asi sa to vzťahuje k aktivácii PKC- $\Phi$ , ktorá interferuje s väzbou inzulínu na jeho receptor-1 (47). Výrazná oxidácia týchto mastných kyselín v kardiomyocytoch vedie k akumulácii toxických produktov mastných kyselín v cytoplazme, pretože sa prekročí oxidačná kapacita mitochondrií (29). Táto lipotoxicita (mastných kyselín) poškodzuje tiež myokardiálnu kontraktilitu (48). Akumulácia voľných mastných kyselín spôsobuje tiež prostredníctvom alternatívnej metabolickej dráhy zvýšenie ceramidu v myocytoch, čo je aktivátor nukleárneho faktora kappa B a tiež aj enzýmu kaspáza-3. Obe dva práve uvedené faktory pôsobia pro-apoptoticky a pro-zápalovo (49, 50), čím podporujú myokardiálnu dysfunkciu.

3. Napokon treba pripomenúť pôsobenie hyperinzulinémie. Prítomná je len pri diabete 2. typu, a spôsobuje najmä kardiálnu hypertrofiu (29, 51). Táto vzniká nezávislo od často sprevádzajúcej hypertenzie (48). Hyperinzulinémia podporuje viaceré mechanizmy hypertrofie. Signalizácia prostredníctvom PKC (zvyšovaná hyperinzulinémiou) priamo podporuje hypertrofiu, inzulín aktivuje aj tyrozín-kinázovú dráhu (52), ktorá prostredníctvom nukleárneho faktora podporuje hypertrofiu srdca. Spoluúčastť tu má aj zvýšená aktivita sympatika (52). Inzulín je však i rastový faktor a aj takto prispieva k hypertrofii (53).

#### d) Pôsobenie renín-angiotenzín-aldosterónového systému

Pri aktivácii renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) vzniká i progreduje vývoj SZ, pretože angiotenzín II (Ang II) vyvoláva vazokonstrikciu (zvyšuje afterload), retenciu vody a soli, stimuluje hypertrofiu kardiomyocytov, produkciu extracelulárnej matrix v srdcových fibroblastoch spolu s podporou produkcie ďalších rastových hormónov, a tak vzniká/progreduje remodelácia srdca (54, 55). Veľké klinické štúdie s podávaním ACE inhibítorov/sartanov (56, 57) potvrdili účasť RAAS pri patogeneze SZ.

Nedávno bola identifikovaná ako dôležitá v oblasti KV ochorení ďalšia RAAS alternatívna dráha, kde hrá úlohu tzv. ACE-2 enzým. Tento enzým sa dokázal v mnohých orgánoch tela, ako napríklad v pečeni, obličkách, mozgu, testes, cievach a srdci (58, 59). Jeho hlavným substrátom je tiež Ang II, z ktorého odštiepuje tzv. C-terminálnu aminokyselinu a tak vzniká „Ang 1-7“, ktorý má vazodilatačné a protirastové vlastnosti. Ak v experimente zvýšime aktivitu a prítomnosť ACE-2 v tkanivách, má to priaznivé účinky na srdcovú štruktúru i funkciu (60, 61). V experimente s modelom remodelácie

po prekonanom infarkte myokardu mala inhibícia aktivity ACE-2 enzýmu nežiaduci vplyv na funkciu i štruktúru srdca (62). Zvýšenie aktivity enzýmu ACE-2 v tkanivách je kardio-protéktívne pri KV ochorení.

Je to tak aj v prípade experimentálnych modelov pri diabetickej kardiomyopatii? Dong a spol. (63) vyvinuli model (potkan) srdcového zlyhávania pri diabete podávaním streptozotocínu, čím dosiahli vznik kardiálnej dilatácie spolu so systolickou a diastolickou dysfunkciou. Jednej skupine týchto „diabetických potkanov“ podali intramyokardiálne ACE-2 gén (prostredníctvom adenovírusového vektora, ktorý priniesol do jadra myocytov potkana DNK myšacieho ACE-2 génu). U tejto podskupiny potkanov preukázali potom zvýšenú aktivitu enzýmu ACE-2, pokles hladín ang II a vzostup hladín Ang 1-7 v tkanivách. Došlo k potlačeniu vývoja srdcovej remodelácie spolu s redukciou akumulácie kolagénu v srdci a súčasne s tým sa potlačil aj vývoj kardiálnej (systolickej i diastolickej) dysfunkcie. Iné ich experimenty s kardiomyocytm i fibroblastami potkanov s blokováním receptora pre Ang 1-7 preukázali, že enzým ACE-2 vlastne „vykonáva“ svoj efekt prostredníctvom zvýšenia produkcie Ang 1-7. V tkanivovej kultúre potkaních fibroblastov Ang 1-7 potlačil produkciu kolagénu I a III, a tiež produkciu TGF- $\beta$ . Liečebná stratégia so zvýšením kardiálnej tkanivovej ACE-2 enzymatickej aktivity by mohla chrániť i pacientov-diabetikov pred „diabetickým poškodením“ štruktúry i funkcie srdca? To však treba preukázať v klinických sledovaniach a štúdiách.

Aktivitu ACE-2 enzýmu v srdci možno podporiť jednak zvýšením expresie tohto enzýmu v srdci, alebo aj modifikáciou tzv. post-translačnej aktivity tohto enzýmu. V niektorých experimentoch sa preukázalo, že sartany v srdci zvyšujú expresiu ACE-2 enzýmu (63) a možno tu je schované tajomstvo ich priaznivej kardioprotekcie? Sú aj iné možnosti zvýšenia expresie enzýmu ACE-2? Využitím adenovírusového vektora (dodanie rekombinantnej ľudskej DNK pre kalciový ATP-ázový gén v sarko/endoplazmatickom retikule) jeho dodaním cez infúziu do koronárnej artérie pacientov s pokročilým ChSZ (64) sa preukázal tiež nádejný antiremodelačný vplyv. O málo ťažšie to možno dosiahnuť v srdcových fibroblastoch oproti kardiomyocyto. Iným prístupom k liečbe je ovplyvnenie „post-translačného deja“. Ide o modifikáciu enzýmu ACE-2 tak, aby jeho degradácia na povrchu kardiomyocytov bola pomalšia a tak sa mohol jeho efekt dlhšie udržať. A tým by mohol ACE-2 enzým priaznivo ovplyvniť jednak srdcovú štruktúru, ale i srdcovú funkciu.

#### Funkčné a morfológické manifestácie diabetickej kardiomyopatie

##### Animálne experimenty či modely diabetu

Model diabetu 2. typu u myší deficitných na leptín. Preukázala sa tu všade redukcia systolickej funkcie, t. j. bola prítomná

redukcia systolického skrátenia myofibríl v myocyte, ako aj pokles ejekčnej frakcie. Ale v prevažnej väčšine bola porucha najmä diastolickej funkcie (65, 66), vyjadrená predĺženým časom izovolumickej relaxácie, zmenou mitrálneho prietoku a zmeneným charakterom toku krvi v pľúcnych vénach (67).

V týchto modeloch sa preukázali alterácie „kalciového obehu“ v myocyte. Išlo o pokles rýchlosti uvoľňovania ionizovaného kalcia z endoplazmatického retikula, pokles maximálnej cytosolickej koncentrácie ionizovaného kalcia počas systoly, pokles rýchlosti sekvestrácie ionizovaného kalcia v sarkoplazmatickom retikule a o pokles SERCA-2 aktivity (30, 39, 68, 69). Tieto alterácie prispievajú k poruche funkcie srdca redukciou dostupnosti kalciových iónov pre aktiváciu myofilamentov, ale tiež spomalením odstraňovania týchto iónov vo fáze neskorej systoly, čo porušuje diastolickú relaxáciu. Sú i ďalšie diabetické alterácie v myokarde, jednak štruktúry, ale i funkcie myofilamentov a ďalej aj interstíciá myokardu, t. j. najmä kolagénu. Dôležité je ich štúdium, ale z klinického hľadiska sú pre čitateľa tieto údaje veľmi náročné pre porozumenie, a preto tu odkážem na špeciálnu literatúru v tejto oblasti (70, 71).

### Humánne experimenty či modely diabetu

Epikardiálne biopsie od pacientov v čase by-passovej operácie srdca preukázali, že u diabetikov je prítomná redukcia „sily kontrakcie so vzostupom frekvencie kontrakcií“ (72). To však tiež iste súvisí s kalciovým obehom v myocytoch.

### Príčiny klinických prejavov diabetickej kardiomyopatie

Týchto príčin je niekoľko, uvádzame tri najdôležitejšie.

1. Samotná diabetická kardiomyopatia ako príčina symptómov. U jednotlivého diabetika je obvykle veľmi ťažké porozumieť, ktoré patogenetické faktory sa uplatňujú a akým podielom sa uplatňujú na vzniku SZ. Ak je nález koronárnej angiografie negatívny, tak obvykle uvažujeme o prítomnosti diabetickej kardiomyopatie. Ak sú prejavy SZ a echokardiograficky je prítomná normálna či zachovaná ejekčná frakcia ľavej komory, teda ide o tzv. diastolické SZ, obvykle u pacienta preukážeme súčasne aj prítomnosť hypertenzie a/alebo ICHS. Vysoká incidencia vzniku SZ po prekonaní infarktu myokardu u diabetikov súvisí asi s prítomnou diabetickou kardiomyopatiou, ale často dokážeme i prítomnosť pôsobenia ďalších rizikových faktorov. Szczepaniak a spol. (73) poukázali na asociáciu medzi obezitou (spolu s inými parametrami metabolického syndrómu) a diastolickou dysfunkciou či SZ, a uvažujú o priamom nepriaznivom vplyve „epikardiálneho tuku“ na funkciu ľavej komory so vznikom jej dysfunkcie. Pri myokardiálnej biopsii totiž u týchto pacientov nachádzame v myocytoch srdca takmer vždy prítomnosť lipidických častíc a tento nález je častý aj u diabetikov. Pri metabolickom syndróme je veľmi ťažké rozpoznať spoluúčasť jednotlivých

súčastí metabolického syndrómu (diabetes, inzulinová rezistencia, obezita, hypertenzia a podobne) na vzniku či na progresii SZ.

2. Diabetická kardiomyopatia spojená s diastolickou dysfunkciou. Podľa istých klinických sledovaní, kde bolo podrobné vyšetrenie pacientov, sa zdá, že asi 30 – 40 % diabetikov 2. typu bez prítomnej hypertenzie, bez ICHS alebo iného KV ochorenia má prítomnú diastolickú dysfunkciu podľa neinvazívneho vyšetrenia (74 – 76). To sa preukázalo echokardiograficky a dopplerograficky vyšetrením transmitrálneho prietoku, ale nedávno aj abnormálnymi nálezmi pri vyšetrení pomocou tkanivového dopplera. Všetky prejavy sa týkali diastolickej dysfunkcie ľavej komory u diabetikov s normálnou EF ľavej komory. Tieto abnormality súvisia s HbA1c hladinami v sére, s parametrami inzulinovej rezistencie, s prítomnosťou mikrovaskulárnych komplikácií diabetikov a tiež so sérovými hladinami AGEs (77). Teda – asymptomatická diastolická dysfunkcia je zrejme najčastejším a najskorším prejavom diabetickej kardiomyopatie. Avšak, ak vzniknú už aj klinické prejavy SZ, obvykle u diabetika nachádzame aj iné komorbidity, ktoré by tiež mohli participovať na prítomnosti klinických prejavov SZ.

3. Asociácia diabetu so zväčšenou myokardiálnou masou ľavej komory. V MESA štúdiu (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) u osôb bez klinicky zjavného KV ochorenia sa pomocou magnetickej rezonancie preukázalo, že Afroameričania a Hispánci s diabetom majú väčšiu masu ľavej komory než belosi a Aziati (78), ale u všetkých rás je väčšia masa ľavej komory u diabetikov, ako u nediabetikov.

### Manažment srdcového zlyhávania u diabetikov

K liečbe diabetikov so SZ pristupujeme dnes rovnako ako u nediabetikov. Pri chronickom srdcovom zlyhávaní (ChSZ) systolického typu postupujeme podľa Odporúčaní ESC pre diagnostiku a liečbu srdcového zlyhávania (rok 2012) (79), t. j. aplikujeme diuretiká pri prevodnení (obvykle furosemid), antiremodelačnú liečbu (ACE inhibítory, betablokátory, aldosterónové blokátory) a v prípade prítomnosti predsieňovej fibrilácie s vyššou frekvenciou aj digoxín. Liečime zodpovedajúce komorbidity a iné ochorenia.

Tieto Odporúčania ESC na základe klinickej štúdie SHIFT (80) u pacientov s ChSZ systolického typu, ale so zachovaným sínusovým rytmom, odporúčajú liečbu ivabradínom, ak je srdcová frekvencia u pacienta  $\geq 75$ /min. To môže byť u diabetikov častejšie než u nediabetikov (v dôsledku vyššej aktivácie sympatika u diabetikov).

V prípade ChSZ so zachovanou EF (t. j. pri tzv. diastolickom SZ) je dnes liečba stále nejasná. Rieši sa kontrola rizikových faktorov, liečia sa komorbidity (hypertenzia, predsieňová fibrilácia, dyslipidémia, anémia, obštrukčná choroba pľúc a pod.) a podávajú sa diuretiká pri prevodnení,

antineurohormonálna liečba (ACE inhibítory, betablokátory, aldosterónové blokátory) a digoxín pri fibrilácii predsiení.

ACE inhibítory sú užitočné a účinné i u diabetikov a pravdepodobne je to tak pri sardonoch (je o tom o málo menej štúdií) (32). Opatrnosť sa žiada u diabetikov s typom IV. renálnej tubulárnej acidózy, čo je špeciálna forma diabetickej nefropatie. Tu je totiž možné zhoršenie už i tak porušenej renálnej funkcie. Betablokátory, zdá sa, sú tiež užitočné pri ChSZ systolického typu bez zreteľa na stav diabetu (81).

Blokátory aldosterónu sú pravdepodobne tiež rovnako účinné u diabetikov i nediabetikov. V štúdií RALES (spironolaktón, ChSZ, NYHA III/IV, systolické zlyhávanie) sa neuvádza osobitne efekt liečby u diabetikov (82). V štúdií EPHEsus (eplerenón, systolická dysfunkcia ľavej komory, SZ pri akútnom infarkte myokardu) bol efekt prítomný rovnako u diabetikov i nediabetikov (83).

## Manažment diabetu pri srdcovom zlyhávaní

Ide o dva problémy. Prvým je problém tzv. prísnej kontroly glykémie. Vždy začíname diétou, úpravou telesnej hmotnosti a pravidelným telesným cvičením. Monitorujeme hladiny glykémie a HbA<sub>1c</sub> a usilujeme sa tieto hladiny upraviť (normalizovať). Problém prísnej či tzv. voľnej kontroly glykémie sa rieši vo vedeckej i klinickej literatúre už dlhý čas a venovali sa mu viaceré klinické štúdie [UKPDS-the UK Prospective Diabetes Study (84), ADVANCE – the Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN – MR Controlled Evaluation (85) a ACCORD – the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (86)]. Štúdie preukázali v ramene prísnej kontroly glykémie zlepšenie stavu mikrovaskulárnych komplikácií, ale na druhej strane neovplyvnilo to makrovaskulárne komplikácie (infarkt myokardu, cievne mozgové príhody) diabetu. Dokonca v ramene prísnej kontroly glykémie bola významne vyššia mortalita. Nedošlo tiež k redukcii incidencie SZ. Na druhej strane nemáme prospektívne údaje z klinických štúdií o vplyve prísnej kontroly glykémie u pacientov s prítomným a rozvinutým SZ. Len jedna observačná štúdia (87) Eshagiana a spol. preukázala u pacientov s pokročilým SZ v ramene menej prísnej (t. j. tzv. voľnej) liečby glykémie (HbA<sub>1c</sub> > 7 %) pokles mortality v porovnaní s pacientmi v ramenej prísnej kontroly glykémie (HbA<sub>1c</sub> < 7 %). V súčasnosti nám isté dôkazy zo štúdie „našepkávajú“, že postačuje menej prísna, t. j. obvyklá či voľná kontrola glykémie.

Druhým problém je farmakologická liečba diabetu. Vplyv liečby inzulínom na priebeh SZ a na ventrikulárnu remodeláciu je kontroverzný, pretože protizápalový vplyv inzulínu a jeho priaznivý vplyv na energetický metabolizmus myocytu by mohli byť pri SZ užitočné, ale naopak hyperinzulinémia súčasne prispieva k hypertrofii komôr. Isté sledovania a údaje poisťovní (88) preukázali, že diabetici na inzulíne vyvíjajú častejšie SZ ako diabetici bez tejto liečby, a (z iného zdroja) u osôb s pokročilým

SZ bol inzulín asociovaný s nárastom mortality (89). Je však tiež možné, že diabetici, čo užívajú inzulín, sú ťažšie chorí než diabetici bez inzulínu. V oblasti perorálnych liekov máme dnes veľa možností: sulfonylureové látky (podporujú sekréciu inzulínu z pankreasu), meglitinídy (efekt ako predchádzajúce látky), biguanidy (metformín: redukuje produkciu hepatálnej glukózy, zlepšujú inzulínovú senzitivitu), alfa-glukozidázové látky (napríklad Acarboza redukuje absorpciu cukrov v tráviacom trakte), tiazolidín-dióny (zvyšujú inzulínovú senzitivitu prostredníctvom aktivácie PPAR-gamma), inkretíny (podporujú produkciu inzulínu podporovanú glukózou, majú aj isté protektívne KV vlastnosti a znižujú produkciu glukagónu, všetko aktiváciou GLP-1 receptora), inhibítory DPP-IV (dipeptidil-peptidázy) (inhibujú degradáciu GLP-1, a tým potencujú vplyv inkretínov). Metformín v prospektívnych štúdiách redukoval KV riziko a zlepšoval prežívanie pacientov so SZ (32, 90). Je to asi jeden z najlepších antidiabetických liekov v oblasti liečby diabetu a jeho KV prejavov. Tiazolidín-dióny v prospektívnych štúdiách zhoršovali výskyt závažných KV príhod u diabetikov (infarkt myokardu, SZ) (91, 92). Spôsobujú aj nárast hmotnosti a vznik periférnych edémov. Odporúčania pre liečbu SZ ich pokladajú u pacientov so SZ za kontraindikované. Od inkretínov v tejto oblasti očakávame veľa. Prebiehajú mnohé klinické štúdie v tejto oblasti (naše pracovisko, napríklad spolupracuje na štúdií EXSCEL s exenatidom). Na ich výsledky treba však ešte počkať.

## Záver alebo odkaz pre klinickú prax

Výskyt SZ a diabetu (2. typu) sa stále zvyšuje a bude zvyšovať. Preto sa treba obidvom ochoreniam venovať. Diabetes pokladáme nielen za rizikový faktor vzniku SZ, ale diabetes sa významne zúčastňuje aj na patogenéze vzniku a progresii SZ. Lepšia je prevencia obidvoch ochorení ako ich liečba. Preto treba pátrať po prítomnosti diabetu v preventívnych prehliadkach, najmä u osôb s rodinnou pozitívnou anamnézou diabetu. Tu treba podporovať telesnú aktivitu, správnu výživu a brániť vzniku obezity. Potrebné je zisťovať a liečiť aj iné rizikové faktory a ochorenia (fajčenie, hypertenzia, dyslipidémia).

U pacientov s prekonaným infarktom treba tiež zisťovať prítomnosť diabetu a riešiť takého pacienta i z pohľadu prevencie čičasnej liečby SZ. Antiremodelačná liečba je tu potrebná aj ako prevencia vzniku SZ (ACE inhibítory, betablokátory, prípadne i aldosterónové blokátory).

Dôležitý je i výber farmakologickej liečby diabetu. Výhodným liekom je metformín, neindikované či kontraindikované sú tiazolidíndióny, možno (ak treba) použiť sulfonylureové látky, inzulín a nádejné sa t. č. ukazujú inkretíny.

Problém diabetu a srdcového zlyhávania je však veľký a treba do neho zapojiť celú spoločnosť.

S podporou edukačného grantu Novartis Slovakia s.r.o. na projekt „Edukácia v kardiológii“.

## Literatúra

1. Mokán M, Galajda P, Prídavková D, et al. Prevalencia diabetes mellitus a metabolického syndrómu na Slovensku. *Diabetes a obezita* 2006;12:10-17.
2. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29-34.
3. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1628-1637.
4. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;24:1614-1619.
5. Arnold JM, Yusuf S, Young J, et al. Prevention of heart failure in patients in the heart outcomes prevention evaluation (HOPE) study. *Circulation* 2003;107:1284-1290.
6. MERIT – HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 1999;353:2001-2007.
7. Poole – Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European trial (COMET). *Lancet* 2003;362:7-13.
8. Cohn JN, Tognoni A. A randomized trial of the angiotensin – receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-1675.
9. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001;103:2668-2673.
10. Held C, Gerstein HC, Yusuf S, et al. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation* 2007;115:1371-1375.
11. Jaffe AS, Spadaro JJ, Schechtman K, et al. Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1984;108:31-37.
12. Aguilar D, Solomon SD, Kober L, et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALsartan In Acute myocardial iN-farction (VALIANT) trial. *Circulation* 2004;110:1572-1578.
13. Das SR, Drazner MH, Yancy CW, et al. Effects of diabetes mellitus and ischemic heart disease on the progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure: a retrospective analysis from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) prevention trial. *Am Heart J* 2004;148:883-888.
14. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:914-922.
15. From AM, Leibson CL, Bursi F, et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med* 2006;119:591-599.
16. Hellerman JP, Jacobsen SJ, Gersh BJ, et al. Heart failure after myocardial infarction: a review. *Am J Med* 2002;113:324-330.
17. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:771-777.
18. Pijna IL, Buchter C. Heart failure in women. *Cardiol Rev* 2003;11:337-344.
19. Murarka S, Movahed MR. Diabetic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2010;16:971-979.
20. Saunders J, Mathewkutty S, Drazner MH, McGuire DK. Cardiomyopathy in type 2 diabetes: update on pathophysiological mechanisms. *Herz* 2008;33:184-190.
21. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:S35-S42.
22. Rask-Madsen C, King GL. Mechanisms of disease: Endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:46-56.
23. Khera A, McGuire DK. Management of diabetic dyslipidemia: need for reappraisal of the goals. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:83-91.
24. Mathewkutty S, McGuire DK. Platelet perturbations in diabetes: Implications for cardiovascular disease risk and treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:541-549.
25. Libby P, Plutzky J. Inflammation in diabetes mellitus: Role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists. *Am J Cardiol* 2007;99:27B-40B.
26. Lindsey JB, Cipollone F, Abdullah SM, McGuire DK. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE). Cardiovascular implications. *Diab Vasc Dis Res* 2009;6:7-14.
27. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, et al. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. *Diabetes Care* 2003;26:2791-2795.
28. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation* 2007;116:434-448.
29. Poormina IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circulation* 2006;98:596-605.
30. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007;115:3213-3223.
31. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. A new type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972;30:595-602.
32. Masoudi FA, Inzucchi SE. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms and pharmacotherapy. *Am J Cardiol* 2006;99(suppl. 1):113-132.
33. Du X, Matsumura T, Edelstein D, et al. Inhibition of GAPDH activity by (ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest* 2003;112:1049-1057.
34. Cai L, Wang Y, Zhou G, et al. Attenuation by metallothionein of early cardiac cell death via suppression of mitochondrial oxidative stress results in a prevention of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1688-1697.
35. Wang J, Song Y, El-Sherif L, et al. Cardiac metallothionein induction plays the major role in the prevention of diabetic cardiomyopathy by zinc supplementation. *Circulation* 2006;113:544-554.
36. Kass DA. Getting better without AGE: new insights into the diabetic heart. *Circ Res* 2003;92:704-706.
37. Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J Hypertens* 2003;21:3-12.

38. Cerami A, Vlassara H, Brownlee M. Role of advanced glycosylation products in complications of diabetes. *Diabetes Care* 1988;11(Suppl 1):73-79.
39. Cesario DA, Braz R, Shivkumar K. Alterations in ion channel physiology in diabetic cardiomyopathy. *Endocrinol Metab Clin Nort Amer* 2006;35:601-610.
40. Yan SF, Ramasamy R, Naka Y, et al. Glycation, inflammation and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond. *Circ Res* 2003;93:1159-1169.
41. Lim SH, Mac Fayden RJ, Lip GYH. Diabetes mellitus, the renin-angiotensin-aldosterone system and the heart. *Arch Intern Med* 2004;164:1737-1748.
42. Lin X, Wang J, Takeda N, et al. Changes in cardiac protein kinase C activities and isoenzymes in streptozotocin-induced diabetes. *Am J Physiol* 1999;277:E798-E804.
43. Noguchi T, Hunlich M, Camp PC, et al. Thin filament-based modulation of contractile performance in human heart failure. *Circulation* 2004;110:982-987.
44. Braz JC, Gregory K, Pathak A, et al. PKC- $\alpha$  regulates cardiac contractility and propensity toward heart failure. *Nat Med* 2004;10:248-254.
45. Shigegawa M, Katanosaka Y, Wakabayashi S. Regulation of the cardiac Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger by calcineurin and protein kinase C. *Ann NY Acad Sci* 2007;1099:53-63.
46. Flesch M, Margulies KB, Mochmann HC, et al. Differential regulation of mitogen-activated protein kinases in the failing human heart in response to mechanical unloading. *Circulation* 2001;104:2273-2277.
47. An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H1489-504.
48. Zhuburn YT, Grayburn P, Karim A. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1784-1789.
49. Barouch LA, Berkowitz DE, Harrison RW, et al. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. *Circulation* 2003;108:754-759.
50. Kuehse F, Sigusch HH, Bornstein SR, et al. Apoptosis in patients with dilated cardiomyopathy and diabetes: a feature of diabetic cardiomyopathy? *Horm Metab Res* 2007;39:672-676.
51. Iacobellis G, Ribando MC, Zappaterreno A, et al. Relationship of insulin sensitivity and left ventricular mass in uncomplicated obesity. *Obes Res* 2003;11:518-524.
52. Morisco C, Condorelli G, Trimarco V, et al. Akt mediates the cross-talk between beta-adrenergic and insulin receptors in neonatal cardiomyocytes. *Circ Res* 2005;96:180-188.
53. Wang CC, Goalstone ML, Drazu B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* 2004;53:2735-2740.
54. Villarreal FJ, Kim NN, Ungab GD, et al. Identification of functional angiotensin II receptors on rat cardiac fibroblasts. *Circulation* 1993;88:2849-2861.
55. Dostal DE, Baker KN. The cardiac renin-angiotensin system: conceptual, or a regulator of cardiac function? *Circ Res* 1999;85:643-650.
56. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* 1995;91:2573-2581.
57. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-776.
58. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000;275:33 238-33 243.
59. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts antitensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87:E1-E9.
60. Huentelman MJ, Grobe JL, Vazquez J, et al. Protection from angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and fibrosis by systemic lentiviral delivery of ACE2 in rats. *Exp Physiol* 2005;90:783-790.
61. Der Sarkissian S, Grobe JL, Yuan L, et al. Cardiac overexpression of angiotensin converting enzyme 2 protects the heart from ischemia-induced pathophysiology. *Hypertension* 2008;51:712-718.
62. Kim MA, Yang D, Kida K, et al. Effects of ACE2 inhibition in the post-myocardial infarction heart. *J Card Fail* 2010;16:777-785.
63. Dong B, Yu QT, Dai HY, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 overexpression improves left ventricular remodeling and function in a rat model of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:739-747.
64. Jessup M, Greenberg B, Mancini D, et al., for the Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID) Investigators. Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID): a phase 2 trial of intracoronary gene therapy of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2011;124:304-313.
65. Aasum E, Hafstad AD, Severson DL, et al. Age-dependent changes in metabolism, contractile function and ischemic sensitivity in hearts from db/db mice. *Diabetes* 2003;52:434-441.
66. Lacombe VA, Viachenko-Karpinski S, Terentyev D, et al. Mechanisms of impaired calcium handling underlying subclinical diastolic dysfunction in diabetes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:R1787-R1797.
67. Joffe II, Travers KE, Perreault-Micale CL, et al. Abnormal cardiac function in the streptozotocin – induced non-insulin-dependent diabetic rat: noninvasive assessment with Doppler echocardiography and contribution of the nitric oxide pathway. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2111-2119.68. Belky DD, Swanson EH, Dillmann WH. Decreased sarcoplasmic reticulum activity and contractility in diabetic db/db mouse heart. *Diabetes* 2004;53:3201-3208.
69. Vasanji Z, Cantor EJE, Juric D, et al. Alterations in cardiac contractile performance and sarcoplasmic reticulum function in sucrose – fed rats is associated with insulin resistance. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;291:C772-C780.
70. Rao VU, Spinale FG. Controlling myocardial matrix remodelling: implications for heart failure. *Cardiol Rev* 1999;7:136-143.

71. Asbun J, Villareal FJ. The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:693-700.
72. Mulieri LA, Leavitt BJ, Hasenfuss G, et al. Contraction frequency dependence of twitch and diastolic tension in human dilated cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 1992;87(suppl 1):199-212.
73. Szczepaniak LS, Victor RG, Orci L, et al. Forgotten but not gone: the rediscovery of fatty heart, the most common unrecognized disease in America. *Circ Res* 2007;101:759-767.
74. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1548-1551.
75. Poirier P, Bogaty P, Philippon F, et al. Preclinical diabetic cardiomyopathy: relation of left ventricular diastolic dysfunction to cardiac autonomic neuropathy in men with uncomplicated well-controlled type 2 diabetes. *Metabolism* 2003;52:1056-1061.
76. Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y, et al. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:328-335.
77. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, et al. Serum levels of advanced glycation end-products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1186-1190.
78. Bertoni AG, Goff DC jr, D'Agostino RB jr. Diabetic cardiomyopathy and subclinical cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2006;29:588-594.
79. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and Treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail* 2012;14:803-869.
80. Swedberg K, Komajda M, Boehm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885.
81. Packer M, Coats AJ, Fowler MF, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N. Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
82. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
83. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
84. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS). *Lancet* 1998;352:854-865.
85. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
86. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2553.
87. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *Am Heart J* 2006;151:91-98.
88. Nichols GA, Koro CE, Gullion CM, et al. The incidence of congestive heart failure associated with antidiabetic therapies. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:51-57.
89. Smoke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005;149:168-174.
90. Massoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin and outcomes in older patients with diabetes and heart failure. *Circulation* 2005;111:583-590.
91. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471.
92. Komajda M, McMurray JJV, Beck-Nielsen, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010;31:824-831.