

## Mechanizmy poškodenia srdcového svalu u diabetikov

<sup>1</sup>PATRIK PALACKA, <sup>2</sup>JÁN MURÍN, <sup>1</sup>ANNA GVOZDJÁKOVÁ  
Bratislava, Slovenská republika

PALACKA P, MURÍN J, GVOZDJÁKOVÁ A. **Mechanizmy poškodenia srdcového svalu u diabetikov.** *Cardiol* 2008;17(3):109–114

Diabetes mellitus postihne do roku 2025 asi 300 – 350 miliónov ľudí na celom svete, čím predstavuje závažný spoločenský problém nielen z medicínskeho, ale aj ekonomického hľadiska. Náklady na liečbu diabetikov v súčasnosti dosahujú 6 % z celkových výdavkov určených na zdravotnú starostlivosť priemyselne vyspelých krajín. Vysoká úmrtnosť pacientov s diabetes mellitus a súčasne chronickým srdcovým zlyhávaním je známa od sedemdesiatych rokov minulého storočia. Mortalita v dôsledku srdcového zlyhávania sa od tohto obdobia znižuje, avšak tento trend je menej výrazný u diabetikov; u žien diabetičiek sa dokonca zvýšila. Diastolická dysfunkcia ľavej komory bez postihnutia koronárnych tepien a hypertenzie je prítomná až u 60 % chorých s diabetes mellitus 2. typu, pričom jej stupeň je úmerný hodnote glykovaného hemoglobínu a mikroalbuminúrie. Hypertrofiou ľavej komory trpí asi tretina normotenzných pacientov s diabetes mellitus 2. typu bez postihnutia koronárnych tepien. K mechanizmom, ktoré vedú k poškodeniu myokardu u diabetikov, patrí toxické pôsobenie hyperglykémie, vyšších karboxylových kyselín, postihnutie mikrocirkulácie a cytotoxicita voľných, najmä kyslíkových radikálov. U každého pacienta s diabetes mellitus a mikroalbuminúriou sa odporúča echokardiografické vyšetrenie a pri diagnostikovaní dysfunkcie ľavej komory treba začať s liečbou ACE inhibítormi ako prevenciou vzniku a rozvoja srdcového zlyhávania. Práca z posledného obdobia prinášajú poznatky o priaznivom účinku suplementácie antioxidantnými látkami (koenzým Q<sub>10</sub>, kyselina alfa-lipoová) ako doplnkovej liečby pri prevencii chronických komplikácií diabetes mellitus.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus 2. typu – diastolická dysfunkcia ľavej komory – srdcové zlyhávanie – metabolizmus – koenzým Q<sub>10</sub> – kyselina alfa-lipoová

PALACKA P, MURIN J, GVOZDJAKOVA A. **Mechanisms of heart damage in diabetic patients.** *Cardiol* 2008;17(3):109–114

Diabetes mellitus will affect 300 – 350 million people by 2025 worldwide, so it represents a serious social problem from both the medical and economic points of view. Costs for treatment of diabetics reach about 6 percent of the total expenses given to the health care of developed countries nowadays. High mortality of diabetic patients with congestive heart failure has been known since the 1970s. Mortality as a result of heart failure has decreased from that time, but this trend is less significant in diabetics: even in women with diabetes it has increased. Diastolic dysfunction without impairment of coronary arteries and hypertension is present in 60 percent of patients with type 2. diabetes. A severity of left ventricular diastolic dysfunction is proportional to HbA<sub>1c</sub> plasma level and to microalbuminuria. Left ventricular hypertrophy is present in one third of patients with type 2. diabetes without hypertension and impairment of coronary arteries. Toxic effects of hyperglycaemia, fatty acids, microcirculation affection and cytotoxicity of reactive oxygen radicals are among the mechanisms of heart damage in diabetics. In diabetics with microalbuminuria, echocardiography should be undertaken and when left ventricular dysfunction is present ACE inhibitors treatment should begin as a prevention of heart failure development. There are studies from the recent period that have brought some knowledge about the favourable effects of antioxidants (coenzyme Q<sub>10</sub> and alpha-lipoic acid) supplementation as a supplementary treatment of diabetic chronic complications.

**Key words:** 2. type diabetes – Diastolic dysfunction of left ventricle – Heart failure – Metabolism – Coenzyme Q<sub>10</sub> – Alpha-lipoic acid

### Energetický metabolizmus srdcového svalu a jeho regulácia

Energiu na kontrakčnú činnosť počas systoly a spätný influx kalciových iónov do sarkoplazmatického retikula, potrebný pre relaxáciu myocytov počas diastoly, získava srdcový sval štiepením makroergickej väzby molekuly ATP (adenozíntrifosfát) za vzniku ADP (adenozíndifosfát) a anorganického fosfátu. Celková koncentrácia ATP

v myokarde pritom zostáva konštantná. Resyntéza ATP sa uskutočňuje v mitochondriách oxidačnou fosforyláciou, v menšej miere je jeho zdrojom glykolýza. Ako koenzýmy sa tu uplatňujú redukované ekvivalenty NADH a FADH<sub>2</sub>, ktoré vznikajú pri oxidácii vyšších karboxylových kyselín (VKK) na acetylkoenzým A (acetyl-CoA) a glukózy na pyruvát. Laktát, vychytávaný bunkami myokardu, sa metabolizuje na pyruvát. Ten vstupuje do mitochondrií a transformuje sa na acetyl-CoA, ktorý sa oxiduje v citrátovom cykle. Oxidáciou VKK vzniká 60 – 80 % glukózy, respektíve laktátu zvyšných 20 – 40 % molekúl ATP. Ketolátky (beta-hydroxybutyrát a acetoacetát) sa v zdravom normoxickom myokarde ako energetický zdroj neuplatňujú.

Transport glukózy z extracelulárneho prostredia do myocytov zabezpečujú glukózové transportéry GLUT4

Z <sup>1</sup>Farmakobiochemického laboratória III. internej kliniky LF UK v Bratislave a <sup>2</sup>I. internej kliniky, FNŠP v Bratislave, pracovisko Staré Mesto, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 13. februára 2008; prijaté dňa 23. apríla 2008

**Adresa pre korešpondenciu:** MUDr. Patrik Palacka, Interná klinika, Klenová 1, 833 10 Bratislava, Slovenská republika., pal\_patrik@yahoo.co.uk

a GLUT1, ktorých expresiu na bunkových membránach stimuluje inzulín, katecholamíny a ischémia. Miera vychytávania a oxidácie VKK závisí od ich koncentrácie v sére, ktorá závisí od lipolýzy a tá nepriamo od plazmovej koncentrácie inzulínu (1). Využitie pyruvátu pri tvorbe acetyl-CoA nepriamo závisí od plazmovej koncentrácie VKK. Rozhodujúcim krokom pri premene pyruvátu na acetyl-CoA je aktivita enzýmu pyruvátdehydrogenáza (PD), ktorá sa znižuje fosforyláciou katalyzovanou PD-kinázou a zvyšuje defosforyláciou katalyzovanou PD-fosfatázou (2). Zvýšená oxidácia VKK a ketolátok zvyšuje intracelulárnu koncentráciu NADH<sup>+</sup> a acetyl-CoA, ktoré aktiváciou PD-kinázy inhibujú PD. Inzulín zvyšuje vychytávanie a oxidáciu glukózy a laktátu bunkami srdcového svalu, membránovú expresiu glukózových transportérov, ako aj aktivitu glykogénsyntázy a hexokinázy, čím stimuluje tvorbu a ukladanie glykogénu. Na druhej strane znižuje plazmové hladiny voľných VKK, ich oxidáciu (inhibíciou lipolýzy) a zabraňuje inhibícii PD (3).

### Myokardiálna dysfunkcia u diabetikov

Vysoká prevalencia a mortalita diabetikov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním (SZ) bola zdokumentovaná už vo Framinghamskej štúdii (4). Od sedemdesiatych rokov 20. storočia celková mortalita na SZ klesla, tento trend je však menej výrazný u diabetikov, pričom u žien diabetičiek sa dokonca zvýšila takmer o štvrtinu (5).

Rubler et al. v roku 1972 (6) opísali prípady štyroch pacientov s diabetes mellitus (DM) a súčasne chronickým SZ neznámej etiológie s normálnym nálezom na koronárnych artériách. Zmeny na úrovni buniek, vrátane defektného transportu kalcia a metabolizmu VKK môžu spôsobiť celulárnu hypertrofiu srdcového svalu a fibrózu, čo sa najskôr prejaví ako diastolická dysfunkcia, neskôr ako dysfunkcia systolická (7). Stupeň diastolickej dysfunkcie je úmerný hodnote glykovaného hemoglobínu a mikroalbuminúrie (8). Podľa starších prác je prítomná u 30 % chorých s dobre kontrolovaným DM 2. typu (9, 10), avšak pri použití Dopplerovských zobrazovacích metód sa táto hodnota zvýšila na 60 % (11). Hypertrofia ľavej srdcovej komory (LK) je prítomná u 32 % normotenzných pacientov s DM 2. typu bez známeho postihnutia koronárnych tepien a liečby ACE inhibítormi (ACE-I) (12).

### Mechanizmy poškodenia myokardu u diabetikov

DM ako metabolický stav so zníženou plazmatickou a tkanivovou koncentráciou inzulínu, respektíve poru-

chou tkanivovej odpovede na inzulín, ovplyvňuje metabolizmus myokardu v prospech prevahy voľných VKK. Významným energetickým zdrojom sa stávajú ketolátky, ktorých plazmatické hladiny sú v porovnaní so zdravými jedincami niekoľkonásobne vyššie (13).

Medzi mechanizmy, ktoré vedú k poškodeniu myokardu u diabetikov, patrí toxické pôsobenie VKK, hyperglykémia, postihnutie mikrocirkulácie, cytotoxicita voľných radikálov, poškodenie mitochondrií.

Zvýšená oxidácia VKK pri poruche metabolizmu glukózy spôsobuje akumuláciu toxických produktov (14), predovšetkým acylkarnitínov s dlhými reťazcami, ktoré v experimentálnych podmienkach spolu s voľnými VKK poškodzujú biologické membrány a funkciu kalciovej pumpy a membránovej Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> adenozíntrifosfatázy.

Pri hyperglykémii sa nezávisle od inzulínu zvyšuje transport glukózy do endotelovej bunky pomocou GLUT1. Hyperglykémia vedie ku glykozylácii kontraktilných proteínov a myokardiálnych proteínov matrixu, pričom sa tvoria a akumulujú tzv. pokročilé koncové produkty glykozylácie (AGE) (15). U diabetikov bez známeho postihnutia koronárnych artérií a hypertenzie sa vo vzorkách získaných endomyokardiálnou biopsiou zistili len minimálne zmeny v spojivovom tkanive, lokalizované najmä perivaskulárne. Pri súčasnej hypertenzii sú tieto zmeny výraznejšie. Na experimentálnych modeloch s indukovaným DM sa zvyšuje expresia myokardiálnych AGE receptorov a cross-linking (prepojenie) kolagénu (16). AGE sa viažu na receptory buniek endotelu, čím sa stimuluje tvorba selektínu E a intercelulárnych adhezívnych molekúl (ICAM-1), ktoré sa zúčastňujú väzby leukocytov na povrch cievneho lúmenu. Aktivujú sa endotelové bunky a zvyšuje sa expresia rastových faktorov, predovšetkým TGF- $\beta$  (transformujúci rastový faktor) a FGF- $\alpha$  (fibroblastový rastový faktor). Hyperglykémia v experimentálnych podmienkach aktivuje proteínkinázu C- $\beta$  (PKC- $\beta$ ) v dôsledku zvýšenej tvorby diacylglycerolu, pričom sa vo zvýšenej miere syntetizuje kolagén IV. typu, fibronektín, TGF- $\beta$ , VEGF (vaskulárny endotelový rastový faktor), zvyšuje sa permeabilita membrán a dochádza k ovplyvneniu Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATP-ázy. Výsledkom je nekróza buniek myokardu, fibróza a komorová dysfunkcia (17). Okrem toho hyperglykémia zvyšuje množstvo voľných radikálov v myokarde, zhoršuje funkciu endotelu a indukuje zápal stimuláciou aktivity poly-ADP-ribóza-polymerázy 1 (18).

Glukóza sa vo zvýšenej miere transformuje na sorbitol, ktorý sa akumuluje intracelulárne. Ďalšia premena sorbitolu na fruktózu prebieha za súčasnej spotreby NAD<sup>+</sup>, čím sa zvyšuje pomer NADH/NAD<sup>+</sup>. Táto hyperglykemická hypoxia sa uplatňuje predovšetkým v pe-

ricytoch a nervových bunkách a predpokladá sa jej vplyv aj na prevodový systém.

**Postihnutie mikrocirkulácie.** Diabetes a inzulínová rezistencia sú spojené so zníženou expresiou VEGF, ktorá môže znížiť denzitu kapilár (19). Inzulín reguluje génovú expresiu VEGF v myokarde prostredníctvom inzulínových receptorov a aktiváciou cesty PI3K/Akt. Selektívna inhibícia tejto cesty vedie k poklesu expresie VEGF a kapilárnej denzity v myokarde pacientov s inzulínovou rezistenciou (20) a vo vaskulárnom endoteli nastáva pokles expresie NO syntázy endotelu (21). Indukcia expresie VEGF receptorov inzulínom sa dokázala vo viacerých typoch buniek vrátane buniek hladkého svalstva ciev (22), buniek epitelu (23) a fibroblastov (24). Komorové kardiomyocyty sú bohatým zdrojom VEGF, čím ovplyvňujú rozvoj a funkciu cievneho zásobenia srdca. Na druhej strane vysoké hladiny cirkulujúceho inzulínu môžu poškodiť funkciu myokardu (25).

## Oxidačný stres a antioxidanty

Reaktívne kyslíkové radikály vznikajú v organizme za fyziologických podmienok. Oxidačný stres (poškodenie rovnováhy medzi tvorbou a elimináciou reaktívnych metabolitov kyslíka a dusíka v prospech ich tvorby) poškodzuje proteíny, lipidy, DNA a v konečnom dôsledku vedie ku apoptóze.

Hyperglykémia a zvýšené množstvo voľných VKK indukuje tvorbu voľných kyslíkových radikálov, ktoré môžu reagovať s nenasýtenými VKK, pričom dochádza k peroxidácii lipidov a zmenám v integrite mitochondriovej membrány. Zvýšená koncentrácia superoxidového radikálu zrýchľuje tvorbu AGE, stimuluje pyrolóvu cestu a tvorbu PKC, poškodzuje mitochondrie a mitochondriálnu DNA (26). Porucha transportu elektrónov v Q-cykle (cyklus koenzýmu  $Q_{10}$ ) môže zvýšiť tvorbu superoxidového radikálu v mitochondriách. Predpokladá sa, že  $Q_{10}$ -CLOCK (biologické hodiny koenzýmu  $Q_{10}$ ) v mitochondriách srdcového svalu diabetických potkanov a cirkadiánný rytmus oxidačnej fosforylácie mitochondrií môžu byť kľúčové vzhľadom na patogenézu diabetického myokardu (27). Remodelácia mitochondrií sa spája so stimuláciou tvorby endogénnych antioxidantov vrátane zvýšenia koncentrácie oxidovaných foriem koenzýmu  $Q_{10}$  ( $CoQ_{10}$ ).

Suplementácia antioxidantnými látkami sa zdá byť efektívnou stratégiou na zabránenie vzniku a rozvoja chronických komplikácií DM. K takýmto látkam možno priradiť vitamín E, koenzým  $Q_{10}$  a kyselinu alfa-lipoovú. Vitamín E (alfa-tokoferol) odstraňuje superoxid za vzniku radikálu vitamínu E. Ten sa regeneruje na vitamín E kyselinou askorbovou, z ktorej vzniká askorbylový radikál, ktorý sa eliminu-

je redukovaným glutatiónom za vzniku oxidovaného glutatiónu, a ten sa redukuje enzýmom glutatiónereduktázou. Podľa prác publikovaných v priebehu ostatných 20 rokov, kombinácia ALA (kyselina alfa-lipoová) s vitamínom E redukuje oxidačné poškodenie, a to predovšetkým pri stavoch, v patogenéze ktorých zohráva významnú úlohu ischemia. Vitamín E inhibuje peroxidáciu lipidov a znižuje koncentráciu malondialdehydu (MDA), kým ALA zvyšuje účinok iných antioxidantných systémov cestou ovplyvnenia superoxid-dismutázy (SOD),  $CoQ_{10}$  a glutatiónu. Viaceré práce poukazujú na priaznivý účinok súčasne podávaného vitamínu E a ALA pri liečbe diabetickej neuropatie nielen v podmienkach *in vitro*, ale aj *in vivo* (28).

$CoQ_{10}$  objavený koncom päťdesiatych rokov minulého storočia je súčasťou respiračného reťazca mitochondrií. De novo je syntetizovaný v mitochondriách a Golgiho systéme, pričom ako endogénny antioxidant pôsobí protektívne na bunkové membrány, ktoré ochraňuje pred peroxidáciou lipidov. V relatívne vysokej koncentrácii sa nachádza v mitochondriách buniek myokardu, obličiek, pečene a v kostrovom svalstve, kde sa uplatňuje ako kofaktor pri tvorbe ATP, je základnou zložkou transportu elektrónov a esenciálnym faktorom pre komplex I, II a III respiračného reťazca. Koncentrácia  $CoQ_{10}$  sa znižuje v stresových, respektíve patologických podmienkach.  $CoQ_{10}$  pôsobí ako antioxidant, pričom jeho terapeutický význam spočíva v ochrane funkcie srdca, zúčastňuje sa na regenerácii iných antioxidantov (vitamín E), zabraňuje oxidácii LDL častíc, stabilizuje biologické membrány a inhibuje apoptózu buniek (29).

Znížená koncentrácia  $CoQ_{10}$  v plazme a priaznivý účinok suplementácie  $CoQ_{10}$  sa dokázali u pacientov s DM (30). Pridanie  $CoQ_{10}$  k štandardnej terapii u pacientov s chronickým SZ významne redukuje výskyt závažných komplikácií s nevyhnutnosťou hospitalizácie (31). V jednoročnej dvojito zaslepenej klinickej štúdii Morisco et al. randomizovali 641 pacientov s chronickým SZ, funkčná trieda NYHA III a IV, ktorí dostávali popri štandardnej liečbe SZ 2 mg  $CoQ_{10}$ /kg telesnej hmotnosti denne vs. placebo. Vekový priemer v oboch skupinách bol porovnateľný (67 rokov). U pacientov, ktorí užívali  $CoQ_{10}$  bol v porovnaní s placebovou skupinou signifikantne nižší výskyt edému pľúc, respektíve kardiálnej astmy ako komplikácií chronického SZ.

## Diagnostika dysfunkcie ľavej komory u diabetikov

Diagnostika dysfunkcie LK u diabetikov vo včasných štádiách je zložitá, pretože pacienti sú subjektívne bez ťaž-

kostí a subklinické poruchy funkcie LK sa zistia iba náhodne pri neinvazívnych vyšetreniach (32, 33). Pri echokardiografii sa zisťuje predĺženie preejekčnej periódy o 20–40 % a skrátenie vypudzovacieho času komory. Výsledkom je zvýšenie Weisslerovho indexu PEP/LVET, ktoré poukazuje na poruchu kontraktility myokardu diabetikov. Súčasne možno zaznamenať aj zmeny ejekčných indexov kontraktility – zníženie ejekčnej frakcie LK a frakcionovaného skrátenia. Významné je zhodnotenie diastolickej funkcie LK u diabetikov v pokoji aj po záťaži (34). Systolická funkcia LK je ešte dlho normálna potom, ako sa dokázala prítomnosť diastolickej dysfunkcie po izometrickej záťaži. Pri začínajúcej diastolickej dysfunkcii, kedy sa zhoršuje rýchlosť relaxácie komory, ale ešte významnejšie nestúpa plniaci tlak LK, klesá vrcholová rýchlosť plnenia LK v skoršej diastole (E) a stúpa vrcholová rýchlosť plnenia LK pri predsieňovej kontrakcii (A), čiže pomer E/A klesá a predlžuje sa deceleračný čas skorého diastolického plnenia LK a trvanie izovolumetrickej relaxačnej periódy (IRT) (35).

### Terapia kardiálnej dysfunkcie u diabetikov

Diagnostika dysfunkcie LK u diabetikov by mala upozorniť na nevyhnutnosť začať terapiu ako prevenciu SZ. ACE-I redukujú následné ischemické príhody pravdepodobne v dôsledku zlepšenia endotelovej funkcie, poklesu tlaku krvi (TK), vaskuloprotekcie, ďalej pre zníženie hladiny plazminogén aktivujúceho inhibítora 1 (PAI-1) (36) a zlepšujú renálne funkcie u diabetikov. Pri dobrej tolerancii sa indikujú u všetkých pacientov s DM 2. typu s mikroalbuminúriou. Monoterapia ACE-I u diabetikov so zníženou ejekčnou frakciou LK pred objavením sa klinických symptómov SZ, znižuje incidenciu SZ a nevyhnutnosť hospitalizácie (37). ACE-I majú aj určitý metabolický účinok, ktorý sa prejavuje znížením plazmatickej hladiny glukózy a glykovaného hemoglobínu (38). Svojím účinkom znižujú hypertrofiu LK a myokardiálnu fibrózu, pôsobia preventívne pri remodelácii myokardu, zlepšujú funkciu endotelu a znižujú inzulínovú rezistenciu (39). Blokátory angiotenzínových receptorov II (AT II) sa indikujú pri intolerancii ACE-I.

Betablokátory u pacientov s diastolickou dysfunkciou a hypertenziou zvyšujú čas relaxácie a znižujú tepovú frekvenciu. Carvedilol vykazuje aj určitý metabolický efekt – znižuje hladinu triacylglycerolov (TAG) a hladinu inzulínu (40). Betablokátory spolu s tiazolidindiónmi (glitazóny) presúvajú energetický metabolizmus myokardu z využitia VKK na metabolizmus glukózy ako energetického zdroja (41, 42). Glitazóny na experimentálnych modeloch znižujú podiel VKK v myokarde, rovnako ako ich toxických metabolitov a zlepšujú funkciu LK (43).

Trimetazidín je selektívnym inhibítorom 3-KAT (3-ke-toacyl-CoA-tioláza), enzýmu regulujúceho vstup VKK do Krebsovho cyklu. Inhibícia beta-oxidácie VKK vedie k presunu energetického substrátu ku glukóze a k pyruvátu. Okrem zlepšenia kontraktility myocytov sa zvýši i dostupnosť ATP k zachovaniu intracelulárnej myocytovej hotovosti fosfokreatínu, redukcia intracelulárnej acidózy, zníži sa koncentrácia voľných  $Ca^{2+}$  a zvýši sa ochrana pred poškodením voľnými kyslíkovými radikálmi.

Salles et al. (44) publikovali prípad pacienta s MIDD (maternally-inherited diabetes and deafness) a chronickým SZ, u ktorého po trojmesačnom užívaní  $CoQ_{10}$  v dávke 150 mg/deň *per os* zaznamenali zlepšenie funkcie ľavej komory (echokardiograficky) – zvýšenie hodnoty frakcionovaného skrátenia z 26 na 34 % a ejekčnej frakcie LK zo 49 % na 64 %. Táto práca naznačuje možnosť benefítu doplnkovej liečby  $CoQ_{10}$  u diabetikov so súčasným myokardiálnym poškodením.

### Záver

Prevalencia poškodenia myokardu u chorých s DM 2. typu liečených inzulínom, ktoré nie je v príčinnej súvislosti s postihnutím koronárnych artérií, je podstatne vyššia ako sa pôvodne predpokladalo. Mechanizmy zúčastňujúce sa patogenézy myokardiálneho poškodenia u pacientov s DM nie sú dodnes stále úplne objasnené, avšak predpokladá sa účasť akumulácie toxických produktov VKK, ako aj dôsledky hyperglykémie, postihnutie mikrocirkulácie a cytotoxický účinok voľných kyslíkových radikálov. V rámci diagnostiky sa odporúča u každého diabetika s mikroalbuminúriou realizovať echokardiografické vyšetrenie a pri zistení dysfunkcie LK začať s liečbou ACE-I ako prevenciou vzniku a rozvoja SZ. V ostatnom čase tiež pribúdajú údaje o účinkoch a benefite podávania antioxidantov ( $CoQ_{10}$ , ALA) ako doplnkovej liečby.

**Poznámka:** Práca je súčasťou projektu Klinická štúdia QALAPOL, ktorá je financovaná z grantu SKS (2007-2009), VEGA (1/3442/06) a KEGA 3(1/2050/04).

### Literatúra

1. Taegetmeyer H. Energy metabolism in the heart: from basic concepts to clinical application. *Curr Prob Cardiol* 1994;19:59113.
2. Hall JL, Stanley WC, Lopaschuk GD, et al. Impaired pyruvate oxidation but normal glucose uptake in diabetic pig heart during dobutamine-induced work. *Am J Physiol* 1996;271:H2320–2329.

3. Stanley WC, Lopaschuk GD, McCormack JG. Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. *Cardiovasc Res* 1997;34:25–33.
4. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035–2038.
5. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US Adults. *JAMA* 1999;281:1291–1297.
6. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972;30:595–602.
7. Bell DS. Cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care* 1995;18:708–714.
8. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. *Circulation* 2000;101:2271–2276.
9. Beljic T, Miric M. Improved metabolic control does not reverse left ventricular filling abnormalities in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes patients. *Acta Diabetol* 1994;31:147–150.
10. Nicolino A, Longobardi G, Furgi G, et al. Left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without hypertension. *Am J Hypertens* 1995;8:382–389.
11. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, et al. 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.
12. Struthers AD, Morris AD. Screening for and treating left-ventricular abnormalities in diabetes mellitus: a new way of reducing cardiac deaths. *Lancet* 2002; 359:1430–1432
13. Paolisso G, Gualdiero P, Manzella D, et al. Diabetes: the free fatty acids – ventricular premature complexes connection. *Diabetes Clin* 1998;15:37–43.
14. Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part II. Potential mechanisms. *Circulation* 2002;105:1861–1870.
15. Bauters C, Lamblin N, McFadden EP, et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol* 2003;2:1–16.
16. Candido R, Forbes JM, Thomas M, et al. A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. *Circ Res* 2003;92:785–792.
17. Wakasaki H, Koya D, Schoen FJ, et al. Targeted overexpression of protein kinase C beta2 isoform in myocardium causes cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:9320–9325.
18. Szabo C. PARP as a drug target for the therapy of diabetic cardiovascular dysfunction. *Drug News Perspect* 2002;15:197–205.
19. Chou E, Suzuma I, Way KJ, et al. Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic states: a possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue. *Circulation* 2002;105:373–379.
20. He Z, Opland DM, Way KJ, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression and vascularization in the myocardium by insulin receptor and PI3K/Akt pathways in insulin resistance and ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:787–793.
21. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000;101:676–681.
22. Jiang ZY, He Z, King BL, et al. Characterization of multiple signaling pathways in the regulation of vascular endothelial growth factor expression in vascular cells and angiogenesis. *J Biol Chem* 2003;278:31964–31971.
23. Poulaki V, Qin W, Jousseaume AM, et al. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1 alpha and VEGF. *J Clin Invest* 2002;109:805–815.
24. Miele C, Rochford JJ, Filippa N, et al. Insulin and insulin-like growth factor-I induce vascular endothelial growth factor mRNA expression via different signaling pathways. *J Biol Chem* 2000;275:21695–21702.
25. Giordano FJ, Gerber HP, Williams SP, et al. A cardiac myocyte vascular endothelial growth factor paracrine pathway is required to maintain cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5780–5785.
26. Gvozdjaková A. Mitochondrial function in diabetes. In: Gvozdjaková A. *Mitochondrial Medicine*. Netherlands: Springer 2008:148–150.
27. Gvozdjaková A, Kucharská J, Sumbalová Z, et al. Coenzyme Q<sub>10</sub> and omega-3-polyunsaturated acids protect heart and brain mitochondria in diabetes. *Mitochondrion* 2005;5:225.
28. Gonzales-Perez O, Gonzales-Castaneda RI. Therapeutic perspectives on the combination of alpha-lipoic acid and vitamin E. *Nutr Res* 2006;26:1–5.
29. Bhagavan HN, Chopra RK. Potential role of ubiquinone (coenzyme Q<sub>10</sub>) in pediatric cardiomyopathy. *Clin Nutr* 2005;24:331–338.
30. Gvozdjaková A, Kucharská J, Braunová Z, et al. Beneficial effect of CoQ<sub>10</sub> on the antioxidative status and metabolism of fats and sugars in diabetic patients. First Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, May 21–24, 1998. Abstract book: 95–97.
31. Morisco C, Trimarco B, Condorelli M. Effect of coenzyme Q<sub>10</sub> therapy in patients with congestive heart failure: a long-term multicenter randomized study. *Clin Invest* 1993;71(Suppl. 8):S134–136.
32. Murin J. Remodelácia srdca a ciev. Bratislava: SAP 1997:103.
33. Adamcová M, Vosečková A. Kardiovaskulární komplikace u diabetes mellitus. *Amireport* 1994;4–5:69–71.
34. Chlumský J. Vliv kompenzace diabetu na diastolické plnění levé komory srdeční. *Vnitř lék* 1994;2:93–95.
35. Meluzín J. Diastolická funkce levé komory. In: Niederle P. *Echokardiografie dospělých*. 1. díl. 2. vydání. Praha: Triton 2005:172–176.
36. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, et al. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998;32:965–971.
37. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.
38. Alkharouf J, Nalinikumari K, Corry D, et al. Long-term effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril on metabolic control in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1993;6:337–343.

- 
39. Kambara N, Holycross BJ, Wung P, et al. Combined effects of low-dose oral spironolactone and captopril therapy in a rat model of spontaneous hypertension and heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:830–837.
40. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, et al. 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.
41. Bell DSH. Use of beta blockers in patients with diabetes. *Endocrinologist* 2003;13:116–123.
42. Nuttala P, Hallsten K, Kirsi A, et al. Rosiglitazone but not metformin enhances insulin stimulated glucose uptake in patients with 2 type diabetes. *Diabetes* 2002;51(Suppl. 2):A142.
43. Zhou YT, Graburn P, Karim A, et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1784–1789.
44. Salles JE, Moisés VA, Almeida DR, et al. Myocardial dysfunction in mitochondrial diabetes treated with coenzyme Q<sub>10</sub>. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72:100–103.