

CARDIOMIOPATIA DIABETICĂ – ENTITATE CLINICĂ DISTINCTĂ?

RODICA MOGA¹, I. MANIȚIU²

¹Doctorand Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu, ²Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu

Cuvinte cheie: diabet zaharat, cardiomiopatie, disfuncție diastolică

Rezumat: Patologia cardiovasculară determină 60% din decesele anuale ale diabeticilor, predominant prin insuficiență cardiacă. Diabetul zaharat este un factor de risc independent pentru insuficiența cardiacă. Termenul de cardiomiopatie diabetică a fost folosit pentru prima dată în 1972, de către Rubler și col. și sugerează afectarea directă a miocardului prin prezența diabetului zaharat, fapt inițial controversat, deoarece, disfuncția sistolică și diastolică pot fi datorate aterosclerozei coronariene și microangiopatiei diabetice sau hipertensiunii arteriale. Existența cardiomiopatiei diabetice a fost demonstrată în ultimii ani prin studii epidemiologice, clinice și de laborator. Înțelegerea ei va permite în viitor strategii terapeutice superioare.

Keywords: diabetes mellitus, cardiomyopathy, diastolic dysfunction

Abstract: Cardiovascular disease causes 60% of mortality in diabetics, especially due to heart failure. Diabetes mellitus is an independent risk factor for heart failure. The term "diabetic cardiomyopathy" was first used by Rubler and col. in 1972 and it suggests the direct injury of the myocardium caused by the presence of diabetes. This fact was initially controversial, because systolic and diastolic dysfunction may be due to coronary atherosclerosis, diabetic microangiopathy or to hypertension. The existence of diabetic cardiomyopathy has been confirmed lately by epidemiological, clinical and laboratory studies. Its understanding will allow a better therapeutic management in the future.

Proporțiile epidemice ale diabetului zaharat și faptul că 60% din mortalitatea diabeticilor se datorează patologiei cardiovasculare, predominant insuficienței cardiace (2), reprezentând o importantă problemă de sănătate publică, au impus necesitatea studiilor etiopatogenice în acest domeniu. (1) Diabetul zaharat este un factor de risc important pentru ateroscleroză și complicațiile acesteia, fiind mai puțin cunoscut faptul că el reprezintă un factor de risc independent pentru insuficiența cardiacă. (2) Termenul de cardiomiopatie diabetică (CMD) a fost folosit prima dată în 1972 de către Rubler și col., care au descris patru pacienți diabetici cu insuficiență cardiacă, fără dovezi de stenoze coronariene, hipertensiune arterială, fără patologii valvulare sau congenitală cardiacă. Inițial au existat controverse, dar, treptat, au apărut dovezi epidemiologice, clinice și de laborator care susțin existența acestei entități distincte, care au dezvăluit mecanismele biochimice și fiziopatologice implicate. (1) Deși diabeticii au un risc crescut de modificări structurale și funcționale cardiace datorate complicațiilor vasculare, conceptul de CMD sugerează o afectare directă a miocardului. De aceea, pacienții cu hipertensiune arterială și cardiopatie coronariană pot avea modificări miocardice datorate acestora, dar, pot asocia și o cardiomiopatie specifică, având un efect sinergic. (8) Dezvoltarea CMD este probabil multifactorială.

Tulburări metabolice

Patogenia cardiomiopatiei diabetice pornește de la faptul că hiperglicemia, hiperlipidemia și hiperinsulinemia determină alterarea factorilor de transcripție, ducând la modificări în expresia genelor, în utilizarea substratelor miocardice, în creșterea miocitelor, funcția endotelială și complianța miocardică. Pe animale s-a arătat că hiperglicemia și

scăderea glicolizei aerobe determinată de nivelurile crescute de acizi grași liberi se asociază cu disfuncție sistolică și diastolică. (7)

Cardiomiocitele diabeticilor manifestă o reducere semnificativă a utilizării rezervelor miocardice de glucoză, cu efect final de reducere a disponibilului de ATP. Rata scăzută de transport a glucozei prin sarcolemă se datorează probabil depleției de transportori 1 și 4 de glucoză, care poate fi corectată prin insulinoterapie. (5)

Hiperglicemia produce formare în exces de produși finali de glicozilare avansată și de radicali liberi de oxigen, cu dezactivarea NO, depunere de colagen și fibroză.

Tulburările metabolismului acizilor grași produse datorită insulinorezistenței determină creșterea acizilor grași liberi, ducând la scăderea glicolizei aerobe, perturbarea cuplării excitației cu contracția și reducerea disponibilului de ATP, necompensat de creșterea producției mitocondriale de ATP. Scăderea concentrației citosolice de ATP duc la reducerea sechestrării de calciu în reticulul sarcoplasmic și alterarea relaxării. (11) În plus, necesarul de oxigen anormal de ridicat, alături de un metabolism crescut al acizilor grași determină acumularea intracelulară de produși intermediari potențial toxici. (3) Se înregistrează și un deficit relativ de carnitină, comun la diabetici. Toate modificările metabolice menționate sunt reversibile cu ameliorarea controlului metabolic. (5)

Insulinorezistența poate precede cu o decadă sau mai mult apariția diabetului zaharat franc și se asociază cu creșterea compensatorie a nivelului insulinei plasmatică, pentru a menține homeostazia glicemică. Hiperinsulinemia determină hipertrofie miocardică și vasculară, retenție de sodiu ceea ce produce decompensare cardiacă prin expansiune de volum. Tot

¹Autor Corespondent: Rodica Moga, Clinica de Cardiologie I, Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu, Bd. C. Coposu, Nr. 2-4, Sibiu, România, tel. 0723396526, e-mail: rodica.moga@yahoo.com

Articol intrat în redacție în 12.01.2012 și acceptat spre publicare în 20.02.2012
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Iunie 2012;2(2):77-79

hiperinsulinemia produce activarea sistemului nervos simpatic, creșterea răspunsului la angiotensina II și al efectului acesteia de stimulare a creșterii miocitelor și producere de colagen.(3) Rolul activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron este important în apariția cardiomiopatiei diabetice. El se asociază cu creșterea distrucțiilor oxidative, a apoptozei și necrozei cardiomiocitelor și celulelor endoteliale.(1)

Metabolismul miocardic anormal din diabet determină acumularea unor molecule toxice (acilcarnitine cu lanț lung, radicali liberi), ducând la alterarea funcției proteinelor reglatoare și contractile și la scăderea sensibilității pentru calciu, alături de shift-ul lanțurilor grele de miozină de la VI la V3, reducerea SERCA 2a (ATP-aza reticulului sarcoplasmic), cu alterarea funcției ventriculare. S-a demonstrat pe cordul diabetic modificarea expresiei izoenzimelor miozinei și a proteinelor reglatoare, cu remodelare miofibrilă care se asociază strâns cu apariția disfuncției diastolice.(5)

Creșterea cuprului seric este frecventă la pacienții diabetici, cele mai mari valori observându-se la cei cu complicații microvasculare și hipertensiune arterială. Hiperglicemia poate afecta legarea cuprului de ceruloplasmină și albumină, cu creșterea cuprului în matricea extracelulară. De asemenea, proteinele glicozilate pot avea o afinitate crescută pentru cupru. De aceea, creșterea cuprului în matricea extracelulară ar activa sistemele de oxidoreducere, cu creșterea producerii de radicali liberi, creșterea stress-ului oxidativ și fibroză.(5)

În cursul evenimentelor ischemice, răspunsul adecvat la hipoxie este esențial pentru protecția împotriva lezării miocardului. Stimulul hipoxic este mediat în principal prin HIF-1 (factorul inductibil prin hipoxie-1), un complex reglator transcripțional și VEGF (factorul de creștere vascular endotelial). VEGF este redus în miocardul șobolanilor cu diabet și cu insulinorezistență.(6)

Modificări structurale

Studiul STRONG Heart Study a arătat că diabeticii, în comparație cu nediabeticii prezintă o masă mai mare a ventriculului stâng, o grosime mai mare a pereților și o rigiditate crescută a arterelor, date independente de indicii de masă corporală și de tensiunea arterială.(2) Studiul Framingham a arătat că hipertrofia ventriculară este mai marcată la femeile diabetice și că aceasta este proporțională cu gradul intoleranței la glucoză și cu gradul de obezitate. Remodelarea concentrică sau creșterea grosimii peretelui fără hipertrofie ventriculară este de asemenea, o trăsătură a cordului diabetic deși se pare că izolată nu determină disfuncție diastolică sau sistolică.(1)

Fibroza miocardică și hipertrofia miocitară sunt mecanismele acuzate de modificările patologice din CMD. Acumularea de colagen din miocardul diabetic se poate datora în parte scăderii degradării colagenului, datorită glicozilării reziduurilor de lizină de la nivelul colagenului.(8) Hiperglicemia produce specii reactive de oxigen și azot care cresc stresul oxidativ și determină expresie genetică anormală și activarea apoptozei. Acest proces se asociază cu glicozilarea p53 determinând o creștere a sintezei de angiotensină II care are efecte dependente de doză asupra sintezei colagenului. În plus, tulburările metabolice cronice din diabet (hiperglicemia postprandială, hiperinsulinemia, insulinorezistența) duc la alterarea endotelinei-1 și a receptorilor ei, scăderea factorului de creștere insulin-like-I și creșterea producerii de factor de creștere beta 1 transforming, ducând la promovarea activității angiotensinei II, cu creșterea conținutului de colagen miocardic.(3,12)

Prin studii folosind biopsii endomiocardice s-a demonstrat corelația dintre aspectele histologice și clinice din diabet, cu modificări miocardice mai pronunțate la pacienții

simptomatici și la cei cu cardiomegalie. Rolul fibrozei în apariția disfuncției miocardice este susținut și de studii care demonstrează regresia fibrozei miocardice după tratament pe termen scurt cu pirfenidonă și spironolactonă.(9) În stadiile precoce ale diabetului, modificările structurale sunt de obicei minimale și pot fi reversibile sau parțial reversibile. Pe măsura progresiunii diabetului, acumularea colagenului devine marcată și poate juca un rol major în apariția disfuncției diastolice.(4)

Afectarea vasculară

Diverse studii au demonstrat că, la pacienții cu stenoze coronariene difuze, fără stenoze focale semnificative, procesul difuz poate duce la o scădere importantă și continuă a presiunii de-a lungul arterelor coronare epicardice, deci, un echivalent funcțional de stenoză. Rezerva de flux coronarian este redusă la diabetici chiar în absența stenzelor coronariene semnificative.(8) Hiperglicemia produce reducerea producției de oxid nitric, creșterea producției de prostaglandine vasoconstrictoare, proteine glicozilate, molecule endoteliale de adeziune și de factori de creștere vasculară și plachetară, care toate cresc tonusul vasomotor și permeabilitatea vasculară, creșterea și remodelarea. Modificările microangiopatiei includ îngroșarea membranei bazale, microanevrisme capilare și reducerea densității capilare, proliferare subendotelială focală și fibroza interstițială, uneori cu atrofie miocitară.(10) Disfuncția endotelială, alterarea sintezei proteice și alterarea glicoproteinelor de adeziune endoteliale promovează atașarea monocitelor, granulocitelor și migrarea lor transendotelială, ceea ce duce la hipertrofie miocardică și vasculară, formare deficitară de circulație colaterală și ateroscleroză distală crescută care, poate să nu fie evidențiată coronarografic, dar să aibe un rol important în patogenia CMD.(5)

S-a considerat că apariția CMD este consecința episoadelor repetate de ischemie miocardică rezultate atât din tulburări structurale și funcționale la nivelul vaselor mici, cât și a spasmului microvascular în cursul perioadelor de necesar crescut de oxigen miocardic și a leziunilor de reperfuzie. Acest proces ar duce la pierdere celulară focală, dezvoltare de fibroză focală și hipertrofie reactivă.(1)

Răspunsul dependent de endoteliu al vaselor mari și mici este diminuat la diabetici. Semivita oxidului nitric este redusă datorită stresului oxidativ crescut și activitatea lui este diminuată de produșii finali de glicozilare. În plus, endoteliul diabetic produce în exces prostanoizi și are o expresie crescută a activității proteinkinazei C, asociată cu hemodinamica alterată la nivelul retinei și al rinichiului și o expresie exagerată a izoformei miocardice beta, asociată cu hipertrofia și insuficiența cardiacă, sugerând că ar juca un rol în apariția CMD.(5)

Neuropatia vegetativă cardiacă

Neuropatia vegetativă cardiovasculară rezultă din modificări la nivelul inervației simpatică, din expresia patologică a receptorilor adrenergici și din modificările concentrației de catecolamine miocardice, cu tahicardie de repaus, hipotensiune ortostatică, intoleranță la efort și infarct miocardic silențios.(6)

Au fost incriminate atât disfuncția simpatică, cât și cea parasimpatică. Prevalența mai mare a fibrilației ventriculare la pacienții diabetici este sugestivă pentru un tonus simpatic mai crescut la populația diabetică. Pe de altă parte, neuropatia diabetică poate duce la bradiaritmii și tulburări de conducere. Un răspuns tensional sistolic anormal la ortostatism a fost corelat semnificativ cu reducerea raportului mitral E/A. Acest raport a prezentat o reducere marcată la pacienții cu neuropatie vegetativă, corelația fiind semnificativă.(1)

Variabilitatea ritmului cardiac a fost folosită pentru a evalua dezechilibrele vegetative, mai ales pentru a diagnostica disfuncția vagală. Scăderea indicilor funcției vagale au fost

corelați cu o mortalitate crescută, cu disfuncția imună și inflamația. Ar putea exista o verigă patogenică între disautonomie și insulinorezistență, obezitate și hipertensiune arterială.(6) Hipertonia simpatică se asociază cu scăderea adiponectinei, care se asociază cu insulinorezistența la diabetici și cu tulburări ale variației circadiene a ritmului cardiac.(4) Studii efectuate cu metaiodobenzilguanidină marcată cu I 123 sau cu hidroxiepinefrină marcată cu C11 au arătat o reducere a preluării miocardice la 40-50% din pacienți, indicând prezența disfuncției vegetative cardiace. Se pare că este un proces regional, cu afectarea predominantă a peretelui posterior miocardic, hiperinervația proximală complicând denervarea distală.(6) Disfuncția vegetativă miocardică se asociază cu alterarea fluxului sanguin miocardic, regiunile cu hiperinervație simpatică prezentând cel mai mare deficit al rezervei vasodilatatoare. Reducerea perfuziei miocardice de rezervă poate determina parțial răspunsul anormal la efort din fazele incipiente ale CMD și pot explica disfuncția diastolică.(4) Totuși, rămâne încă necunoscut rolul exact al neuropatiei diabetice în apariția CMD.

BIBLIOGRAFIE

1. Klein AL, Garcia MJ. Diastology, Elsevier Publications; 2008. p. 333-340.
2. American Heart Association: Heart disease and stroke statistics. Dallas; 2007.
3. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. JAMA. 2005;294:334-341.
4. Bertoni AG, Goff DC Jr, D'Agostino RB Jr, et al. Diabetic cardiomyopathy and subclinical cardiovascular disease: The Multi – Ethnic Study of Atherosclerosis. Diabetes Care. 2006;29:588-594.
5. Asbun J, Villareal FJ. The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy. J Am. Coll. Cardiol. 2006;47:693-700.
6. Boer-Martin L, et al. Relationship of circadian disruption and autonomic imbalance with obesity and type2 diabetes in resistant hypertensive patients. Cardiovascular Diabetology. 2010;10:1475-2840-10-24.
7. Reinking BE, et al. Cardiomyopathy in offspring of diabetic rats is associated with activation of the MAPK and apoptotic pathways. Cardiovascular Diabetology. 2010;8:1186-2840-8-43.
8. Muraka S, Movahed MR. Diabetic Cardiomyopathy. Journal of Cardiac Failure. 2010;16:971-979.
9. Russo C, Jin Z, et al. Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease. European Journal of Heart Failure. 2010;12:454-461.
10. Nesto RW. Heart failure in diabetes mellitus. Up To Date; 2011. p. 10.
11. Rubin J, Matushita, K, Coresh J, et al. Chronic Hyperglycaemia and Subclinical Myocardial Injury. JACC. 2012;59:484-489.
12. Dinh W, Lankisch M, Nickl W, et al. Insulin resistance and glycaemia abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: across-sectional study. Cardiovascular Diabetology. 2010;10:1186/1475-2840-9-63.