

Received: 14.11.2019
Accepted: 12.05.2020
Published: 03.11.2020

Podłoże molekularne niewydolności serca w cukrzycy – nowe możliwości terapeutyczne

Molecular pathogenesis of heart failure in diabetes mellitus – new direction for the therapeutic approach

Magdalena Łukawska-Tatarczuk^{1,2}, Beata Mrozikiewicz-Rakowska², Edward Franek^{1,3},
Leszek Czupryniak²

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, CSK MSWiA, Warszawa

²Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk, Warszawa

Streszczenie:

Jak dowiedziono, choroby układu sercowo-naczyniowego występują kilkakrotnie częściej u chorych z cukrzycą niż w populacji ogólnej. Dlaczego tak się dzieje, mimo wielu przeprowadzonych badań i postawionych hipotez, nadal nie wyjaśniono. Uwzględniając częste współwystępowanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego z cukrzycą, wyodrębnianie kardiomiopatii cukrzycowej jako jej niezależnego powikłania budzi kontrowersje, a rozpoznanie w praktyce klinicznej pozostaje rzadkie. Niemniej jednak obecność cukrzycy znacznie pogarsza przebieg i rokowanie chorób układu krążenia, a lepsze poznanie komponenty cukrzycowej w rozwoju niewydolności serca wydaje się podstawowym w poszukiwaniu skutecznej terapii. Za czynniki patogenetyczne rozwoju niewydolności serca w cukrzycy uważa się: zaburzenia metaboliczne związane z hiperglikemią, lipotoksyczność, insulinooporność, stres oksydacyjny, dysfunkcję układu immunologicznego, predyspozycje genetyczne oraz zaburzenia epigenetyczne. Obraz kliniczny kardiomiopatii cukrzycowej różni się w zależności od typu cukrzycy, a dysfunkcja obejmuje nie tylko komórki miokardium, ale również komórki podścieliska, śródbłonna i układu nerwowego. Długotrwały i bezobjawowy przebieg tego powikłania oraz jego postępujący charakter skracający życie chorych na cukrzycę skłaniają do poszukiwania nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych. W poszukiwaniach niezbędne wydaje się lepsze poznanie podłoża molekularnego dysfunkcji mięśnia sercowego w cukrzycy. Zatrzymanie „kaskady” szlaków odpowiadających za aktywację stanu zapalnego, włóknienie czy apoptozę w poszczególnych narządach mogłoby skutecznie zapobiec rozwojowi powikłań cukrzycowych. W artykule przedstawiono dotychczasowe koncepcje patogenetyczne oraz wynikające z nich implikacje terapeutyczne, które być może będą wykorzystane w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych w cukrzycy oraz umożliwią indywidualizację terapii.

Słowa kluczowe:

cukrzyca, niewydolność serca, kardiomiopatia cukrzycowa, podłoże molekularne, leczenie

Summary:

As it has been proven, cardiovascular diseases are several times more common in diabetic patients than in the general population. Despite many studies and hypotheses, it is still not explained why this happens. Considering the frequent coexistence of cardiovascular risk factors with diabetes, the identification of diabetic cardiomyopathy as an independent complication is controversial, and diagnosis in clinical practice is rare. Nevertheless, the presence of diabetes significantly worsens the course and prognosis of cardiovascular diseases, and a better understanding of the diabetic component in the development of heart failure seems essential in the search for an effective therapy. The pathogenetic factors of the development of heart failure in diabetes include: metabolic disorders related to hyperglycaemia, lipotoxicity, insulin resistance, oxidative stress, immune system dysfunction, genetic predisposition and epigenetic disorders. The clinical pictures of diabetic cardiomyopathy vary depending on the type of diabetes, and dysfunction includes not only

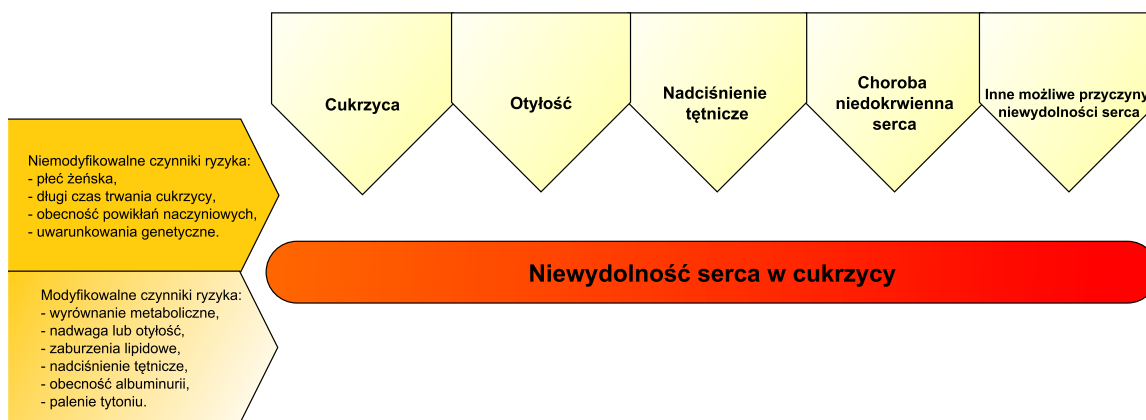
the cells of the myocardium, as well as stromal cells, endothelial and nervous system cells. The long-term and asymptomatic course of this complication and its progressive nature shortening the lives of diabetic patients prompt the search for new diagnostic and therapeutic methods. A better understanding of the molecular basis of myocardial dysfunction in diabetes appears essential in the search. Stopping the “cascade” of pathways responsible for activation of inflammation, fibrosis or apoptosis in individual organs could effectively prevent the development of diabetic complications. The paper presents existing pathogenetic concepts and their therapeutic implications, which may be used in the prevention of cardiovascular complications in diabetes and allow individualization of therapy.

Keywords: **diabetes mellitus, heart failure, diabetic cardiomyopathy, molecular pathogenesis, treatment**

GICID: 01.3001.0014.4856
DOI: 10.5604/01.3001.0014.4856
Word count: 6 507
Tables: 1
Figures: 4
References: 78

Adres autorki: lek. Magdalena Łukawska-Tatarczuk, Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, CSK MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa; e-mail: magdalukawska89@gmail.com

Wykaz skrótów: **AGEs** – końcowe produkty zaawansowanej glikacji (advanced glycation end-products), **AMPK** – kinaza aktywowana 5'AMP (AMP-activated protein kinase), **ARNi** – bloker receptora angiotensyny i inhibitor neprylizyny (angiotensin receptor-nephilysin inhibitor), **CD36** – receptor 36 (cluster of differentiation 36), **CREM** – modulator transkrypcji zależnej od cAMP (cAMP-responsive element modulator), **DAG** – diacyloglicerol, **DPP-4** – dipeptydylopeptydaza-4 (dipeptidyl peptidase-4), **ET-1** – endotelina-1, **Glut3** – transporter glukozy 3 (glucose transporter 3), **GLP-1** – glukagonopodobny peptyd 1 (glucagon-like peptide-1), **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), **G-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (granulocyte colony-stimulating factor), **HbA1c** – glikowana hemoglobina (glycated hemoglobin), **HO-1** – oksygenaza hemowa (heme oxygenase-1), **IGF-1** – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (insuline-like growth factor-1), **IL-1, -6, -12p40, -17, -18** – interleukiny-1, -6, -12p40, -17, -18, **IRS-1** – substrat receptora insuliny 1 (insulin receptor substrate 1), **JAK** – kinaza janusowa (Janus-activated kinases), **MAPK** – kinaza białkowa aktywowana mitogenami (mitogen activated protein kinase), **mTOR** – kinaza serynowo-treoninowa mTOR (mammalian target of rapamycin), **NF-κB** – jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B (nuclear factor kappa-B), **NO** – tlenek azotu (nitric oxide), **Nrf2** – czynnik jądrowy Nrf2 (nuclear erythroid 2-related factor), **MCP-1** – czynnik chemotaktyczny makrofagów typu 1 (monocyte chemoattractant protein-1), **MMPs** – metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (matrix metalloproteinases), **PAI-1** – inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (plasminogen activator inhibitor-1), **PARP-1** – polimeraza poli (ADP-rybozy) (poly(ADP-ribose) polymerase-1), **PGC-1α** – koaktywator receptora PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator), **PKC** – kinaza białkowa C (protein kinase C), **PPARs** – receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (peroxisome proliferator-activated receptors), **PPARγ** – receptor aktywowany proliferatorami peroksyosomów typu gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), **RAA** – renina, angiotensyna, aldosteron, **RAGE** – receptor AGE (advanced glycation end products receptor), **SERCA2A** – wapniowa ATP-aza siateczki sarkoplazmatycznej (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium-ATPase 2a), **SGLT2** – inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (inhibitors of sodium glucose cotransporter 2), **SIRT1** – sirtuina 1, **STAT** – czynniki transkrypcyjne, białka biorące udział w przekazywaniu sygnałów oraz aktywacji transkrypcji genów (signal transducer and activator of transcription), **TGF-β** – transformujący czynnik wzrostu beta (transforming growth factor β), **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworów alfa (tumor necrosis factor α), **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor).



Ryc. 1. Czynniki ryzyka związane z rozwojem niewydolności serca u chorych z cukrzycą. Opracowanie własne na podstawie: [19, 39, 40, 50, 64, 66]

WSTĘP

Kardiomiopatia cukrzycowa jest wciąż niewystarczająco dobrze poznanym oraz różnorodnie definiowanym powikłaniem cukrzycy. Związek między obecnością cukrzycy, a rozwojem niewydolności serca po raz pierwszy zaobserwowano w 1881 r. [37], jednak dopiero po prawie 80 latach zaczęto postrzegać kardiomiopatię cukrzycową jako powikłanie cukrzycy [41]. Po raz pierwszy jej obecność potwierdzili Rubler i wsp. w 1972 r., którzy na podstawie badań histopatologicznych mięśnia sercowego, przeprowadzonego *post mortem* u czterech pacjentów z wieloletnią cukrzycą, wykazali obecność przerostu oraz włóknienia lewej komory mięśnia sercowego, mimo braku znanych czynników ryzyka rozwoju kardiomiopatii, takich jak: choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe lub alkoholizm [56]. Kolejne badania eksperymentalne oraz obserwacje kliniczne potwierdziły ścisły związek niewydolności serca z hiperglikemią. Początkowo w obrazie klinicznym obserwuje się zaburzenie funkcji rozkurczowej ze stopniowym włóknieniem i przerostem kardiomiocytów, następnie dysfunkcję skurczową i rozwój zastoinowej niewydolności serca. W 2013 r. zarówno amerykańskie [72], jak i europejskie towarzystwa naukowe [57] zaproponowały definicję kardiomiopatii cukrzycowej jako dysfunkcji mięśnia sercowego, która rozwija się u pacjentów z cukrzycą, mimo braku choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego lub innych schorzeń wywołujących kardiomiopatię. Ponieważ u chorych na cukrzycę powikłania sercowo-naczyniowe są najczęściej wypadkową różnych, współwystępujących czynników ryzyka, takich jak: zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze lub otyłość, to rozpoznanie samej kardiomiopatii cukrzycowej jest niezwykle rzadkie w praktyce klinicznej oraz wciąż stwarza trudności diagnostyczne.

W następnych latach zaproponowano wyodrębnienie dwóch fenotypów kardiomiopatii cukrzycowej: restrykcyjnego, dla którego charakterystyczna jest koncentryczna przebudowa lewej komory serca i zaburzenie funkcji rozkurczowej z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction),

występującego częściej u otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz typu rozstrzeniowego, który cechuje się przerostem ekscentrycznym oraz skurczową niewydolnością serca (HFrEF – reduced left ventricular ejection fraction), częściej pojawiającego się u chorych z cukrzycą typu 1 [59]. Obserwowane różnice wynikają najprawdopodobniej z odmiennych czynników patogenetycznych, które w zależności od typu cukrzycy, w różnym stopniu wpływają na zaburzenie struktury i funkcji mięśnia sercowego, które omówiono w dalszej części artykułu.

EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Aby zrozumieć podłoże patogenetyczne dysfunkcji mięśnia sercowego w cukrzycy, trzeba przypomnieć dane epidemiologiczne oraz znane czynniki ryzyka rozwoju tego powikłania. Pierwszym badaniem, które potwierdziło, że cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju zastoinowej niewydolności serca było Framingham Study opublikowane w 1974 r. [32]. Większe zagrożenie powikłań sercowo-naczyniowych zaobserwowano wówczas u kobiet niż u mężczyzn. Metaanaliza Ohkuma i wsp. z 2019 r. wykazała, że zależność ta dotyczy bardziej chorych na cukrzycę typu 1, gdyż po uwzględnieniu łącznie 47 badań kohortowych, w których uczestniczyło około 12 milionów osób, udowodniono, że w obu typach cukrzycy ryzyko rozwoju niewydolności serca jest wyższe u kobiet, niż u mężczyzn, przy czym w typie 1 cukrzycy ryzyko to wzrasta prawie o 47%, natomiast w typie 2 o około 9% w porównaniu do płci męskiej [52]. Odpowiedź na pytanie, dlaczego tak się dzieje, podobnie jak rzetelna ocena częstotliwości występowania kardiomiopatii cukrzycowej nadal pozostają niewyjaśnione. Szacuje się, że zaburzenie funkcji rozkurczowej mięśnia sercowego występuje u około 60% chorych z cukrzycą typu 2 [51, 54], a nawet prawie u 70% chorych z cukrzycą typu 1 [68]. Bez wątpienia ważną rolę w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym odgrywa dobre wyrównanie metaboliczne. Wyniki dużych badań klinicznych potwierdzają, że wzrost odsetka HbA1c wiąże się ze wzrostem ryzyka rozwoju niewydolności serca niezależnie od otyłości, nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, o około 8% u chorych z cukrzycą typu 2 [63]

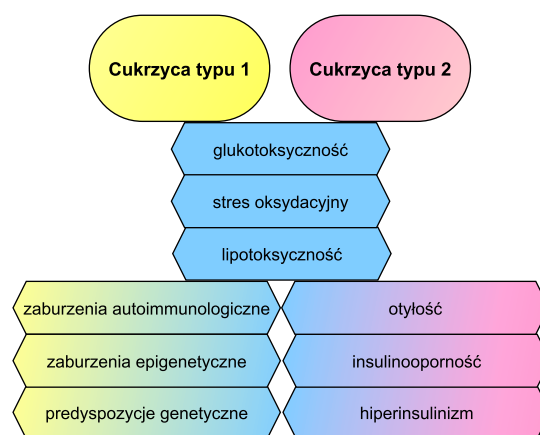
i prawie 30% u chorych z cukrzycą typu 1 [40]. Udowodniono ponadto ochronny wpływ terapii hipoglikemizującej na rozwój niewydolności serca w cukrzycy typu 2 dla leków doustnych, takich jak: metformina [4], leki z grupy inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) [48, 78] oraz leki inkretynowe [43, 44]. W badaniu The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych obserwowano u chorych z cukrzycą typu 1 stosujących intensywną insulinoterapię w porównaniu do tych, którzy stosowali konwencjonalną insulinoterapię [64]. Ważna wydaje się więc normalizacja wartości glikemii, przy czym bez zwiększenia częstotliwości hipoglikemii, które mogą wpłynąć na wzrost śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, szczególnie u osób starszych, co wykazano, obserwując chorych na cukrzycę typu 2 w badaniu ACCORD [55].

Bez wątplenia, niewydolność serca u chorych z wieloletnim wywiadem cukrzycy jest wypadkową wielu schorzeń. Za czynniki ryzyka rozwoju niewydolności serca u diabeetyków poza złym wyrównaniem metabolicznym, uważa się: otyłość, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, obecność retinopatii lub nefropatii cukrzycowej oraz inne [39, 50, 66] (ryc. 1).

Wykazano, że zarówno w cukrzycy typu 2 (w badaniu STENO-2) [19], jak i typu 1 (w badaniu DDTC/EDIC) [64] najbardziej skuteczna w obniżaniu ryzyka sercowo-naczyniowego jest wieloczynnikowa terapia obejmująca normalizację glikemii, wartości ciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, masy ciała oraz funkcji nerek.

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zgonów, nie tylko u chorych z wieloletnim wywiadem choroby, ale również u młodych dorosłych z cukrzycą typu 1 [20], można więc domniemywać o znaczącym wpływie zaburzeń immunologicznych w ich patogenezie. Istotne wyniki badań przedstawiono w nielicznych pracach, w których wykazano obecność zaburzeń funkcji rozkurczowej mięśnia sercowego nawet u dzieci oraz u młodych dorosłych z cukrzycą typu 1, mimo krótkiego czasu trwania choroby [26], dobrego wyrównania metabolicznego [1, 11, 73] oraz braku innych powikłań [13]. Obserwacje te sugerują związek z czynnikami genetycznymi, czego dowodem są badania potwierdzające np. korelację występowania powikłań cukrzycowych z polimorfizmami wybranych genów (m.in: reduktazy aldozowej (rs759853) lub osteoprotegeryny (rs3134069, rs2073618)) [45, 46, 47]. W kardiomiopatii cukrzycowej wykazano udział genów związanych m.in. z aktywacją stanu zapalnego, stresem oksydacyjnym, włóknieniem, naprawą DNA, szlakiem sygnalizacyjnym Wnt oraz odpowiadających za równowagę biochemiczną [39]. Niezwykle istotnymi wydają się ponadto interakcje między czynnikami środowiskowymi a zmianami w ekspresji genów. W komórkach śródbłonna aorty *in vitro*, jak i u myszy bez cukrzycy wykazano, że przejściowa hiperglikemia indukuje długotrwałe zmiany epigenetyczne, prowadzące do rozwoju odległych powikłań

naczyniowych [18, 60] i być może determinuje rozwój niewydolności serca. Badania sugerują ponadto odmienne tło patogenetyczne rozwoju niewydolności serca, w zależności od typu cukrzycy. W badaniach na modelach zwierzęcych obu typów cukrzycy wykazano zaburzenia procesów autofagii kardiomiocytów, które były nasilone w modelu cukrzycy typu 1 (u myszy z cukrzycą streptozotocynową), a zmniejszone w cukrzycy typu 2 (u otyłych myszy db/db), wskazując na różne mechanizmy patogenetyczne rozwoju kardiomiopatii [30]. Wiąże się z tym dwa różne fenotypy tego powikłania: rozstrzeniowy, który cechuje zanik komórek oraz związek z czynnikami immunologicznymi oraz typ restrykcyjny charakterystyczny dla osób z otyłością, u których większą rolę odgrywa najprawdopodobniej insulinooporność i hiperinsulinizm [59]. Wspólne pozostają zaburzenia metaboliczne związane z hiperglikemią: lipotoksyczność i hipoteza stresu oksydacyjnego. Uwzględniając różnice w podłożu patogenetycznym cukrzycy typu 1 i 2 wydaje się, że podobnych różnic można się dopatrywać w podłożu kardiomiopatii cukrzycowej (ryc. 2).

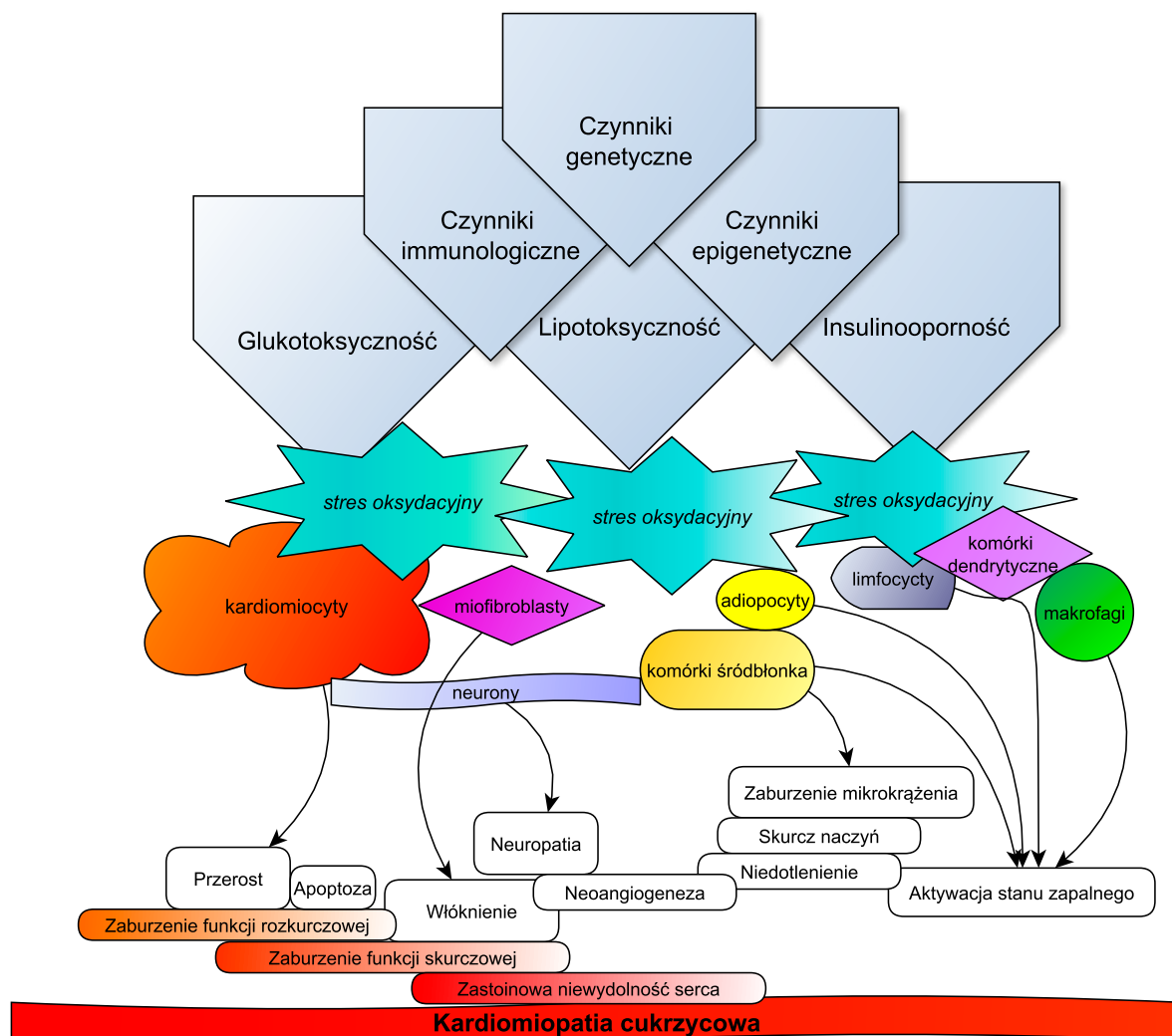


Ryc. 2. Czynniki patogenetyczne prowadzące do rozwoju niewydolności serca w zależności od typu cukrzycy. Opracowanie własne na podstawie [59]

KONCEPCJE PODŁOŻA PATOGENETYCZNEGO I IMPLIKACJE TERAPEUTYCZNE

Jak wspomniano, patogeneza kardiomiopatii cukrzycowej jest złożona i wciąż niewystarczająco poznana. Podejrzewa się, że u podłoża kardiomiopatii cukrzycowej leżą: zaburzenia metaboliczne związane z hiperglikemią, lipotoksyczność, insulinooporność, stres oksydacyjny, dysfunkcja układu immunologicznego, predyspozycje genetyczne, jak również zaburzenia epigenetyczne. Wykazano, że zmiany wywołujące to powikłanie obejmują nie tylko komórki miokardium, ale również komórki podścieliska, mikrokrążenia, włókna układu autonomicznego serca oraz komórki układu immunologicznego [49]. Najważniejsze składowe czynniki patogenetyczne kardiomiopatii cukrzycowej oraz ich kliniczne konsekwencje przedstawiono na ryc. 3.

Według Brownlee wszystkie zaburzenia metaboliczne związane z hiperglikemią powodują nadmierne wytwarzanie



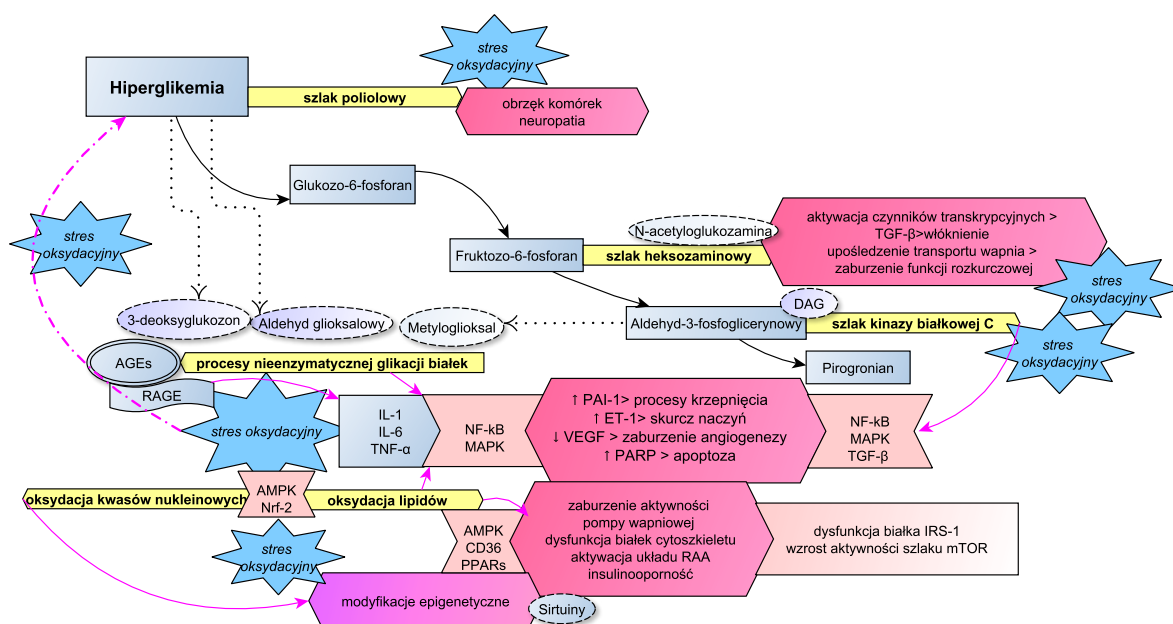
Ryc. 3. Najważniejsze składowe czynniki patogenetyczne kardiomiopatii cukrzycowej i ich kliniczne konsekwencje. Opracowanie własne na podstawie: [9, 10, 39, 49]

wolnych rodników tlenowych przez mitochondria, co wydaje się najważniejsze w indukcji szlaków patofizjologicznych związanych z rozwojem powikłań cukrzycowych [10]. Hipoteza tzw. pamięci metabolicznej wskazuje na rolę nieenzymatycznej glikacji białek i lipidów w aktywacji stresu oksydacyjnego, który utrzymuje się niezależnie od stężenia glukozy oraz może wyjaśniać rozwój powikłań sercowo-naczyniowych mimo dobrego wyrównania metabolicznego [14, 15]. Podejrzewa się, że hiperglikemia – właśnie przez stres oksydacyjny, wywołuje trwałe modyfikacje epigenetyczne warunkujące „kaskadę” zjawisk odpowiedzialnych za przewlekły stan zapalny [8, 9]. Stan hiperglikemii, czy to w chwili rozpoznania cukrzycy, czy podczas epizodu kwasicy ketonowej lub nawet wzrost stężenia glukozy po posiłku, wydaje się inicjatorem dalszych, długotrwałych uszkodzeń komórek [25]. Badania ostatnich lat dowiodły, że główną rolę w ochronie komórek przed stresem oksydacyjnym pełni czynnik transkrypcyjny Nrf2. W badaniu przeprowadzonym na modelu mysim cukrzycy typu 2 zaobserwowano kardioprotekcyjny wpływ kumkwatu, czyli tzw. „złotej pomarańczy” – owocu bogatego

w antyoksydanty, właśnie przez modulację szlaku AMPK /Nrf2 [77]. Podobny skutek wykazano po podaniu metforminy (w modelu szczurzym cukrzycy typu 1), gdzie przez zwiększenie aktywności szlaku Nrf2/HO-1 oraz zahamowaniu szlaku JAK/STAT zapobiegano remodelingowi w obrębie mięśnia sercowego [2].

W patogenezie kardiomiopatii cukrzycowej bez wątpienia istotną rolę odgrywa aktywacja alternatywnych szlaków związanych z przemianami glukozy (ryc. 4).

W wyniku nasilenia szlaku polioloowego komórki, dla których transport glukozy nie jest zależny od insuliny (np. neurony lub komórki śródblonka) są podatne na gromadzenie sorbitolu i fruktozy, zaburzając równowagę między układami utleniający i przeciwutleniający. Stan tzw. pseudohipoksji hiperglikemicznej prowadzi do obrzęku i uszkodzenia komórek [62, 67]. Aktywacja procesów nieenzymatycznej glikacji białek wywołuje natomiast nie tylko dysfunkcję białek krążących we krwi oraz cząsteczek



Ryc. 4. W stanie hiperglikemii aktywacji ulegają alternatywne szlaki przemian glukozy, takie jak: polioliowy, heksozaminowy, kinazy białkowej C oraz procesy nieenzymatycznej glikacji białek. Ważnym ogniwem tych przemian jest stres oksydacyjny (związany z dysfunkcją szlaku AMPK/Nrf-2), który pośredniczy również w wywołaniu lipotoksyczności (za którą odpowiada dysfunkcja transportera CD36 i receptorów PPARs) oraz oksydacji kwasów nukleinowych. Skutkiem jest aktywacja:

- stanu zapalnego (poprzez czynnik transkrypcyjny NF-κB),
- przerostu komórek (poprzez kaskadę MAPK),
- procesów włóknienia (związanych z aktywacją TGF-β),
- insulinooporności i dominacji układu RAA (wywołująca wzrost aktywności szlaku mTOR),
- mikroangiopatii (w której uczestniczą m.in. ET-1, PAI-1, VEGF, PARP).

Schemat na podstawie [8, 9, 10]

macierzy zewnątrzkomórkowej, ale również inicjuje stres oksydacyjny i stan zapalny przez połączenie z receptorami końcowych produktów zaawansowanej glikacji, znajdującymi się na komórkach układu immunologicznego i śródbłonna. Uwalniają one wówczas cytokiny prozapalne m.in. TNF-α, IL-1β, IL-6, które łącznie z wewnątrzkomórkową aktywacją jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF-κB odpowiadają za nasilenie stanu zapalnego, zaburzenie fibrynolizy, krzepnięcia i apoptozy [8]. W badaniach eksperymentalnych *in vitro* wykazano pozytywny wpływ modulacji szlaku NF-κB na żywotność kardiomiocytów, poddanych wysokim stężeniom glukozy, dzięki zmniejszeniu stanu zapalnego [71]. Jak wykazały badania Al-Malki i wsp. na rozwój nefropatii i kardiomiopatii cukrzycowej przeprowadzone na modelu zwierzęcym cukrzycy typu 2, wpływał związek zawarty w imbirze, znany jako 6-shogaol, który znacząco obniżył parametry stresu oksydacyjnego i apoptozy, właśnie przez zahamowanie szlaku NF-κB [3].

Hiperglikemia nasila również aktywność szlaku heksozaminowego, w wyniku którego wewnątrzkomórkowo powstaje N-acetyloglukozamina. Jej połączenie z resztami serynowymi i treoninowymi czynników transkrypcyjnych zwiększa ekspresję genu kodującego transformujący czynnik wzrostu TGF-β [35]. W jednym z niedawnych badań przeprowadzonych na modelu mysim wykazano, że inhibitory SGLT2 hamują szlak TGF-β-Smad w tkance serca, opóźniając

w ten sposób włóknienie oraz rozwój niewydolności serca [38]. Aktywacja szlaku heksozaminowego, najprawdopodobniej wiąże się również z zaburzeniem funkcji rozkurczowej kardiomiocytów, zmniejszając aktywność promotora wapniowej ATPazy SERCA2A, upośledzając transport wapnia z retikulum sarkoendoplazmatycznego [17]. Innym ogniwem patogenetycznym związanym z hiperglikemią jest aktywacja szlaku kinazy białkowej C wywołana zwiększeniem stężenia diacyloglicerolu (DAG) syntetyzowanego z pośrednich produktów glikolizy. Białka z rodziny kinazy białkowej C regulują transkrypcję genów, uczestniczą w odpowiedzi immunologicznej oraz odgrywają ważną rolę w przekazywaniu sygnałów między komórkami. Aktywacji ulega:

- wspomniany już, a odpowiadający za stan zapalny czynnik jądrowy NF-κβ;
- warunkująca procesy proliferacji kinaza białkowa aktywowana mitogenem (MAPK) oraz
- sprzyjająca włóknieniu ekspresja TGF-β.

Zmniejszenie syntezy czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF) zwiększa natomiast przepuszczalność naczyń, zaburza angiogenezę i prowadzi do rozwoju mikroangiopatii [9, 58]. W badaniu przeprowadzonym na modelu cukrzycy streptozotocynowej u szczurów udowodniono, że doustne spożycie kurkuminy (naturalnego związku polifenolowego pochodzącego z kłącza ostryżu długiego – łac. *Curcuma longa* L.),

może zmniejszyć odkładanie kolagenu w mięśniu sercowym właśnie przez zahamowanie szlaku TGF- β oraz kinazy MAPK [23]. W innym badaniu doświadczalnym wykazano, że melatonina, przez fosforylację VEGF, wpływa ochronnie nie tylko na naczynia wieńcowe, ale również na kardiomiocyty, gdyż hamuje ich przerost [7]. Aktywacja szlaku kinazy białkowej C nasila procesy krzepnięcia przez zwiększenie syntezy inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1) oraz zmniejszenie syntezy tlenku azotu (NO), co wywołuje wazokonstrykcję, upośledza przepływ krwi i prowadzi do niedotlenienia. Powyższe procesy udało się ograniczyć u samców szczurów z cukrzycą indukowaną streptozotocyną, które były poddane ćwiczeniom na bieżni. Obserwowano u nich zmniejszenie ekspresji PAI-1 i większą aktywność eNOS, a to wiąże się z działaniem kardioprotekcyjnym [16].

Oprócz zaburzeń metabolicznych związanych z hiperглиkemią ważną rolę w patogenezie dysfunkcji mięśnia sercowego w cukrzycy odgrywa zaburzony metabolizm wolnych kwasów tłuszczowych, których nadmiar w komórkach wywołuje lipotoksyczność. Przejawia się to nadmierną generacją wolnych rodników tlenowych, zaburzeniem aktywności sarkoplazmatycznej pompy wapniowej oraz dysfunkcją białek cytoszkieletu, aktyny i miozyny. Sugeruje się związek między rozwojem kardiomiopatii cukrzycowej, a dysfunkcją receptora CD36 oraz receptorów aktywowanych proliferatorami peroksydomów (PPARs) odpowiadających za prawidłowy metabolizm kwasów tłuszczowych [36]. Niezwykle istotne wyniki badań przedstawili Wu i wsp., którzy udowodnili kardioprotekcyjne działanie leków inkretynowych u myszy z cukrzycą streptozotocynową przez zahamowanie nieprawidłowej aktywacji szlaku PPAR- α -CD36 i tym samym zmniejszenie lipotoksyczności [70]. Przypuszcza się, że działając ochronnie na serce może również restrykcja kaloryczna, dla której obserwowano zwiększenie aktywności koaktywatora receptora PPARy oraz sirtuiny 1 (SIRT1) zwanej białkiem długowieczności [69]. Białka z grupy sirtuin uczestniczą bowiem w metabolizmie tłuszczu i cukrów, mogą zwiększać ilość antyoksydantów oraz regulować ekspresję genów odpowiedzialnych za rozwój powłok cukrzycowych [33]. Zarówno w typie 1, jak i 2 cukrzycy wykazano ochronny wpływ jednego z aktywatorów SIRT1 – resweratolu (3,5,4'-trihydroksy-trans-stilbeny, polifenol należący do flawonoidów) na wyindukowaną hiperglykemią stres oksydacyjny w mięśniu sercowym [5].

Powszechnie znanym następstwem lipotoksyczności jest także nasilenie odpowiedzi immunologiczno-zapalnej śródbłonna oraz aktywacja układu RAA, co zaburza homeostazę między wydzielanymi czynnikami wazodylatacyjnymi i wazokonstrykcyjnymi, wydzielanie białek sprzyjających przerostowi kardiomiocytów oraz nasila włóknienie [9]. Jedno z ostatnich badań na modelu streptozotocynowej cukrzycy u szczurów dowiodło, że terapia inhibitorem angiotensyny II i neprylizyny (ARNi) hamuje rozwój kardiomiopatii cukrzycowej przez zmniejszenie aktywności szlaków związanych z aktywacją stanu zapalnego (NF- κ B/MCP-1), włóknienia (TGF- β /Smad7) i apoptozy (PARP/kaspaza-3) [42]. W innym badaniu Castoldi i wsp. wykazali

związek pobudzenia receptorów angiotensyny typu 2 (AT2) lub zablokowania receptorów angiotensyny typu 1 (AT1) z zahamowaniem przerostu kardiomiocytów w przebiegu cukrzycy. Za kardioprotekcyjne działanie losartanu odpowiada najprawdopodobniej ekspresja miR-30a-3p oraz gen PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome Ten) [12].

Wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w komórkach miokardium zaburza funkcjonowanie szlaków sygnałowych, w których uczestniczy insulina. Dezaktywacja białka IRS-1 zmniejsza wychwyt glukozy do komórki przez receptor GLUT4 i odpowiada za insulinoporność. Jej następstwem jest zmniejszenie syntezy tlenku azotu, zaburzenie transportu wapnia przez siateczkę endoplazmatyczną w kardiomiocytach oraz promowanie ekspresji białek odpowiadających za przerost kardiomiocytów (takich jak insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1)) [65]. Badanie przeprowadzone na modelu zwierzęcym cukrzycy typu 2 wykazało korzystny wpływ trokserutyny (półsyntetycznej pochodnej rutyny) na parametry układu sercowo-naczyniowego przez modulację szlaku NF- κ B/IRS1 [76]. W wyniku zaburzeń metabolicznych związanych z insulinopornością oraz nadmierną aktywacją układu RAA dochodzi do obniżenia aktywności kinazy aktywowanej przez AMP (AMPK), co jednocześnie wiąże się z wzrostem aktywności szlaku kinazy serynowo-treoninowej mTOR oraz nadekspresją białek prozapalnych, odpowiadających za regulację wzrostu, wazokonstrykcję oraz zaburzenie funkcji rozkurczowej [34]. Wykazano kardioprotekcyjne działanie melatoniny przez zmniejszenie stresu oksydacyjnego oraz aktywności wspomnianego szlaku mTOR [31].

W patogenezie uszkodzenia mięśnia sercowego w cukrzycy, oprócz zaburzeń metabolicznych, ważną rolę odgrywa zaburzenie równowagi immunologicznej, które może mieć charakter miejscowy i/lub ogólnoustrojowy. Zarówno w cukrzycy typu 1, jak i w otyłości prowadzącej do cukrzycy typu 2, obserwuje się zaburzoną odpowiedź immunologiczną. W badaniu przeprowadzonym na modelu mysim otyłości wywołanej dietą wykazano, że pod wpływem „diety zachodniej” (indukującej insulinoporność) zwiększa się liczba komórek o profilu prozapalnym (makrofagów M1) kosztem komórek o działaniu przeciwzapalnym (makrofagów M2). Ponadto wzrasta aktywność metalloproteinazy-9 (MMP-9) i szlaków sygnałowych TGF- β zależnych od białek Smad, czego następstwem jest nasilenie procesów włóknienia, przerost kardiomiocytów oraz zaburzenie funkcji rozkurczowej [29]. W innych badaniach wykazano związek między przewagą limfocytów Th1 oraz wydzielanymi przez nie INF-gamma oraz IL-18 nad Th2 w macierzy zewnątrzkomórkowej serca oraz zwiększonym włóknieniem śródmiąższowym [61, 74, 75]. W coraz większej liczbie prac wskazuje się na zależność między kwasem ketonową w przebiegu cukrzycy typu 1, a nasiloną odpowiedzią immunologiczno-zapalną powodującą dysfunkcję mięśnia sercowego. W jednej z prac opisano u dzieci z kwasem ketonową związek odpowiedzi komórkowej zależnej od limfocytów pomocniczych Th17 oraz wydzielanymi cytokinami prozapalnymi (tj. GM-CSF, G-CSF, IL-12p40,

Tabela 1. Związek między interwencjami terapeutycznymi a podłożem molekularnym w zahamowaniu niewydolności serca dowiedzione w badaniach eksperymentalnych

| Forma interwencji | Skutek | Punkt uchwytu w podłożu molekularnym |
|--|--|---|
| Restrykcja pokarmowa | Zmniejszenie stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i włóknienia w miokardium [69] | PPAR ↑ SIRT1 ↑ TNF-α ↓ TGF-β ↓ |
| Aktywność fizyczna | Ochrona komórek śródbłonna naczyniowego, zapobieganie nadkrzepliwości i wazokonstrykcji [16] | PKC ↓ PAI-1 ↓ eNOS ↑ |
| Metformina | Zmniejszenie stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego [2] | JAK/STAT ↓ Nrf2/HO-1 ↑ |
| Empagliflozyna | Zahamowanie włóknienia w miokardium [38] | TGF-β-Smad ↓ |
| Agonista GLP-1 (extendin-4) Inhibitor DPP-4 (saksagliptyna) | Ograniczenie lipotoksyczności w mięśniu sercowym [70] | PPAR-alfa-CD36 ↓ |
| ARNi (telmisartan/thiorphan) | Zahamowanie szlaków związanych ze stanem zapalnym, włóknieniem i apoptozą [42] | NF-κB / MCP-1 ↓ TGF-β/ Smad7 ↓ PARP / kaspaza-3 ↓ |
| 6-shogaol zawarty w imbirze | Ochrona przed glukotoksycznością [3] | NF-κB ↓ |
| Kurkumina | Zmniejszenie stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego [2] oraz zahamowanie odkładania kolagenu w miokardium [23] | JAK/STAT ↓ Nrf2/HO-1 ↑ TGF-β ↓ MAPK ↓ |
| Melatonina | Ograniczenie przerostu mięśnia sercowego [7] oraz zmniejszenie stresu oksydacyjnego [31] | VEGF-A ↑ PKC ↓ mTOR ↓ |
| Troksuretyna | Zmniejszenie stresu oksydacyjnego i insulinooporności [76] | NF-κB ↓ AKT ↓ IRS1 ↑ |
| Kumkwat „złota pomarańcza” | Zmniejszenie stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego indukowanego hiperglikemią [77] | AMPK/Nrf2 ↑ |
| Resweratol | Zmniejszenie stresu oksydacyjnego w miokardium [5] | PPAR ↑ SIRT1 ↑ |
| Triptolide | Działanie immunosupresyjne, przeciwzapalne i antyfibrotyczne w mięśniu sercowym [24] | TLR4/NF-κB/IL-1β ↓ NF-κB/TNF-α/VCAM-1 ↓ TGF-β1/α-SMA/Vimentin ↓ |

IL-17) z zaburzeniem funkcji rozkurczowej mięśnia sercowego [27]. W innym badaniu, przeprowadzonym również w grupie młodych pacjentów z cukrzycą typu 1 i kwasicą ketonową, opisano obecność przeciwciał skierowanych przeciwko białkom swoistym dla serca, co sugerowałoby udział komponenty autoimmunologicznej w patogenezie kardiomiopatii cukrzycowej [28]. W jednej z ostatnich prac Guo i wsp. wykazali skuteczność triptolide (tj. substancji pochodzącej z chińskiego zioła Lei gong teng (*Tripterygium wilfordii*), o silnych właści-

wościach immunosupresyjnych) w regresie kardiomiopatii cukrzycowej właśnie przez zahamowanie szlaków związanych z aktywnością immunologiczną (TLR4/NF-κB/IL-1β), stanem zapalnym (NF-κB/TNF-α/VCAM-1) oraz włóknieniem (TGF-β1/α-SMA/Vimentin) [24]. Wpływ interwencji terapeutycznych na omawiane czynniki (ich aktywność, a w konsekwencji, zahamowanie rozwoju niewydolności serca w cukrzycy) przedstawiono w tabeli 1.

Obecnie coraz więcej uwagi badacze poświęcają mechanizmom epigenetycznym, które najprawdopodobniej również leżą u podłoża kardiomiopatii cukrzycowej. Oprócz metylacji DNA oraz acetylacji histonów niezwykle obiecujące wydają się badania nad mikroRNA. Małe, jednociowe, niekodujące sekwencje RNA regulują ekspresję genów, odpowiedzialnych za odpowiedź immunologiczną, aktywację stanu zapalnego lub apoptozę [21]. Transportowane w egzosomach, umożliwiają komunikację międzykomórkową, są stabilne oraz łatwo wykrywalne, dzięki czemu mogłyby być wykorzystane jako markery diagnostyczne. Udowodniono liczne powiązania między obecnością różnych mikroRNA a podłożem patofizjologicznym kardiomiopatii cukrzycowej [22]. W badaniu przeprowadzonym na myszach z cukrzycą streptozotocynową wykazano związek między hiperglikemią, zmianami w acetylacji histonów i ekspresją czynnika transkrypcyjnego CREM w kardiomiocytach, co prowadziło do włóknienia mięśnia sercowego [6]. Wydaje się więc, że nawet przejściowe zaburzenia metaboliczne przez wywołanie zmian epigenetycznych mogą w długotrwały sposób determinować rozwój powikłań cukrzycowych. Bez wątplenia lepsze poznanie tych mechanizmów zapewne umożliwi opracowanie nowej, skutecznej strategii terapeutycznej.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abd-El Aziz F.M., Abdelghaffar S., Hussien E.M., Fattouh A.M.: Evaluation of cardiac functions in children and adolescents with type 1 diabetes. *J. Cardiovasc. Ultrasound.*, 2017; 25: 12-19
- [2] Abdelsamia E.M., Khaleel S.A., Balah A., Abdel Baky N.A.: Curcumin augments the cardioprotective effect of metformin in an experimental model of type 1 diabetes mellitus; Impact of Nrf2/HO-1 and JAK/STAT pathways. *Biomed. Pharmacother.*, 2019; 109: 2136-2144
- [3] Al-Malki W.H., Abdel-Raheem I.T., Dawoud M.Z., Abdou R.F.: 6-shogaol protects against diabetic nephropathy and cardiomyopathy via modulation of oxidative stress/NF- κ B pathway. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 2018; 31: 2109-2117
- [4] Andersson C., Olesen J.B., Hansen P.R., Weeke P., Norgaard M.L., Jørgensen C.H., Lange T., Abildstrøm S.Z., Schramm T.K., Vaag A., Køber L., Torp-Pedersen C., Gislason G.H.: Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: A retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia*, 2010; 53: 2546-2553
- [5] Bagul P.K., Dinda A.K., Banerjee S.K.: Effect of resveratrol on sir-tuins expression and cardiac complications in diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2015; 468: 221-227
- [6] Barbati S.A., Colussi C., Bacci L., Aiello A., Re A., Stigliano E., Isidori A.M., Grassi C., Pontecorvi A., Farsetti A., Gaetano C., Nanni S.: Transcription factor CREM mediates high glucose response in cardiomyocytes and in a male mouse model of prolonged hyperglycemia. *Endocrinology*, 2017; 158: 2391-2405
- [7] Behram Kandemir Y., Guntekin U., Tosun V., Korucuk N., Bozdemir M.N.: Melatonin protects against streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy by the phosphorylation of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A). *Cell. Mol. Biol.*, 2018; 64: 47-52
- [8] Brownlee M.: Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care*, 1992; 15:1835-1843
- [9] Brownlee M.: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 2001; 414: 813-820
- [10] Brownlee M.: The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes*, 2006; 54: 615-625
- [11] Brunvand L., Heier M., Brunborg C., Hanssen K.F., Fugelseth D., Stensaeth K.H., Dahl-Jørgensen K., Margeisdottir H.D.: Advanced glycation end products in children with type 1 diabetes and early reduced diastolic heart function. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2017; 17: 133
- [12] Castoldi G., di Gioia C.R.T., Roma F., Carletti R., Manzoni G., Stella A., Zerbini G., Perseghin G.: Activation of angiotensin type 2 (AT2) receptors prevents myocardial hypertrophy in Zucker diabetic fatty rats. *Acta Diabetol.*, 2019; 56: 97-104
- [13] Cecchi E., Pomari F., Brusasco G., Angelino P., Blatto A., Gamba S., Demarie D., Moratti M., Ghisio A., Gaschino G. i wsp.: Preclinical left ventricular diastolic dysfunction in insulin-dependent diabetes. *G. Ital. Cardiol.*, 1994; 24: 839-844
- [14] Ceriello A.: Hypothesis: The "metabolic memory", the new challenge of diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2009; 86: S2-S6
- [15] Ceriello A., Ihnat M.A., Thorpe J.E.: The "metabolic memory": Is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009; 94: 410-415
- [16] Chengji W., Xianjin F.: Treadmill exercise alleviates diabetic cardiomyopathy by suppressing plasminogen activator inhibitor expression and enhancing eNOS in streptozotocin-induced male diabetic rats. *Endocr. Connect.*, 2018; 7: 553-559
- [17] Clark R.J., McDonough P.M., Swanson E., Trost S.U., Suzuki M., Fukuda M., Dillmann W.H.: Diabetes and the accompanying hyperglycemia impairs cardiomyocyte calcium cycling through increased nuclear O-GlcNAcylation. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 44230-44237

PODSUMOWANIE

Podłoże patogenetyczne kardiomiopatii cukrzycowej jest złożone i różni się w zależności od typu cukrzycy. Mimo wielu badań eksperymentalnych oraz obserwacji klinicznych, nadal nie jest wystarczająco dobrze poznane – szczególnie w cukrzycy typu 1. Liczne hipotezy m.in.: stresu oksydacyjnego, pamięci metabolicznej, modyfikacji epigenetycznych, zaburzeń układu immunologicznego, opisują podłoże patogenetyczne oraz wskazują na konieczność stosowania wielokierunkowej terapii. W schorzeniu tym, wśród mechanizmów molekularnych wymienia się zaburzenie szlaków związanych z: hiperglikemią (poliolo-wego, heksozaminowego, kinazy białkowej C, AGEs), aktywacją stanu zapalnego (NF- κ B), stresem oksydacyjnym (Nrf-2), przerostem (MAPK), włóknieniem (TGF- β), apoptozą (PARP), lipotoksycznością (PPARs), układem RAA i insulinoopornością (mTOR), modyfikacjami epigenetycznymi (CREM). Bez wątplenia wyniki badań eksperymentalnych wymagają potwierdzenia w badaniach klinicznych, niemniej jednak dają nadzieję na stworzenie wielokierunkowej terapii, która nie tylko skutecznie zapobiegnie rozwojowi powikłań sercowo-naczyniowych, ale przede wszystkim wydłuży życie chorych na cukrzycę.

- [18] El-Osta A., Brasacchio D., Yao D., Poci A., Jones P.L., Roeder R.G., Cooper M.E., Brownlee M.: Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J. Exp. Med.*, 2008; 205: 2409–2417
- [19] Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parving H.H., Pedersen O.: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 348: 383–393
- [20] Gagnum V., Stene L.C., Jenssen T.G., Berteussen L.M., Sandvik L., Joner G., Njølstad P.R., Skrivarhaug T.: Causes of death in childhood-onset Type 1 diabetes: Long-term follow-up. *Diabet. Med.*, 2017; 34: 56–63
- [21] Ghosh N., Katare R.: Molecular mechanism of diabetic cardiomyopathy and modulation of microRNA function by synthetic oligonucleotides. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2018; 17: 43
- [22] Guo R., Nair S.: Role of microRNA in diabetic cardiomyopathy: From mechanism to intervention. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis.*, 2017; 1863: 2070–2077
- [23] Guo S., Meng X.W., Yang X.S., Liu X.F., Ou-Yang C.H., Liu C.: Curcumin administration suppresses collagen synthesis in the hearts of rats with experimental diabetes. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2018; 39: 195–204
- [24] Guo X., Xue M., Li C.J., Yang W., Wang S.S., Ma Z.J., Zhang X.N., Wang X.Y., Zhao R., Chang B.C., Chen L.M.: Protective effects of trip-tolide on TLR4 mediated autoimmune and inflammatory response induced myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy. *J. Ethnopharmacol.*, 2016; 193: 333–344
- [25] Hanefeld M., Fischer S., Julius U., Schulze J., Schwanebeck U., Schmechel H., Ziegler H.J., Lindner J., The DIS Group: Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: The Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*, 1996; 39: 1577–1583
- [26] Hodzic A., Ribault V., Maragnes P., Milliez P., Saloux E., Labombarda F.: Decreased regional left ventricular myocardial strain in type 1 diabetic children: A first sign of diabetic cardiomyopathy? *J. Transl. Int. Med.*, 2016; 4: 81–87
- [27] Hoffman W.H., Passmore G.G., Hannon D.W., Talor M.V., Fox P., Brailer C., Haislip D., Keel C., Harris G., Rose N.R., Fiordalisi I., Čiháková D.: Increased systemic Th17 cytokines are associated with diastolic dysfunction in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. *PLoS One*, 2013; 8: e71905
- [28] Hoffman W., Sharma M., Cihakova D., Talor M.V., Rose N.R., Mohanakumar T., Passmore G.G.: Cardiac antibody production to self-antigens in children and adolescents during and following the correction of severe diabetic ketoacidosis. *Autoimmunity*, 2016; 49: 188–196
- [29] Jia G., Habibi J., Bostick B.P., Ma L., DeMarco V.G., Arora A.R., Hayden M.R., Whaley-Connell A.T., Sowers J.R.: Uric acid promotes left ventricular diastolic dysfunction in mice fed a Western diet. *Hypertension*, 2015; 65: 531–539
- [30] Kanamori H., Takemura G., Goto K., Tsujimoto A., Mikami A., Ogino A., Watanabe T., Morishita K., Okada H., Kawasaki M., Seishima M., Minatoguchi S.: Autophagic adaptations in diabetic cardiomyopathy differ between type 1 and type 2 diabetes. *Autophagy*, 2015; 11: 1146–1160
- [31] Kandemir Y.B., Tosun V., Güntekin U.: Melatonin protects against streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy through the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2019; 28: 1171–1177
- [32] Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P.: Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *Am. J. Cardiol.*, 1974; 34: 29–34
- [33] Karbasforooshan H., Karimi G.: The role of SIRT1 in diabetic cardiomyopathy. *Biomed. Pharmacother.*, 2017; 90: 386–392
- [34] Kim J.A., Jang H.J., Martinez-Lemus L.A., Sowers J.R.: Activation of mTOR/p70S6 kinase by ANG II inhibits insulin-stimulated endothelial nitric oxide synthase and vasodilation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2012; 302: E201–E208
- [35] Kolm-Litty V., Sauer U., Nerlich A., Lehmann R., Schleicher E.D.: High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J. Clin. Invest.*, 1998; 101: 160–169
- [36] Lee T.W., Bai K.J., Lee T.I., Chao T.F., Kao Y.H., Chen Y.J.: PPARs modulate cardiac metabolism and mitochondrial function in diabetes. *J. Biomed. Sci.*, 2017; 24: 5
- [37] Leyden D. Asthma und diabetes mellitus. *Zeitschr. Klin. Med.*, 1881; 3: 358–364
- [38] Li C., Zhang J., Xue M., Li X., Han F., Liu X., Xu L., Lu Y., Cheng Y., Li T., Yu X., Sun B., Chen L.: SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2019; 18: 15
- [39] Li N., Wu H., Geng R., Tang Q.: Identification of core gene biomarkers in patients with diabetic cardiomyopathy. *Dis. Markers*, 2018; 2018: 6025061
- [40] Lind M., Bounias I., Olsson M., Gudbjörnsdóttir S., Svensson A.M., Rosengren A.: Glycaemic control and incidence of heart failure in 20,985 patients with type 1 diabetes: An observational study. *Lancet*, 2011; 378: 140–146
- [41] Lundbaek K.: Is there a diabetic cardiopathy? W: Pathogenetische faktoren des myokardinfarkts. red.: G. Schettler, Stuttgart 1969: 63–71
- [42] Malek V., Gaikwad A.B.: Telmisartan and thiorphan combination treatment attenuates fibrosis and apoptosis in preventing diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.*, 2019; 115: 373–384
- [43] Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A., Lingvay I., Rosenstock J., Seufert J., Warren M.L., Woo V., Hansen O., Holst A.G., Pettersson J., Vilsbøll T. i wsp.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2016; 375: 1834–1844
- [44] Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.E., Nauck M.A., Nissen S.E., Pocock S., Poulter N.R., Ravn L.S., Steinberg W.M., Stocker M., Zinman B., Bergenstal R.M., Buse J.B. i wsp.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2016; 375: 311–322
- [45] Mrozikiewicz-Rakowska B., Łukawska M., Nehring P., Szymański K., Sobczyk-Kopciół A., Krzyżewska M., Maroszek P., Płoski R., Czupryniak L.: Genetic predictors associated with diabetic retinopathy in patients with diabetic foot. *Pol. Arch. Intern. Med.*, 2018; 128: 35–42
- [46] Mrozikiewicz-Rakowska B., Maroszek P., Nehring P., Sobczyk-Kopciół A., Krzyżewska M., Kaszuba A.M., Łukawska M., Chojnowska N., Kozka M., Bujalska-Zadrozny M., Płoski R., Krzymien J., Czupryniak L.: Genetic and environmental predictors of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and diabetic foot ulcer: A pilot study. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2015; 66: 751–761
- [47] Mrozikiewicz-Rakowska B., Nehring P., Szymański K., Sobczyk-Kopciół A., Płoski R., Drygas W., Krzymień J., Acharya N.A.,

- Czupryniak L., Przybyłkowski A.: Selected RANKL/RANK/OPG system genetic variants in diabetic foot patients. *J. Diabetes. Metab. Disord.*, 2018; 17: 287–296
- [48] Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erondu N., Shaw W., Law G., Desai M., Matthews D.R., CANVAS Program Collaborative Group: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2017; 377: 644–657
- [49] Nemoto O., Kawaguchi M., Yaoita H., Miyake K., Maehara K., Maruyama Y.: Left ventricular dysfunction and remodeling in streptozotocin-induced diabetic rats. *Circ. J.*, 2006; 70: 327–334
- [50] Nichols G.A., Gullion C.M., Koro C.E., Ephross S.A., Brown J.B.: The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: An update. *Diabetes Care*, 2004; 27: 1879–1884
- [51] Nicolino A., Longobardi G., Furgi G., Rossi M., Zoccolillo N., Ferrara N., Rengo F.: Left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 1995; 8: 382–389
- [52] Ohkuma T., Komorita Y., Peters S.A.E., Woodward M.: Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: A systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia*, 2019; 62: 1550–1560
- [53] Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M., Marre M., Cooper M., Glasziou P., Grobbee D., Hamet P., Harrap S., Heller S., Liu L., Mancia G. i wsp.: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 358: 2560–2572
- [54] Poirier P., Bogaty P., Garneau C., Marois L., Dumesnil J.G.: 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
- [55] Riddle M.C.: Effects of intensive glucose lowering in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Circulation*, 2010; 122: 844–846
- [56] Rubler S., Dlugash J., Yuceoglu Y.Z., Kumral T., Branwood A.W., Grishman A.: New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am. J. Cardiol.*, 1972; 30: 595–602
- [57] Rydén L., Grant P.J., Anker S.D., Berne C., Cosentino F., Danchin N., Deaton C., Escaned J., Hammes H.P., Huikuri H., Marre M., Marx N., Mellbin L., Ostergren J., Patrono C. i wsp.: ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.*, 2013; 34: 3035–3087
- [58] Schalkwijk C.G., Stehouwer C.D.: Vascular complications in diabetes mellitus: The role of endothelial dysfunction. *Clin. Sci.*, 2005; 109: 143–159
- [59] Seferović P.M., Paulus W.J.: Clinical diabetic cardiomyopathy: A two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur. Heart J.*, 2015; 36: 1718–1727
- [60] Siebel A.L., Fernandez A.Z., El-Osta A.: Glycemic memory associated epigenetic changes. *Biochem. Pharmacol.*, 2010; 80: 1853–1859
- [61] Song Y.L., Ford J.W., Gordon D., Shanley C.J.: Regulation of lysyl oxidase by interferon- γ in rat aortic smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000; 20: 982–988
- [62] Stehouwer C.D., Lambert J., Donker A.J., van Hinsbergh V.W.: Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc. Res.*, 1997; 34: 55–68
- [63] Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ*, 2000; 321: 405–412
- [64] Subramanian S., Hirsch I.B.: Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus: Implications of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study 30-year follow-up. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2018; 47: 65–79
- [65] Sundgren N.C., Giraud G.D., Schultz J.M., Lasarev M.R., Stork P.J., Thornburg K.L.: Extracellular signal-regulated kinase and phosphoinositol-3 kinase mediate IGF-1 induced proliferation of fetal sheep cardiomyocytes. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2003; 285: R1481–R1489
- [66] Vaur L., Gueret P., Lievre M., Chabaud S., Passa P., DIABHYCAR Study Group (type 2 DIABetes, Hypertension, CARdiovascular Events and Ramipril) study: Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: Observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, CARdiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care*, 2003; 26: 855–860
- [67] Vinik A.I.: Diabetic neuropathy: Pathogenesis and therapy. *Am. J. Med.*, 1999; 107: 175–265
- [68] Wai B., Patel S.K., Ord M., MacIsaac R.J., Jerums G., Srivastava P.M., Burrell L.M.: Prevalence, predictors and evolution of echocardiographically defined cardiac abnormalities in adults with type 1 diabetes: An observational cohort study. *J. Diabetes Complications*, 2014; 28: 22–28
- [69] Waldman M., Cohen K., Yadin D., Nudelman V., Gorfil D., Laniado-Schwartzman M., Kornwoski R., Aravot D., Abraham N.G., Arad M., Hochhauser E.: Regulation of diabetic cardiomyopathy by caloric restriction is mediated by intracellular signaling pathways involving 'SIRT1 and PGC-1 α '. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2018; 17: 111
- [70] Wu L., Wang K., Wang W., Wen Z., Wang P., Liu L., Wang D.W.: Glucagon-like peptide-1 ameliorates cardiac lipotoxicity in diabetic cardiomyopathy via the PPAR α pathway. *Aging Cell.*, 2018; 17: e12763
- [71] Xu W., Chen J., Lin J., Liu D., Mo L., Pan W., Feng J., Wu W., Zheng D.: Exogenous H2S protects H9c2 cardiac cells against high glucose-induced injury and inflammation by inhibiting the activation of the NF- κ B and IL-1 β pathways. *Int. J. Mol. Med.*, 2015; 35: 177–186
- [72] Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L., Johnson M.R., Kasper E.K., Levy W.C., Masoudi F.A., McBride P.E. i wsp.: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013; 62: e147–e239
- [73] Yoldas T., Örtün U.A., Sagsak E., Aycan Z., Kaya Ö., Özgür S., Karademir S.: Subclinical left ventricular systolic and diastolic dysfunction in type 1 diabetic children and adolescents with good metabolic control. *Echocardiography*, 2018; 35: 227–233
- [74] Yu Q., Vazquez R., Khojehi E.V., Patel C., Venkataramani R., Larson D.F.: IL-18 induction of osteopontin mediates cardiac fibrosis and diastolic dysfunction in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2009; 297: H76–H85

[75] Yu Q., Vazquez R., Zabadi S., Watson R.R., Larson D.F.: T-lymphocytes mediate left ventricular fibrillar collagen cross-linking and diastolic dysfunction in mice. *Matrix Biol.*, 2010; 29: 511–518

[76] Yu Y., Zheng G.: Troxerutin protects against diabetic cardiomyopathy through NFκB/AKT/IRS1 in a rat model of type 2 diabetes. *Mol. Med. Rep.*, 2017; 15: 3473–3478

[77] Zhao C., Zhang Y., Liu H., Li P., Zhang H., Cheng G.: Fortunellin protects against high fructose-induced diabetic heart injury in mice by suppressing inflammation and oxidative stress via AMPK/

Nrf-2 pathway regulation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2017; 490: 552–559

[78] Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Mattheus M., Devins T., Johansen O.E., Woerle H.J., Broedl U.C., Inzucchi S.E.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2015; 373: 2117–2128

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.