

12. McCullough PA, Olobatoke A, Vanhecke TE. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2011;12(4):200-210.
13. Grandin EW, Jarolim P, Murphy SA, et al. Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22. *Clin. Chem.* 2012;58(1):267-273.
14. Lok DJ, van der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin. Res. Cardiol.* 2010;99(5):323-328.
15. Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, et al. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure (CORONA). *Eur. Heart J.* 2012;33:2290-2296.
16. Odenbach J, Wang X, Cooper S, et al. Control of MMP-7 and TACE MMP-2 mediates angiotensin II – induced hypertension under the transcriptional. *Hypertension.* 2011;57:123-130.
17. Pchejetski D, Foussal C, Alfarano C, et al. Apelin prevents cardiac fibroblast collagen production through inhibition of sphingosine kinase 1. *Eur. Heart J.* 2012;33:2360-2269.
18. Koitabashi N, Arai M, Niwano K, et al. Plasma connective tissue growth factor is a novel potential biomarker of cardiac dysfunction in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Failure.* 2008;10(4):373-379.
19. Baker JV, Neuhaus J, Duprez D, et al. HIV replication, inflammation, and the effect of starting antiretroviral therapy on plasma asymmetric dimethylarginine, a novel marker of endothelial dysfunction. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2011;60(2):128-134.
20. Ardigo D, Stuehlinger M, Franzini L, et al. ADMA is independently related to flow-mediated vasodilation in subjects at low cardiovascular risk. *J. Clin. Invest.* 2007;10(4):373-379.
21. Boulanger CM. Microparticles, vascular function and hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2010;19(2):177-180.
22. Sahakyan K, Klein B, Lee K, et al. Inflammatory and endothelial dysfunction markers and proteinuria in persons with type 1 diabetes mellitus. *Eur. J. Endocrinol.* 2010;162:1101-1105.
23. Hinton P, Rector R, Peppers J, et al. Serum markers of inflammation and endothelial function are elevated by hormonal contraceptive use but not by exercise-associated menstrual disorders in physically active young women. *Journal of Sports Science and Medicine.* 2006;5:235-242.
24. Rathcke CN, Persson F, Tarnov L, et al. YKL-40, a marker of inflammation and endothelial dysfunction, is elevated in patients with type 1 diabetes and increases with levels of albuminuria. *Diabetes Care.* 2009;32(2):323-328.
25. Toth PP, McCullough PA, Wegner MS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2: role in atherosclerosis and utility as a cardiovascular biomarker. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010;8(3):425-438.
26. Ciobanu N. Elasticitatea arterială și indicii hemodinamicii centrale: evaluare și concepte patofiziologice de interdependență: Autoref. tezei de dr. hab. în medicină. 2012, Chișinău.
27. Ungvari Z, Kaley G, Cabo R, et al. Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 2010;65(10):1028-1041.
28. Popovici M, Cobeț V, Ivanov V, ș a. Endotelul și patologia cardiovasculară. Chișinău, 2005;196.

Cardiomiopatia diabetică

L. David

Department of Cardiac Emergency and Rhythm Disorders, Institute of Cardiology
29, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: likadav27@yahoo.com. Manuscript received November 05, 2012; revised December 15, 2012

Diabetic cardiomyopathy

Diabetic cardiomyopathy (DCMP) has been defined as a distinct clinical entity characterized by the presence of abnormal myocardial performance or structure in the absence of coronary artery disease, hypertension, and significant valvular disease. Metabolic abnormalities (that is hyperglycemia, hyperinsulinemia, and hyperlipemia) can lead directly or indirectly (that is by means of renin-angiotensin system activation, cardiac autonomic neuropathy, alterations in calcium homeostasis) to the morphological myocardial alterations (that is myocardial fibrosis and myocardial hypertrophy). Since DCMP is highly prevalent in the asymptomatic diabetic patients, screening for its presence (evaluation of microalbuminuria, BNP) and diagnosis of the functional myocardial abnormalities (echocardiography and other cardiac imaging techniques) in diabetic population can lead to prevent the progression to chronic heart failure. Correction of the metabolic abnormalities represents the main therapeutic target and future novel treatment strategies based on the recent experimental data may lead to improved outcome in patients with DCMP.

Key words: diabetic cardiomyopathy, pathogenetic mechanisms, diagnosis.

Диабетическая кардиомиопатия

Диабетическая кардиомиопатия (ДКП) является патологией сердечной мышцы, для которой характерны структурно-функциональные нарушения миокарда развивающиеся вне связи с патологией коронарных сосудов, артериальной гипертензией, клапанными пороками сердца. Сопутствующие метаболические расстройства (гипергликемия, гиперлипидемия, гиперинсулинемия) непосредственно или опосредованно (путем активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон, посредством вегетативной нейропатии или за счет нарушений кальциевого гомеостаза) обуславливают изменения миокарда (гипертрофию миоцитов и диффузный интерстициальный фиброз), ведущие к дисфункции левого желудочка, в начале диастолической, которая присутствует уже на ранней стадии болезни, а затем и систолической, завершающихся застойной сердечной недостаточностью, т. к. ДКП длительное время протекает бессимптомно. Скрининг больных сахарным диабетом (определение микроальбуминурии, концентрации предсердного натрийуретического пептида) имеет большое клиническое значение, а раннее выявление признаков дисфункции миокарда предоставляет возможность применения мер профилактики прогрессирования болезни и развития сердечной недостаточности. Коррекция метаболических нарушений является одним из направлений патогенетического лечения, в то время как новые терапевтические стратегии, находящиеся на стадии исследования предусматривают улучшение прогноза заболевания.

Ключевые слова: диабетическая кардиомиопатия, патогенетические механизмы, диагностика.

Proporțiile epidemice ale diabetului zaharat (DZ) pe glob și faptul că acesta constituie un factor de risc major și independent pentru evenimentele cardiovasculare, responsabile de aproximativ 75% din mortalitatea generală a populației diabetice, determină interesul continuu sporit față de acest subiect. Interrelația DZ cu ateroscleroza și complicațiile acesteia este pe larg cercetată și confirmată, mai puțin fiind cunoscut faptul, că DZ reprezintă un factor de risc independent pentru insuficiența cardiacă (IC), care la pacientul diabetic are o evoluție mai gravă și prognostic mult mai rezervat față de populația generală [1, 2].

Termenul de cardiomiopatie diabetică (CMPD) a fost utilizat pentru prima dată de către Rubler S. în 1972, care a descris la necropsia a patru tineri cu DZ tip 1 și IC congestivă, o cardiomegalie cu modificări microscopice de fibroză interstițială difuză și depozite de mucopolizaharide în stratul subendotelial al arteriolelor intramurale, fără dovezi de stenoză coronariene, hipertensiune arterială (HTA), patologie valvulară sau congenitală cardiacă [2, 3, 4]. Ulterior, Regan M. și coautorii au adus noi argumente pentru CMPD, raportând la un grup de pacienți cu DZ fără boală coronariană, presiune diastolică finală crescută alături de un volum diastolic final normal și complianță redusă ale ventriculului stâng (VS), fiind exclusă afectarea vaselor coronare mari (angiografic) și a vaselor mici (prin demonstrarea lipsei producerii de lactat în timpul pacing-ului atrial). Trei dintre pacienți aveau și o fracție de ejeție a VS redusă și hipokinezie difuză a VS [4].

Inițial au existat controverse dar, treptat au apărut dovezi, din studii epidemiologice, clinice și de laborator, care susțin existența acestei entități distincte, fiind dezvăluite și unele mecanisme biochimice și fiziopatologice implicate în dezvoltarea afectării miocardice în DZ. Deși diabeticii au un risc crescut de modificări structurale și funcționale cardiace, datorate complicațiilor vasculare, conceptul de CMPD argumentează efectul direct al DZ pe mușchiul cardiac [1, 2, 3, 5].

Astfel, CMPD reprezintă o afectare morfofuncțională miocardică specifică DZ, care apare independent de boala coronariană aterosclerotică și/sau hipertensiunea arterială și este caracterizată prin fibroză interstițială difuză și hipertrofie miocelulară, modificări care duc la disfuncție ventriculară stângă, predominant diastolică [2, 4, 6]. Mulți autori includ în acest concept și leziunile microcirculației intramiocardice, care fac parte din afectarea microangiopată generalizată în DZ (retinopatie, nefropatie, neuropatie diabetică) [3, 7].

Date epidemiologice

O serie de studii longitudinale au demonstrat că pacienții cu DZ au un risc semnificativ crescut de a dezvolta pe parcursul vieții IC. Prevalența IC în populația generală variază între 1 și 4%, la pacienții cu DZ atinge 12% și crește până la 22% printre diabeticii cu vârsta peste 65 de ani. Aproape o treime din pacienții spitalizați pentru IC suferă de DZ. Bolnavii cu DZ, care au suportat un infarct miocardic, dezvoltă mult mai frecvent IC față de cei fără diabet, în pofida dimensiunii comparabile a focarului de necroză [3].

Studiul epidemiologic Framingham a constatat prevalența

crescută a IC la subiecții cu DZ, aceasta fiind de 2,4 ori mai mare la bărbații diabetici și de 5,1 ori mai mare la femeile cu DZ, față de populația generală de aceeași vârstă. La pacienții diabetici sub 65 de ani prevalența IC a fost și mai crescută, comparativ cu persoanele nediabetice: de 4 ori – la bărbați și de 8 ori – la femei [8]. Aceste diferențe s-au menținut și după excluderea afectării coronariene sau valvulare și ajustarea celorlalți factori de risc cardiovascular (HTA, hipercolesterolemia, obezitatea, vârsta), sugerând că DZ ar avea un rol independent în apariția IC, prin producerea de leziuni specifice la nivel miocardic. În populația diabetică riscul relativ de apariție a IC a fost dublu la femei față de bărbați, acestea pierzând protecția cardiovasculară cunoscută în general la femei în perioada premenopauză [8].

Cardiovascular Health Study, care a inclus subiecți în vârstă de peste 65 de ani, a constatat, că DZ s-a corelat cu o incidență înaltă de IC, iar Strong Heart Study a relatat asocierea DZ cu o masă a VS mai mare, grosimea pereților crescută, stiffness arterial sporit și disfuncție sistolică ventriculară stângă în comparație cu grupul de control [4]. Un studiu epidemiologic, incluzând aproximativ 10000 de pacienți cu DZ tip 2 fără semne clinice de IC, a depistat o prevalență a IC de 12% și o rată de producere a acesteia de 3,3% pe an, stabilind vârsta avansată, durata DZ, tratamentul insulinic și IMC scăzut drept factori de risc independenți asociați cu dezvoltarea IC [1]. Într-un alt studiu clinic cu pacienți vârstnici, inițial fără semne de IC, riscul de apariție a acesteia timp de 43 de luni a fost de 39% la persoanele cu DZ față de 23% la subiecții nediabetici [2].

Studiul UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) de asemenea a relatat o prevalență crescută a IC la pacienții cu DZ tip 2, care s-a corelat și cu un nivel mai sporit al HbA1c. Pentru fiecare 1% de majorare a HbA1c riscul de a dezvolta IC a avansat cu 8% [9].

Ponderea persoanelor diabetice în marile trialuri clinice pentru studiul IC este foarte mare și atinge aproximativ 20-30% dintre bolnavii selectați. Astfel, prevalența DZ la pacienții cu IC, incluși în studiile SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction), ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival), V-HeFT II (Vasodilatation Heart Failure Trial II), RESOLVD (Randomized Evaluation for Strategies of Left Ventricular Dysfunction) a fost de 25%, 19%, 20% și 27%, respectiv [2, 3, 7]. Această prevalență ar putea fi chiar mai mare în populația neselectată de bolnavi cardiovasculari, având în vedere că pacienții diabetici prezintă adesea grade mai avansate de disfuncție cardiacă sau renală, care-i fac neeligibili pentru trialurile clinice.

Mai multe studii clinice, utilizând metode echocardiografice Doppler pentru aprecierea performanței VS la pacienții cu DZ tip 2 asimptomatici, fără HTA, boală coronariană (evaluată angiografic), valvulopatii sau alte afecțiuni cardiovasculare cunoscute, au relevat prezența disfuncției diastolice VS, ca și indicator al CMPD preclinice, la 50-60% dintre subiecți [2, 3, 5].

O prevalență crescută a disfuncției diastolice VS cu prezervarea funcției sistolice a fost observată și la tineri cu DZ tip

1, în absența oricărei complicații specifice [3, 4, 5]. Prezența complicațiilor microangiopate, chiar de intensitate redusă, s-a asociat cu depistarea disfuncției diastolice a VS la o durată a DZ de aproximativ 8 ani [4]. Datele unui studiu publicat recent relatează un risc sporit de IC la diabeticii cu retinopatie, susținând astfel conceptul etiologiei microvasculare a afectării cordului din DZ [10].

Toate aceste studii certifică existența CMPD, condiție patologică cu implicări majore în creșterea morbidității și mortalității cardiovasculare, în special prin IC, la pacienții diabetici.

Etiopatogenia CMPD este complexă și numai parțial cunoscută, fiind discutate mai multe mecanisme implicate în producerea acesteia:

- tulburări metabolice: hiperglicemie, hiperlipidemie, alterarea metabolismului energetic al miocardului;
- insulinorezistență;
- activarea sistemului renin-angiotenzină-aldosteron (SRAA) și a sistemului nervos simpatic (SNS), care contribuie la procesul de remodelare ventriculară și fibroză miocardică;
- perturbări vasculare: microangiopatie coronariană, alterarea fluxului coronarian de rezervă, disfuncție endotelială;
- neuropatie autonomă cardiacă.

Hiperglicemia: conduce la creșterea oxidării glucozei și generarea superoxidului în mitocondrii care, la rândul lor, promovează deteriorarea ADN și activarea enzimei poly(ADP ribozo) polimerazei (PARP). Ultima mediază ribosilarea directă și inhibiția gliceraldehid fosfat dehidrogenazei, determinând astfel devierea metabolismului glucozei de pe calea glicolitică spre cascadele biochimice alternative, considerate drept mediatori ai injuriei celulare, induse de hiperglicemie și care includ creșterea produșilor finali ai glicării avansate (PFGA), amplificarea fluxului pe căile hexozaminei și polioli și dinamizarea izoformelor clasice ale protein-kinazei C (PKC) [11]. Printre efectele patogenetice ale hiperglicemiei se numără, deasemenea, alterarea expresiei și funcției receptorilor rianodinei (RyR) și Ca^{++} -ATP-azei reticulului sarcoendoplasmatic (SERCA2). Ultima este presupusă a fi responsabilă de diminuarea funcției miocardice sistolice și diastolice [6]. La nivelul cordului, este activată preferențial izoforma PKC β 2, care induce sinteza unor citokine prosclerotice (factorul de creștere β 1 *transforming* și factorul de creștere a țesutului conjunctiv), precum și creșterea factorului natriuretic atrial și a izoformei fetale a lanțului greu al miozinei MHC β , perturbări ce determină fibroza interstițială, accentuarea apoptozei cardiomiocitare și deprimarea funcției contractile cardiace [12]. PFGA contribuie la creșterea *stiffness*-ului miocardic și arterial, disfuncția endotelială și formarea plăcilor de aterom. Berg A. și colab. au raportat corelația directă dintre nivelul PFGA, timpul de relaxare izovolumetrică și diametrul diastolic final al VS [2].

În plus, se discută rolul și contribuția fenomenului de „memorie metabolică”, descris inițial în experiment (la animale cu diabet și pe celule izolate expuse la concentrații în

descreștere de la înalte la normale ale glucozei), iar din anul 2002 raportat și de trialurile clinice mari (EDIC și UKPDS), care definește impactul pe termen lung al modificărilor metabolice incipiente pe apariția și progresul complicațiilor micro- și macrovasculare. Mecanismele de propagare a acestui fenomen par a implica glicarea neenzimatică a proteinelor și lipidelor celulare și formarea în exces a speciilor reactive de oxigen și azot, în special, la nivelul glicării mitocondriale a proteinelor, care mențin în ansamblu semnalizarea stresului la distanță independent deja de nivelul glicemiei [13].

Hiperlipidemia: sinteza sporită de lipide în hepatocite și creșterea lipolizei în adipocite determină în comun la pacienții cu DZ nivelul sporit al acizilor grași liberi (AGL) și al trigliceridelor circulante. Hiperlipidemia este considerată a fi implicată în dezvoltarea insulinorezistenței, dar și în promovarea disfuncției contractile a miocardului. Ultima se produce datorită creșterii influxului de AGL în miocard și modularea funcției contractile a miocardului în urma deschiderii canalelor K^{+} -ATP-dependente. Activizarea acestor canale duce la scurtarea potențialului de acțiune, micșorarea fluxului transsarcolemal de Ca^{++} și a depozitelor de Ca^{2+} în reticulum sarcoplasmatic, ca urmare fiind diminuarea contractilității miocardului [2, 6, 11]. Intensificarea oxidării AGL în cordul diabetic este suspectată a fi responsabilă de necuplarea mitocondrială, mecanism care contribuie la reducerea rezervelor energetice în miocard și la disfuncție contractilă. Aportul crescut de AGL depășește capacitatea oxidativă a celulei și favorizează acumularea în cardiomiocit a metaboliților intermediari cu potențial toxic, fenomen denumit lipotoxicitate. Astfel, metabolizarea acizilor grași cu lanț lung pe cale neoxidativă determină sinteza crescută de ceramidă, care poate induce apoptoza celulară prin inhibarea lanțului de respirație mitocondrială [2, 3, 5]. Nivelul sporit de AGL în miocit este însoțit de activizarea receptorilor PPAR-alfa care, la rândul lor, sporesc expresia kinazei piruvat dehidrogenaza-4 (rezultând în reducerea oxidării glucozei) și stimulează preluarea AGL la nivelul mitocondriilor, contribuind la perpetuarea tulburărilor metabolice. Totodată, devierea metabolismului energetic pe calea producerii adenosin trifosfatului, predominant din utilizarea AGL, necesită o cantitate semnificativ mai mare de oxigen față de oxidarea glucozei, ceea ce conduce la deteriorarea funcției miocardice [3, 4, 6, 11]. Tomografia prin emisie de pozitroni la subiecții cu DZ tip1 a documentat utilizare miocardică sporită de AGL și oxidare redusă a glucozei [2].

Datele literaturii de specialitate demonstrează, că steatoza cardiacă precede dezvoltarea disfuncției contractile. McGavock și colab. [2], utilizând spectroscopia prin rezonanță magnetică și RMN cardiacă au apreciat conținutul de trigliceride în miocard și au evaluat funcția VS la subiecții cu DZ tip 2. Constatând creșterea conținutului de trigliceride odată cu nivelul insulinemiei, alături de o fracție de eiecție a VS normală, autorii au concluzionat, că steatoza miocardică precede instalarea tabloului clinic manifest al CMPD. Un alt grup de cercetători a adus dovezi pentru acumularea lipidelor în miocard la bolnavii cu DZ și a arătat asocierea acestor modificări cu prezența disfuncției diastolice a VS. În acest

studiu, conținutul de trigliceride în miocard s-a dovedit a fi considerabil mai mare la pacienții cu DZ față de grupul de control. Ajustarea datelor pentru prezența diabetului a arătat că conținutul miocardic de trigliceride a corelat cu concentrațiile glucozei, adipozitatea viscerală și conținutul hepatic de trigliceride; totodată, nivelul plasmatic de trigliceride nu s-a corelat cu conținutul miocardic al acestora [7].

Hiperinsulinemia: creșterea compensatorie a nivelului insulinei plasmatice este necesară pentru menținerea homeostaziei glucozei în contextul diminuării efectului insulinei pe celule, în special, în mușchiul scheletic și ficat (insulinorezistență). Hiperinsulinemia mediază hipertrofia cardiomiocitelor pe câteva căi: 1) prin efectul acut al insulinei de stimulare a creșterii pe calea P13Kalfa/Akt-1, care totodată mediază și utilizarea glucozei; 2) hiperinsulinemia cronică poate spori activitatea Akt-1 miocardială indirect prin stimularea sistemului nervos simpatic; 3) există și alte căi Akt-1 independente, care pot fi implicate [2, 11].

Hiperinsulinemia activează, deasemenea, SNS, sporește răspunsul la angiotensina II și efectul acesteia la stimularea creșterii miocitelor și producerea colagenului. Rolul activării SRAA este important în apariția CMPD și se asociază cu accentuarea distrucțiilor oxidative, a apoptozei și necrozei cardiomiocitelor și celulelor endoteliale [3, 6, 11].

Modificări structurale cardiace

Fibroza miocardică și hipertrofia miocitară sunt acuzate de modificările patologice din CMPD. Mai multe studii au raportat asocierea DZ cu hipertrofia VS (HVS), care apare precoce în evoluția bolii. În DZ tip 2 HVS este strâns corelată cu insulinorezistența [3, 5, 12]. Strong Heart Study a demonstrat o masă mai mare a VS, îngroșarea pereților VS și rigiditate sporită a arterelor la diabetici față de nediabetici, toate independente de indicii masei corpului și de tensiunea arterială. Date similare au fost raportate și în studiile Cardiovascular Health Study și Multi-Etnic Study of Atherosclerosis (MESA) [3]. Studiul Taysise a constatat HVS la 32% dintre subiecții normotensivi cu DZ tip 2, care nu utilizau IECA și nu aveau boală coronariană [7]. Investigatorii din studiul Framingham au raportat o hipertrofie ventriculară stângă mai pronunțată și masa VS cu 10% superioară la femeile diabetice în comparație cu cele non-diabetice, stabilind o relație proporțională a acestor modificări cu gradul tulburărilor glicemice și cu stadiul de obezitate [8]. Autorii din Japonia, examinând prin RMN cardiac un grup de bolnavi cu DZ tip 2 au pus recent în evidență interrelația dintre indexul masei VS, insulinorezistența și rigiditatea arterială [3]. Un sub-studiu din cohorta MESA a relatat o asociere puternică și independentă dintre îngustarea vaselor retiniene și remodelarea VS, sugerând implicarea afectării microvasculare în dezvoltarea complicațiilor cardiace în DZ [3].

HVS este recunoscută ca și predictor fidel de risc cardiovascular. Studiul Framingham a demonstrat amplificarea riscului relativ de boală cardiovasculară odată cu creșterea indexului masei VS cu fiecare 50g/m² (RR 1,49 pentru bărbați și 1,57 pentru femei) [8]. La bolnavii din categoria riscului

înalt, cum sunt cei cu boală coronariană, insuficiență cardiacă, diabet, insuficiență renală, infarct miocardic suportat, HVS a fost identificată ca și marker puternic de prognostic nefavorabil, inclusiv fatal. Regresia farmacologică a HVS s-a asociat cu reducerea riscului cardiovascular.

Fibroza miocardică interstițială se corelează cu gradul dezechilibrului metabolic [14, 15]. Hiperglicemia de durată promovează glicozilarea neenzimatică a fracțiunilor proteice și induce formarea și acumularea PFGA. Aceștia sunt compuși stabili, rezultați din interacțiunea glucozei cu grupurile amino-(NH₂) reactive ale formațiunilor proteice și formarea ulterioară de rearanjamente chimice complexe ireversibile, care determină scăderea capacității degradative a acestor substanțe. Procesul de glicozilare afectează atât proteinele matricei extracelulare miocardice, precum colagenul, determinând modificări în structura acestuia și creșterea numărului de legături de colagen, cât și componentele intracelulare, incluzând proteinele contractile [7, 15, 16].

În mod normal, matricea extracelulară cardiacă este alcătuită predominant din colagen, cu mici cantități de elastină, laminină și fibronectină. Aproximativ 85% din cantitatea totală de colagen este de tip I, fibrilar, în cantități mici fiind prezent și colagenul fibrilar de tip III și V, precum și colagenul afibrilar de tip IV și VI, localizat în membranele bazale. Matricea extracelulară colagenă susține și interconectează miocitele cardiace, miofibrilele, fibrele musculare și microcirculația coronariană, fapt care permite menținerea aliniamentului cardiomiocitelor și realizarea contracției cardiace organizate. Astfel, modificările survenite la nivelul matricei extracelulare, care are relație strânsă cu componentele contractile miocardice, se reflectă asupra funcției ventriculare diastolice și sistolice.

Pe lângă modificările structurale ale fibrelor colagene, se înregistrează și mărirea cantității de colagen la nivel miocardic, atât prin creșterea sintezei acestuia, datorită stimulării activității fibroblastice, cât mai ales, prin reducerea degradării colagenului, modificat prin glicozilare [7]. Remodelarea fibrotică se produce, mai ales, pe seama colagenului tip III, mai puțin rezistent, comparativ cu tipul I, care predomină în miocardul normal [14, 15]. Aceste modificări morfopatologice interstițiale miocardice determină creșterea rigidității ventriculare, cu scăderea complianței VS și instalarea disfuncției diastolice.

Modificări funcționale cardiace

Evoluția CMPD recunoaște câteva etape ale modificărilor funcționale. Identificarea acestor abnormalități este deosebit de importantă pentru clinicieni, deoarece depistarea lor timpurie și tratamentul adecvat ar putea preveni progresarea bolii și evoluția spre insuficiență cardiacă manifestă.

Disfuncție diastolică

Funcția diastolică a VS este determinată de proprietățile elastice pasive ale acestuia, cuplate cu capacitatea de relaxare activă. Pentru disfuncția diastolică a VS este caracteristică afectarea relaxării și umperii ventriculare pasive. Abnormalitățile funcționale sunt consecința remodelării structurale miocardice (hipertrofia VS) și sunt exprimate printr-un volum diastolic final normal sau aproape normal însoțit de

majorarea raportului masă VS/volum și grosimea peretelui /raza cavității VS, respectiv [16]. Dezvoltarea disfuncției diastolice se asociază cu o creștere moderată a masei VS. Hipertrofia VS și remodelarea geometrică cauzează avansarea *stiffness*-ului pasiv și afectarea relaxării miocardice. Ca urmare, curba presiune-volum VS se deplasează în sus și spre stânga, complianța camerei se micșorează, se afectează umplerea diastolică, crește presiunea diastolică ventriculară finală, rezultând în instalarea IC. Diagnosticul de IC diastolică presupune prezența semnelor de disfuncție diastolică însoțite de creșterea presiunii diastolice finale și fracție de ejeție a VS normală, în contextul manifestărilor clinice de IC. Deasemenea, poate fi utilizat termenul de IC cu FE normală (ICFEN), deși a fost demonstrată existența unor abnormalități subtile ale funcției sistolice regionale și de ax lung a VS la unii dintre acești subiecți [2, 5, 16]. Abnormalitățile funcționale, care stau la baza CMPD cu FE VS prezervată, sunt explicate predominant prin întinderea excesivă în repaus a cardiomiocitelor, iar la etapa bolii cu FE VS diminuată elasticitatea miocardică redusă este incriminată depozitelor miocardice de colagen și produselor finale ale glicării avansate [3, 5, 7].

Disfuncția diastolică este frecvent întâlnită la pacienții diabetici asimptomatici și se consideră a fi o abnormalitate funcțională timpurie în diagnosticarea CMPD [3, 14, 16]. Un grup de autori a identificat disfuncția diastolică la 47% din pacienții normotensivi asimptomatici cu DZ tip 2 și glicemie bine controlată [3]. Alte studii care au utilizat metode diagnostice imagistice noi, mai sensibile, au raportat o prevalență până la 75% a acestei abnormalități la bolnavii cu DZ tip 1 și tip 2 fără boală coronariană evidentă [2, 5, 7].

Disfuncție sistolică

Reducerea funcției sistolice a miocardului este definită prin pierderea capacității cordului de a pompa sângele arterial în circulația periferică și este atestată prin diminuarea FE a VS.

Alterarea funcției sistolice în DZ a fost demonstrată în experiment de mai mulți autori, totodată, în studii clinice prezența disfuncției sistolice a fost raportată mai rar datorită utilizării unor indicatori cu sensibilitate redusă, cum ar fi FE VS, deși și acest indice ar putea pune în evidență abnormalități ale funcției de pompă a VS fiind evaluat în cadrul unui test de efort. Se cunoaște, că ecocardiografia bidimensională nu este suficient de sensibilă în depistarea timpurie a disfuncției ventriculare stângi sistolice, pe motiv că această metodă diagnostică poate determina doar funcția circumferențială a VS, dar nu și cea longitudinală. Tehnicile imagistice moderne permit identificarea unor parametri fini ai funcției de ax lung, care depistează abnormalitățile incipiente subtile ale disfuncției sistolice. Fibrele longitudinale responsabile pentru contracția pe ax lung sunt situate subendocardial și sunt foarte sensibile la efectele fibrozei, hipertrofiei, ischemiei. În insuficiența cardiacă cu FE prezervată, disfuncția sistolică de ax lung se asociază la diabetici cu creșterea masei și îngroșarea fibrelor miocardice radiale, ceea ce contribuie la menținerea unei FE VS normale [3].

Datele literaturii de specialitate indică, că disfuncția miocardică sistolică și cea diastolică la pacienții cu DZ tip 2 pot

fi identificate cu acuratețe timpuriu prin examenul Doppler tisular cantitativ, cu mult înainte de instalarea semnelor clinice de IC și modificarea indicatorilor ecocardiografici tradiționali. Stefanidis și colab. [2], studiind funcția miocardică longitudinală sistolică și diastolică pe o cohortă de pacienți, au relatat alterarea acestor parametri la subiecții cu DZ tip2 față de grupul martor și au atestat lipsa acestor deosebiri între grupuri la indivizii tineri. Astfel, în grupul de vârstă 46-60 de ani pacienții diabetici au prezentat instalare timpurie a disfuncției miocardice sistolice, documentate prin viteză sistolică longitudinală mai redusă. Investigatorii au concluzionat, că pacienții cu DZ tip 2 dezvoltă devreme și concomitent disfuncție miocardică diastolică și sistolică, aceste abnormalități fiind caracteristice pentru etapa preclinică a CMPD. Studiile recente, utilizând imagistica de tip *strain/strain rate* miocardic și Doppler tisular au demonstrat, că diminuarea scurtării longitudinale a VS, care reflectă prezența disfuncției subendocardiale, este unul din semnele timpurii ale CMPD [7].

Modificări vasculare

Afectarea arterelor coronare mici intramiocardice (microangiopatia coronariană) este o caracteristică a CMPD și poate explica ischemia miocardică în absența leziunilor semnificative la nivelul coronarelor subepicardice [3, 5]. Microcirculația coronariană suferă modificări atât funcționale, cât și anatomice, similare cu anomaliile anatomice întâlnite în microcirculația din alte organe țintă, afectate de DZ (complicațiile diabetice microangopatie). În experiment au fost descrise îngroșarea membranei bazale, zone de îngustare focală a diametrului vaselor mici, reducerea densității capilare, semne de angiogeneză, manifestate prin modificarea aspectului celulelor endoteliale și a pericitelor. Pierderea de capilare este datorată unui proces de fibroză din jurul vasului, dar și proliferării celulelor endoteliale, acumulării de material hialin și țesut fibros în peretele vasului care duc la ocluzia acestuia. Datele clinice sunt puține la număr și specifică edematierea sau degenerarea endoteliului și îngroșarea membranei bazale capilare – semne distinctive ale CMPD, distribuite neuniform, segmentar [3, 15].

Ca urmare a disfuncției endoteliale și a creșterii sensibilității la catecolamine, se produc episoade repetate de vasoconstricție focală în microcirculația coronariană; totodată, prin perturbarea eliberării de oxid nitric la nivel endotelial, se înregistrează reducerea răspunsului vasodilatator la creșterea cererii miocardice de oxigen cu afectare consecutivă a perfuziei miocardice [3, 15]. Rezerva de flux coronarian este redusă la diabetici chiar în absența stenozelor coronariene semnificative [5].

Neuropatia autonomă cardiovasculară (NAC)

Este una din complicațiile diabetului mai puțin cunoscută, care se întâlnește la aproximativ 17% dintre bolnavii cu DZ tip1 și la 22% dintre cei cu tip 2. Printre semnele timpurii ale NAC sunt indicate tahicardia în repaus, reducerea variabilității ritmului cardiac, atenuarea recuperării frecvenței cardiace după efort și hipotensiunea posturală. Există o asociere pu-

ternică între NAC și mortalitate. Rathmann și colab. [3] au raportat o creștere constantă a mortalității pe o perioadă de supraveghere de 8 ani la pacienții cu diabet complicat cu NAC (6% după 2 ani, 14% după 4 ani, 17% după 6 ani și 23% după 8 ani), în comparație cu un grup de control similar după vârstă, sex și durata diabetului, dar fără această complicație, în care s-a produs doar un singur caz de deces. NAC este suspectată a fi responsabilă de disfuncția progresivă ventriculară stângă, fiind invocate următoarele mecanisme:

a) alterarea fluxului sanguin miocardic și denervarea simpatică. Di Carlo și colab. [2] au documentat un flux sanguin miocardic în condiții bazale comparabil la subiecții diabetici și cei sănătoși. Totodată, creșterea fluxului sanguin în răspuns la frig a fost diminuată la diabeticii cu neuropatie autonomă față de cei fără această complicație, ceea ce le-a permis autorilor să presupună că prezența perfuziei miocardice alterate la pacienții diabetici cu NAC ar avea implicații clinice importante. Astfel, răspunsul dilatator inadecvat al vaselor rezistente poate duce la ischemie miocardică și disfuncția VS în perioadele cu cerere sporită de oxigen, chiar și în lipsa aterosclerozei coronariene manifeste. Există evidențe clinice, care demonstrează abnormalități de funcție ventriculară stângă în răspuns la efort la diabeticii fără boală coronariană, în special la cei care au neuropatie autonomă [16, 17].

b) expresia patologică a receptorilor adrenergici și modificările concentrației de catecolamine miocardice. În urma activării simpatică sporite pot fi urmărite efecte toxice ale catecolaminelor. Se cunoaște faptul, că norepinefrina poate cauza apoptoza celulelor miocardice. Studii efectuate cu metaiodobenzilguanidină marcată cu I^{123} sau cu hidroxipinefrină marcată cu C^{11} 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. 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 [14].

Metodele diagnostice pentru identificarea NAC includ tomografia computerizată prin emisie de fotoni și tomografia prin emisie de pozitroni, care pun în evidență denervarea.

Diagnostic

Diagnosticul CMPD se bazează pe evidențierea abnormalităților de structură și funcție ventriculară stângă, fiind excluse alte cauze, care ar putea fi responsabile pentru modificările respective. Ca și unelte diagnostice sunt utile tehnicile imagistice non-invasive (ecocardiografia transtoracică, imagistica de tip *strain/strain rate* miocardic și dopplerul tisular).

Examenul ecocardiografic permite identificarea modificărilor morfologice caracteristice CMPD cum ar fi îngroșarea septului interventricular și a peretelui posterior al VS [2, 3, 4, 7]. Disfuncția diastolică se manifestă inițial prin perturbarea

relaxării VS, caracterizată la examinarea Doppler, prin reducerea umplerii diastolice precoce (evaluată prin unda E), prelungirea umplerii atriale (evidențiată prin unda A), cu un raport E/A < 1, prelungirea timpului de relaxare izovolumetrică și creșterea timpului de decelerare [15, 18]. Ulterior se constată o „pseudonormalizare” a umplerii diastolice (raport E/A > 1), prin asocierea la defectul inițial de relaxare ventriculară a creșterii presiunii de umplere VS, ca urmare a intensificării modificărilor structurale miocardice. Odată cu accentuarea rigidității peretelui VS, crește contractilitatea atrului stâng, pentru a permite umplerea ventriculului mai puțin compliant, ceea ce determină creșterea amplitudinii și duratei unde A pulmonare (la înregistrare Doppler), în timp ce unda A mitrală scade. Pseudo-normalizarea umplerii ventriculare constituie un fenomen patologic, care nu poate fi diferențiat de aspectul normal prin măsurare Doppler standard a vitezei fluxului transmitral, fiind necesară înregistrarea fluxului pulmonar și aprecierea fluxului transmitral după manevra Valsalva, care scade presarcina, demascând anomaliile de relaxare ventriculară [18]. Pseudonormalizarea umplerii ventriculare reprezintă o etapă intermediară spre stadiul de umplere restrictivă, care se manifestă prin creșterea marcată a presiunii de umplere a VS, ca urmare a accentuării rigidității și hipertrofiei ventriculare, cu asocierea disfuncției sistolice VS, evidențiată prin scăderea FEVS și evoluție spre IC congestivă.

Tehnicile imagistice noi permit detectarea unor modificări funcționale subtile apărute devreme în evoluția bolii. Folosirea Doppler-ului tisular miocardic (TDI) permite o evaluare mai corectă a funcției diastolice, chiar în prezența unei presiuni de umplere crescută, punând în evidență diferența între aspectul normal și cel pseudonormal, principala limitare a Doppler-ului pulsatil mitral și, de asemenea, făcând posibilă cercetarea separată a funcției sistolice a fibrelor miocardice dispuse longitudinal și a celor aranjate radial. Un studiu desfășurat pe un lot de pacienți cu DZ, folosind TDI a raportat prezența disfuncției diastolice la un procent mare de subiecți (86%) și identificarea disfuncției sistolice regionale a fibrelor longitudinale în repaus la întreg lotul cercetat. Aceasta din urmă nu s-a ameliorat la stimularea cu dobutamină, studiul fiind efectuat la persoane fără istoric de boală coronară, cel mult cu HTA ușoară, cu fracție de ejeecție normală și fără complicații severe diabetice. Reducerea vitezei de deplasare sistolică a inelului mitral în sens longitudinal (S_m), care cuantifică funcția fibrelor longitudinale dispuse subendocardic în repaus la pacienții diabetici, față de lotul fără diabet a fost de 14%, sub dobutamină scăderea S_m a fost de 24%. În schimb, viteza de deplasare sistolică radială a miocardului, care evaluează fibrele cu dispoziție circumferențială, situate în porțiunea de mijloc a peretelui, s-a dovedit mai mare la pacientul cu DZ versus lot martor, viteza crescută în sens radial fiind o compensare a disfuncției fibrelor longitudinale pentru păstrarea unei funcții sistolice globale a VS normală. Disfuncția fibrelor longitudinale subendocardice se poate datora ischemiei (disfuncție endotelială și boală microvasculară) și se corelează în studii morfopatologice cu acumularea la acest nivel de țesut fibros; modificările se corelează și cu creșterea rigidității aortei [18,

19]. De asemenea, la pacientul diabetic există o creștere a torziunii VS precoce în evoluție, care ar putea aduce fibrele oblice într-o direcție circumferențială, cu efect de scădere a vitezei de deplasare în ax longitudinal și creșterea contractilității în direcție circumferențială și radială [19].

Imagistica prin *strain* miocardial evaluează modificarea lungimii VS în trei direcții (longitudinal, circumferențial, radial) prin indici adimensionali, care reflectă deformarea țesutului. Câteva studii au raportat recent afectarea scurtării longitudinale a VS, care reflectă disfuncția subendocardială, ca și indice timpuriu al CMPD [2, 19]. Datele literaturii de specialitate indică deasemenea posibilitatea identificării unor perturbări la nivelul metabolismului energetic, specifice cordului diabetic, prin rezonanța magnetică cu spectroscopie [7].

CMPD evoluează mult timp subclinic, astfel, este deosebit de important screeningul pacientului diabetic în vederea depistării semnelor incipiente ale afectării miocardice, ceea ce ar permite inițierea precoce a măsurilor terapeutice în scopul de a amâna progresarea bolii spre insuficiență cardiacă manifestă.

În faza timpurie asimptomatică a maladiei, disfuncția ventriculară stângă ar putea fi pusă în evidență prin test de efort. Afectarea augmentării FEVS după efort apare doar la 40% dintre bolnavii diabetici [5, 7, 16]. Câteva studii au demonstrat recent reducerea după efort a rezervei funcționale longitudinale (semnalată prin micșorarea vitezei sistolice mitrale anulare și celei diastolice timpurii) și a rezervei contractile ventriculare stângi (reflectată de diminuarea indexului bătaie al VS, indexului cardiac și a FEVS) la persoanele cu DZ tip 1 și tip 2 [2, 3, 17], în timp ce în repaus acești parametri au fost nemodificați. Vered și colab. [2] au supus ventriculografiei cu radionuclizi, în repaus și la efort, 30 de bărbați tineri cu diabet, fără boală coronariană sau alte boli cardiovasculare și 20 de subiecți sănătoși de aceeași vârstă. La 17% dintre diabetici FE VS s-a micșorat după efort, la alții 27% – nu s-a schimbat și la restul 56% – a crescut. În lotul martor toți subiecții au demonstrat majorarea FEVS după efort. Astfel, evaluarea funcției cardiace după efort ar putea servi drept test timpuriu în vederea detectării disfuncției contractile la subiecții diabetici.

Printre testele de pre-screening în diagnosticul CMPD este recomandată dozarea microalbuminuriei, care ar trebui atestată anual la toți pacienții diabetici [2, 16]. Autorii Strong Heart Study au arătat relația direct proporțională între gradul afectării funcției diastolice VS și nivelul microalbuminuriei, care este un marker al disfuncției endoteliale și un factor de risc independent pentru morbiditatea cardiovasculară și dezvoltarea IC [20]. Pentru screening-ul pacienților cu disfuncție ventriculară este utilizat deasemenea nivelul plasmatic al BNP (brain natriuretic peptide), care crește în paralel cu mărirea presiunii de umplere ventriculară [1, 15]. Determinarea nivelului BNP, care nu este influențat de hiperglicemie, constituie o metodă sensibilă de identificare a persoanelor cu DZ, care ar necesita explorări suplimentare în diagnosticarea CMPD.

Existența disfuncției diastolice la subiecții diabetici este foarte probabilă în prezența complicațiilor cronice microangiopatice ale DZ (retinopatie, nefropatie diabetică) [4, 12, 15,

19], precum și a neuropatiei autonome cardiace (manifestată prin tahicardie de repaus și hipotensiune arterială ortostatică) [2, 14, 16]. Neuropatia autonomă cardiacă poate contribui la creșterea riscului cardiovascular la pacienții diabetici, prin favorizarea aritmiilor ventriculare cu potențial malign și a morții subite cardiace.

Aspecte terapeutice

Un tratament specific pentru CMPD actualmente nu există. Datele literaturii de specialitate indică câteva opțiuni terapeutice noi, care se află în curs de cercetare și ținesc anumite mecanisme patogenice ale bolii. Insulinorezistența la nivel de miocite, fiind unul din elementele centrale ale afecțiunii, pare a fi un punct logic de pornire și una din țintele tratamentului. Modificarea stilului de viață, incluzând dieta și exercițiul fizic, ar putea ameliora insulinorezistența [2, 3].

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron ocupă un loc aparte în patogeneza CMPD, fapt care argumentează raționamentul terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II (IECA) și cu blocatori ai receptorilor angiotensinei II (BRA). Datele literaturii de specialitate aduc dovezi în favoarea ambelor grupuri de medicamente în reducerea mortalității cardiovasculare și celei generale la pacienții cu DZ [1, 3, 4]. Studiile RENAAL, HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) și IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) au demonstrat micșorarea incidenței evenimentelor cardiovasculare după tratamentul cu acești agenți, efectul fiind mai pronunțat la subiecții diabetici față de cei fără diabet [3]. În plus, în studiul CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) [21] tratamentul cu candesartan s-a asociat cu o reducere de 40% a diabetului nou instalat, iar autorii din SOLVD au raportat reducerea incidenței DZ în grupul cu enalapril, în comparație cu placebo [3]. O meta-analiză a trialurilor mari cu IC a stabilit un risc relativ de deces la pacienții diabetici, tratați cu IECA de 0,84, iar studiile CHARM și Val-HaFT au demonstrat beneficiul BRA pe morbiditate și mortalitate la subiecții cu DZ [3].

Beta-blocatori

Deși utilizarea acestor medicamente în IC este bine argumentată, datele literaturii de specialitate arată, că pacienții diabetici cu IC sunt mai puțin frecvent externați din spital pe beta-blocante față de bolnavii fără diabet din temerea pentru eventualele reacții adverse (hipoglicemie, dislipidemie, avansarea insulinorezistenței) [1, 3]. Totodată, studiul GEMINI (Glycemic Effect in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives), comparând carvedilolul și metoprololul la pacienții cu DZ s-a demonstrat, că primul a sporit sensibilitatea la insulină și nu a avut efect pe HbA1C, în timp ce al doilea a influențat negativ nivelul HbA1C și nu a ameliorat insulinorezistența [22]. Deși până acum nu au fost efectuate studii cu beta-blocant la bolnavii cu DZ și IC, totuși, aproape un sfert din subiecții înrolați în majoritatea studiilor mari, care au cercetat acești agenți în IC, au fost diabetici. Analizele pe subgrupuri din aceste trialuri au raportat impactul benefic al beta-blocanților pe morbiditate și mortalitate la pacienții cu DZ. În meta-analizele publicate

riscul relativ de mortalitate la diabetici a constituit 0,84 față de 0,72 la pacienții fără diabet [3].

Nu există actualmente o opinie univocă în ceea ce privește selectarea preferențială a agenților antihiperghlicemici în contextul CMPD și la diabeticii cu insuficiență cardiacă cronică. Acest subiect nu a fost studiat în trialurile mari. Totodată, informațiile din studiile experimentale și clinice, referitoare la efectele secundare a remediilor antidiabetice ar putea favoriza optimizarea raționamentului clinic în tratamentul acestei categorii de bolnavi.

Metformina

Până nu demult metformina a fost contraindicată la bolnavii cu IC datorită eventualului risc de a dezvolta acidoza lactică. Acest remediu rămâne și în prezent a fi utilizat cu precauție în IC. În același timp, datele din cohorte observaționale și din analiza retrospectivă a câteva studii indică că terapia cu Metformină s-a asociat cu o incidență redusă de IC față de alte strategii de control al glicemiei [23]. Unii autori au remarcat o evoluție clinică mai bună a IC la diabeticii tratați cu metformină [7, 23]. Aguilar D. și colab. au comparat două grupuri de pacienți cu DZ și IC, tratați și netratați cu metformină, și au stabilit o mortalitate mai mică la primii [24]. Argumentarea utilizării metforminei la diabeticii cu IC vine din trei studii de cohortă, în care aceasta a fost comparată cu alte hipoglicemiante orale și cu insulina, tratamentul cu metformină, asociindu-se cu o reducere a mortalității generale și a spitalizărilor [23].

În cadrul experimentului pe modele animale, pe lângă proprietatea de sensibilizare la insulină a fost demonstrată acțiunea Metforminei de inhibiție a hipertrofiei cardiace [3]. Deasemenea, a fost relatat efectul de activizare a AMPK, care are un rol central în reglarea metabolismului cardiac și al homeostaziei energetice cu un potențial efect de cardioprotecție în condiții de stres ischemic [11].

Ghidul recent al Societății Europene de Cardiologie (2012) pentru managementul IC și Documentul de Consens pentru tratamentul hiperghlicemiei în DZ tip 2 al Asociației Americane de Diabet și Asociației Europene de Studiere a Diabetului (2012) recomandă Metformina în corecția hiperghlicemiei la pacienții diabetici cu IC, atenționând asupra unei atitudini prudente la subiecții cu insuficiență renală și/sau hepatică severă [25, 26].

Tiozolidindionele (TZD) reprezintă o clasă de agenți antihiperghlicemianți care cresc insulinsensibilitatea la nivelul organelor țintă. De asemenea, au fost raportate unele efecte benefice pe miocard, endotelul vascular, profilul lipidic, presiunea arterială și în câteva studii a fost remarcată acțiunea antiinflamatorie și profibrinolică a acestor remedii [27]. În studiile experimentale au fost demonstrate reducerea hipertrofiei miocardului și ameliorarea funcției sistolice și diastolice sub acțiunea TZD. Datele din trialurile clinice, care au evaluat impactul TZD pe funcția cardiacă sunt puține la număr. Câteva studii, utilizând ecocardiografia Doppler și RMN cardiac, au relatat recent efectul favorabil al pioglitazonei pe disfuncția diastolică a VS, ameliorarea căreia s-a corelat cu reducerea insulinoresistenței [7].

Totodată, mai multe studii clinice au raportat avansarea insuficienței cardiace congestive în cadrul terapiei cu TZD. Astfel, într-un studiu randomizat dublu-orb multicentric, care a comparat pioglitazona cu gliburidul la pacienții cu DZ tip 2, disfuncție sistolică și IC II-III după NYHA, pioglitazona s-a asociat cu o incidență mai mare de spitalizări pentru IC, nefiind, în același timp, urmărită creșterea mortalității cardiovasculare sau înrăutățirea funcției cardiace (după datele ecocardiografice) [27]. Două meta-analize recente pe 7 și 19 trialuri, respectiv, cu TZD (pioglitazonă și rosiglitazonă) au raportat creșterea riscului de IC, dar nu și a mortalității cardiovasculare la subiecții cu DZ. Terapia cu rosiglitazonă s-a asociat cu un risc sporit de apariție a IMA [27]. Utilizarea acestui medicament a fost suspendat pe piața farmaceutică din Europa. În studiul PROactive, tratamentul cu pioglitazonă s-a corelat cu o creștere importantă a IC severe (10,8% față de 7,5% timp de 3 ani, $p < 0,0001$), dar nu și cu sporirea mortalității sau a evenimentelor cardiovasculare, comparativ cu placebo [22]. În studiul RECORD (Rosaglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of glycemia in Diabetes) subiecții tratați cu rosiglitazonă au prezentat un risc mai mare de IC după 3,8 ani, față de grupul control (1,7 vs 0,8%, $p = 0,006$) [27]. Riscul sporit pentru IC este datorat retenției de lichid prin creșterea reabsorbției renale de sodiu și majorarea consecutivă a volumului plasmatic, lipsind dovezile sugestive pentru un efect nociv al TZD implicit pe miocard [3, 7, 25, 27].

Ghidul Societății Europene de Cardiologie pentru managementul IC nu recomandă utilizarea acestei clase de remedii hipoglicemiante la diabeticii cu IC (clasa de recomandări III, nivel de evidențe A) [25].

Sulfonilureicele (SU)

Datele literaturii de specialitate privind beneficiul și inofensivitatea utilizării acestor remedii la pacienții cu diabet și IC sunt puține la număr și nesimilare în ceea ce privește concluziile. Câteva meta-analize recente au stabilit, că tratamentul cu sulfonilureice din ultimele generații nu s-a asociat cu creșterea incidenței evenimentelor cardiovasculare [23]. Totuși, este subliniată necesitatea unor studii clinice randomizate pentru evaluarea impactului agenților din clasa SU pe prognostic la diabeticii cu IC [3].

Analogii de GLP-1 (glucagon-like peptide-1)

GLP-1 este un hormon incretinic care stimulează secreția postprandială a insulinei și îmbunătățește sensibilitatea la insulină. Analogii de GLP-1 exercită un beneficiu cardiovascular indirect prin reducerea masei corporale, ameliorarea profilului glicemic și a funcției endoteliale [23]. Din studiile experimentale și clinice au fost raportate efecte de cardioprotecție, dar nu se cunoaște beneficiul acestora în CMPD. Rezultatele unui trial cu analogi de GLP-1, utilizați la bolnavii cu IMA după intervenții coronariene cu succes, au demonstrat o îmbunătățire mai importantă a FE VS ($29 \pm 2\%$ vs $39 \pm 2\%$, $p < 0,01$) și a contractilității regionale în grupul de studiu față de cel martor [3]. Același grup de autori au cercetat efectele tratamentului cu agonist de GLP-1 la bolnavii cu IC avansată și au relatat o ameliorare importantă în FE VS, consumul maximal de oxigen

($V O_2$ max), rezultatul testului de mers 6 minute și scorul QOL (destinat evaluării calității vieții) [23]. Sunt necesare studii de durată pentru determinarea eficienței și siguranței acestui grup de medicamente la bolnavii cu IC [25, 26].

Inhibitori de DDP-4 (dipeptidil peptidase-4)

Inhibitorii de DDP-4 sau gliptinele sunt agenți care cresc nivelul incretinelor prin inhibiția enzimei DDP-4. Remediile din clasa respectivă au demonstrat beneficiu pe mortalitatea cardiovasculară și cea generală în câteva studii observaționale. Trialurile clinice care evaluează efectul inhibitorilor de DDP-4 pe morbiditate și mortalitate pe termen lung sunt în derulare [3, 23] și, probabil, vor aduce informații clare privitor la utilizarea acestor medicamente în IC [25].

Insulina

Datele literaturii de specialitate denotă asocierea tratamentului insulinic cu un risc sporit de IC și mortalitate cardiovasculară la pacienții diabetici [23]. Totodată, sunt raportate și rezultate contradictorii din studii de cohortă pe populații diabetice cu IC. Astfel, în studiul CHARM riscul de deces a fost mai înalt la pacienții cu diabet sub tratament cu insulină față de cei fără insulinoterapie [3], iar în UKPDS nu a fost constatată majorarea mortalității în grupul diabeticilor tratați cu insulină [23]. Efectul insulinei pe prognosticul cardiovascular la diabeticii cu IC nu a fost evaluat în trialuri clinice. În literatura de specialitate nu sunt stipulate recomandări concrete privind utilizarea insulinei în CMPD și la bolnavii cu DZ și IC. În același timp, fiind unul de substituție, tratamentul cu insulină este rezervat bolnavilor cu DZ tip 1 și celor cu DZ tip 2 și disfuncție β -celulară pancreatică marcată. Principiile terapiei se axează pe atingerea unui profil aproape de normoglicemie, evitând creșterea ponderală și hipoglicemia [26].

Modulatori metabolici

Acești agenți cunoscuți anterior ca și anti-anginali se adresează randamentului energetic al miocitului, facilitând comutarea de la metabolismul AGL la cel al glucozei, ceea ce argumentează utilizarea lor în CMPD. Trimetazidina inhibă enzima antrenată în β -oxidarea AGL și a demonstrat îmbunătățirea FEVS, a clasei funcționale după NYHA și QOL la pacienții cu IC [28].

Tratamentul cu Perhexilină, deasemenea, s-a asociat cu ameliorarea FEVS, VO_2 max și a QOL, dar datorită toxicității hepatice și impactului negativ pe neuropatia periferică nu este recomandat spre utilizare. Ranolazina, un alt medicament cu proprietăți de modulator metabolic, reduce concentrația intracelulară de Na^+ și încărcarea diastolică cu Ca^{2+} , ameliorând astfel funcția diastolică. Totodată, administrarea ranolazinei va fi monitorizată cu atenție deoarece a fost documentat efectul acesteia de prelungire a intervalului QT.

Concluzie

CMPD reprezintă o afectare morfofuncțională miocardică specifică DZ, care apare independent de boala coronariană aterosclerotică și/sau hipertensiunea arterială, caracterizată prin fibroză interstițială difuză și hipertrofie miocelulară, modificări care duc la disfuncție ventriculară stângă, pre-

dominant diastolică. Deoarece CMPD debutează devreme în evoluția DZ și este frecvent întâlnită la pacienții asimptomatici, se impune imperativ screening-ul populației respective (microalbuminurie, BNP) și diagnosticarea timpurie a abnormalităților miocardice (examen ecocardiografic și alte teste imagistice) în vederea prevenției progresiei IC. Deși un tratament specific nu există, este recomandată abordarea disfuncției miocardice și corecția tulburărilor metabolice în lumina datelor oferite de către medicina bazată pe dovezi. Elaborarea în viitorul apropiat a noilor strategii terapeutice în baza cunoașterii mecanismelor patofiziologice subtile ale bolii vor permite ameliorarea prognosticului la acești pacienți.

Bibliografie

1. Bell DSH. Heart failure, the frequent, forgotten and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2433-41.
2. Tarquini R, Lazzeri C, Pala L, et al. The diabetic cardiomyopathy. *Acta diabetol*. 2011;48:173-81.
3. Asghar O, Al-Sunni A, Khavandi K, et al. Diabetic cardiomyopathy. *Clin. Sci*. 2009;116:741-760.
4. Ginghina C, Băcanu GS, Marinescu M, ș. a. Cordul diabetic. București: Infomedica, 2001.
5. Boudina S. Clinical manifestations of diabetic cardiomyopathy. *Heart Metab*. 2009;45:10-14.
6. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res*. 2006;98(5):596-605.
7. Takayuki M, Satoshi Y, Hidemichi K, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev*. 2012; DOI 10.1007/s 1074-012- 9313-3.
8. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am. J. Cardiol*. 1974;34:29-34.
9. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br. Med. J*. 2000;321:405-12.
10. Cheung N, Wang JJ, Rogers SL, et al. Diabetic retinopathy and risk of heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;51:1573-78.
11. Battiprolu PK, Gillettee TG, Wang ZV, et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and therapeutic targets. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2010;7(2):e135-e143.
12. Hayat SA, Patel B, Khattar RS, et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. *Clin. Sci*. 2004;107:539-557.
13. Ceriello A, Ilnat MA, Thorpe JE. The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:410-415.
14. Moga A, Manițiu I. Cardiomiopatia diabetică - entitate clinică distinctă? *Acta Medica transilvanica*. 2012;2:77-79.
15. Popa AR. Complicațiile cronice ale diabetului zaharat. Tirgu Mureș: FarmaMedia, 2008.
16. Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N, et al. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vascular Health and Risk Management*. 2010;6:883-903.
17. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy evidence, mechanism and therapeutic implications. *Endocrine reviews*. 2004;25(4):543-567.
18. Cosson S, Kevorkian JP. Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy? *Diabetes Metab*. 2003;29:455-66.
19. Mustafa ER. Afectarea cardiacă la pacientul diabetic. *Medicina Internă*. 2011;5:15-19.
20. Liu JE, Robbins C, Palmieri V, et al. Association of albuminuria with systolic and diastolic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2022-28.
21. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-66.
22. Bakris G, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic Effects of Carvedilol vs

- Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;292:2227-36.
23. Eurich D, McAlister F, Blackburn D, et al. Benefits and harms of anti-diabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *Br. Med. J.* 2007;335:497-506.
24. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4:53-58.
25. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J.* 2012;33:1787-1847.
26. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35:1364-78.
27. McGuire DK, Inzucchi SE. New drugs for the treatment of diabetes mellitus: part I: thiazolidinediones and their evolving cardiovascular implications. *Circulation.* 2008;117:440-9.
28. Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P, et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48:992-8.

Insuficiența polioragnică în chirurgie

*P. Bujor, Gh. Cazacu, Gh. Anghelici, Gh. Străjescu, L. Andon, V. Moraru, A. Bujor

Department of Surgery N 2, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu"
 11, A. Russo Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: prof.bujor@gmail.com. Manuscript received November 08, 2012; revised December 15, 2012

Multiple organ insufficiency in surgery

Multiple organ insufficiency syndromes complicate the postoperative evolution in urgent surgery in 10-28% of cases. In purulent complications of acute abdominal inflammatory diseases, its frequency can be up to 60%. Difficulties in appropriate diagnoses and treatment and high lethality, which can be up to 95%, determined the actuality of this study. The main cause of multiple organ insufficiency syndromes are infectious complications, particularly in inadequate management, which cause immune, metabolic, and homeostatic disturbances.

Key words: multiple organ insufficiency in traumas, infections, pancreatic necrosis, sepsis.

Полиорганный недостаточность в хирургии

Синдром полиорганной недостаточности осложняет течение послеоперационного периода в 10-28% случаев. При гнойных осложнениях острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости, частота его достигает 60%. Трудность своевременной диагностики и лечения, высокая летальность, достигающая 95%, обусловили особую актуальность и сложность исследования этой проблемы. Основной причиной развития синдрома полиорганной недостаточности являются инфекционные осложнения, особенно при их несвоевременной диагностике или неадекватном лечении, вызывающие нарушения иммунного статуса больных, метаболизма, а также системы гомеостаза.

Ключевые слова: полиорганный недостаточность после травм, инфекции, панкреонекроз, сепсис.

Introducere

Sindromul de insuficiență poliorganică este o entitate clinică, biologică, recunoscută în anii '70. Acest sindrom apare după o agresiune primitivă (traumatism, diverse infecții, arsuri, pancreatită severă) și evoluează cu disfuncții viscerale progresive, care necesită suportul artificial al diferitor organe (pulmoni, rinichi, cord, ficat) și care, în foarte multe cazuri, duce la deces [1].

La Conferința de Consens din SUA din 1991, s-a încercat distincția dintre insuficiența poliorganică (MOF), sindromul septic, SIRS, hipermetabolism [1, 5]. Fiecare din acești termeni regrupează diverse entități fizice, dar stările clinice și biologice sunt susceptibile de a evolua pentru a realiza o entitate în mișcare cu posibilitatea de a trece, în orice moment, de la un stadiu evolutiv la altul și, în final, să conducă la sindromul de insuficiență poliorganică. Astăzi, se preferă să se vorbească mai mult de MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome), ceea ce este mai adecvat descrierii clinice și biologice, care apar după o agresiune semnificativă a organismului (agre-

siune septică, traumatică, arsură etc.) [2]. Disfuncția de organ este o noțiune mult mai largă, care exprimă o gamă majoră de perturbări funcționale de organ, pe când insuficiența de organ redă concret oprirea activității unui organ (ex. anurie în caz de insuficiență renală acută). Acest sindrom complică vădit perioada postoperatorie în cazul operațiilor urgente abdominale de la 10-28%. În afecțiunile septico-purulente acute ale cavității abdominale, insuficiența multiorganică poate ajunge până la 60% din cazuri. Adresarea tardivă a populației pentru asistență medicală urgentă, maladiile concomitente grave, diagnosticul și tratamentul întârziat, duc la o letalitate postoperatorie de până la 95% din cazuri [6].

Conform ultimelor date din literatura de specialitate, un factor primordial în dezvoltarea sindromului de insuficiență poliorganică este nediagnosticarea și tratamentul neadecvat al abdomenului acut chirurgical, care contribuie semnificativ la dereglări ale statutului imun al bolnavilor, perturbări metabolice, cât și elemente de homeostazie [7].

Patogenia sindromului de insuficiență multiorganică în afecțiunile acute chirurgicale nu este pe deplin elucidată, dar