

Cardiopatía e diabete: dalla fisiopatologia alle soluzioni terapeutiche

Gabriele Fragasso, Altin Palloshi, Giorgio Bassanelli, Robbert Steggerda, Chiara Montano, Alberto Margonato

Unità Insufficienza Cardiaca, Divisione di Cardiologia Clinica, Università San Raffaele, Milano

Key words:
Cardiomyopathy;
Diabetes mellitus;
Heart failure; Ischemia;
Trimetazidine.

The incidence of diabetes mellitus is becoming progressively more frequent. The majority of diabetic patients will develop cardiovascular complications, among which coronary artery disease and diabetic cardiomyopathy are the most frequent and insidious. Apart from a meticulous metabolic control of diabetes, cardiac and vascular complications should be aggressively treated using the usual drugs at present effectively employed for their treatment in the general population. Additionally, the possibility of modifying cardiac substrate metabolism of the diabetic heart appears particularly attractive. Specifically, the possibility of increasing glucose metabolism rate and, accordingly, reducing free fatty acid oxidation, appears to be a very attractive therapeutic approach. Indeed, among traditional pharmacological tools, there is growing evidence that specific metabolically active drugs, the so-called partial free fatty acid inhibitors, of which the most studied is trimetazidine, will play an increasing role in the treatment of diabetic patients with coronary artery disease and cardiomyopathy. The property of these drugs is to facilitate myocardial utilization of glucose instead of free fatty acids which, in the context of ischemic and dysfunctional myocardial cells, appears to be deleterious. Similarly to other compounds that stimulate pyruvate dehydrogenase activity thereby facilitating glucose oxidation and inhibiting free fatty acid oxidation, such as dichloroacetate, trimetazidine has been shown to improve left ventricular function in diabetic patients with heart failure. Prospective studies in large clinical trials would produce more objective and definitive insights into the specific value of these new therapeutic concepts in the treatment of diabetic patients with cardiac diseases.

(Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 2): 4S-15S)

© 2004 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Gabriele Fragasso

Unità Insufficienza
Cardiaca
Divisione di
Cardiologia Clinica
Università San Raffaele
Via Olgettina, 60
20132 Milano
E-mail:
gabriele.fragasso@hsr.it

Introduzione

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morbidità e mortalità nei pazienti diabetici¹. La cardiopatía ischemica è responsabile della maggior parte di queste conseguenze. Numerosi studi hanno inoltre suggerito che una delle più sfavorevoli complicanze del diabete è lo sviluppo di una specifica cardiomiopatía diabetica, caratterizzata da una disfunzione ventricolare sinistra diastolica e sistolica. Infatti, molti studi epidemiologici ed anatomici, su modelli animali e nell'uomo, hanno dimostrato l'esistenza di una specifica malattia miocardica causata dal diabete², indipendente da una coesistente coronaropatía. Il rischio di scompenso cardiaco è molto aumentato nei pazienti diabetici³, come è stato evidenziato dallo studio Framingham⁴. In questo studio, i pazienti diabetici di sesso maschile avevano un'incidenza di scompenso cardiaco più che raddoppiata rispetto ai non diabetici, mentre le donne mostravano un rischio di 5 volte maggiore. Di conseguenza si può afferma-

re che il diabete è strettamente correlato allo scompenso cardiaco.

L'intento del presente articolo è di passare in rassegna le principali conoscenze in materia di epidemiologia, prognosi e terapia delle complicanze cardiache nel diabete.

Il diabete come fattore di rischio per lo sviluppo di cardiopatía ischemica

Il diabete mellito è un fattore di rischio primario per le malattie cardiovascolari¹. Nei pazienti diabetici l'incidenza di cardiopatía ischemica è aumentata rispetto ai soggetti non diabetici⁵. Inoltre lo stato diabetico predispone ad un maggior numero di interventi di rivascolarizzazione miocardica⁶ e di eventi cardiovascolari maggiori come conseguenza di questi^{7,8}. Anche la prognosi della cardiopatía ischemica cronica e dell'infarto miocardico acuto è peggiore rispetto a pazienti non diabetici⁹⁻¹¹. Uno scarso controllo metabolico predice eventi correlati alla cardiopatía ischemica¹² e peg-

giura la prognosi dell'infarto miocardico acuto¹³. Per ogni noto fattore di rischio per la malattia cardiovascolare, il tasso di mortalità nei pazienti diabetici è aumentato di molte volte rispetto ai soggetti non diabetici¹⁴. Le malattie cardiovascolari sono la causa di morte nel 65% dei soggetti diabetici¹⁵, determinando una riduzione di 6 anni dell'aspettativa di vita rispetto alle persone non diabetiche¹⁶. Secondo la nostra esperienza la prevalenza complessiva del diabete, nel range di età tra 18 e 79 anni, è sicuramente sottostimata, con almeno un quarto di persone affette da diabete non consapevoli di esserlo¹⁷. Solo i due terzi dei pazienti statunitensi ricoverati con evidente iperglicemia da diabete sapevano di esserne affetti, dal momento che un terzo dei diabetici ha una malattia misconosciuta che solo raramente viene identificata e trattata durante le normali visite cliniche di routine¹⁸.

Il riconoscimento e il trattamento precoce del diabete hanno il vantaggio di ridurre l'incidenza delle complicanze vascolari¹⁹. Per questo motivo si stanno realizzando strategie per migliorare la diagnosi precoce, soprattutto per i pazienti con cardiopatia ischemica.

Il diabete come fattore di rischio per lo sviluppo di cardiomiopatia

Numerosi studi sono stati dedicati alla valutazione dei cambiamenti morfologici nel cuore diabetico²⁰. Studi anatomici hanno dimostrato che la cardiomiopatia diabetica è caratterizzata principalmente da alterazioni della microvascolarizzazione e dell'interstizio del miocardio²¹. Nelle prime fasi della malattia si notano soprattutto modificazioni dell'interstizio che causano una riduzione della compliance miocardica, con miociti e morfologia microvascolare normali. Quando la malattia progredisce, predominano l'ipertrofia ventricolare sinistra con fibrosi perivascolare, interstiziale e di sostituzione; inoltre si ha accumulo di materiale acido periodico di Schiff positivo. Il tipico interessamento arteriolare e capillare della microangiopatia diabetica, come l'ispessimento della membrana basale ed i microaneurismi dei capillari miocardici, avviene in seguito, in concomitanza di una più severa disfunzione miocardica²². Queste lesioni non sono specifiche del diabete ma sembrano essere sinergiche con le alterazioni strutturali che si osservano nell'ipertensione arteriosa. Ciò è particolarmente importante alla luce degli effetti positivi della terapia dell'ipertensione nei pazienti diabetici osservati negli studi UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)²³ e HOT (Hypertension Optimal Treatment)²⁴.

Le alterazioni patologiche descritte sopra sono associate a vari stadi di disfunzione miocardica, dalla disfunzione diastolica asintomatica allo scompenso sistolico manifesto. Generalmente una ridotta compliance ventricolare sinistra in presenza di una normale funzione sistolica rappresenta la prima fase della malattia²⁵. Dal 27 al 69% dei pazienti diabetici asintomatici hanno

un'alterazione diastolica che spesso predice una successiva progressione verso lo sviluppo di un franco scompenso cardiaco²⁵. Nonostante si sia visto che la disfunzione diastolica si trovi precocemente nel corso del diabete²⁶, la vera causa della cardiomiopatia diabetica sembra essere la malattia coronarica microvascolare (vedi paragrafi successivi). Curiosamente la combinazione di disfunzione diastolica²⁷ ed alterazioni del metabolismo del glucosio²⁸ si osserva anche nella sindrome X, con interessamento sia cardiaco che metabolico^{29,30} dove, ancora una volta, la malattia microvascolare gioca un ruolo di primo piano³¹.

Molti studi hanno dimostrato una ridotta frazione di eiezione in risposta all'esercizio fisico^{32,33}, anche in assenza di una franca disfunzione sistolica a riposo. Anche una cardiomiopatia subclinica con ridotta riserva funzionale può diventare clinicamente rilevante in presenza di un'ipertensione arteriosa non controllata e/o di un'ischemia miocardica. Infatti pazienti diabetici che subiscono un infarto del miocardio presentano una prognosi peggiore rispetto ai non diabetici³⁴, anche se le dimensioni dell'infarto non sono maggiori³⁵.

Fisiopatologia

Coinvolgimento aterosclerotico del cuore. In numerosi studi *in vitro* si è visto che alti livelli di glucosio nel sangue aumentano la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce delle arterie³⁶. Invece l'effetto dell'iperinsulinemia sulla proliferazione delle stesse è trascurabile ed è presente in maniera rilevante solo a concentrazioni ben al di sopra di quelle fisiologiche³⁷.

Si conoscono almeno quattro vie che, in presenza di elevati livelli plasmatici di glucosio, portano ad un aumento della produzione di fattori di crescita che, di conseguenza, determineranno proliferazione delle cellule muscolari lisce e produzione di matrice extracellulare: 1) elevati valori glicemici possono indurre un aumento della produzione del fattore di crescita derivato dalle piastrine (*platelet derived growth factor* - PDGF)³⁸, del fattore di crescita dei fibroblasti (*basic fibroblast growth factor* - bFGF) e del fattore di crescita di trasformazione beta (*transforming growth factor* - TGF- β) nelle cellule muscolari lisce, tramite la via della sintesi delle esosamine³⁹; 2) l'iperglicemia inoltre induce la formazione di prodotti finali di glicosilazione avanzata⁴⁰, che a loro volta facilitano la produzione di TGF- β nei miofibroblasti e di PDGF nelle cellule del mesangio; 3) l'induzione dell'espressione di proteinchinasi C da parte dell'iperglicemia può aumentare la formazione di PDGF da parte delle cellule muscolari lisce³⁶; 4) l'aumento dello stress ossidativo tramite la via dei poliolli dovuto all'iperglicemia porta ad una maggiore espressione del recettore del PDGF³⁶. L'iperglicemia può allora indurre la crescita delle cellule muscolari lisce tramite l'aumento dell'espressione di fattori di cre-

scita attraverso numerose vie. Anche se ciò è stato osservato solo *in vitro*, si pensa che simili meccanismi siano presenti anche *in vivo* per spiegare la proliferazione delle cellule muscolari lisce e l'aterosclerosi precoce che colpisce i pazienti diabetici.

Una volta instauratasi l'aterosclerosi e, di conseguenza, l'eventuale ischemia del miocardio, gli effetti degli episodi ischemici sul cuore possono essere particolarmente dannosi nei soggetti diabetici. Infatti, sebbene la quota di ossidazione degli acidi grassi diminuisca notevolmente durante l'ischemia, essa rimane un'importante fonte di energia residua. L'ossidazione del piruvato è menomata, rendendo pertanto l'ossidazione degli acidi grassi la principale sorgente di acetil-coenzima A. Al momento della riperfusione, l'ossidazione degli acidi grassi diventa rapidamente la principale fonte di energia, in seguito agli alti livelli di acidi grassi che si accumulano in modo proporzionale all'intensità dell'ischemia, ma anche ad un diretto aumento di quota della loro ossidazione. La principale conseguenza di questa situazione è che l'ossidazione del glucosio viene fortemente inibita. Come risultato si ha un eccesso di glicolisi ed una bassa quota di ossidazione del glucosio, condizione che può portare al disaccoppiamento tra glicolisi ed ossidazione glucidica. Il disaccoppiamento induce, durante la riperfusione, la formazione di protoni dal metabolismo del glucosio, contribuendo al danno ischemico. In questo contesto, la stimolazione dell'ossidazione del glucosio, sia direttamente, sia inibendo l'ossidazione degli acidi grassi, permette di avere un miglioramento della funzione e dell'efficienza cardiaca. Infatti, sembra che alti livelli di ossidazione degli acidi grassi riducano fortemente l'efficienza cardiaca durante la riperfusione, andando così ad inibire l'ossidazione glucidica e il flusso attraverso la piruvato-deidrogenasi⁴¹.

La cardiomiopatia. La fisiopatologia della cardiomiopatia diabetica è per lo più ancora sconosciuta e molti gruppi di ricercatori hanno formulato diverse ipotesi. Per esempio, sembra che il cambiamento dell'isoenzima miosina nella forma V3, meno attiva, abbia un ruolo significativo nel suo sviluppo⁴². Anche l'omeostasi del calcio pare essere alterata: infatti nel diabete vi è una significativa riduzione dell'attività dello scambiatore $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, minando la capacità del cuore di espellere calcio e provocando pertanto un suo aumento nell'ambiente intracellulare. Si hanno invece solo minime alterazioni delle pompe che trasportano il calcio attraverso il sarcolemma e il reticolo sarcoplasmatico. Anche un decremento dell'attività dell'ATPasi Na^+/K^+ -dipendente, che sappiamo provocare un aumento del calcio intracellulare in conseguenza di un'elevazione del sodio intracellulare, può provocare accumulo di calcio nella cellula miocardica di un soggetto diabetico⁴². È verosimile che queste alterazioni siano dovute ad anomalie del metabolismo del glucosio e/o dei lipidi che provocano alterazioni delle membrane,

come la N-metilazione della fosfatidiletanolamina e la fosforilazione di proteine che, a loro volta, determinano una disfunzione del metabolismo miocardico.

Conseguenze negative del diabete possono anche derivare dalla seguente sequenza di eventi. Le alterazioni del metabolismo dei carboidrati e dei lipidi, che si trovano nel diabete, sono legate all'accumulo di vari derivati dell'acil-carnitina. Alti livelli di intermediari metabolici possono causare disturbi nell'omeostasi del calcio, situazione che a lungo termine può portare a disfunzione cardiaca⁴³. In questo contesto, la diminuzione dei livelli plasmatici di trigliceridi ed acidi grassi liberi potrebbe quindi ridurre l'utilizzo miocardico degli acidi grassi ed inoltre permetterebbe di superare l'inibizione dell'uso del glucosio dovuta agli stessi acidi grassi. Infatti, l'ossidazione degli acidi grassi liberi aumenta la produzione di citrato e, di conseguenza, inibisce la fosfofruttochinasi, andando a diminuire la glicolisi e a promuovere la sintesi del glicogeno. La riduzione dell'ossidazione glucidica porta anche all'accumulo di acido lattico, anche questo implicato nell'aumento della degradazione degli acidi grassi liberi.

Infine, nel diabete mellito si è visto chiaramente che vi è un ridotto flusso di sangue nel miocardio, correlato alla disfunzione endoteliale, indipendentemente dalla presenza di una franca coronaropatia⁴⁴. Anche l'iperglicemia acuta può alterare la vasodilatazione endotelio-dipendente⁴⁵. Infatti l'incapacità di aumentare il flusso miocardico non sembra correlata al controllo a lungo termine del glucosio plasmatico⁴⁶, indicando che l'iperglicemia di per sé è importante per spiegare la presenza di disfunzione endoteliale. L'iperinsulinemia, aumentando la produzione di fattori endoteliali come l'endotelina, condiziona l'evoluzione della malattia cardiovascolare⁴⁷. In presenza delle alterazioni metaboliche descritte qui sopra, una riduzione della riserva coronarica può provocare ed aggravare un processo cardiomiopatico.

In conclusione, si pensa che i meccanismi fisiopatologici alla base della cardiomiopatia diabetica siano multifattoriali, metabolici e vascolari. Questo indica che lo stretto controllo dei livelli plasmatici di glucosio e dei fattori di rischio cardiovascolare, così come il miglioramento del metabolismo miocardico, sono fondamentali nella gestione del paziente diabetico.

Diagnosi

Le procedure cliniche e strumentali per la diagnosi di cardiopatia ischemica e di cardiomiopatia nei pazienti diabetici non differiscono da quelle utilizzate nella popolazione generale. Considerata l'alta prevalenza di complicanze cardiovascolari, i pazienti diabetici generalmente sono seguiti con periodiche visite cardiologiche con lo scopo di smascherare un eventuale interessamento cardiaco, che può spesso insorgere in modo silente nel paziente diabetico⁴⁸. Ciononostante,

in questi anni sono stati proposti nuovi esami per migliorare l'accuratezza diagnostica delle valutazioni cardiologiche di routine, soprattutto per avere una diagnosi precoce di cardiomiopatia diabetica. Tra questi, i test utilizzati per valutare la presenza di neuropatia simpatica, come la scintigrafia miocardica con I¹²³-metaiodobenzilguanidina, potrebbero predire un interessamento cardiaco in pazienti asintomatici senza ancora una diagnosi cardiologica⁴⁹.

Sono state introdotte anche nuove metodiche ecocardiografiche, come l'analisi tissutale del miocardio⁵⁰ e l'analisi miocardica videodensitometrica⁵¹. Infatti, un anomalo aumento dell'ecodensità del miocardio, probabilmente legato alla presenza di depositi di collagene, può essere riscontrato in pazienti diabetici asintomatici con una normale funzione ventricolare a riposo. In teoria, ciò potrebbe essere considerata una precocissima alterazione preclinica correlata ad un successivo sviluppo di cardiomiopatia diabetica.

È stato riportato che anche la cardiografia vettoriale può potenzialmente preannunciare la presenza di una cardiomiopatia diabetica⁵². Infatti, la valutazione combinata del flusso miocardico e del metabolismo glucidico fornita dalla tomografia ad emissione di positroni è stata proposta come un test di grande valore⁵³, anche se il suo utilizzo rimane limitato a pochi centri clinici.

Nel prossimo futuro l'introduzione dell'indagine genetica certamente potrà fornirci informazioni importanti per la diagnosi precoce della cardiomiopatia diabetica⁵⁴. Tuttavia, al momento, nonostante promettenti studi su animali⁵⁵, non è stato ancora trovato un test diagnostico specifico applicabile all'uomo.

Terapia

Coronaropatia. Nei pazienti diabetici è fondamentale un meticoloso controllo metabolico, poiché tale approccio senza alcun dubbio diminuisce l'incidenza di cardiopatia ischemica e ne migliora la prognosi. In pazienti diabetici le procedure di rivascularizzazione, sia percutanee che chirurgiche, hanno esiti peggiori che negli individui non diabetici⁶⁻⁸. La terapia medica dell'ischemia residua in presenza di diabete non differisce da quella dei pazienti con normale metabolismo glucidico, ed è basata su farmaci che migliorano la riserva coronarica e riducono il consumo miocardico di ossigeno. Ciononostante, come già affermato nel paragrafo sulla fisiopatologia, la possibilità di modificare il metabolismo dei substrati nel cuore diabetico appare particolarmente interessante. Nello specifico, la possibilità di aumentare la quota di metabolismo del glucosio e, di conseguenza, ridurre l'ossidazione degli acidi grassi liberi appare un approccio terapeutico veramente attraente.

La somministrazione di una soluzione con glucosio, insulina e potassio (GIK) durante le sindromi coronariche acute riduce i livelli di acidi grassi liberi plasmatici

ci e migliora la performance ventricolare⁵⁶. Una recente metanalisi di 9 studi, che arruolavano un totale di 1932 pazienti, ha dimostrato che la mortalità nel gruppo con placebo era del 21% e si riduceva al 16% nel gruppo con GIK⁵⁷. In seguito, il gruppo ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica) ha svolto un trial randomizzato in cui pazienti con infarto acuto del miocardio erano trattati entro 24 ore dall'inizio dei sintomi⁵⁸. Nel sottoinsieme dei pazienti ai quali era stata somministrata la trombolisi, la mortalità era ridotta dal 15.2% del gruppo di controllo al 5.2% del gruppo che aveva assunto GIK. Lo studio DIGAMI (Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) ha riportato una diminuzione relativa del 30% della mortalità a 1 anno nei diabetici con infarto del miocardio che avevano ricevuto un'infusione di glucosio ed insulina per 24 ore, seguita da iniezioni sottocutanee di insulina 4 volte al giorno per 3 mesi, rispetto ai pazienti con terapia standard⁵⁹. Quindi, "l'infusione di GIK può fornire il necessario supporto metabolico al miocardio ischemico; questo approccio potrebbe essere particolarmente importante nel sottoinsieme dei pazienti con grandi infarti anteriori e shock cardiogeno"⁶⁰.

In questo ambito, ricerche relativamente recenti hanno evidenziato una nuova classe di farmaci, chiamati inibitori parziali degli acidi grassi, dei quali il più studiato è certamente la trimetazidina (1-[2,3,4-trimetossibenzil] piperazina diidrocloreidrato) (TMZ). La TMZ interviene nell'utilizzo dei substrati da parte del miocardio inibendo la fosforilazione ossidativa e spostando la produzione di energia dall'ossidazione degli acidi grassi liberi al glucosio^{61,62}. Questo effetto è causato principalmente da un blocco selettivo dell'attività della 3-chetoacil coenzima A tiolasi a catena lunga, l'ultimo enzima implicato nella β -ossidazione⁶². È stato riportato che la TMZ ha effetti antischemici senza interessare il consumo miocardico di ossigeno e l'apporto di sangue⁶³. Le conseguenze benefiche della molecola sono state attribuite alla sua capacità di preservare i livelli intracellulari di fosfocreatina e di adenosintrifosfato⁶⁴, di ridurre l'acidosi della cellula^{65,66}, l'accumulo di calcio⁶⁶ e il danno indotto dai radicali liberi⁶⁷, tutti effetti dell'ischemia. La preferenziale ossidazione glucidica che si ottiene nel corso di infusione di TMZ rappresenta un fattore protettivo particolarmente durante la riperfusione⁶⁸. La riportata riduzione da parte della TMZ dell'acidosi cellulare indotta dall'ischemia è probabilmente secondaria ad un miglioramento della funzione mitocondriale. Tutti questi effetti possono contribuire a diminuire le conseguenze deleterie dell'insulto ischemico e, dal momento che si hanno in assenza di cambiamenti rilevabili dell'emodinamica sistemica e coronarica, gli effetti *in vivo* della TMZ sembrano dipendere direttamente dalla citoprotezione.

Numerosi studi clinici hanno dimostrato che la TMZ, da sola o in combinazione con altri farmaci antianginosi, può sostanzialmente migliorare la tolleranza

za all'esercizio fisico e migliorare la soglia ischemica in pazienti con angina da sforzo⁶⁹⁻⁷⁵. I sopradescritti meccanismi d'azione del farmaco possono risultare particolarmente utili nel miocardio diabetico; uno studio recente ha infatti mostrato che la TMZ può essere particolarmente efficace nei pazienti diabetici con cardiopatia ischemica⁷⁶.

La somministrazione di TMZ sembra che abolisca completamente gli effetti deleteri di un aumento farmacologicamente indotto di acidi grassi liberi, probabilmente grazie alla promozione dell'utilizzo da parte dei mitocondri di glucosio e non di substrati grassi, permettendo al miocardio di migliorare la sua resistenza all'ischemia⁷⁷. Inoltre, qualora nel miocardio vi sia un equilibrio metabolico alterato, l'aumentato rilascio di acidi grassi liberi può influenzare negativamente la funzione endoteliale⁷⁸. Si è visto che, in condizioni fisiologiche, le cellule endoteliali coronariche utilizzano soprattutto glucosio esogeno per la produzione di energia⁷⁹. In queste cellule il glucosio effettivamente sopprime l'ossidazione del lattato e del palmitato, che sono i substrati preferiti dal cuore. Come per il muscolo cardiaco, sia l'ischemia che un'aumentata disponibilità di acidi grassi liberi può avere effetti deleteri sul metabolismo delle cellule endoteliali e causare il rilascio di fattori endoteliali. Come già sottolineato, l'iperglicemia di per sé è importante per spiegare la presenza di disfunzione endoteliale e l'iperinsulinemia, aumentando la produzione di fattori endoteliali come l'endotelina, condiziona l'evoluzione della malattia cardiovascolare⁴⁷. Il miglioramento del metabolismo miocardico ed endoteliale, insieme alla recente conferma che durante l'ischemia la TMZ riduce l'acidosi intracellulare⁸⁰, la quale potrebbe condizionare non solo il miocardio ma anche le membrane endoteliali, può rappresentare un'ipotesi per spiegare il meccanismo mediante il quale la TMZ riduce il rilascio di endotelina-1 (ET-1) indotto dall'esercizio e l'entità dell'ischemia. Una seconda ipotesi è che la TMZ, anche solo riducendo la gravità dell'ischemia, potrebbe inibire il rilascio di ET-1. Dati sperimentali confermano che l'ischemia miocardica da sola induce un aumento di ET-1 nel plasma⁸¹. Infatti, a parte le cellule endoteliali⁸² e quelle muscolari lisce dei vasi⁸¹, si è visto che anche i cardiomiociti⁸³ producono ET-1 in risposta all'ischemia miocardica. Inoltre, recentemente è stato dimostrato come il rilascio di ET-1 rappresenti un marker di gravità dell'ischemia più che dell'ischemia in sé⁸⁴ e che la TMZ, in presenza di alti livelli di trigliceridi, può migliorare il recupero della contrattilità miocardica ed il rilascio di ET-1 dopo ischemia a basso flusso⁸⁵. Quindi la riduzione della liberazione di ET-1 osservata con la TMZ è plausibilmente legata alla diminuzione dell'ischemia miocardica indotta dallo stesso farmaco. Inoltre, come vedremo meglio in seguito, sembrerebbe che la TMZ possieda un vero e proprio effetto ipoglicemizzante in pazienti cardiopatici affetti da diabete mellito, verosimilmente mediante un effetto diretto sulle cellule muscolari⁸⁶.

Ristenosi dopo angioplastica coronarica. Dal momento che il diabete è sicuramente il più grande fattore di rischio per la ristenosi dopo angioplastica coronarica⁸⁷, sono state suggerite strategie terapeutiche confezionate sulla base dei meccanismi fisiopatologici della ristenosi. Nei pazienti diabetici, ottimizzando i livelli di glucosio nel sangue, si possono ridurre la produzione di fattori di crescita, la proliferazione delle cellule muscolari lisce e il deposito di matrice extracellulare, determinando una diminuzione della spessore intinale. Il troglitazone, un agente insulino-sensibilizzante, ha anche la capacità di inibire gli effetti del PDGF e del bFGF sulla migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce⁸⁸. Nei pazienti diabetici si è visto che il troglitazone riduce il numero di ristenosi dopo stenting⁸⁹. Altri farmaci insulino-sensibilizzanti, come il pioglitazone o il rosiglitazone, possono ridurre l'ispessimento intinale nei pazienti con diabete insulino-indipendente. Un agente che blocca il bFGF o il TGF- β potrebbe essere consigliato per ridurre l'esagerata produzione di matrice. L'inibizione del TGF- β può risultare in una diminuita produzione di matrice extracellulare. Un'altra opzione è l'utilizzo, durante la procedura percutanea, dei bloccanti della glicoproteina IIb/IIIa al fine di ridurre l'aggregazione piastrinica ed inibire il precoce rilascio di fattori di crescita conseguenti al danno vascolare. Tuttavia il valore di questi farmaci nel sottogruppo dei pazienti diabetici è sotto indagine.

Gli effetti sull'uomo degli inibitori orali dei fattori di crescita sulla concentrazione del PDGF, TGF- β o bFGF nel sangue o nelle placche aterosclerotiche non sono conosciuti e quindi un ipotetico fallimento terapeutico di questi farmaci, per un'incompleta inibizione dei fattori di crescita, non può essere escluso. Il primo farmaco che ha eliminato con successo la ristenosi è il sirolimus, somministrato con uno stent che eluisce il farmaco; questo agente agisce bloccando le cellule muscolari lisce nella fase G1 del ciclo cellulare, impedendo alle cellule in questione di diventare competenti⁹⁰. L'utilizzo di uno stent che eluisce un inibitore dei fattori di crescita potrebbe essere la migliore opzione per assicurare l'ottimale trasporto del farmaco alla placca e per ridurre la concentrazione dei fattori di crescita nella stessa.

Cardiomiopatia. Come per la coronaropatia, l'approccio terapeutico cardiologico alla cardiomiopatia diabetica non differisce in modo significativo da quello adottato per le altre forme di cardiomiopatia. L'utilizzo ormai affermato di ACE-inibitori e β -bloccanti nei pazienti con insufficienza cardiaca si applica anche nei pazienti diabetici. Recenti dati suggeriscono che gli effetti benefici degli ACE-inibitori nei pazienti scompensati sono maggiori nei soggetti diabetici⁹¹⁻⁹⁴. Questi risultati così favorevoli sono dovuti ad una varietà di meccanismi, dal momento che i risultati sono superiori a quelli attribuibili alla sola riduzione della pressione

arteriosa⁹⁵, e sono probabilmente correlati a specifici effetti vascoloprotettivi e nefroprotettivi degli ACE-inibitori, mediati dalla diminuzione dell'angiotensina II ed all'aumento delle bradichinine⁹⁶.

I pazienti diabetici sono tradizionalmente considerati meno adatti rispetto ai pazienti non diabetici alla terapia β -bloccante, per il presunto rischio di peggiorare il metabolismo glucidico e lipidico e di avere una minore risposta simpatica di allarme all'ipoglicemia. Inoltre i β -bloccanti classici selettivi per il recettore β_1 riducono la sensibilità all'insulina e alterano il metabolismo lipidico. Questi effetti poco favorevoli sono stati superati dall'introduzione di β -bloccanti che bloccano anche i recettori α_1 ; tali β -bloccanti, detti vasodilatanti, migliorano la sensibilità all'insulina e il metabolismo glucidico e possono quindi essere utilizzati senza preoccupazione nei pazienti diabetici⁹⁷⁻¹⁰¹. Inoltre, come per gli ACE-inibitori, la stratificazione prospettica dei pazienti diabetici con scompenso cardiaco in grandi trial clinici ha evidenziato un valore particolare dei β -bloccanti in questo gruppo di pazienti¹⁰², che tuttavia anche in terapia β -bloccante mantengono una mortalità molto maggiore rispetto ai soggetti non diabetici.

Più recentemente, alcuni studi hanno evidenziato che pazienti con insufficienza cardiaca avanzata su base ischemica potrebbero beneficiare di una terapia con inibitori parziali degli acidi grassi liberi, come la TMZ¹⁰³. Allo scopo di validare questa ipotesi, sono stati randomizzati dei pazienti diabetici con cardiomiopatia ipocinetica postischemica a TMZ (20 mg tid) o placebo¹⁰⁴. La randomizzazione veniva eseguita per un periodo breve (15 giorni) e successivamente di 6 mesi, secondo un disegno in doppio cieco, cross-over. I risultati dello studio evidenziavano che la terapia con TMZ, rispetto al placebo, migliorava significativamente i sin-

tomi (Fig. 1A) e la frazione di eiezione (Fig. 1B), sia nel breve che nel lungo periodo. Inoltre la TMZ a lungo termine riduceva anche i livelli di emoglobina glicata (Fig. 2A) e di ET-1 (Fig. 2B). Queste osservazioni confermano l'esistenza di stretti rapporti tra endotelio e sensibilità all'insulina, e la loro dipendenza dall'equilibrio metabolico. Il meccanismo d'azione è legato alla proprietà della TMZ di facilitare l'utilizzo del glucosio da parte del miocardio al posto degli acidi grassi liberi che, nel contesto di cellule miocardiche malfunzionanti, appare essere dannoso. Studi nei quali è stato utilizzato un farmaco analogo, la ranolazina¹⁰⁵, arrivano alle stesse conclusioni¹⁰⁶. Composti che stimolano la piruvato-deidrogenasi, come il dicloroacetato, facilitano l'ossidazione del glucosio ed inibiscono l'ossidazione degli acidi grassi liberi e di conseguenza migliorano la funzione del ventricolo sinistro in pazienti scompensati¹⁰⁷. Attualmente si stanno compiendo ulteriori studi e, se i risultati preliminari saranno confermati, gli inibitori degli acidi grassi parziali inaugureranno una nuova strategia terapeutica nella terapia della cardiomiopatia diabetica.

A questo proposito appare interessante uno studio recente in pazienti con scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA III stabile¹⁰⁸, il quale ha mostrato che uno degli effetti principali del β -bloccante carvedilolo è la riduzione dell'utilizzo miocardico degli acidi grassi liberi. Questo cambiamento di metabolismo energetico potrebbe fornire un meccanismo alternativo per spiegare la riduzione del consumo di ossigeno e il miglioramento dell'efficienza energetica, conseguente al blocco dei recettori β -adrenergici nel trattamento dello scompenso cardiaco.

Con lo scopo di modificare il metabolismo energetico del miocardio sono stati utilizzati anche altri farmaci. Tra questi l'etomoxir, un inibitore della carnitina

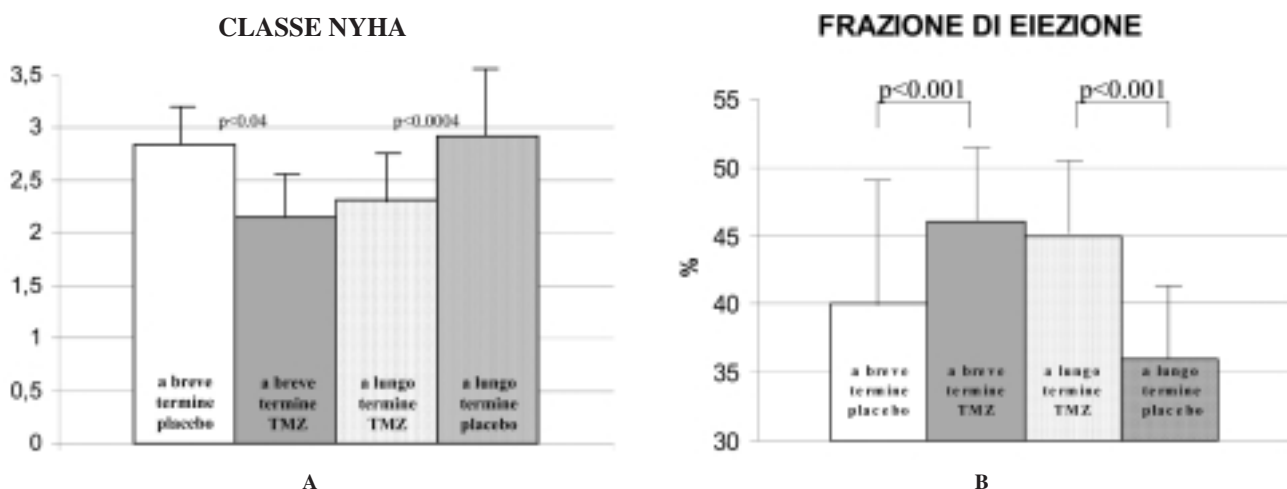


Figura 1. Istogrammi relativi alle medie $\pm$ 1 DS della classe NYHA (A) e della frazione di eiezione (B) durante terapia a breve e a lungo termine con placebo e trimetazidina (TMZ) in pazienti diabetici con cardiomiopatia dilatativa postischemica. La classe NYHA risulta significativamente ridotta e la frazione di eiezione significativamente aumentata durante il trattamento con TMZ, indicando una migliore funzione cardiaca^{103,104}.

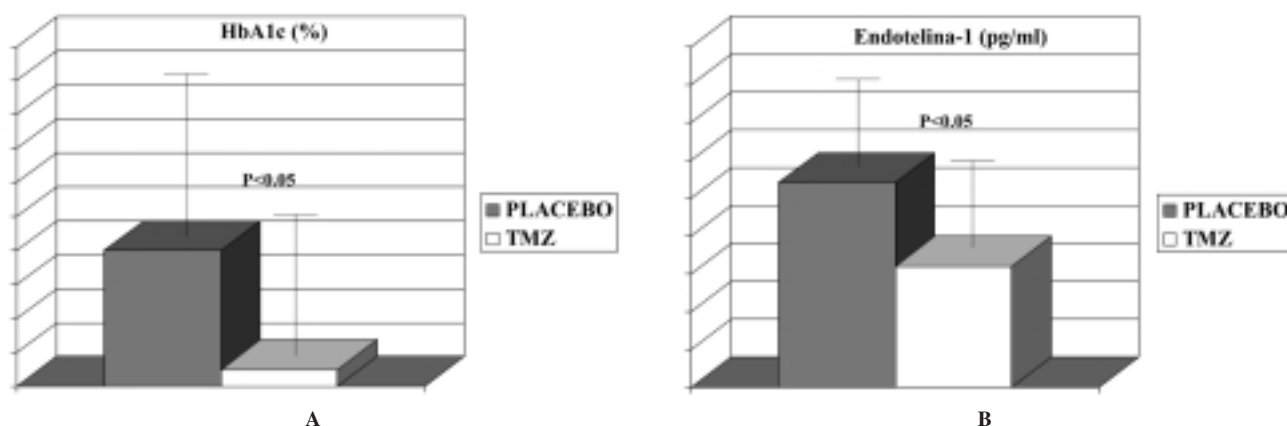


Figura 2. Istogrammi relativi alle medie $\pm$ 1 DS dei livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c) (A) ed endotelina-1 (B) durante terapia a lungo termine con placebo e trimetazidina (TMZ) in pazienti diabetici con cardiomiopatia dilatativa postischemica. Sia i livelli di endotelina-1 che di HbA1c appaiono non significativamente ridotti durante il trattamento a lungo termine con TMZ, indicando una migliore funzione endoteliale e metabolica^{103,104}.

palmitoil transferasi I (CPT-I). La CPT-I è un enzima mitocondriale che gioca un ruolo fondamentale nel trasporto dell'acetil-coenzima A all'interno del mitocondrio. Pertanto l'etomoxir inibisce il metabolismo degli acidi grassi e promuove quello del glucosio¹⁰⁹. Questo farmaco è stato inizialmente sviluppato come antidiabetico. Successivamente è stato osservato che l'etomoxir esercita effetti positivi sulla funzione del muscolo cardiaco sottoposto a sovraccarico di pressione¹¹⁰. Tali effetti benefici sono stati attribuiti a modifiche selettive della disregolazione dell'espressione genica dei cardiomiociti ipertrofici¹¹¹. Il primo trial clinico che ha impiegato l'etomoxir in pazienti con insufficienza cardiaca ha evidenziato un miglioramento dello stato clinico e di vari parametri di funzionalità cardiaca¹¹². Questi risultati preliminari confermano l'ipotesi che l'etomoxir possa alterare favorevolmente l'espressione di geni malregolati, che controllano la funzione contrattile nel cuore umano insufficiente. È stato anche ipotizzato che questo farmaco aumenti l'attivazione delle fosfatasi, eserciti un effetto diretto sul *peroxisome proliferator-activated receptor- α* e sovraregoli l'espressione di vari enzimi che partecipano alla β -ossidazione, modulando pertanto alcuni effetti dell'inibizione della CPT-I¹¹¹. Questi dati preliminari giustificano certamente ulteriori approfondimenti sperimentali e clinici sugli effetti dell'etomoxir nell'insufficienza cardiaca e nel diabete^{113,114}.

La perhexilina maleato, originariamente classificata come calcioantagonista, è attualmente utilizzata come farmaco antianginoso. Anche questo farmaco inibisce l'utilizzazione miocardica di acidi grassi a catena lunga ed inibisce l'enzima mitocondriale della CPT-I^{115,116}, con un meccanismo analogo a quello dell'etomoxir. L'oxfenicina è un farmaco con caratteristiche apparentemente analoghe alla perhexilina¹¹⁷. Entrambi i farmaci sono noti da molti anni ma, a parte alcuni studi aneddotici^{118,119}, la loro reale efficacia clinica nella cardiopatia ischemica non è stata dimostrata. Tuttavia

studi sperimentali molto recenti^{120,121} indicherebbero che, proprio in virtù del loro meccanismo d'azione metabolico, questi farmaci potrebbero essere utili particolarmente in pazienti cardiopatici e diabetici. Studi futuri stabiliranno se queste premesse teoriche avranno una pratica applicazione clinica.

Infine, è stato ipotizzato che supplementi di carnitina possano essere utili nel paziente diabetico affetto da cardiomiopatia. Infatti, un deficit di carnitina è stato descritto in pazienti con diabete mellito di tipo 1¹²², indicando che ridotti livelli di carnitina possano rappresentare un fattore metabolico nella patogenesi delle complicazioni associate al diabete. Uno studio ha riportato che i cuori di ratti diabetici hanno un contenuto ridotto di carnitina totale¹²³. Un altro studio ha evidenziato che l'ipertrofia associata al diabete indotto farmacologicamente con streptozocina è prevenuta dalla somministrazione parenterale di carnitina¹²⁴. Questi dati suggeriscono che un deficit di carnitina con una concomitante alterazione dell'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi potrebbe rappresentare uno dei meccanismi metabolici alla base delle cardiomiopatie associate al diabete mellito¹²⁵. Tuttavia, ad oggi non esistono dati significativi sull'uso nell'uomo della carnitina nella prevenzione e nella terapia della cardiomiopatia diabetica.

Conclusioni

Il diabete mellito è una malattia sempre più comune. Il cosiddetto "rimodellamento metabolico" nel diabete precede, causa e mantiene il rimodellamento funzionale e strutturale del cuore^{126,127}. Conseguentemente, molti pazienti diabetici svilupperanno nel tempo complicanze cardiovascolari, delle quali la malattia coronarica e la cardiomiopatia diabetica sono le più frequenti ed insidiose. La presenza di queste complicanze cardiovascolari deve essere sospettata ed attivamente

prevenuta sia dal cardiologo che dal diabetologo, consci della loro alta incidenza in soggetti diabetici¹²⁸. Oltre ad uno stretto controllo metabolico, le complicanze cardiache e vascolari vanno trattate precocemente ed in modo aggressivo con quei farmaci che oggi sono utilizzati con relativo successo nella loro terapia. Tuttavia, vi è una crescente evidenza che specifici farmaci metabolicamente attivi, chiamati inibitori parziali degli acidi grassi, come la TMZ, avranno un ruolo sempre più di spicco nel trattamento dei pazienti diabetici con cardiopatia ischemica e cardiomiopatia diabetica. Studi prospettici su soggetti diabetici in grandi trial clinici permetteranno di fare una valutazione più obiettiva e definitiva dello specifico valore di questi nuovi concetti terapeutici.

Riassunto

Il diabete mellito è una malattia sempre più comune. Molti pazienti diabetici sviluppano complicanze cardiovascolari, delle quali le più frequenti ed insidiose sono la cardiopatia ischemica e la cardiomiopatia diabetica. Appurata l'importanza prognostica di un meticoloso controllo diabetico, rimane fondamentale trattare in modo aggressivo le complicanze cardiache e vascolari con quei farmaci che efficacemente al giorno d'oggi utilizziamo per la loro terapia. In aggiunta a questo, la correzione del metabolismo dei substrati energetici nel cuore diabetico appare un'ipotesi terapeutica molto attraente. In particolare, la possibilità di aumentare il metabolismo del glucosio e di conseguenza ridurre l'ossidazione degli acidi grassi liberi, appare come un intervento terapeutico di grande importanza. Infatti, rispetto agli strumenti farmacologici tradizionali, si hanno evidenze che specifici farmaci metabolicamente attivi, tra i quali il più studiato è la trimetazidina, chiamati inibitori parziali degli acidi grassi liberi, avranno un ruolo sempre maggiore nel trattamento dei pazienti diabetici con cardiopatia ischemica e cardiomiopatia. Questi farmaci facilitano il metabolismo del glucosio da parte del miocardio a discapito degli acidi grassi liberi, il cui utilizzo determina effetti dannosi nel contesto di miociti ischemici e malfunzionanti. Si è visto che, come altri composti che stimolano l'attività della piruvato-deidrogenasi facilitando l'ossidazione del glucosio ed inibendo quella degli acidi grassi liberi (ad esempio il dicloroacetato), anche la trimetazidina migliora la funzione ventricolare sinistra in pazienti diabetici con scompenso cardiaco. Studi prospettici in grandi trial clinici potranno fornire una definitiva ed obiettiva valutazione del valore di questi nuovi approcci terapeutici nel trattamento delle malattie cardiache in pazienti diabetici.

Parole chiave: Cardiomiopatia; Diabete mellito; Ischemia; Scompenso cardiaco; Trimetazidina.

Bibliografia

1. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1132-3.
2. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence of a distinct diabetic cardiomyopathy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1991; 68: 85-9.
3. Coughlin SS, Pearle DL, Baughman KL, Wasserman A, Tefft MC. Diabetes mellitus and the risk of idiopathic dilated cardiomyopathy: the Washington, DC Dilated Cardiomyopathy Study. *Ann Epidemiol* 1994; 6: 67-74.
4. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34.
5. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Diabetes mellitus, coronary heart disease incidence, and death from all causes in African American and European American women: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 511-8.
6. Currie CJ, Morgan CL, Peters JR. Patterns and costs of hospital care for coronary heart disease related and not related to diabetes. *Heart* 1997; 78: 544-9.
7. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1141-54.
8. Silva JA, Ramee SR, White CJ, et al. Primary stenting in acute myocardial infarction: influence of diabetes mellitus in angiographic results and clinical outcome. *Am Heart J* 1999; 138 (Part 1): 446-55.
9. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
10. Melchior T, Kober L, Madsen CR, et al. Accelerating impact of diabetes mellitus on mortality in the years following an acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Eur Heart J* 1999; 20: 973-8.
11. Modena MG, Barbieri A. Diabetes mellitus and cardiovascular complications: pathophysiological peculiarities and therapeutic implications. *Cardiologia* 1999; 44: 865-77.
12. Laakso M. Glycemic control and the risk for coronary heart disease in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Finnish studies. *Ann Intern Med* 1996; 124 (Part 2): 127-30.
13. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999; 99: 2626-32.
14. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
15. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-46.

16. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the US population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998; 21: 1138-45.
17. Piatti PM, Monti L, Fragasso G, et al. Early metabolic alterations after OGTT are strong predictors of restenosis following stenting in patients with multivessel coronary disease. (abstr) *Diabetes* 2001; 50: A164.
18. Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 246-9.
19. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
20. Hardin N. The myocardial and vascular pathology of diabetic cardiomyopathy. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 1337-44.
21. Zarich S, Nesto R. Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989; 118: 1000-12.
22. Factor SM, Okun EM, Minase T. Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med* 1980; 302: 384-8.
23. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
24. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effect of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
25. Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nesto RW. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 114-20.
26. Paillole C, Dahan M, Payche F, Solal AC, Passa P, Gourgon R. Prevalence and significance of left ventricular filling abnormalities determined by Doppler echocardiography in young type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1010-6.
27. Fragasso G, Chierchia SL, Pizzetti G, et al. Impaired left ventricular filling dynamics in patients with angina pectoris and angiographically normal coronary arteries: effect of beta-adrenergic blockade. *Heart* 1997; 77: 32-9.
28. Fragasso G, Chierchia SL, Rossetti E, Landoni C, Lucignani G, Fazio F. Abnormal myocardial glucose handling in patients with syndrome X: effect of beta-adrenergic blockade. *G Ital Cardiol* 1997; 27: 1113-20.
29. Piatti P, Fragasso G, Monti LD, et al. Endothelial and metabolic characteristics of patients with angina and angiographically normal coronary arteries: comparison with subjects with insulin resistance syndrome and normal controls. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1452-60.
30. Piatti P, Fragasso G, Monti LD, et al. Acute intravenous L-arginine infusion decreases endothelin-1 levels and improves endothelial function in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: correlation with asymmetric dimethylarginine levels. *Circulation* 2003; 107: 429-36.
31. Cannon RO, Epstein SE. Microvascular angina as a cause of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-43.
32. Mildenerberger RR, Bar-Shlomo B, Druck MN, et al. Clinically unrecognized ventricular dysfunction in young diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 234-8.
33. Margonato A, Gerundini P, Vicedomini G, Gilardi MC, Pozza G, Fazio F. Abnormal cardiovascular response to exercise in young asymptomatic diabetic patients with retinopathy. *Am Heart J* 1986; 112: 554-60.
34. Jaffe AS, Spadaro JJ, Schechtman K, Roberts R, Geltman EM, Sobel BE. Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1984; 108: 31-7.
35. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, et al, for the MILIS Study Group. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 29: 49-57.
36. Nakamura J, Kasuya Y, Hamada Y, et al. Glucose-induced hyperproliferation of cultured rat aortic smooth muscle cells through polyol pathway hyperactivity. *Diabetologia* 2001; 44: 480-7.
37. King GL, Goodman AD, Buzney S, Moses A, Kahn CR. Receptors and growth-promoting effect of insulin and insulin-like growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest* 1985; 75: 1028-36.
38. Sato A, Sasaoka T, Yamazaki K, et al. Glucosamine enhances platelet-derived growth factor-induced DNA synthesis via phosphatidylinositol 3-kinase pathway in rat aortic smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2001; 157: 341-52.
39. Schleicher ED, Weigert C. Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2000; 77: S13-S18.
40. Oldfield MD, Bach LA, Forbes JM, et al. Advanced glycation end products cause epithelial-myofibroblast transdifferentiation via the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *J Clin Invest* 2001; 108: 1853-63.
41. Lopaschuk GD, Stanley WC. Glucose metabolism in the ischemic heart. *Circulation* 1997; 95: 313-5.
42. Shaffer SW. Cardiomyopathy associated with non-insulin-dependent diabetes. *Mol Cell Biochem* 1991; 107: 1-20.
43. Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH. Myocardial substrate metabolism: implications for diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 169-79.
44. Pitkanen OP, Nuutila P, Raitakari OT, et al. Coronary flow reserve is reduced in young men with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1998; 47: 248-54.
45. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Creager MA. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97: 1695-701.
46. Youkoyama I, Momomura SI, Ohtake T, et al. Reduced myocardial flow reserve in non insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1472-7.
47. Piatti PM, Monti LD, Galli L, et al. Relationship between endothelin-1 concentration and metabolic alterations typical of the insulin resistance syndrome. *Metabolism* 2000; 49: 748-52.
48. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham study. *Am Heart J* 1985; 110: 1100-7.
49. Scognamiglio R, Avogaro A, Casara D, et al. Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 404-12.
50. Kerut EK, Given MB, McIlwain E, Allen G, Espinoza C, Giles TD. Echocardiographic texture analysis using the wavelet transform: differentiation of early muscle disease. *Ultrasound Med Biol* 2000; 26: 1445-53.
51. Di Bello V, Giampietro O, Matteucci E, et al. Ultrasonic videodensitometric analysis in type I diabetic myocardium. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 895-901.

52. Edenbrandt L, Jakobsson A, Lindvall E, Bitzen PO, Pahlm O. Increased prevalence of large bites in 12-lead vectorcardiograms of diabetic patients. *J Electrocardiol* 1997; 30: 91-5.
53. Meyer C, Schwaiger M. Myocardial blood flow and glucose metabolism in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997; 80: 94A-101A.
54. Zoneraich S. Unravelling the conundrums of the diabetic heart diagnosed in 1876: prelude to genetics. *Can J Cardiol* 1994; 10: 945-50.
55. Wakasaki H, Koya D, Schoen FJ, et al. Targeted overexpression of protein kinase C beta2 isoform in myocardium causes cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 9320-5.
56. Rogers WJ, Segall PH, McDaniel HG, Mantle JA, Russell RO Jr, Rackley CE. Prospective randomized trial of glucose-insulin-potassium in acute myocardial infarction. Effects on myocardial hemodynamics, substrates and rhythm. *Am J Cardiol* 1979; 43: 801-9.
57. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997; 96: 1152-6.
58. Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiologicos Latinoamerica) Collaborative Group. *Circulation* 1998; 98: 2227-34.
59. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
60. Taegtmeyer H. Metabolic support of the postischemic heart. *Lancet* 1995; 45: 1552-5.
61. Fantini E, Demaison L, Sentex E, Grynberg A, Athias P. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 949-58.
62. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000; 86: 580-8.
63. Chierchia SL, Fragasso G. Protective effects of trimetazidine on ischemic myocardial dysfunction. *Eur Heart J* 1999; 20 (Suppl O): O24-O27.
64. Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Anti-ischemia effects of trimetazidine: ³¹P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1987; 286: 97-110.
65. Lagadic-Gossmann D, Le Prigent K, Feuvray D. Effects of trimetazidine on pH_i in the rat isolated ventricular myocyte. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 831-8.
66. Renaud JF. Internal pH, Na⁺, and Ca²⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1988; 1: 677-86.
67. Maridonneau-Parini I, Harpey C. Effects of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 148-51.
68. Lopaschuk GD, Saddik M. The relative contribution of glucose and fatty acids to ATP production in hearts reperfused following ischemia. *Mol Cell Biochem* 1992; 116: 111-6.
69. Passeron J. Efficacy of trimetazidine in stable effort angina. Double-blind study against placebo. *Presse Med* 1986; 15: 1775-8.
70. Sellier P, Audouin P, Payen B, Corona P, Duong TC, Ourbak P. Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 33: 205-7.
71. Michaelides AP, Vyssoulis GP, Bonoris PE, et al. Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-blocker treatment. *Curr Ther Res* 1989; 46: 565-76.
72. Dalla Volta S, Maraglino G, Della Valentina P, Viena P, Desideri A. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind, crossover study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4 (Suppl 4): 853-9.
73. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with unstable angina. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 279-88.
74. Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, Chierchia SL. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Cardiol* 1998; 82: 898-901.
75. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). Trimetazidine in Poland. *Eur Heart J* 2001; 22: 2267-74.
76. Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R, et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 217-22.
77. Fragasso G, Piatti P, Monti L, et al. Acute effects of heparin administration on the ischemic threshold of patients with coronary artery disease: evaluation of the protective role of the metabolic modulator trimetazidine. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 413-9.
78. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* 1997; 100: 1230-9.
79. Krutzfeldt A, Spahr R, Mertens S, Siegmund B, Piper HM. Metabolism of exogenous substrates by coronary endothelial cells in culture. *J Mol Cell Cardiol* 1990; 22: 1393-404.
80. Reymond F, Steyaert G, Carrupt PA, et al. The pH-partition profile of the anti-ischemic drug trimetazidine may explain its reduction of intracellular acidosis. *Pharm Res* 1999; 16: 616-24.
81. Tonnessen T, Giaid A, Saleh D, Naess PA, Yanagisawa M, Christensen G. Increased in-vivo expression and production of endothelin-1 by porcine cardiomyocytes subjected to ischemia. *Circ Res* 1995; 76: 767-72.
82. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
83. Cernacek P, Steward DJ. Immunoreactive endothelin in human plasma: marked alterations in cardiogenic shock. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161: 562-7.
84. Lubov T, Marmor A, Gorenberg M. Endothelin release: a marker for the severity of exercise-induced myocardial ischemia. *Int J Cardiol* 2001; 79: 19-24.
85. Monti LD, Allibardi S, Piatti PM, et al. Triglycerides impair postischemic recovery in isolated hearts: roles of endothelin-1 and trimetazidine. *Am J Physiol* 2001; 281: H1122-H1130.
86. Setola E, Monti LD, Fragasso G, et al. Effetti metabolici della trimetazidina in pazienti affetti da diabete di tipo 2 con cardiomiopatia ischemica dilatativa. (abstr) *Diabete* 2002; 14: 28.
87. Mercado N, Boersma E, Wijns W, et al. Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis. A comparative analysis from the balloon-to-stent era. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 645-52.

88. Law RE, Meehan WP, Xi XP, et al. Troglitazone inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia. *J Clin Invest* 1996; 98: 1897-905.
89. Takagi T, Akasaka T, Yamamuro A, et al. Troglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1529-35.
90. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents. One-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104: 2007-11.
91. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro L, Tognoni G. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation* 1997; 96: 4239-45.
92. Nankervis A, Nicholls K, Kilmartin G, Allen P, Ratnaik S, Martin FI. Effects of perindopril on renal histomorphometry in diabetic subjects with microalbuminuria: a 3-year placebo-controlled biopsy study. *Metabolism* 1998; 47 (Suppl 1): 12-5.
93. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Kober L, Gustafsson F, Hildenbrandt P. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor tandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 83-9.
94. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in patients with diabetes mellitus: result of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
95. Mancini GB, Stewart DJ. Why were the results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial so astounding? *Can J Cardiol* 2001; 17 (Suppl A): 15A-17A.
96. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056-69.
97. Ehmer B, van der Does R, Rudolf J. Influence of carvedilol on blood glucose and glycohaemoglobin A1 in non-insulin-dependent diabetics. *Drugs* 1988; 36 (Suppl 6): 136-40.
98. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, Agrawal B, Augustin HJ, Dietze GJ. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996; 14: 489-94.
99. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 955-9.
100. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
101. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
102. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1295-302.
103. Fragasso G, Piatti PM, Monti LD, et al. Myocardial, metabolic and endothelial effects of trimetazidine in diabetic patients with ischemic dilated cardiomyopathy. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 154A.
104. Fragasso G, Piatti PM, Monti L, et al. Short and long-term beneficial effects of partial free fatty acid inhibition in diabetic patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003; 146: E1-E8.
105. McCormack JG, Barr RL, Wolff AA, Lopaschuk GD. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic, and reperfused ischemic rat hearts. *Circulation* 1996; 93: 135-42.
106. Chaitman BR, Skettino S, DeQuattro V, et al. Improved exercise performance on ranolazine in patients with chronic angina and a history of heart failure: the MARISA trial. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 149A.
107. Bersin RM, Wolfe C, Kwasman M, et al. Improved hemodynamic function and mechanical efficiency in congestive heart failure with sodium dichloroacetate. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1617-24.
108. Wallhaus TR, Taylor M, DeGrado TR, et al. Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103: 2441-6.
109. Ratheiser K, Schneeweiss B, Waldhausl W, et al. Inhibition by etomoxir of carnitine palmitoyltransferase I reduces hepatic glucose production and plasma lipids in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1991; 40: 1185-90.
110. Turcani M, Rupp H. Etomoxir improves left ventricular performance of pressure-overloaded rat heart. *Circulation* 1997; 96: 3681-6.
111. Zarain-Herzberg A, Rupp H. Therapeutic potential of CPT I inhibitors: cardiac gene transcription as a target. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 345-56.
112. Schmidt-Schweda S, Holubarsch C. First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure. *Clin Sci* 2000; 99: 27-35.
113. Kato K, Chapman DC, Rupp H, Lukas A, Dhalla NS. Alterations of heart function and Na⁺-K⁺-ATPase activity by etomoxir in diabetic rats. *J Appl Physiol* 1999; 86: 812-8.
114. Schmitz FJ, Rosen P, Reinauer H. Improvement of myocardial function and metabolism in diabetic rats by the carnitine palmitoyl transferase inhibitor etomoxir. *Horm Metab Res* 1995; 27: 515-22.
115. Jeffrey FM, Alvarez L, Diczkus V, Sherry AD, Malloy CR. Direct evidence that perhexiline modifies myocardial substrate utilization from fatty acids to lactate. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 469-72.
116. Kennedy JA, Kiosoglous AJ, Murphy GA, Pelle MA, Horowitz JD. Effect of perhexiline and oxfenicine on myocardial function and metabolism during low flow ischemia/reperfusion in the isolated rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 794-801.
117. Stephens TW, Higgins AJ, Cook GA, Harris RA. Two mechanisms produce tissue-specific inhibition of fatty acid oxidation by oxfenicine. *Biochem J* 1985; 227: 651-60.
118. Bergman G, Atkinson L, Metcalfe J, Jackson J, Jewitt DE. Beneficial effect of enhanced myocardial carbohydrate utilisation after oxfenicine (L-hydroxyphenylglycine) in angina pectoris. *Eur Heart J* 1980; 1: 247-53.
119. White HD, Lowe JB. Antianginal efficacy of perhexiline maleate in patients refractory to beta-adrenoreceptor blockade. *Int J Cardiol* 1983; 3: 145-55.
120. Chandler MP, Chavez PN, McElfresh TA, Huang H, Harmon CS, Stanley WC. Partial inhibition of fatty acid oxidation increases regional contractile power and efficiency during demand-induced ischemia. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 143-51.
121. Chavez PN, Stanley WC, McElfresh TA, Huang H, Sterk JP, Chandler MP. Effect of hyperglycemia and fatty acid oxidation inhibition during aerobic conditions and de-

- mand-induced ischemia. *Am J Physiol* 2003; 284: H1521-H1527.
122. Winter SC, Simon M, Zorn EM, et al. Relative carnitine insufficiency in children with type 1 diabetes mellitus. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1337-9.
123. Vary TC, Neely JR. A mechanism for reduced myocardial carnitine levels in diabetic animals. *Am J Physiol* 1982; 243: H154-H158.
124. Rodrigues B, Xiang H, McNeill JH. Effect of L-carnitine treatment on lipid metabolism and cardiac performance in chronically diabetic rats. *Diabetes* 1988; 37: 1358-64.
125. Malone JJ, Schocken DD, Morrison AD, Gilbert-Barnes E. Diabetic cardiomyopathy and carnitine deficiency. *J Diabetes Complications* 1999; 13: 86-90.
126. Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part I: General concepts. *Circulation* 2002; 105: 1727-33.
127. Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part II: Potential mechanisms. *Circulation* 2002; 105: 1727-33.
128. Picano E. Diabetic cardiomyopathy: the importance of being earliest. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 454-7.