

## DIYABETİK KALPTE GÖRÜLEN MEKANİK VE METABOLİK DEĞİŞİMLER VE BUNLARIN TEDAVİSİNDE METABOLİK YAKLAŞIM

### THE METABOLIC APPROACH IN THE TREATMENT OF CARDIAC DYSFUNCTION IN DIABETES

**Arzu ONAY-BEŞİKCİ, Şahika GÜNER**

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı,

06100 Tandoğan-ANKARA, TÜRKİYE

#### ÖZET

*İnsülin'in yaklaşık 80 yıl önce kliniğe girmesi diyabetik hastalara normal yaşamlarını sürdürme olanağı tanınmasına karşın bu hastalarda zamanla çeşitli dejeneratif komplikasyonlar oluşabilmektedir. 1922 yılından önce, insülin eksikliği sonucu gelişen diyabetik ketoasidozis diyabetik hastaların başlıca ölüm nedeni olmasına karşın; bu tarihten sonra özellikle kardiyovasküler sorunlar diyabetik morbidite ve mortalitenin en başta gelen nedenleri arasında yer almıştır. Diyabetin yolaçtığı kardiyak bozukluklar aterosklerozun bir sonucu olarak gelişebildiği gibi mikroanjiyopati, makroanjiyopati, otonomik nöropati ve kalpte yapısal, fonksiyonel, biyokimyasal değişimlere neden olan öteki bazı faktörlerin bir kombinasyonu olarak da ortaya çıkabilmektedirler. Ne var ki, diyabetik hastaların önemli sayılabilecek bir bölümünde sözü edilen faktörlerin bulunmamasına karşın kardiyak problemlerin gözlenebilmesi spesifik bir kardiyomyopatinin temel neden olabileceğini düşündürmektedir.*

*Diyabet öteki risk faktörlerinden bağımsız olarak kalp hastalıklarına yakalanma riskini artıran ve büyük kitleleri etkileyen bir hastalık olduğu halde, komplikasyonların mekanizmaları ya da en uygun tedavi stratejisi hakkında bir görüşbirliği ne yazık ki hala sağlanamamıştır. Bunun en önemli nedenlerinin, diyabette görülen komplikasyonların başka hastalıklara da eşlik etmesi olduğu kadar, ortaya çıkan bozukluklar ve diyabet arasında neden-sonuç ilişkisi kurmanın zorluğu olduğu düşünülmektedir. Yapılan*

*araştırmalardan bazıları, bu neden-sonuç ilişkisini kurmaya yönelik olarak, yapısal, fonksiyonel ya da metabolik bozukların ortaya çıkış zamanlarını değerlendirme yoluna gitmektedir.*

**Anahtar Kelimeler:** Kalp metabolizması, kardiyak disfonksiyon, adrenerjik reseptörler, yağ asidi oksidasyonu

#### **ABSTRACT**

*The introduction of insulin in the treatment of diabetes almost 80 years ago enabled diabetics to have a normal life. However, degenerative complications still develop in these patients over their lifetime. Cardiovascular complications as the primary cause of diabetes-related mortality and morbidity replaced ketoacidosis due to the lack of insulin in diabetics after 1922. Diabetes-induced cardiac complications are related to arteriosclerosis, as well as a combination of many factors such as macroangiopathy, microangiopathy, autonomic neuropathy, and structural, functional, and biochemical alterations in the heart. However, evidence supports the existence of a specific diabetic cardiomyopathy independent of other risk factors for heart disease since many patients develop cardiac problems unrelated to any of the aforementioned complications. Although it is well established that diabetes is a risk for the development of cardiac dysfunction independent of other risk factors there is no consensus as to the mechanisms involved or the most appropriate treatment strategies. The primary reason is that many diabetes-related complications are risk factors for other diseases as well as the complexity to define the cause-effect relationship of the complications and the diseases. Some studies investigate the sequence of functional and metabolic disorders in an attempt to provide this relationship.*

*This review summarizes the studies of a metabolic approach in the pathogenesis and/or the treatment of diabetes.*

**Key Words:** Cardiac metabolism, cardiac dysfunction, adrenergic receptors, fatty acid oxidation

#### **Diyabetin Tanımı ve Diyabetik Komplikasyonlar**

Diyabet, pankreatik insülin salgısında mutlak/kısmi azalma ya da hedef dokuların insüline yanıtverirliğinde oluşan bozuklukların sonucu olarak ortaya çıkan ve çoğunlukla kan şekerinde kronik artma şeklinde kendini gösteren kompleks bir metabolik hastalıklar grubudur. Diyabet hastalığı klinik açıdan Tip I (insüline bağımlı) ya da Tip II (insüline bağımlı olmayan) olarak tanımlanmaktadır. Diyabet hastalarında organizmanın çok çeşitli sistemlerini etkileyen komplikasyonlar görülmektedir. Bunlara örnek olarak, nörolojik, kardiyovasküler, gastrointestinal ve oftalmik komplikasyonlar verilebilir. Sözü edilen komplikasyonlar arasında, diyabetik kardiyovasküler komplikasyonlar önemli bir yer tutmaktadır.

### DeneySEL Diyabetik Kalpte Görülen Mekanik Değişiklikler

Streptozotosin veya Alloxanla (Tip I) diyabet oluşturulan hayvan modellerinde  $\beta$ -adrenerjik ( $\beta$ -AR) agonistlerin inotropik ve kronotropik yanıtlarında azalma olduğu gözlenmiştir (1,2,3). Streptozotosin (STZ) injeksiyonundan hemen sonra diyabetik sıçanlarda en sıklıkla ortaya çıkan bulgu bradikardidir (4). Vagal aktivite artışı, asetilkolinin kronotropik yanıtlarına artmış olan duyarlılık ve azalan sempatik stimülasyon diyabetik kalpte bradikardi oluşmasına yol açmaktadır. Buna ek olarak kalbin elektriksel özelliğindeki ve kalsiyum kullanımındaki değişiklikler ya da miyokardiyal metabolizmadaki bozukluklar da diyabetik bradikardiye neden olabilir (5). Öte yandan, STZ-diyabetik sıçan kalbinde yapılan *in vitro* ve *in vivo* araştırmalarda kalbin kasılma ve gevşeme işlevlerinin göstergesi olan  $\pm dp/dt$  değerlerinin önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (6,7).

Diyabetik kalpte  $\beta$ -AR sayısındaki azalmanın inotropik ve kronotropik yanıtların bozulmasına neden olabileceği öne sürülmektedir (8,9). Kardiak  $\beta$ -AR reseptör sayısındaki azalmaya yol açan faktörler arasında hipotiroidizm (8) ve artmış katekolamin *turnover*'ı ve buna bağlı olarak gelişen reseptör *down-regülasyonu* bulunmaktadır (5). Savarase ve Berkowitz yaklaşık 20 yıl önce STZ-diyabetik sıçanlarda  $\beta$ -AR sayısında görülen %28' lik bir azalmanın kalp atım hızında % 24' lük bir azalmaya eşlik ettiğini belirlemiştir (9). Ancak bu çalışmada çeşitli  $\beta$ -AR alttiplerindeki değişiklikler incelenmemiştir. Laboratuvarımızda yaptığımız bir araştırmada 14 haftalık STZ- diyabetik sıçanların sağ atriyasında  $\beta_1$ -AR aracılı kronotropik yanıtların %29 oranında azaldığı buna karşın  $\beta_2$ -AR yanıtların değişmediği saptanmıştır (10).

Sıçan (11), tavşan (12) ve kobay (13) kalplerinde  $\beta_1$ -AR ve  $\beta_2$ -AR' lerin birlikte bulunduğu ancak bunlardan sadece  $\beta_1$ -AR' lerin inotropi ve kronotropiye aracılık ettiği gösterilmiştir. Çeşitli radyo-ligand çalışmalarında insan sağ atriyumunda da  $\beta_1$ -AR ve  $\beta_2$ -AR' lerin birlikte bulunduğu (14) ve  $\beta$ -AR' lerin her iki tipinin de adenilat siklaz sistemiyle bağlı olduğu ve kardiyak yanıtlara aracılık ettiği bulunmuştur (15,16). Öte yandan insanda  $\beta_3$ -AR' lerin ekspresyonları ve bu reseptörlerin uyarılmasının  $\beta_1$ -AR ve  $\beta_2$ -AR' lerin tersine kontraktiletiyi azalttığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır (17).

Yakın zamanda laboratuvarımızda yapılan bir araştırmada, 14 haftalık diyabetik sıçan kalbinde  $\beta_1$ -AR mRNA ekspresyonlarının ve protein düzeylerinin sırasıyla %35 ve %44 azaldığını buna karşın  $\beta_3$ -AR mRNA ekspresyonlarının ve protein düzeylerinin sırasıyla %97 ve %100 oranlarında artmış olduğunu belirledik. Öte yandan  $\beta_2$ -AR mRNA ekspresyonları %73 artma ancak ilginç bir şekilde  $\beta_2$ -AR protein düzeyinde %83 azalma saptanmıştır. Böylece deneysel

sonuçlarımız  $\beta_1$ -AR mRNA düzeylerindeki azalmayla birlikte  $\beta_3$ -AR mRNA artışın da diyabetin oluşturduğu kardiyak disfonksiyon gelişiminde rolü olabileceğini göstermiştir (18).

Klinikte Tip II diyabet Tip I diyabete göre daha sıklıkla görülmektedir. Tip II diyabetin ön belirtisi insülin rezistansıdır. 1988 yılında Reaven insülin rezistansı ve buna eşlik eden metabolik ve kardiyovasküler bozuklukların birlikteliğini “Sendrom X” olarak tanımlamıştır. Bu sendromdaki primer bozukluk, insülinin hedef dokularındaki etkilerinin yetersizliğini dengelemek için başlangıçta kompensatuvar olarak gelişen insülin salgılanmasındaki artmadır (19). Pankreatik beta hücresi rezervi yeterliyse, kas ve adipoz dokuda insülin aracılı glukoz alımında bir azalma olduğunda postprandiyal hiperinsülinemi gelişir. Ancak pankreatik beta hücrelerinde insülin rezervi yetersizse hiperglisemi ve diyabetik durum oluşmaktadır (19,20).

Tip I diyabette görülen kardiyomyopatinin nedeni büyük oranda aydınlatılmış olmasına karşın, Tip II diyabette oluşan kardiyomyopatinin patojenezinin anlaşılması bu hastalığa sıklıkla eşlik eden öteki risk faktörleri (hipertansiyon, obezite, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve dislipidemi) nedeniyle oldukça güçleşmektedir.

Schaffer ve ark. insülin eksikliği olan (yeni doğan sıçanlara 90mg/kg i.p. STZ verilerek yapılmıştır) Tip II diyabet modelinde miyokardial  $\beta$ -AR düzeyinde bir değişiklik olmaksızın  $\beta$ -AR agonistlere karşı yanıtların azaldığını bildirmiştir (21). Benzer sonuçlar aynı deneysel Tip II diyabet modellerin kullanıldığı öteki çalışmalarda da elde edilmiştir. Buna karşın Collins ve ark. obez Tip II fare (insülin rezistansı ve hiperinsülinemi vardır) yağ hücrelerinde  $\beta_1$ -AR mRNA düzeyinin azaldığını bulmuştur (22). Keely ve ark. ise insülinin  $\beta$ -AR’ sinyalleme yollarının etkinliğini güçlendirebileceğini ve insülin rezistansı durumunda insülinin bu etkinin bozulabileceğini ileri sürmüştür (23).

### **Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalık Riski**

Koroner arter hastalığı, kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliği için bağımsız birer risk faktörü olan obezite, dislipidemi ve hipertansiyon (24-27) diyabette de görülmektedir (25). Ancak eldeki bulgular öteki risk faktörlerinden bağımsız spesifik bir “diyabetik kardiyomyopati”nin varlığını ortaya koymaktadır (28-31).

Diyabette görülen kardiyovasküler mortalite artışının nedeninin makrovasküler hastalıklar olduğu düşünülse de, çok sayıda çalışma hiç vasküler hastalığı olmayan diyabetik hastalarda da sistolik ve diyastolik fonksiyonun bozulduğunu göstermektedir (32-42). Diyabet, koroner kan akımında endotel-bağımlı bozukluklara neden olmaktadır (43,44). Ayrıca, hücre-dışı matriksi de değiştirmekte ve bu değişiklikler sol ventrikülde sertliğe (*stiffness*) neden olmaktadır (45,46).

Diyabetik kardiyopatinin bir nedeni olarak mikrovasküler hastalıklar da öne sürülmüştür (47-49). Ancak, deneysel bulgular da diyabetin miyosit düzeyinde çok sayıda bozukluğa neden olduğunu göstermektedir (28,29,43,44,50-56).

Bunların yanısıra, infarkt büyüklüğünden bağımsız olarak, miyokard infarktüs sonrasında diyabetik hastaların hayatta kalma olasılığı diyabetik olmayan hastalara göre daha düşüktür (57-58).

Bu veriler, diyabetin miyokard düzeyinde neden olduğu değişikliklerin bir “diyabetik kardiyomiyopati” tablosunu ortaya çıkardığını göstermektedir. Ne var ki, bu değişikliklerin mekanizmaları hakkında bir görüşbirliği sağlanamamıştır (59).

Diyabetin miyositte neden olduğu değişikliklerden kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) alış-verişi ve kalbin enerji elde etmek için kullandığı substratlar düzeyindeki değişikliklerin, ötekilere kıyasla daha önce ortaya çıktığı düşünülmektedir (28).

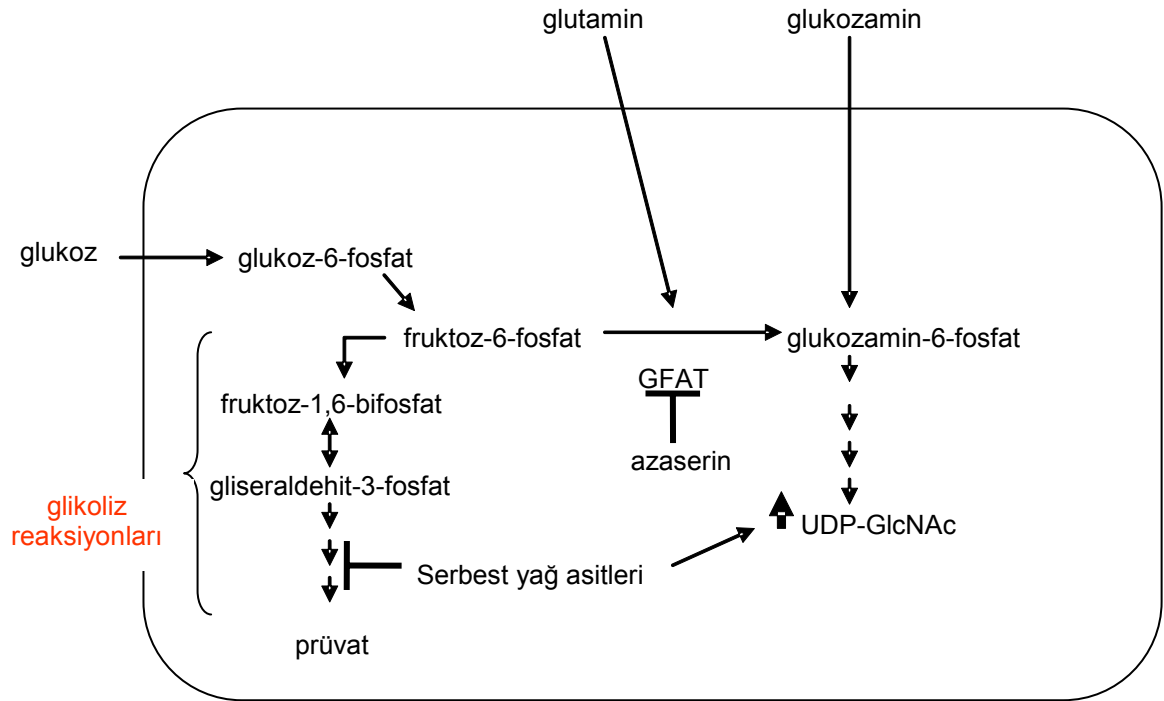
### **Miyokardın Kalsiyum Alış-Verişi ve Diyabet**

Tip I diyabetin miyofibrillerin  $Ca^{+2}$ -ATPase aktivitesinde azalmaya ve sarkoplazmik retikulumun  $Ca^{+2}$  alımında azalmaya neden olduğu bilinmektedir (53). Tek hücre düzeyinde yapılan çalışmalarda diyabetin miyositin kasılma ve gevşeme sürelerini uzattığı gösterilmiştir (60,61). Uyarılma-kasılma kenedinde ortaya çıkan bu değişiklikler, kardiyomiyositlerin yüksek glukoz ortamında (60,61) ya da bir heksozamin biyosentez yolağı (HBP, *hexosamine biosynthesis pathway*) aktivatörü glukozaminle (62) inkübe edilmeleri ile de gözlenmiştir. Bu değişikliklerin, sarkoplazmik retikulum  $Ca^{+2}$ -ATPase (SERCA), fosfolamban ya da  $Na^{+}/Ca^{+2}$  exchanger gibi  $Ca^{+2}$  alış-verişi enzimlerinin mRNA ekspresyonundan kaynaklanmadığı da bildirilmiştir (63). Bu verilere dayanarak, diyabette gözlenen uyarılma-kasılma kenedi bozukluğuna HBP aktivitesindeki artışla bağlantılı olarak bu yolağın ortaya çıkabileceği düşünülebilir.

### **Heksozamin Biyosentez Yolağı ve Diyabet**

HBP hücre içine giren glukozun yaklaşık %2-4'ünü kullanmaktadır (64). HBP, glikoliz reaksiyonlarından fruktoz-6-fosfat'ın bir  $NH_2$  vericisi olan glutamin'le reaksiyona girdiği noktada ayrılır. Bu yolağın hız kısıtlayıcı basamağı glutamin fruktoz-6-fosfat aminotransferaz (GFAT) enzimidir. Glukozamin, bu hız kısıtlayan basamağı atlayarak yolağa girdiğinden, bilimsel araştırmalarda HBP'nin aktivatörü olarak kullanılmaktadır. Bu yolağın son ürünü üridindifosfat-N-asetilglukozamindir (UDP-GlcNAc). UDP-GlcNAc, glikozilasyon reaksiyonlarının substratıdır. HBP'nin aktivitesi, GFAT enzimini inhibe eden azaserin ile inhibe edilmektedir (65). (Şekil 1)

Hiperглиsemi durumunda (65,66) ve yağ ve kas dokusunda insülin rezistansı gelişmesinde (67) HBP aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Tip II diyabetik bireylerin GFAT aktivitesinde de artış olduğu bildirilmiştir (68). Serbest yağ asiti düzeyinin artması glikolizi baskılayarak glukozu HBP reaksiyonlarına yönlendirmekte ve bu yolağı aktive etmektedir (69). Bunların yanısıra, oksidan stres artırılarak glikolizin baskılanması UDP-GlcNAc düzeyini 2.5 kat artırmıştır (70). Özetle, herbiri diyabetin bir karakteristiği olan hiperглиsemi, hiperlipidemi ve oksidan stres artışı HBP aktivitesinde artışa neden olmaktadır. Bu da, artan HBP aktivitesinin diyabetik komplikasyonlarda rolü olabileceğine işaret etmektedir.



Şekil 1. Heksozamin Biyosentez Yolağı

HBP, glikoliz reaksiyonlarından fruktoz-6-fosfat'ın bir  $\text{NH}_2$  vericisi olan glutamin'le reaksiyona girdiği noktada ayrılır. Bu yolağın hız kısıtlayıcı basamağı glutamin fruktoz-6-fosfat aminotransferaz (GFAT) enzimidir. Glukozamin, bu hız kısıtlayan basamağı atlayarak yolağa girdiğinden, bilimsel araştırmalarda HBP'nin aktivatörü olarak kullanılmaktadır. Bu yolağın son ürünü üridindifosfat-N-asetilglukozamindir (UDP-GlcNAc). UDP-GlcNAc, glikozilasyon reaksiyonlarının substratıdır.

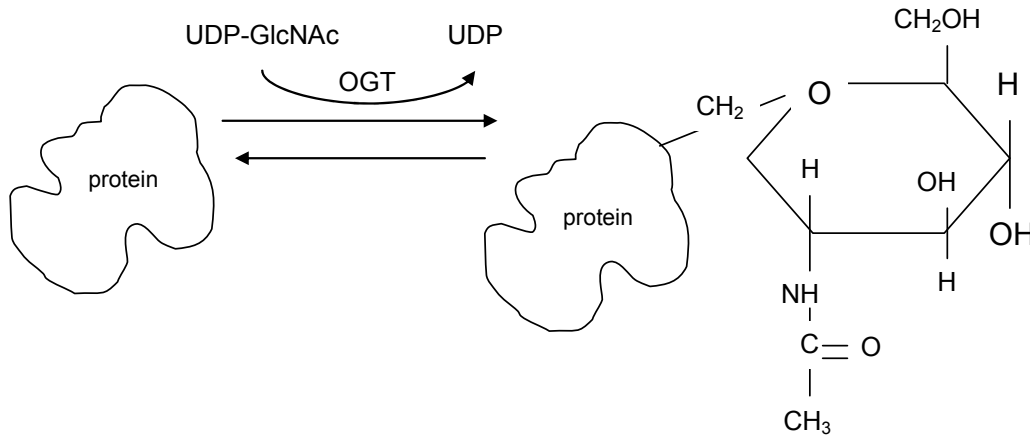
### Diyabet ve Proteinlere N-Asetil-Glukozamin Bağlanması

Sitozolik ve nükleer proteinlerin serin ve treoninlerine oksijen atomu aracılığıyla N-asetilglukoz bağlanması (*O-GlcNacylation*), sinyal iletimini (*signal transduction*) düzenleyen

önemli bir mekanizmadır (Şekil 2) (71-74). Bu glikozillenme, çok iyi bilinen endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtı içindeki glikozillenme reaksiyonlarından farklıdır ve hedefi tamamen farklı proteinlerdir. Bu süreç, ileri derecede glikozillenmiş son ürün (AGE, *advanced-glycation end product*) oluşumundan da farklıdır. AGE oluşumu kronik diyabette ortaya çıkan, enzimatik olmayan bir glikozillenmedir ve kollajen bağlanması ve ventriküler sertleşmenin (*stiffness*) artması ve hücre sinyalleme mekanizmalarının bozulmalarıyla ilişkili ayrı bir süreçtir (75-78).

O-aracılı glikozillenmeye aracılık eden enzim GlcNAc transferazdır (OGT). OGT'nin aktivitesi hücre içi UDP-GlcNAc konsantrasyonuna çok duyarlıdır (73). Yukarıda belirtildiği gibi UDP-GlcNAc konsantrasyonu metabolik uyarılara yanıt vermektedir ve diyabette artmaktadır. O-aracılı glikozillenme ile modifiye edilmiş 80 ayrı protein saptanmıştır (74). Bu proteinlerden arasında transkripsiyon faktörleri, kinazlar, fosfatazlar, nükleer hormon reseptörleri ve sinyal iletim proteinleri yer almaktadır.

Bu bilgilerden yola çıkarak, proteinlerin HBP aktivitesi artışı ile O-aracılı glikozillenmelerinin diyabetik kardiyomiyopati gelişimine temel oluşturduğunu ve metabolik bozukluklarla kontraktıl fonksiyon bozukluğu arasındaki bağlantıyı kuruyor olabileceği düşünülebilir.



Şekil 2. Nükleer ve Sitolik Proteinlere N-Asetil-Glukozamin Bağlanması

### Diyabetik Kalpte Görülen Biyokimyasal ve Metabolik Değişiklikler

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarla diyabetik hayvanların kalplerinde oluşan biyokimyasal değişiklikler karakterize edilebilmiştir. Bu değişiklikler; 1) kollajen düzeyindeki artışa bağlı olarak miyokardın esnekliğinin azalması (*miyokardial stiffness*), 2) kontraktıl proteinlerin fonksiyonlarında bozulma, 3) sarkolemma ve sarkoplazmik retikulum membran fonksiyonlarında

bozulma, 4) mitokondrial fonksiyonlarda bozulma, 5) hücre-ici sinyal ileti mekanizmalarında bozulma, 6) fosfolipid membran karakteristiklerinde değişiklik şeklinde özetlenebilir (79-83). Sözü edilen bu değişikliklerden bir ya da birkaçının düzeltilmesinin diyabetik kalbin fonksiyonlarında kısmen iyileşmeye neden olduğu bilinmektedir.

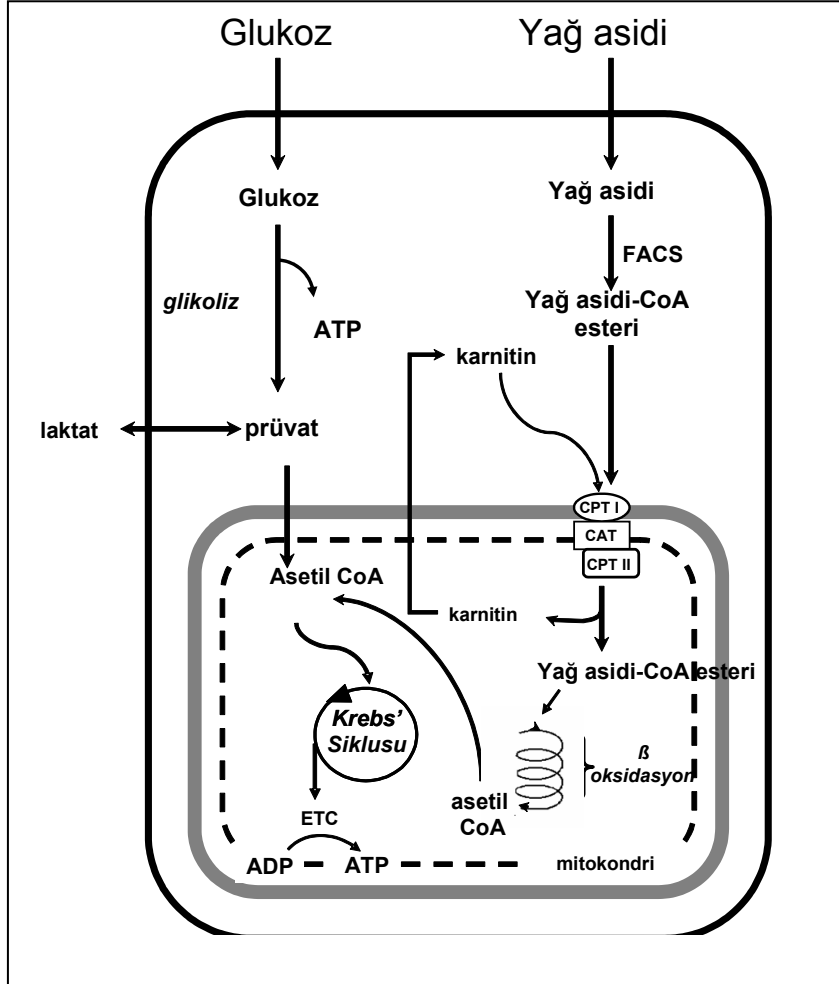
Klinikte elde edilen bulgular ve deneysel veriler diyabetik kalbin enerji kaynaklarını da diyabetik olmayan kalpten daha farklı kullandığını ortaya koymaktadır. Kalbin kontraksiyonu için gerekli olan kimyasal enerji başlıca yağ asitleri ve karbohidratlardan sağlanmaktadır (83) (Şekil 3). Fizyolojik koşullar altında kalbin kontraksiyonu için gerekli olan enerjinin %60-80' i yağ asitlerinden, geri kalanı ise karbohidratlardan sağlanmaktadır (84-88). Kontrol altında olmayan diyabette ise yağ asitlerinin oksidasyonu enerjinin %90-100'ünü oluşturmaktadır (83, 89-92). Yağ asidi oksidasyonu çok önemli bir enerji kaynağı olsa da aynı miktarda enerji (ATP) oluşturmak için glukoz oksidasyonuna kıyasla daha fazla oksijen gerektirdiği için, zaten çoğunlukla iskemi riski altındaki diyabetik kalpte glukoz kadar efektif değildir.

Glukoz metabolizması, glukozun taşıyıcı moleküller (GLUT 1 ve GLUT 4 kalpte yoğun olarak bulunmaktadır) aracılığı ile plazma içine alınmasından sonra glikoliz adı verilen reaksiyonlar zinciri ile başlar (Sekil 3). Glikoliz reaksiyonları sonunda bir molekül glukoz 2 molekül prüvata dönüştürülür. Diyabetik kalbin glukoz kullanımında görülen bozukluğun miyokardın GLUT 1 ve GLUT 4 protein ve mRNA düzeylerindeki azalma ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (93,94). STZ-diyabetik sıçanlarda glikoliz hızının da azaldığı gösterilmiştir (92,95). Glikoliz reaksiyonları sonucunda oluşan prüvat mitokondri içine alınır ve prüvat dehidrojenaz enzim kompleksi ile asetil coenzim A (CoA)'ya dönüştürülür. Kalbin glukoz kullanımında görülen azalma dolaşımdaki insülin eksikliği ya da kalbin insülin reseptörlerinin duyarsızlaşması ile kısmen açıklanabilir de, asıl nedenin dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin diyabette artması olduğu düşünülmektedir. Hem Tip I hem de Tip II diyabette hastaların dolaşımlarındaki serbest yağ asitlerinin düzeyinde artış gözlenmektedir (20). Dolaşımdaki insülin düzeyinin eksikliği, insülinin adipositlerde lipolizi inhibe edici özelliğini ortadan kaldırarak dolaşıma geçen serbest yağ asitlerinin miktarında artmaya neden olmaktadır.

Glikoliz enzimlerinden biri olan fosfofruktokinaz enzimi fruktoz-6-fosfatı fruktoz-1,6-bisfosfata dönüştüren enzimdir. Hücre-içi sitrat konsantrasyonunun artması, ATP/ADP ve NADH/NAD<sup>+</sup> oranlarının artması fosfofruktokinaz enzimini inhibe ederek glikolizi ve buna bağlı olarak glukoz oksidasyonunu azaltır. Diyabetik kalpte sitrat konsantrasyonu yağ asidi oksidasyonundaki artışla bağlantılı olarak artmaktadır (96). Bu da diyabetik kalbin glukoz kullanımını azaltıp daha az etkin olan yağ asidi kullanımını artırma yönünde bir metabolik



değişiklidir. Dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin düzeyini azaltmak ya da yağ asitlerinin oksidasyonunu farmakolojik olarak azaltmak, kalbin glukoz kullanımını arttıracaktır.



Şekil 3. Kalbin Enerji Elde Etmek İçin Kullandığı Substratlar

Yetişkin kalbinin enerji elde etmek için kullandığı en önemli iki substrat glukoz ve yağ asitleridir. Hücre içine alındıktan sonra glukoz glikoliz reaksiyonları ile oksijen kullanılmadan prüvata dönüştürülür. Prüvat laktata dönüşerek hücreden dışarı çıkabilir ya da dekarboksillenerek asetil CoA'ya dönüştürüldüğü mitokondri içine alınır. Yağ asitleri sitoplazma içine alındıktan sonra fatty-acyl CoA synthase (FACS) enzimi ile CoA esterlerine dönüştürülürler. Yağ asitlerinin CoA esterleri, mitokondri dış zarı üzerinde bulunan carnitine palmitoyltransferase I (CPT I) ile carnitine bağlanırlar. Yağ asidi-carnitine kompleksleri, carnitine acyltransferase (CAT) enzimi ile mitokondri iç zarını geçerler ve carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) enzimi ile tekrar CoA esterlerine

dönüşürler. Bu şekilde mitokondri içine taşınan yağ asitlerinin CoA esterleri  $\beta$ -oksidasyon spiriline girerler ve her döngüde bir asetil CoA oluşturarak oksidasyona uğrarlar. Mitokondri içinde glukoz ve yağ asidi metabolizmasından oluşan asetil CoA, Krebs' Siklusuna girer. Elektron taşıyan NADH (glikoliz reaksiyonlarında,  $\beta$ -oksidasyonda ve Krebs' Siklusunda oluşur) ve  $FADH_2$  ( $\beta$ -oksidasyonda ve Krebs' Siklusunda oluşur) electron transport chain (ETC) olarak adlandırılan bir seri transformasyonlar zinciri üzerinde ilerlerler ve üzerlerindeki H atomunu oksijen varlığında  $H_2O$ 'ya transfer ederler. Bu şekilde ATP oluşur.

#### Enerji Kaynakları Kontraktıl Parametreleri Nasıl Etkiler?

Diyabetiklerde anjina, akut miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği ve aterosklerozla ilişkili öteki bozuklukların görülme sıklığı, diyabetik olmayanlara göre daha fazladır (97-101). Son yıllarda yapılan çalışmalar, kalbin ventriküler performansının iskemik kalp hastalığından bağımsız olarak da ortaya çıktığını göstermiştir (102,103). Diyabetiklerde ateroskleroz riskinin artması bu komplikasyonların gelişmesinde önemli bir rol oynasa da, non-koroner faktörlerin diyabetik kalpte görülen bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir (104). Bu veriler, diyabette oluşan başka değişikliklerin kontraktıl fonksiyonu baskılayıcı etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Akut miyokard infarktüsünden sonra gelişen kalp yetmezliği ve diyabetik kardiyomiyopati, hastalarda glisemik kontrollün derecesine bağlıdır (105-107). Bunun yanısıra, hastada iskemik kalp hastalığı olmaksızın gelişen kardiyomiyopati, yine hipergliseminin kontrol altına alınması ile düzeltilebilmektedir (107). Bu örnekler, kalbin enerji elde etmek için kullandığı kaynağın kalbin kontraktıl fonksiyonunu etkilediğini göstermektedir.

DeneySEL veriler ve klinikte elde edilen bulgular, dolaşımdaki serbest yağ asidi konsantrasyonu ve miyokardın yağ asidi oksidasyonunun artmasının hem normal hem de diyabetik kalpte kontraktıl fonksiyonu olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir (108,109). Sözü edilen artış, yine hem normal hem de diyabetik kalpte iskemik atak sırasında ve bu atağın sonrasında aritmi sıklığını da arttırmaktadır (108,109).

Yağ asitleri ya da yağ asidi metabolizması sırasında açığa çıkan toksik ara ürünler; 1) kalpte mekanik fonksiyonların bozulmasına, 2) iskemik atağa maruz kalan diyabetik kalpte hücreSEL hasara, 3) sarkoplazmik retikulum  $Ca^{+2}$  pompasında fonksiyon bozukluğuna, 4) miyofibrillerin ATPase ve miyozin izoenzimlerinin aktivitelерinin azalmasına yol açmaktadır (110,111).

Yağ asidi oksidasyonunun azaltılması ya da glukoz oksidasyonunun artırılması için periferde lipoliz hızı ya da dolaşımdaki serbest yağ asidi konsantrasyonu insülin kullanılarak azaltılabileceği gibi yağ asitlerinin mitokondri içine taşınmaları ya da mitokondri içindeki  $\beta$ -oksidasyon doğrudan

inhibe edilebilir. Mitokondri içindeki asetil CoA konsantrasyonu karnitin tedavisi ile azaltılarak da glikoliz ve glukoz oksidasyonu stimüle edilebilir.

Yağ asidi oksidasyonunun artması ve hipergliseminin, HBP aktivitesini ve bununla bağlantılı olarak da proteinlerin O-GlcNAc ürünlerini artırdığı gösterilmiştir (69). Buna ek olarak, yukarıda tartışıldığı gibi, HBP'nin sarkoplazmik retikulumda diyabetle birlikte ortaya çıkan disfonksiyona da katkıda bulunuyor olması söz konusudur. Bu nedenle, artan HBP aktivitesinin, metabolik disfonksiyon ile kardiyak kontraktilite değişiklikleri arasındaki kritik bağlantı olabileceği düşünülebilir.

Özetlenecek olursa, kalbin enerji elde ettiği substratı glukoz yönünde değiştirmek diyabette iki şekilde yarar sağlayacaktır: 1) kalp kası gibi çok fazla enerji harcayan bir organın glukozu daha fazla kullanması glisemiye düşürmeye yardımcı olacaktır, 2) kalbin enerji elde etmek için metabolize ettiği yağ asidi miktarını azaltması kalp fonksiyonuna olumlu etki edecektir. Bu noktadan hareketle, günümüzde kullanılan tedavi araçlarına metabolik tedavi de eklenirse en azından diyabetik kardiyovasküler komplikasyonların oluşmaları da büyük ölçüde engellenebilecektir.

#### KAYNAKLAR

1. **Karasu, C., Öztürk, Y., Altan, N., Yıldızoğlu-Arı, N, İkizler, C., and Altan, V.M.** "Thyroid hormones mediated effect of insülin on alloxan diabetic rat atria" *Gen. Pharmacol.*, **21**,735–740 (1990)
2. **Yu, Z., and McNeill, J.H.** "Altered inotropic responses in diabetic cardiomyopathy and hypertensive-diabetic cardiomyopathy" *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **257**,64–71 (1991)
3. **Gando, S., Hattori, Y., Akaishi, Y., Nishihira, J., and Kanno, M.** "Impaired contractile response to beta AR stimulation in diabetic rat hearts: alterations in beta ARs- G protein-adenylate cyclase system and phospholamban phosphorylation" *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **282**,475–484 (1997)
4. **Yamamoto, J. and Nakai, M.** "Coronary hemodynamics in diabetic spontaneously hypertensive rats" *Clin. Exp. Hypertension.*, **12**, 325-342 (1990)
5. **Tomlinson, K.C., Gardiner, S.M., Hebden, R.A., and Bennett, T.**"Functional consequences of streptozotocin-induced diabetes mellitus, with particular reference to the cardiovascular system" *Pharmacol. Rev.*, **44**(1), 103-150 (1992)

6. **Rodrigues, B., Ross, J.R., Farahbakshian, S., and McNeill, J.H.** “Effects of in vivo and in vitro treatment with L-carnitine on isolated hearts from chronically diabetic rats” *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **68**, 1085-1092 (1990)
7. **Litwin, S.E., Raya, T.E., Anderson, P.G., Daugherty, S., and Goldman, S.** “Abnormal cardiac function in the streptozotocin-diabetic rat” *J.Clin.Invest.*, **86**,481-488 (1990)
8. **Sundaresan, P.R., Sharma, V.K., Gingold, S.I., and Banerjee, S.P.**”Decreased  $\beta$ -adrenergic receptors in rat heart in STZ-induced diabetes: role of thyroid hormones” *Endocrinology.*, **114**, 1358-1363 (1984)
9. **Savarese, J.J., and Berkowitz, B.A.** “ $\beta$ -adrenergic receptor decrease in diabetic rat hearts” *Life Sci.*, **25**,2075–2078 (1979)
- 10.**Dinçer, Ü.D., Onay, A., Arı, N., Özçelikay, A.T., and Altan, V.M.** “The effects of diabetes on  $\beta$ -AR mediated responsiveness of human and rat atria” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **40**,113–122 (1998)
- 11.**Bryan, L.J., Cole, J.J., O'Donnell, S.R., and Wanstall, J.C.** “A study designed to explore the hypothesis that beta-1 adrenoceptors are "innervated" receptors and beta-2 adrenoceptors are "hormonal" receptors” *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **216**(2),395-400 (1981)
- 12.**Costin, B.I., O'Donnell, S.R., and Wanstall, J.C.** “Chronotropic responses of rabbit isolated atria to beta-adrenoceptor agonists are mediated by only beta 1-adrenoceptors” *J. Pharm. Pharmacol.*, **35**(11), 752-754, (1983)
- 13.**O'Donnell, S.R., and Wanstall, J.C.** “The importance of choice of agonist in studies designed to redict beta 2 : beta 1 adrenoceptor selectivity of antagonists from pA2 values on guinea-pig trachea and atria” *Naunyn. Schmiedeberg's. Arch. Pharmacol.*, **308**(3),183-190 (1979)
- 14.**Stiles, G.L., Taylor, S., and Lefkowitz, R.J.**”Human cardiac beta-adrenergic receptors: subtype heterogeneity delineated by direct radioligand binding” *Life Sci*; **33**(5), 467-473 (1983)
- 15.**Brodde, O.E., O'Hara, N., Zerkowski, H.R., and Rohm, N.** “Human cardiac  $\beta$ -ARs: both  $\beta$ 1- and  $\beta$ 2-ARs are functionally coupled to the adenylate cyclase in right atrium” *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **6**,1184–1191 (1984)
- 16.**Zerkowski, H.R., Ikezono, K., Rohm, N., Reidemeister, J.C., and Brodde, O.E.** “Human myocardial  $\beta$ -ARs: demonstration of both  $\beta$  1- and  $\beta$  2-ARs mediating contractile responses to

- $\beta$ -agonists on the isolated right atrium” *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.*, **332**,142–147 (1986)
- 17.Gauthier, C., Tavernier, G., Charpentier, F., Langin, D., and Le Marec, H.** “Functional  $\beta_3$ -AR in the human heart” *J. Clin. Invest.*, **98**,556–562 (1996)
- 18.Dinçer, Ü.D., Bidasee, K.R., Güner, Ş., Tay, A., Özçelikay, A.T., and Altan, V.M.** “The effect of diabetes on expression of  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - and  $\beta_3$ -Adrenoreceptors in rat hearts” *Diabetes* **50**,455-461 (2001)
- 19.Reaven, G.M.** “İnsülin resistance, hyperinsülinemia, hypertriglyceridaemia, and hypertension: parallels between human disease and rodent models” *Diabetes Care*, **14**,195-202 (1991)
- 20.Reaven, G.M.** “Banting lecture. Role of insülin resistance in human disease” *Diabetes*, **37**(12),1595-1607 (1988)
- 21.Schaffer, S.W., Allo, S., Punna, S., and White, T.** “Defective response to cAMP-dependent protein kinase in non-insülin-dependent diabetic heart” *Am. J. Physiol.*, **261**(3 Pt 1), E369-E376 (1991)
- 22.Collins, S., Daniel, K.W., Rohlfs, E.M., Ramkumar, V., Taylor, I.L., and Gettys, T.W.** “Impaired expression and functional activity of the beta 3- and beta 1-adrenergic receptors in adipose tissue of congenitally obese (C57BL/6J ob/ob) mice” *Mol. Endocrinol.*, **8**(4): 518-527 (1994)
- 23.Keely, S.L., Corbin, J.D., and Park, C.R.** “Regulation of adenosine 3:5-monophosphate-dependent protein kinase” *J. Biol. Chem.*, **250**(13), 4832-4840 (1975)
- 24.Donnely, R.** “Angiotensin-converting enzyme inhibitors and insülin sensitivity: metabolic effects in hypertension, diabetes and heart failure” *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **20** (Suppl II), S38-S44 (1992)
- 25.Muller, D.C., Elahi, D., Tobin, J.D., and Andres, R.** “The effect of age on insülin resistance and secretion: a review” *Semin. Nephrol.*, **16**, 289-298 (1996)
- 26.Reaven, G.M. and Chen, Y.-D.** “İnsülin resistance, its consequences and coronary heart disease. Must we choose one culprit?” *Circulation*, **93**, 1780-1783 (1996)
- 27.Reaven, G.M. and Laws, A.** “İnsülin resistance, compensatory hyperinsülinemia, and coronary heart disease” *Diabetologia*, **37**, 948-952 (1994)

- 28. Chatham, J.C., Forder, J.R. and McNeill JH** (Eds) *The Heart in Diabetes.*, Kluwer Academic Publishers, Norwell, MA (1996)
- 29. Rodrigues, B. and McNeill, J.H.** “The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy” *Cardiovasc. Res.*, **26**, 913-922 (1992)
- 30. Taegtmeyer, H., McNulty, P. and Young, M.E.** “Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts” *Circulation*, **105**, 1727-1733 (2002)
- 31. Young, M.E., McNulty, P. and Taegtmeyer, H.** “Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part II: potential mechanisms” *Circulation*, **105**, 1861-1870 (2002)
- 32. Bouchard, A., Sanz, N., Botvinick, E.H., Phillips, N., Heilbron, D., Byrd, B.F., Karam, J.H., and Schiller, N.B.** “Noninvasive assessment of cardiomyopathy in normotensive diabetic patients between 20 and 50 years old” *Am. J. Med.*, **87**, 160-166 (1989)
- 33. Fein, F.S.** “Clinical manifestations of diabetic cardiomyopathy, in *The Heart in Diabetes*, J.C. Chatham, J.R. Forder, and J.H. McNeill, (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Norwell, MA. p. 1-22 (1996)
- 34. Galderisi, M., Anderson, K.M., Wilson, P.W.F., and Levy, D.** “Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (The Framingham heart study)” *Am. J. Cardiol.*, **68**, 85-89 (1991)
- 35. Kahn, J.K., Zola, B., Juni, J.E., and Vinik, A.I.** “Radionuclide assessment of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy” *J. Am. Coll. Cardiol.*, **7**, 1303-1309 (1986)
- 36. Kimball, T.R., Daniels, S.R., Khoury, P.R., Magnotti, R.A., Turner, A.M., and Dolan, L.M.** “Cardiovascular status in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus” *Circulation*, **90**, 357-361, (1994)
- 37. Mustonen, J.N., Uusitupa, M.I.J., Laakso, M., Vanninen, E., Lansimies, E., Kuikka, J.T., and Pyorala, K.** “Left ventricular systolic function in middle-aged patients with diabetes mellitus” *Am. J. Cardiol.*, **73**, 1202-1208 (1994)
- 38. Paillole, C., Dahan, M., Paycha, F., Solal, A.C., Passa, P., and 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.*, **64**, 1010-1016, (1989)

- 39.Raev, D.C.** “Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients” *Diabetes Care*, **17**, 633-639, (1994)
- 40.Thuesen, L.** “Cardiac function in insülin-dependent diabetic patients without clinical signs of heart disease - echocardiographic studies with emphasis on the left ventricular systolic function” *Dan. Med. Bull.*, **40**, 557-570 (1993)
- 41.Uusitupa, M., Mustonen, J., Laakso, M., Vainio, P., Lansimies, E., Talwar, S., and Pyorala, K.** “Impairment of diastolic function in middle-aged type 1 (insülin- dependent) and type 2 (non-insülin-dependent) diabetic patients free of cardiovascular disease” *Diabetologia*, **31**, 783-791 (1988)
- 42.Vered, A., Battler, A., Segal, P., Liberman, D., Yerushalmi, Y., Berezin, M., and Neufeld, H.N.** “Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (diabetic cardiomyopathy)” *Am. J. Cardiol.*, **54**, 633-637 (1984)
- 43.Koltai, M.Z., Hadhazy, P., Posa, I., Kocsis, E., Winkler, G., Rosen, P., and Pogatsa, G.** “Characteristics of coronary endothelial dysfunction in experimental diabetes” *Cardiovasc. Res.*, **34**, 157-163 (1997)
- 44.Rosen, P., Ballhausen, T., and Stockklauser, K.** “Impairment of endothelium dependent relaxation in the diabetic rat heart: mechanisms and implications” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **31** Suppl: S143-S155 (1996)
- 45.Regan, T.J., Wu, C.F., Yeh, C.K., Oldewurtel, H.A., and Haider, B.** “Myocardial composition and function in diabetes. The effects of chronic insülin use” *Circ. Res.*, **49**, 1268-1277 (1981)
- 46.Shanmugam, M., Arroyo, L., Shehadeh, A., and Regan, T.J.** “Alterations of cardiac function, composition and rhythm as a consequence of diabetes” in *The Heart in Diabetes*, Chatham, J.C., Forder, J.R., and McNeill, J.H. (Eds.), Kluwer Academic Publishers: Norwell, MA, p. 41-65 (1996)
- 47.Bell, D.S.** “Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease?” *Diabetes Care*, **18**, 708-714 (1995)
- 48.Blendea, M.C., McFarlane, S.I., Isenovic, E.R., Gick, G., and Sowers, J.R.** “Heart disease in diabetic patients” *Curr. Diab. Res.*, **3**, 223-229 (2003)
- 49.Spector, K.S.** “Diabetic cardiomyopathy” *Clin. Cardiol.*, **21**, 885-887, (1998)

- 50.Chatham, J.C., and Forder, J.F.** “The relationship between cardiac function and substrate oxidation in hearts of diabetic rats” *Am. J. Physiol.*, **273**, H52-H58 (1997)
- 51.Chatham, J.C., Gao, Z.-P., and Forder, J.R.** “The impact of 1 wk of diabetes on the regulation of myocardial carbohydrate and fatty acid oxidation” *Am. J. Physiol.*, **277**, E342-E351 (1999)
- 52.Chatham, J.C., Gao, Z.-P., Bonen, A., and Forder, J.R.** “Preferential inhibition of lactate oxidation relative to glucose oxidation in the rat heart following diabetes” *Cardiovasc. Res.*, **43**, 96-106 (1999)
- 53.Dhalla, N.S., Golfman, L.S., Elimban, V., and Takeda, N.** “Remodelling of subcellular organelles during the development of diabetic cardiomyopathy” in *The Heart in Diabetes*, Chatham, J.C., Forder, J.R., and McNeill, J.H. (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Norwell, MA (1996)
- 54.Randle, P.J., Garland, P.B., Hales, C.N., and Newsholme, E.A.** “The glucose fatty-acid cycle: Its role in insulin sensitivity and metabolic disturbances of diabetes mellitus” *The Lancet*, **1**, 785-789 (1963)
- 55.Ren, J., and Davidoff, A.J.** “Diabetes rapidly induces contractile dysfunctions in isolated ventricular myocytes” *Am. J. Physiol.*, **272**, H148-H158 (1997)
- 56.Taegtmeyer, H., and Passmore, J.M.** “Defective energy metabolism of the heart in diabetes” *The Lancet*, **1**, 139-141 (1985)
- 57.Azzarelli, A., Dini, F.L., Cristofani, R., Giaconi, A., Rossi, A.M., Volterrani, C., Lunardi, M., and Bernardi, D.** “NIDDM as unfavorable factor to the postinfarctual ventricular function in the elderly: echocardiography study” *Coron. Artery. Dis.*, **6**, 629-634 (1995)
- 58.Solomon, S.D., St John, Sutton, M., Lamas, G.A., Plappert, T., Rouleau, J.L., Skali, H., Moye, L., Braunwald, E., and Pfeffer, M.A.** “Ventricular remodeling does not accompany the development of heart failure in diabetic patients after myocardial infarction” *Circulation*, **106**, 1251-1255 (2002)
- 59.Grundy, S.M., Benjamin, I.J., and Sowers, J.R.** “Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association” *Circulation*, **100**, 1134-1146 (1999)
- 60.Davidoff, A.J., and Ren, J.** “Low insulin and high glucose induce abnormal relaxation in cultured adult rat ventricular myocytes” *Am. J. Physiol.*, **272**, H159-H167 (1997)



- 61. Ren, J., Dominguez, L.J., Sowers, J.R., and Davidoff, A.J.** “Metformin but not glyburide prevents high glucose-induced abnormalities in relaxation and intracellular Ca<sup>2+</sup> transients in adult rat ventricular myocytes” *Diabetes*, **48**, 2059-2065 (1999)
- 62. Ren, J., Gintant, G.A., Miller, R.E., and Davidoff, A.J.** “High extracellular glucose impairs cardiac E-C coupling in a glycosylation-dependent manner” *Am. J. Physiol.*, **273**, H2876-H2883 (1997)
- 63. Dutta, K., Carmody, M.W., Cala, S.E., and Davidoff, A.J.** “Depressed PKA activity contributes to impaired SERCA function and is linked to the pathogenesis of glucose-induced cardiomyopathy” *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **34**, 985-996 (2002)
- 64. Hassell, J.R., Kimura, J.H., and Hascall, V.C.** “Proteoglycan core protein families” *Annu. Rev. Biochem.*, **55**, 539-567 (1986)
- 65. Marshall, S., Bacote, V., and Traxinger, R.R.** “Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance” *J. Biol. Chem.*, **266**, 4706-4712 (1991)
- 66. Hawkins, M., Barzilai, N., Liu, R., Hu, M., Chen, W., and Rossetti, L.** “Role of the glucosamine pathway in fat-induced insulin resistance” *J. Clin. Invest.*, **99**, 2173-2182 (1997)
- 67. Hebert, L.F., Daniels, M.C., Zhou, J., Crook, E.D., Turner, R.L., Simmons, S.T., Neidigh, J.L., Zhu, J.S., Baron, A.D., and McClain, D.A.** “Overexpression of glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase in transgenic mice leads to insulin resistance” *J. Clin. Invest.*, **98**, 930-936 (1996)
- 68. Yki-Jarvinen, H., Daniels, M.C., Virkamaki, A., Makimattila, S., DeFronzo, R.A., and McClain, D.** “Increased glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase activity in skeletal muscle of patients with NIDDM” *Diabetes*, **45**, 302-307 (1996)
- 69. Weigert, C., Klopfer, K., Kausch, C., Brodbeck, K., Stumvoll, M., Haring, H.U., and Schleicher, E.D.** “Palmitate-induced activation of the hexosamine pathway in human myotubes: increased expression of glutamine:fructose-6-phosphate aminotransferase” *Diabetes*, **52**, 650-656 (2003)
- 70. Du, X.L., Edelstein, D., Rossetti, L., Fantus, I.G., Goldberg, H., Ziyadeh, F., Wu, J., and Brownlee, M.** “Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **97**, 12222-12226 (2000)

- 71.Hanover, J.A.** “Glycan-dependent signaling: O-linked N-acetylglucosamine” *FASEB J.* **15**, 1865-1876 (2001)
- 72.Kass, D.A.** “Getting better without AGE: new insights into the diabetic heart” *Circ. Res.*, **92**, 704-706 (2003)
- 73.Wells, L., Vosseller, K., and Hart, G.W.** “Glycosylation of nucleocytoplasmic proteins: signal transduction and O-GlcNAc” *Science*, **291**, 2376-2378 (2001)
- 74.Whelan, S.A., and Hart, G.W.** “Proteomic approaches to analyze the dynamic relationships between nucleocytoplasmic protein glycosylation and phosphorylation” *Circ. Res.*, **93**, 1047-1058 (2003)
- 75.Aronson, D.** “Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes” *J. Hypertens.*, **21**, 3-12 (2003)
- 76.Avendano, G.F., Agarwal, R.K., Bashey, R.I., Lyons, M.M., Soni, B.J. “Jyothirmayi GN and Regan TJ,** Effects of glucose intolerance on myocardial function and collagen-linked glycation” *Diabetes*, **48**, 1443-1447 (1999)
- 77.Candido, R., Forbes, J.M., Thomas, M.C., Thallas, V., Dean, R.G., Burns, W.C., Tikellis, C., Ritchie, R.H., Twigg, S.M., Cooper, M.E., and Burrell, L.M.** “A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes” *Circ. Res.*, **92**, 785-792 (2003)
- 78.Mizushige, K., Yao, L., Noma, T., Kiyomoto, H., Yu, Y., Hosomi, N., Ohmori, K., and Matsuo, H.** ”Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model” *Circulation*, **101**, 899-907 (2000)
- 79.Paulson, D.J., Shug, A.L., Jurak, R., and Schmidt, M.** “The role of altered lipid metabolism in the cardiac dysfunction associated with diabetes” in *The Diabetic Heart*. Nagano, M., Dhalla, N.S. (Eds.) New York, Raven Press, 395-407 (1991)
- 80.Dhalla, N.S., Pierce, G.N., Innes, I.R., and Beamish, R.E.** “Pathogenesis of cardiac dysfunction in diabetes mellitus” *Can. J. Cardiol.*, **1**, 263-281 (1985)
- 81.Kereiakes, D.J., Naughton, J.L., Brudnage, B., and Schiller, N.B.** “The heart in diabetes” *Western J. Med.*, **140**, 583-593 (1984)
- 82.Lopaschuk, G.D.** “Alterations in myocardial fatty acid metabolism contribute to ischemic injury in the diabetic” *Can. J. Cardiol.*, **5**, 315-320 (1989)

- 83. Neely, J.R., and Morgan, H.E.** "Relationship between carbohydrate metabolism and energy balance of heart muscle" *Annu. Rev. Physiol.*, **36**, 413-459 (1974)
- 84. Camici, P., Ferrannini, E., and Opie, L.H.** "Myocardial metabolism in ischemic heart disease: basic principles and application to imaging by positron emission tomography" *Prog. Cardiovasc. Dis.*, **32**, 217-238 (1989)
- 85. Liedtke, A.J.** "Alterations of carbohydrate and lipid metabolism in the acutely ischemic heart" *Prog. Cardiovasc. Dis.*, **23**, 321-336 (1981)
- 86. Opie, L.H.** "Metabolism of the heart in health and disease" *Am. Heart J.*, **76**, 685-689 (1968)
- 87. Stanley, W.C., Lopaschuk, G.D., Hall, J.L., and McCormack, J.G.** "Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions" *Cardiovasc. Res.*, **33**(2), 243-57 (1997)
- 88. Taegtmeyer, H.** "Energy metabolism of the heart: from basic concepts to clinical applications" *Curr. Prob. Cardiol.*, **19**, 59-113 (1994)
- 89. Garland, P.B., and Randle, P.J.** "Regulation of glucose uptake by muscles. Effects of alloxan-diabetes, starvation, hypophysectomy and adrenalectomy, and of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, on the glycerol output and concentrations of free fatty acids, long-chain fatty acyl-coenzyme A, glycerol phosphate and citrate-cycle intermediates in rat heart and diaphragm muscles" *Biochem. J.*, **93**(3), 678-687 (1964)
- 90. Randle, P.J.** "Fuel selection in animals" *Biochem. Soc. Trans.* **14**(5), 799-806 (1986)
- 91. Goodale, W.T, Olson, R.E., and Hackel, D.B.** "The effects of fasting and diabetes mellitus on myocardial metabolism in man" *Am. J. Med.*, 212-220 (1959)
- 92. Wall, S.R., and Lopaschuk, G.D.** "Glucose oxidation rates in fatty acid perfused isolated working hearts from diabetic rat" *Biochim. Biophys. Acta.*, **1006**, 97-103 (1989)
- 93. Camps, M., Castello, A., Munoz, P., Monfar, M., Testar, X., Palacin, M., and Zorzano, A.** "Effect of diabetes and fasting on GLUT-4 (muscle/fat) glucose-transporter expression in insulin-sensitive tissues. Heterogeneous response in heart, red and white muscle" *Biochem. J.*, **282** ( Pt 3), 765-772 (1992)
- 94. Garvey, W.T., Hardin, D., Juhaszova, M., and Dominguez, J.H.** "Effects of diabetes on myocardial glucose transport system in rats: implications for diabetic cardiomyopathy" *Am. J. Physiol.* **264**(3 Pt 2), H837-H844 (1993)

95. **Gamble, J., and Lopaschuk, G.D.** “Glycolysis and glucose oxidation during reperfusion of ischemic hearts from diabetic rats” *Biochim. Biophys. Acta.*, **1225**, 191- 199 (1994)
96. **Penpargkul, S., Schaible, T.F., Yipintsoi, T., and Scheuer, J.** “The effect of diabetes on performance and metabolism of rat hearts” *Circ. Res.*, **47**, 911-921 (1980)
97. **Bradley, R.F., and Bryfogle, J.W.** “Survival of diabetic patients after myocardial infarction” *Am. Med. J.*, **30**, 207-216 (1956)
98. **Kesler, I.** “Mortality experience of diabetic patients: a twenty-six year follow-up study” *Am. Med. J.*, **51**, 715-724 (1971)
99. **Partaiman, J.O., and Bradley, R.F.** “Acute myocardial infarction in 258 cases of diabetes” *N. Eng. J. Med.*, **273**, 455-461 (1965)
100. **Rytter, L., Troelsen, S., and Beck-Nielsen, H.** “Prevalence and mortality of acute myocardial infarction in patients with diabetes” *Diabetes Care*, **8**, 230-234 (1985)
101. **Ulvenstam, G., Aberg, A., Bergstrand, R., Johansson, S., Pennert, K., Vedin, A., Wilhelmsen, L., and Wilhelmsson, C.** “Long-term prognosis after myocardial infarction in men with diabetes” *Diabetes*, **34**, 787-792 (1985)
102. **Borrow, K.M., Jaspan, J.B., Williams, K.A., Neumann, A., Wollinsky-Walley, P., and Lang, R.M.** “Myocardial mechanics in young adult patient with diabetes mellitus: effects of altered load, inotropic state and dynamic exercise” *JACC*, **15**, 1508-1517 (1990)
103. **Jaffe, A.S., Spadaro, J.J., Schechtman, K., Roberts, R., Geltman, E.M., and Sobel, B.E.** “Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in patients with diabetes mellitus” *Am. Heart J.*, **108**, 31-37 (1984)
104. **Kannel, W.B., and McGee, D.L.** “Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study” *Circulation*, **59**, 8-13 (1979)
105. **Oswald, B., Corcovan, S., and Yudkin, J.S.** “Prevalence and risks of hyperglycemia and undiagnosed diabetes in patients with acute myocardial infarction” *The Lancet*, **1**, 1264–1267 (1984)
106. **Oswald, G.A., Smith, C.C.T., Betteridge, D.J., and Yudkin J.S.** “Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction” *Br. Med. J.*, **293**, 917–922 (1986)

- 107. Bellodi, G., Manicardi, V., Malavasi, V., Veneri, L., Bernini, G., Bpssini, P., Distefano, S., Magnanini, G., Muratori, L., Rossi, G., and Zuarini, A.** “Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus” *Am. J. Cardiol.*, **64**,885–888 (1989)
- 108. Lopaschuk, G.D.** “Abnormal mechanical function in diabetes: relationship to altered myocardial carbohydrate/lipid metabolism” *Coron. Artery Dis.*, **7**,116–123 (1996)
- 109. Oliver, M.F., Kurien, V.A., and Greenwood, T.W.** “Relation between serum-free-fatty-acids and arrhythmias and death after acute myocardial infarction” *The Lancet*, **1**,710–715 (1968)
- 110. Feuvray, D., Idell-Wenger, J.A., and Neely, J.R.** “Effects of ischemia on rat myocardial function and metabolism in diabetes” *Circ. Res.*, **44**,322–329 (1979)
- 111. Dhalla, N.S., Elimban, V., and Rupp, H.** “Paradoxical role of lipid metabolism in heart function and dysfunction” *Mol. Cell. Biochem.* **116**,3–9 (1992)

Received:02.02.2006

Accepted: 02.06.2006