

## DIABETICKÁ NEUROPATIE A KARDIOMYOPATIE

B. Břízová<sup>1,2</sup>, T. Šmrhová<sup>1,2</sup>, M. Chottová Dvořáková<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Biomedicínské centrum, <sup>2</sup> Ústav fyziologie, LF UK v Plzni

Diabetes mellitus je globálně rozšířená choroba. Jen v České republice trpí diabetem 858 010 pacientů, z nichž je 91,7 % (786 586) diabetiky 2. typu. Tyto vysoké počty pacientů dělají z diabetu mellitu nejčastěji se vyskytující metabolickou chorobu. Počet diabetiků neustále vzrůstá, a to nejen u nás, ale i celosvětově. Podle údajů WHO z r. 2014 vzrostl počet diabetiků ze 108 milionů v r. 1980 na 422 milionů v r. 2014. Diabetem v r. 2014 trpělo 8,5 % dospělých (1).

Každoročně jsou v České republice vynakládány miliardy korun na výrobu a podávání inzulínu a dalších antidiabetik a léčbu následných mikro- a makrovaskulárních komplikací (postižení ledvin, sítnice, infarkty myokardu). Vyšší náklady na léčbu až o 18 % jsou potom u obézních pacientů s nedostatečnou kontrolou glykémie, u nichž je vyšší riziko vzniku dalších komorbidit a následných komplikací (2).

### NEUROPATIE

Důsledkem dlouhotrvající hyperglykémie dochází u diabetických pacientů k neuropatii, nejběžnější a nezvratné komplikaci diabetu. Poškození vlivem hypoxie, inzultů z okolí či malnutrice probíhá v nejdistančnějších partiích dlouhého, křehkého axonu vycházejícího z malého neuronálního těla. U pacientů s diabetem se neuropatie vyvine po 1 roce od diagnózy s 7% pravděpodobností, po více než 25 letech postihuje až 50 % pacientů, k 90% prevalenci se dostaneme, zahrneme-li i pacienty se subklinickými známkami neuropatie. Neuropatie postihující kardiovaskulární systém zvyšuje morbiditu i mortalitu, postižení sensorických neuronů vede ke zvýšení rizika amputace končetiny. Působením hyperglykémie dochází u pacientů ke změnám v periferním nervovém systému. Somatická sensorická a motorická vlákna i vlákna autonomní jsou predominantně postižena v distálních úsecích degenerací, ztrátou axonů a také mikroangiopatií cév endoneuria (3). Tyto změny jsou obtížně zkoumatelné, neboť nejsou u zvířecích diabetických modelů dobře vyjádřené, odchylky můžeme nalézt například ve změnách mikrocirkulace endoneuria. K významným ztrátám nervových vláken u zvířat ale dochází v kůži, což umožňuje nejen objevovat patofyziologické podklady neuropatie, ale též se zaměřit na její léčbu (4). Také postižení spinálních ganglií by mohlo být jednou z příčin časných komplikací diabetu, a to především

ze dvou důvodů. Tato ganglia nejsou chráněna hematoencefalickou bariérou, navíc, kvůli jejich vyšším energetickým nárokům než mají ostatní nervová vlákna, jsou bohatě krevně zásobena. Mikroangiopatie způsobená diabetem tedy zřejmě výrazně ovlivňuje jejich funkci (5).

Na rozvoji neuropatie se podílí nekompenzovaná hyperglykemie ovlivňující následně mnohé metabolické kaskády. Jednou z nich je polyolová cesta. Aktivace aldózové reduktázy vede ke zvýšené přeměně glukózy na sorbitol, který svojí osmotickou aktivitou působí expanzi buňky, až její lýzu. Hyperosmolarita cytoplazmy způsobená akumulací sorbitolu vede ke snížení cytoplazmatického obsahu dalších osmoticky aktivních látek, jako jsou myoinositol, taurin nebo adenosin. Deplece myoinositolu způsobuje (prostřednictvím deplece fosfatidylinositolu a následně ATP) snížení aktivity Na-K-ATPázy a proteinkinázy C. Polyolová cesta může být aktivována i u nediabetických pacientů, a to při reperfúzním poškození po proběhlé ischemii (4). V prevenci reperfúzního poškození se osvědčily inhibitory aldózové reduktázy původně vyvíjené k ovlivnění progresu neuropatie, kde však výrazné uplatnění nenašly (6).

V kolagenu stromatu, v axoplazmě nervových vláken, ve Schwannových buňkách či v cévách endoneuria dochází k ukládání konečných produktů pokročilé glykace (advanced glycation end-products, AGE), které působí na buňky toxicky a hrají roli při vývoji endoneuriální mikroangiopatie (7). Snížení regeneračních schopností nervové tkáně může být způsobeno glykací struktur bazálních membrán, zatímco glykace cytoskeletálních proteinů vede k narušení axonálního transportu (8). AGE se váží na specifické receptory v cílových strukturách. Po navázání spustí transkripci nukleárního faktoru kappa B (NF- $\kappa$ B), jehož exprese vyvolá buď smrt buňky, nebo její aktivaci a přežití (7). Zvýšené množství AGE v myokardu levé komory koreluje s jeho zvýšenou tuhostí (9). Tvorba AGE není ovlivnitelná, i když určité účinky vykazovala antiglykační látka benfotiamin, derivát vitamínu B1 (4).

Zvýšením glykolytických procesů stoupá tvorba volných radikálů způsobujících oxidační stres. Jejich zdrojem jsou Golgiho aparát a endoplasmatické retikulum, především však mitochondrie, které dále aktivují endonukleázový systém, uvolňují cytochrom C a aktivují kaspázu 3, což vše vede k programované buněčné smrti, apoptóze (10). Poškozením mitochondrií dochází ke snížení hladin neurotropinu-3 (NT-3) a nervového růstového faktoru (NGF), což následně vede ke snížení mitochondriálního akčního potenciálu a nedostatečné syntéze ATP. Pozitivní účinek v inhibici neuropatie prokazují antioxidanty, jako například kyselina alfa-lipoová. V medicíně našlo díky těmto procesům terapeutické uplatnění sérum pacientů trpících diabetem mellitem typu 2, jež je schopno zvýšit autofagické procesy a aktivaci signálů buněčné smrti v neuroblastomech, embryonálních maligních nádorech raného věku vycházejících z buněk nervové tkáně (4).

Dále dochází v diabetických nervových vláknech ke změnám aktivity proteinkinázy C (PKC). V endoneuriu klesá zejména aktivita isoformy PKC- $\alpha$ , stejně tak klesá aktivita PKC ve Schwannových buňkách, zatímco ve více vaskularizovaném epineuriu se exprese PKC- $\beta$  zvyšuje. Tato aktivace PKC- $\beta$  izoformy postupně vede ke změnám toku krve, depozici v extracelulární matrix, ztluštění bazální membrány, zvýšené permeabilitě

a neovaskularizaci (11). Vývoj PKC inhibitorů zatím prokázal užitečnost PKC- $\beta$ -specifického inhibitoru u STZ potkanů.

V nervové tkáni diabetiků bývá zánětlivý makrofágový a lymfocytární infiltrát, který produkuje řadu cytokinů. V terapii neuropatie se proto využívají inhibitory migrace makrofágů či uvolňování cytokinů. Dochází též ke zvýšené tvorbě derivátů kyseliny arachidonové, což může být částečně řešeno podáváním inhibitorů cyklooxygenázy-2. Tyto a další faktory (hyperaktivita polyolové cesty, zvýšená tvorba AGE, reperfuční syndrom a další) tvoří v nervové tkáni diabetiků prozánětlivé prostředí aktivující MAP-kinázu, jež prostřednictvím aktivace NF- $\kappa$ B stimuluje procesy regulující životaschopnost buňky. Inhibice aktivace MAP-kinázy by mohla být důležitým bodem léčby diabetické neuropatie (4), účinek v této inhibici přinesla i léčba pioglitazonem, antidiabetikem ze skupiny thiazolidindionů (12).

Na zvířecích modelech byl prokázán úbytek neurotrofinů, jako je NGF, NT-3, ciliární neurotrofický faktor nebo mozkový neurotrofický faktor (4). V orgánech inervovaných sympatikem, včetně srdce, se nachází určité hladiny NGF. Z těchto orgánů je poté NGF retrográdním transportem dopraven do těla neuronu, kde po navázání na vysokoafinní, či nízkoafinní receptor podporuje normální růst a regeneraci periferního nervového systému. Snížení hladin NGF nebo jeho receptorů způsobí ztrátu sympatických nervů. Roli NGF v patogenezi neuropatie potvrzuje i snížení exprese NGF receptorů v míšních gangliích, kde je jeho normální hladina důležitá pro přenos signálu, syntézu neurotransmiterů, fosforylaci proteinů, metylaci a genovou expresi Ras-like proteinů v sympatických i senzorních neuronech (13).

Diagnostické mikroskopické hodnocení stupně neuropatie lze provádět dvěma způsoby – invazivním, nebo neinvazivním. Při prvním se vzorek kůže odebraný speciální biopsií obvykle z oblasti lýtka podrobí imunohistochemickému barvení s PGP-9.5 (protein gene product-9.5). Metoda je minimálně invazivní, je k ní zapotřebí speciální vybavení a zkušené oko vyšetřujícího. Ztráta nervových vláken v kůži odpovídá ztrátě nervových vláken i v jiných oblastech. Nověji vyvinutá neinvazivní metoda využívá konfokální mikroskopie rohovky, pomocí níž lze pozorovat drobná nervová vlákna v rohovce *in vivo* bez nutnosti odebrání vzorku. Může být tedy využita i k opakovaným pozorováním a hodnocení progresu onemocnění, či odpovědi na léčbu (4).

## KARDIOMYOPATIE

Výše popsané metabolické změny způsobují i rozsáhlá poškození intrakardiálních ganglií a autonomních nervových vláken inervujících srdce, kardiovaskulární autonomní neuropatii (14). Kardiovaskulární autonomní neuropatie diabetických jedinců je závažnou komplikací onemocnění, která se vyskytuje u velkého počtu pacientů obou typů diabetu a má velmi negativní dopad na kvalitu jejich života. Její incidence byla zjišťována v řadě studií, přičemž získané výsledky vykazují vysokou variabilitu od 7,7 % u nově diagnostikovaných pacientů po 90 % u pacientů čekajících na transplantaci slinivky břišní. Je také považována za jednu z příčin zvýšené incidence infarktu myokardu a syndromu

náhlé smrti takto postižených jedinců (15). Inervace srdce je zajištěna cestou sympatiku a parasympatiku. Mezi významné neurotransmitery zajišťující tuto regulaci patří především noradrenalin a acetylcholin, ale je zde také neadrenergní a necholinergní přenos prostřednictvím několika dalších mediátorů, jako je vasoaktivní intestinální polypeptid (VIP), neuropeptid Y, peptid odvozený od genu pro kalcitonin nebo substance P. Kardiovaskulární autonomní neuropatie postihuje právě tyto systémy, a je jednou z nejčastějších komplikací pozdních stádií diabetu (16). Postiženy jsou nejen signální systémy klasických mediátorů a neuropeptidů, ale i další důležité trofické faktory. Příkladem je již výše zmíněný NGF.

Jedním z příznaků poškození intrakardiálního nervového systému je snížení hladiny NGF v séru provážené vzestupem NGF v síních a komorách srdce, které je pravděpodobně způsobené porušením axonálního transportu nebo zvýšenou regionální syntézou NGF a zároveň dochází ke zvýšením myokardiálního noradrenalinu. Tyto změny byly u zvířecích modelů DM zaznamenány již po 4 týdnech trvání diabetu. V průběhu dalšího vývoje onemocnění se hladina noradrenalinu i NGF v srdečních komorách vrací na úroveň zdravých jedinců a později klesá i pod jejich úroveň. Sympatická denervace levé komory u diabetických potkanů je tedy spjata se snížením hladiny NGF proteinu (13). Podávání neurotrofních faktorů by mohlo být dalším směrem moderní léčby neuropatie (4).

Poškození srdeční inervace spolu s postižením kardiomyocytů se označuje jako diabetická kardiomyopatie (16). Tento termín poprvé použil Rubler se svými spolupracovníky, který shromáždil data z pitev u čtyř diabetických pacientů s městnavým srdečním selháním, ale zdravými koronárními tepnami (17). Mezi hlavní rizikové faktory vzniku diabetické kardiomyopatie patří doba trvání diabetu a zvýšené hladiny glykovaného hemoglobinu, hypertenze, hyperlipidemie či kouření (4). V kardiomyocytech diabetických pacientů se zvyšuje množství glykoproteinu a zřejmě i fosforylace proteinu titinu, což způsobí vzestup tuhosti myokardu. Důsledkem těchto změn stoupá plnicí tlak levé komory a opožděuje se relaxace myokardu, což myokard kompenzuje zvýšením intraventrikulárního tlaku k zachování enddiastolického objemu, snížením enddiastolického objemu při zachování intraventrikulárního tlaku, nebo kombinací obojího (9).

## **Klinické projevy**

Mezi hlavní klinické projevy diabetické kardiomyopatie patří hypertrofie levé komory srdeční bez přítomnosti hypertenze nebo ischemického onemocnění koronárních tepen, a s ní sdružený zvýšený střední aortální tlak. Tyto projevy jsou výraznější u žen. Samotná hypertrofie kardiomyocytů je u DM častá, zřejmě způsobená efektem insulinu a insulinové rezistence, nicméně nemusí být nutně předzvěstí diabetické kardiomyopatie.

Dalším projevem diabetické kardiomyopatie je diastolická dysfunkce srdce. Ta patří mezi časné příznaky tohoto onemocnění. U pacientů s DM 2. typu je sice klidový srdeční výdej normální, ale je dosažen při vyšší srdeční frekvenci a s nižším klidovým objemem levé komory než je tomu u nediabetických jedinců. V raných stádiích může být diastolická dysfunkce srdce reverzibilní, proto je velmi důležitá včasná diagnostika, následovaná adekvátní léčbou a prevencí vzniku systolické dysfunkce. Systolická dysfunkce je charakterizována jako neschopnost levé komory čerpat dostatečné množství krve do oběhu.

V raných stádiích DM nemusí být snížení ejekční frakce patrné, potom se jedná o srdeční selhání s normální ejekční frakcí (18).

U asymptomatických pacientů s DM mohou být tato postižení srdce lépe detekovatelná zátěžovými testy, které prokazují neschopnost srdce zvýšit dostatečně svou frekvenci v souvislosti s vyššími metabolickými nároky, neboli chronotropní inkompetenci (19).

Závažnou komplikací diabetu postihující kardiovaskulární aparát je ateroskleróza a její následné komplikace (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a další). Ty zapříčínují asi 30 % úmrtí u nediabetické populace, u diabetiků však statistika hovoří až o 80 % všech příčin úmrtí. Jsou také důvodem 75 % hospitalizací diabetiků (20).

## SOUHRN

Diabetická kardiomyopatie zahrnuje postižení kardiomyocytů a senzory i autonomní inervace srdce u pacientů s diabetem mellitem. Charakteristické jsou pro ni především systolická i diastolická dysfunkce srdce, hypertrofie levé komory srdeční a poruchy inervace srdce bez postižení koronárních tepen. Tento článek shrnuje dosavadní poznatky o patofyziologii a klinických projevech tohoto onemocnění.

### *Diabetic neuropathy and cardiomyopathy*

#### SUMMARY

Diabetic cardiomyopathy involves affection of the cardiomyocytes and sensory and autonomic innervation of the heart in diabetes mellitus patients. The most specific symptoms are systolic and diastolic dysfunction, left ventricular hypertrophy and affection of the heart innervation with normal coronary arteries. This review contains the current basic knowledge about the pathophysiology and clinical manifestations of the disease.

#### PODĚKOVÁNÍ

Vznik této publikace byl financován z Národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy a z Programu rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (Progres Q39).

#### LITERATURA

1. OECD. Cardiovascular Disease and Diabetes: Policies for Better Health and Quality of Care: OECD Publishing. – 2. King P., Peacock I., Donnelly R.: The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Br. J. Clin. Pharmacol. 48, 1999: 643–648. – 3. Yagihashi S., Matsunaga M.: Ultrastructural pathology of peripheral nerves in patients with diabetic neuropathy. Tohoku J. Exp. Med. 129,

1979: 357–66. – 4. Yagihashi S., Mizukami H., Sugimoto K.: Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *J. Diabetes Investig* 2, 2011: 18–32. – 5. Zochodne D. W., Verge V. M., Cheng C. et al.: Does diabetes target ganglion neurones? Progressive sensory neurone involvement in long-term experimental diabetes. *Brain* 124, 2001: 2319–2334. – 6. Goto Y., Hotta N., Shigeta Y. et al.: Effects of an aldose reductase inhibitor, epalrestat, on diabetic neuropathy. Clinical benefit and indication for the drug assessed from the results of a placebo-controlled double-blind study. *Biomed. Pharmacother.* 49, 1995: 269–277. – 7. Sugimoto K., Nishizawa Y., Horiuchi S. et al.: Localization in human diabetic peripheral nerve of N(epsilon)-carboxymethyllysine-protein adducts, an advanced glycation endproduct. *Diabetologia* 40, 1997: 1380–1387. – 8. Ryle C., Leow C. K., Donaghy M.: Nonenzymatic glycation of peripheral and central nervous system proteins in experimental diabetes mellitus. *Muscle Nerve* 20, 1997: 577–584. – 9. Baldi J. C., Wilson G. A., Wilson L. C. et al.: The Type 2 Diabetic Heart: Its Role in Exercise Intolerance and the Challenge to Find Effective Exercise Interventions. *Sports Med.* 46, 2016: 1605–1617. – 10. Greene D. A., Stevens M. J., Obrosova I. et al.: Glucose-induced oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. *Eur. J. Pharmacol.* 375, 1999: 217–223. – 11. Way K. J., Katai N., King G. L.: Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabet. Med.* 18, 2001: 945–959. – 12. Yamagishi S., Ogasawara S., Mizukami H. et al.: Correction of protein kinase C activity and macrophage migration in peripheral nerve by pioglitazone, peroxisome proliferator activated-gamma-ligand, in insulin-deficient diabetic rats. *J. Neurochem.* 104, 2008: 491–499. – 13. Schmid H., Forman L. A., Cao X. et al.: Heterogeneous cardiac sympathetic denervation and decreased myocardial nerve growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats: implications for cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes. *Diabetes* 48, 1999: 603–608. – 14. Kamal A. A., Tay S. S., Wong W. C.: The cardiac ganglia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Arch. Histol. Cytol.* 54, 1991: 41–49. – 15. Vinik A. I., Maser R. E., Mitchell B. D. et al.: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26, 2003: 1553–1579. – 16. Chottova Dvorakova M.: Impact of long-term diabetes mellitus on the heart innervation.: *Edorium J. Physiol.* 2015: 7–11. – 17. Rubler S., Dlugash J., Yuceoglu Y. Z. et al.: New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 30, 1972: 595–602. – 18. Yilmaz S., Canpolat U., Aydogdu S. et al.: Diabetic Cardiomyopathy; Summary of 41 Years. *Korean Circ. J.* 45, 2015: 266–272. – 19. Keytsman C., Dendale P., Hansen D.: Chronotropic Incompetence During Exercise in Type 2 Diabetes: Aetiology, Assessment Methodology, Prognostic Impact and Therapy. *Sports Med.* 45, 2015: 985–995. – 20. Fuster V., Walsh R. A., O'Rourke R. A. et al.: *Ralph Erskine Conrad Memorial Fund. Hurst's the Heart* (12th ed.). New York: McGraw-Hill Medical, 2008.

Adresa autorky: M. Ch. D., alej Svobody 1655/76, 323 00 Plzeň