

Novas Perspectivas Terapêuticas na Cardiomiopatia Diabética

D. Severino¹, V. Rosário², M. C. Esteves³

Hospital Distrital de Santarém, E.P.E.

1- Interno do Internato Complementar de Cardiologia

2- Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

3- Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna, Núcleo de Diabetes

Resumo

Introdução: A cardiomiopatia diabética é uma doença do músculo cardíaco que cursa com uma disfunção diastólica ventricular causada pela diabetes e não relacionada com patologias vasculares, valvulares ou hipertensão arterial. Nos últimos anos registaram-se importantes avanços na compreensão desta doença. Estes avanços têm permitido identificar novos alvos terapêuticos que podem alterar a nossa prática clínica e condicionar uma redução significativa na morbilidade e mortalidade.

Objectivos: Rever a fisiopatologia da cardiomiopatia diabética e correlaciona-la com novas formas de intervenção terapêutica.

Métodos: Procedeu-se a uma revisão bibliográfica de publicações sobre a fisiopatologia da cardiomiopatia diabética, principais alvos terapêuticos identificados e perspectivas futuras na terapêutica desta patologia.

Resultados e Conclusões: A elucidação dos mecanismos fisiopatológicos inerentes à cardiomiopatia diabética permite identificar novas perspectivas terapêuticas que podem determinar uma nova abordagem a estes doentes. Fármacos como: o Resveratrol, a Ruboxistaurina e a Trimetazidina têm vindo a ser investigados. Contudo, a maioria dos novos agentes farmacológicos encontra-se ainda em fase experimental e como tal são necessários mais estudos randomizados que objectivem o seu eventual benefício.

Abstract

Introduction: Diabetic cardiomyopathy is a heart muscle disease that leads to ventricular diastolic dysfunction caused by diabetes and not related to hypertension, vascular or valvular diseases. In recent years there have been major advances in the understanding of this disease. These advances have allowed to identify new therapeutic targets that can change our clinical practice and condition a significant reduction in morbidity and mortality.

Objectives: To review the pathophysiology of diabetic cardiomyopathy and correlate it with new forms of therapeutic intervention.

Methods: The authors conducted a literature review of publications on the pathophysiology of diabetic cardiomyopathy, identified key therapeutic targets and future perspectives in the treatment of this pathology.

Results and Conclusions: The elucidation of the pathophysiological mechanisms involved in diabetic cardiomyopathy can identify new therapeutic perspectives that can determine a new approach to these patients. Drugs such as Resveratrol, Ruboxistaurin and Trimetazidine have been investigated. However, most of the new pharmacological agents is still experimental and as such we need more randomized studies to objectify the eventual benefit.

INTRODUÇÃO

A epidemia da obesidade e a cada vez mais frequente adopção de estilos de vida sedentários tem contribuído para o aumento da prevalência da diabetes *mellitus* (DM) tipo 2. Segundo a Organização Mundial de Saúde a prevalência global da DM no ano 2000 foi de 2,8%, o que correspondia a 171 milhões de pessoas. No entanto, a sua projecção para o ano 2030 aponta para um crescimento exponencial desta epidemia, a qual deve atingir os 4,4%, o que se traduz em 366 milhões de pessoas afectadas ⁽¹⁾.

O estudo Framingham relevou que a doença cardiovascular é uma complicação comum da DM. Dentro do amplo espectro de doenças cardiovasculares a doença das artérias coronárias assume um papel fundamental, sendo a arterioesclerose dos vasos coronários o seu principal mecanismo patogénico. De facto, a doença das artérias coronárias é duas vezes mais comum nos doentes diabéticos e a morte por esta causa é três vezes mais frequente nesta população. As lesões ateromatosas tendem a manifestar-se precocemente, afectando um maior número de redes vasculares e caracterizam-se por apresentarem uma evolução clínica mais rápida ^(2,3).

Nos últimos anos um grande número de evidências sugerem que os doentes diabéticos podem ser atingidos por uma forma de doença miocárdica não relacionado com a doença arterial coronária ou com a hipertensão arterial sistémica a qual foi denominada de cardiomiopatia diabética (CMD) ⁽⁴⁾. Esta entidade foi inicialmente relatada em 1972 por Rubler *et al* após a descrição de 4 doentes diabéticos com insuficiência cardíaca mas sem evidência de doenças das artérias coronárias ou de hipertensão arterial. O estudo *post-mortem* destes doentes relevou uma hipertrofia ventricular esquerda e fibrose marcada mas sem ateromas nas artérias coronárias ou outro substrato responsável por estes achados ⁽⁵⁾.

Vários estudos epidemiológicos confirmam a associação entre a DM e a insuficiência cardíaca. Paralelamente, evidenciam que os homens diabéticos têm mais do dobro da incidência de insuficiência cardíaca por comparação com os não

Correspondência:

Davide Severino

Hospital de Santarém EPE

Avenida Bernardo Santarém

2005-177 Santarém

Tlm.: +351 918884238

Fax: +351 243300296

E-mail: davideseverino8@gmail.com

diabéticos e que as mulheres apresentam o seu risco multiplicado por cinco. Este risco é persistente e independente de outras variáveis como a idade, a hipertensão arterial, a obesidade, a dislipidémia ou a doença coronária ⁽³⁾.

Estudos recentes como o SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*), o ATLAS (*Assesment Trial of Lisinopril and Survival*) e o V-HeFT II (*Vasodilator-Heart Failure Trial II*) apontam para prevalência de insuficiência cardíaca em doentes diabéticos que ronda os 26% no primeiro, os 19% no segundo e os 20% no último ⁽⁵⁾.

Rossen *et al* sugeriram a possibilidade de existir uma correlação entre a MCD e a microangiopatia, sustentada no facto de existirem algumas semelhanças entre as anomalias na função microvascular coronária e na cardiomiopatia dilatada idiopática. De facto, 72% dos doentes diabéticos normotensos apresentam doença dos pequenos vasos; em comparação nos doentes não diabéticos essa alteração só estava presente em 12% ^(3,6).

Deste modo, a CMD é definida como uma disfunção diastólica ventricular que ocorre em doente diabéticos e que é independente da doença coronária ou da hipertensão arterial. Tende a ser assintomática, apresentando um longo período subclínico e torna-se clinicamente aparente na presença de hipertensão ou de isquémia miocárdica ⁽⁷⁾.

Dados iniciais, apontam para uma prevalência desta situação de 52%, quando a função ventricular é avaliada com recurso ao doppler tecidual, mas estudos recentes, como o realizado por Porier *et al*, referem prevalências na ordem dos 60% na população diabética tipo 2 ^(7,8).

Na abordagem terapêutica desta patologia é fundamental um controlo rigoroso da DM subjacente de acordo com as directrizes vigentes incluindo o controlo do peso, a adopção de uma alimentação saudável e a prática de actividade física regular. O tratamento das co-morbilidades associadas é também fundamental ⁽⁹⁾.

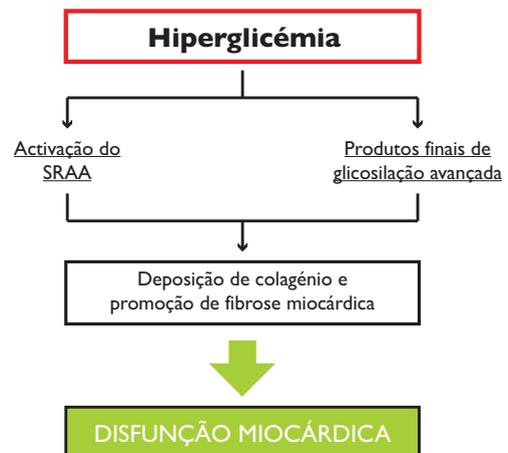
O tratamento da insuficiência cardíaca propriamente não difere do existente para as outras formas de insuficiência cardíaca envolvendo o uso de IECA, ARA II, diuréticos e β -bloqueantes como fármacos de primeira linha ⁽⁹⁾.

Nos últimos anos têm-se verificado importantes avanços na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos inerentes a esta situação, os quais abrem novas possibilidades terapêuticas. Com este artigo pretendemos rever os novos avanços nos mecanismos fisiopatológicos desta doença e relacioná-los com novas perspectivas terapêuticas que permitam uma abordagem individualizada desta forma particular de insuficiência cardíaca.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS NA CARDIOMIOPATIA DIABÉTICA

A CMD é actualmente considerada uma forma de miocardiopatia metabólica resultante de diversas disfunções metabólicas e celulares, inerentes à DM, que se traduzem em alterações estruturais e funcionais nos miócitos ⁽⁴⁾.

De um modo global, a hiperglicémia, o metabolismo dos ácidos gordos, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o recém identificado sistema calcireína-cinina (SCC), de-



Legenda: SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

Figura 1 - Esquema exemplificador do papel deletério da hiperglicémia na génese da disfunção miocárdica característica da Cardiomiopatia Diabética (Adaptado de 29).

terminam no doente com CMD um estado de maior *stress* oxidativo. Este, por sua vez, condiciona alterações celulares que afectam a expressão de vários genes e o metabolismo dos miócitos influenciando negativamente o crescimento e a compliance do miocárdio ⁽¹⁰⁾.

1. A Hiperglicémia

A hiperglicémia mantida determina importantes alterações funcionais e estruturais ao favorecer o *stress* oxidativo, o que condiciona uma situação de inflamação miocárdica e de disfunção endotelial por redução dos níveis de óxido nítrico. A severidade da disfunção diastólica correlaciona-se com a HbA1c pelo facto desta traduzir valores mais elevados de produtos finais de glicosilação avançada (PFGA), os quais potenciam um maior *stress* oxidativo e como tal uma maior deposição de colagénio e fibrose (Figura 1) ^(3,11,12).

É do conhecimento geral que a lesão oxidativa potencia a apoptose celular e que este processo parece promover um remodelamento cardíaco anormal, que se traduz nas características morfológicas e funcionais associadas à CMD ⁽¹⁰⁾.

Para além disso, o *stress* oxidativo amplifica a activação induzida pela hiperglicémia de várias isoformas da proteína cinase C (PKC), a qual está associada ao desenvolvimento de diversas complicações cardiovasculares da diabetes ⁽¹³⁾.

A hiperglicémia e o *stress* oxidativo a ela inerente estão também implicados na activação da poli(ADP-ribose) polimerase I (PARP). A activação desta enzima regula vários processos celulares fundamentais como a reparação do ADN e a expressão de diferentes genes, mas a sua activação inapropriada pode desenvolver processos que culminam na lesão da própria célula. Este papel nocivo é sustentado por um aumento dos níveis de PFGA e da PKC, dois conhecidos marcadores de lesão celular ⁽¹⁴⁾.

Recentemente os PFGA têm sido implicados em alterações da homeostase do cálcio intracelular por interacção com as

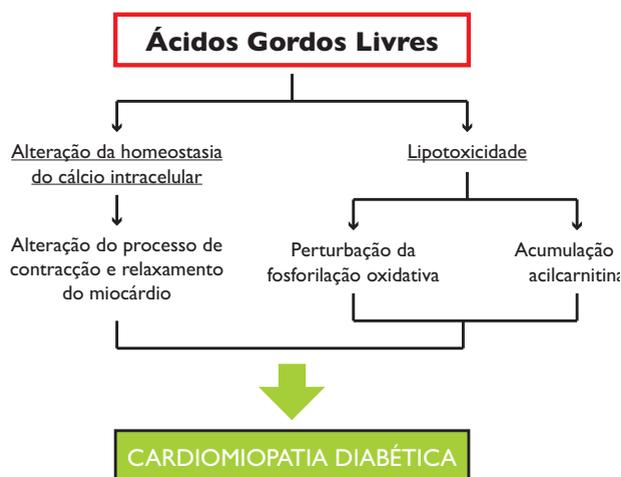


Figura 2 - O papel dos ácidos gordos livres na gênese da Cardiomiopatia Diabética. A elevação dos ácidos gordos livres condiciona uma situação de lipotoxicidade e uma alteração da homeostasia do cálcio intracelular que afecta negativamente a contracção e relaxamento do miocárdio (Adaptado de 29).

enzimas SERCA-2a e RyR (canais sensíveis à rianodina responsáveis pela libertação do cálcio pelo retículo sarcoplasmático), reduzindo ou mesmo inactivando a sua actividade. A redução da actividade destas enzimas afecta de modo negativo o relaxamento miocárdico e a sua capacidade contráctil contribuindo para a disfunção ventricular verificada na CMD (15,16).

2. O Metabolismo dos Ácidos Gordos

A elevação dos níveis séricos de ácidos gordos livres contribui para a resistência à insulina e consequente hiperinsulinismo. Neste contexto, o metabolismo miocárdico ocorre principalmente à custa da metabolização dos ácidos gordos verificando-se uma redução daquele proveniente da glicose e do lactato (17,18).

Devido ao aumento da oxidação dos ácidos gordos observa-se uma acumulação mitocondrial de acil carnitina o que agrava a já deficiente fosforilação oxidativa. Esta alteração afecta especialmente as enzimas intracelulares que carecem de ATP para o seu correcto funcionamento como é o caso da SERCA-2a e da bomba Na⁺-K⁺-ATPase. Estes processos traduzem uma situação de lipotoxicidade, a qual contribui para a alteração da estrutura e função do miocárdio (Figura 2) (19,20).

3. O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

O SRAA é activado pelos receptores de estiramento cardíacos e favorece o desenvolvimento de alterações na estrutura miocárdica que afectam a sua performance. No doente diabético este sistema encontra-se bastante activo, apesar de se verificarem alterações mínimas nas pressões de enchimento (21). A lesão oxidativa observada após a sua activação é favorecedora de dano nos miócitos cardíacos, que se manifesta por necrose e fibrose miocárdica. Este papel preponderante do SRAA é sustentado pela diminuição das espécies reati-

vas de oxigénio em ratinhos, com diabetes induzida pela estreptozotocina, nos quais o referido sistema foi inibido com recurso ao uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (21,22).

O factor de crescimento insulina like tipo I (IGF I) desempenha um papel importante na regulação deste sistema. Este factor de transcrição aumenta a contractilidade miocárdica ao favorecer a concentração de cálcio intracelular e a sua expressão tem a capacidade de influenciar negativamente o SRAA (23).

4. O Sistema Caliceína-cinina

Estudos recentes apontam para um papel importante do SCC na regulação da função cardíaca e vascular. Este sistema está envolvido no processamento de cininas vasoactivas, as quais são peptídeos com importantes funções hemodinâmicas (24).

Os seus efeitos são exercidos através de dois tipos de receptores: o B1R e o B2R. Em condições basais a bradicinina e a calidina são os peptídeos dominantes e influenciam a homeostase cardiovascular através do receptor B2R. O B1R, por sua vez, media a inflamação cardíaca e pode contribuir para o desenvolvimento da CMD (24).

Estes receptores são influenciados por uma ampla variedade de factores nocivos para o sistema cardiovascular como são o stress oxidativo, as citocinas inflamatórias e a activação do SRAA (25).

A bradicinina potencia a estimulação da enzima GLUT 4 pela insulina através da sua interacção com o receptor B2R, o que sugere que este peptídeo pode ter um papel fundamental na re-utilização da glicose em doentes diabéticos. Outras funções benéficas deste sistema relacionam-se com as suas propriedades anti-inflamatórias e com a sua capacidade para inibir a deposição de colagénio e de restaurar as alterações do cálcio intracelular (25).

NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

A melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos inerentes à CMD abre caminho a novos alvos terapêuticos. As principais inovações terapêuticas relacionam-se com alguns aspectos particulares da fisiopatologia desta doença, nomeadamente: 1) o SCC; 2) as alterações na homeostasia do cálcio intracelular; 3) o stress oxidativo; 4) os PFGA; 5) a PKC; 6) a PARP; 7) o metabolismo dos ácidos gordos.

1. O SCC

Como atrás referido, as cininas são peptídeos vasoactivos que possuem importantes funções na remodelação e inflamação miocárdica fazendo parte de um sistema mais amplo actualmente denominado de SCC. Por outro lado, sabe-se que através da estimulação dos receptores B2R, estes peptídeos, podem exercer um efeito benéfico nas doenças que afectam o miocárdio ao protegerem-no da inflamação, fibrose e apoptose (24,26).

Dados recentes sugerem que o SCC pode influenciar positivamente a neovascularização e o recrutamento de células

progenitoras endoteliais para áreas isquémicas e de disfunção endotelial ⁽²⁶⁾.

Esta evidência sugere a possibilidade do SCC constituir um importante alvo terapêutico na abordagem do doente com isquémia miocárdica e em situações de CMD ⁽²⁴⁾.

2. As Alterações da Homeostasia do Cálcio

O Resveratrol é um potenciador da função cardíaca que exerce os seus efeitos benéficos através do aumento da expressão da enzima SERCA-2a. Como discutido anteriormente, a expressão desta enzima encontra-se francamente diminuída na CMD o que contribui para a disfunção miocárdica ^(16,27).

Sulaiman *et al* administraram o Resveratrol a ratinhos diabéticos com redução gradual da função cardíaca e que apresentavam uma redução da expressão da enzima SERCA-2. Como resultados, este grupo verificou que, após a administração do fármaco, os ratinhos apresentaram aumento da expressão da SERCA-2 e também uma melhoria da função cardíaca ⁽²⁷⁾.

3. O Stress Oxidativo

O stress oxidativo é um ponto fundamental na patogénese da CMD como foi demonstrado por Li *et al*. Este grupo tentou suprimir o stress oxidativo mitocondrial e os mecanismos apoptóticos dele dependente e, ao mesmo tempo, avaliar o papel deste stress na evolução da CMD através da administração de ácido α -lipoico. Assim constatou-se que este anti-oxidante conseguia atenuar os mecanismos apoptóticos acima referidos, exercendo igualmente um papel protector contra o desenvolvimento da CMD, reforçando a importância desta forma de stress celular na génese desta doença ⁽²⁸⁾.

4. Os PFGA

Um outro potencial alvo terapêutico são os PFGA. A hiperglicémia mantida não só induz a expressão de colagénio como favorece a glicosilação de diversas proteínas, o que se expressa nas alterações morfológicas e funcionais da CMD ⁽²⁹⁾. Deste modo, vários agentes têm sido desenvolvidos para tentar contrariar esta tendência. Estes dividem-se em dois grandes grupos: 1) os inibidores dos produtos de glicosilação avançada, nos quais se destacam a aminoguanidina, a alanina aminotransferase 946 e a piridoxamina e 2) os agentes que quebram as ligações entre estes produtos e as proteínas, onde se salienta a alanina aminotransferase 711. Apesar dos avanços, estes agentes ainda se encontram em fases experimentais não tendo sido nenhum aprovado no tratamento da CMD ⁽²⁹⁾.

5. A PKC

A PKC está implicada em diversas complicações diabéticas entre as quais se destaca a CMD. Vários estudos mostram que o tratamento com breviscapina reverteu a disfunção

cardíaca e as alterações estruturais presentes na CMD e diminuiu igualmente a expressão da PKC, aumentando a expressão de outras enzimas envolvidas no metabolismo intracelular de cálcio como a SERCA2 ⁽³⁰⁾.

A ruboxistaurina é um outro inibidor da PKC que demonstrou em modelos animais reduzir a deposição de colagénio e a hipertrofia dos miócitos. Estes dados apontam para um papel central da PKC na génese da CMD, uma vez que a sua inibição atenua a disfunção diastólica, a hipertrofia dos miócitos, a deposição de colagénio e preserva a função contráctil. Deste modo, a inibição da PKC representa uma nova estratégia terapêutica para a prevenção da disfunção cardíaca associada à diabetes ⁽³¹⁾.

6. A PARP

Os estados hiperglicémicos mantidos tende a favorecer a expressão da PARP, que afecta negativamente o normal processo de oxidação da glicose, levando à acumulação de PFGA. Por outro lado as enzimas da família PARP também influenciam o curso da inflamação e da lesão cardiovascular. Como consequência o antagonismo da acção desta família de enzimas com recurso a inibidores PARP tem a capacidade de afectar várias vias diferentes que culminam na lesão tecidual subjacente à CMD ⁽¹⁰⁾.

7. O Metabolismo dos Ácidos Gordos

O próprio metabolismo miocárdico é, inclusive, um importante alvo terapêutico. A trimetazidina é um agente metabólico que tem a capacidade de desviar o metabolismo energético do miocárdico dos ácidos gordos para a glicose. Deste modo, este princípio activo consegue inibir, pelo menos parcialmente, a oxidação dos ácidos gordos, minimizando os seus efeitos nocivos no stress oxidativo e no metabolismo miocárdico ⁽³²⁾.

Vários estudos têm demonstrado que a trimetazidina melhora a função ventricular esquerda, a capacidade funcional segundo a classificação NYHA e o metabolismo cardíaco em repouso e sob esforço. Assim, este fármaco pode desempenhar um papel importante não só no tratamento da CMD mas também na sua prevenção sendo, no entanto, necessários mais estudos que suportem o seu uso ^(33,34).

CONCLUSÕES

A CMD é uma entidade patológica relativamente frequente, que se associa a uma morbilidade e mortalidade significativa.

Nos últimos anos têm sido realizados importantes avanços na compreensão da génese da CMD. Esta assume-se cada vez mais como uma forma de cardiomiopatia metabólica que resulta de perturbações significativas a nível do metabolismo e estrutura dos miócitos.

Apesar dos avanços registados, as opções terapêuticas actualmente existentes encontram-se longe de ser satisfatórias. No entanto, a elucidação dos mecanismos fisiopatológi-

cos a ela associados permitiram identificar novos alvos terapêuticos que podem alterar a nossa prática clínica e a abordagem do doente com CMD.

Vários agentes farmacológicos têm vindo a ser desenvolvidos e apesar da grande maioria se encontrar ainda em fase experimental, alguns já existentes no nosso mercado (ex. trimetazidina), podem ter um papel importante na terapêutica destes doentes. Contudo são necessários mais estudos randomizados que apoiem o real benefício destes fármacos. Assim, a compreensão dos mecanismos subjacentes à CMD deve motivar o desenvolvimento de novas terapêuticas capazes de reduzir a mortalidade e morbidade cardiovasculares desta população. Só assim se conseguirá reduzir as elevadas taxas de doentes diabéticos com insuficiência cardíaca.

BIBLIOGRAFIA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27:1047-53.
2. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974; 34: 29-34.
3. Okoshi K, Guimarães JFC, Di Muzio BP, Fernandes AAH, Okoshi MP. Miocardiopatia diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51: 160-67.
4. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007; 26; 115: 3213-23.
5. Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vasc Health Risk Manag*. 2010; 21; 6: 883-903.
6. Rossen JD. Abnormal microvascular function in diabetes: relationship to diabetic cardiomyopathy. *Coron Artery Dis*. 1996; 7:133-8.
7. Bell D. Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Care*. 2003; 26; 2949-51.
8. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*. 2001; 24; 5-10.
9. Asghar O, Al-Sunni A, Khavandi K, et al. Diabetic cardiomyopathy. *Clin Sci*. 2009; 116: 741-60.
10. Hayat SA, Patel B, Khattar R, Malik R. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. *Clin Sci*. 2004; 107: 539-57.
11. Singh R., Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end products: a review. *Diabetologia*. 2001; 44: 129-46.
12. Iribarren C, Karter AJ, Go, AS, et al. Glycaemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001; 103: 2668-73.
13. Way KJ, Katai N, King GL. Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabet Med*. 2001; 18: 945-59.
14. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res*. 2006; 98: 596-605.
15. Ding A, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 291: H1489-506.
16. Bidasee KR, Zhang Y, Shao CH, Wang M, Patel KP, Dincer UD, et al. Diabetes increases formation of advanced glycation end products on Sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase. *Diabetes*. 2004; 53: 463-73.
17. Kim JK, Kim YJ, Fillmore JJ, Chen Y, Moore I, Lee J, et al. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *J Clin Invest*. 2001; 108: 437-46.
18. Taegtmeier H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes, part I: general concepts. *Circulation*. 2002; 105: 1727-33.
19. Belke DD, Swanson EA, Dillmann WH. Decreased sarcoplasmic reticulum activity and contractility in diabetic db/db mouse heart. *Diabetes*. 2004; 53: 3201-8.
20. Sweadner, K. J. and Donnet, C. (2001) Structural similarities of Na, K-ATPase and SERCA, the Ca²⁺-ATPase of the sarcoplasmic reticulum. *Biochem. J*. 356, 685-704.
21. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2004; 25: 543-67.
22. Fiordaliso F, Cuccovillo I, Bianchi R, et al. Cardiovascular oxidative stress is reduced by an ACE inhibitor in a rat model of streptozotocin induced diabetes. *Life Sci*. 2006; 79: 121-29.
23. Ren J, Sampson WK, Sowers JR. Insulin-like growth factor I as a cardiac hormone: physiological and pathophysiological implications in heart disease. *Moll Cell Cardiol*. 1999; 31: 2049-61.
24. Tschöpe C, Westermann D. Development of diabetic cardiomyopathy and the kallikrein-kinin system—new insights from B1 and B2 receptor signaling. *Biol. Chem*. 2008; 389: 707-11.
25. Rett K, Wicklmayr M, Dietze GJ, Haring HU. Insulin-induced glucose transporter (GLUT1 and GLUT4) translocation in cardiac muscle tissue is mimicked by bradykinin. *Diabetes*. 1996; 45: S66-69.
26. Savvatis K, Westermann D, Schultheiss HP, Tschöpe C. Kinins in cardiac inflammation and regeneration: insights from ischemic and diabetic cardiomyopathy. *Neuropeptides*. 2010; 44: 119-25.
27. Sulaiman M, Matta MJ, Sundaresan NR, et al. Resveratrol, an activator of SIRT1 up-regulates sarcoplasmic calcium ATPase and improves cardiac function in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 298: H833-43.
28. Li CJ, Zhang QM, Li MZ, Zhang JY, Yu P, Yu DM. Attenuation of myocardial apoptosis by alpha-lipoic acid through suppression of mitochondrial oxidative stress to reduce diabetic cardiomyopathy. *Chin Med J (Engl)*. 2009; 122: 2580-86.
29. Aneja A, Tang WHW, Bansilal S, et al. Diabetic Cardiomyopathy: Insights into Pathogenesis, Diagnostic Challenges, and Therapeutic Options. *The American Journal of Medicine*. 2008; 121: 748-57.
30. Wang M, Zhang WB, Zhu JH, Fu GS, Zhou BQ. Breviscapine ameliorates hypertrophy of cardiomyocytes induced by high glucose in diabetic rats via the PKC signaling pathway. *Acta Pharmacol Sin*. 2009; 30: 1081-91.
31. Connelly KA, Kelly DJ, Zhang Y, et al. Inhibition of protein kinase C-beta by ruboxistaurin preserves cardiac function and reduces extracellular matrix production in diabetic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2009; 2: 129-37.
32. Monteiro P, Duarte AI, Gonçalves LM, et al. Protective effect of trimetazidine on myocardial mitochondrial function in an ex vivo model of global myocardial ischemia. *Eur J Pharmacol* 2004; 503: 123-8.
33. Fragasso G, Palloschi A, Puccetti P, et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 992-8.
34. Wenmeng W, Qizhu T. Early administration of trimetazidine may prevent or ameliorate diabetic cardiomyopathy. *Medical Hypotheses*. 2011; 76: 181-83.