

Współczesne poglądy na mechanizm zaburzeń energetycznych w sercu. Znaczenie ekspresji PPAR α i cele terapeutyczne

Current opinions on mechanisms of energetic abnormalities in heart.
Significance of the PPAR α expression and therapeutic objects

Elżbieta Czarnowska¹, Anna Turska-Kmieć²

¹Zakład Patologii, Instytut „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

²Klinika Kardiologii, Instytut „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

WSTĘP

Na metabolizm energetyczny serca składają się: utylizacja dostarczanych do serca substratów energetycznych, utlenianie metabolitów pośrednich i wytwarzanie ATP w mitochondriach, a następnie transport ATP z mitochondriów do cytoplazmy komórki [1]. Substratami do wytworzenia ATP w sercu są w okresie płodowym głównie glukoza i mleczany, a w postnatalnym i dalszych okresach życia kwasy tłuszczowe (FA) (źródło ok. 70% ATP) oraz, w mniejszym stopniu, cukry (glukoza, glikogen), mleczany i ketony. Jednak wybór substratu może ulegać fizjologicznej zmianie w wyniku zwiększonych potrzeb energetycznych mięśnia sercowego, np. w czasie wysiłku fizycznego lub przyspieszonego rytmu serca bądź zmniejszonej dostępności tlenu, a także zależy od dostępności substratów energetycznych we krwi krążącej. W patologii serca dochodzi do utraty elastyczności w korzystaniu z różnych związków energetycznych i mięsień sercowy zaczyna trwale korzystać z określonego substratu. Ten proces jest nadzorowany zmianą ekspresji jądrowych receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysonów (PPARs) [2]. Wyróżnia się trzy izoformy PPARs: PPAR α , PPAR δ/β i PPAR γ , kodowanych przez różne geny. Funkcje PPARs w zakresie regulacji metabolizmu energetycznego nakładają się (tab. 1), ale uważa się, że w sercu głównym przełącznikiem sterującym wyborem FA lub glukozy jako podstawowego substratu jest PPAR α . Ponadto, PPAR α i PPAR γ poprzez hamowanie ekspresji genów prozapalnych i NF- κ B modulują procesy zapalne, co w efekcie redukuje sercowe czynniki ryzyka i miażdżycę. Wiedza o mechanizmie zaburzeń metabolicznych i możliwościach oddziaływania cytoprotekcyjnego w tym zakresie w patologii serca jest ograni-

czona. Dlatego celem niniejszego artykułu jest przedstawienie aktualnej wiedzy o aktywności szlaków związanych z wytwarzaniem energii w kardiomiocytach w stanie fizjologicznym oraz patologii, w tym w niewydolności serca (HF), oraz ich regulacji przez PPAR α , a także o możliwościach terapeutycznych związanych z modyfikacją ekspresji tego czynnika i innych elementów szlaków metabolicznych.

METABOLIZM KWASÓW TŁUSZCZOWYCH I GLUKOZY W SERCU

Wchodzenie substratów energetycznych do kardiomiocytów obejmuje wiele ściśle regulowanych procesów, których kluczowe punkty są kontrolowane przez PPAR α (ryc. 1) [1]. Kwasy tłuszczowe wchodzą do kardiomiocytów na drodze biernej dyfuzji i/lub po połączeniu z albuminami i/albo z białkami transportującymi (FABPpm, FATP, FAT/CD36), a do mitochondriów — przy udziale transferazy palmitynokarnitynowej I (CPT-I), zlokalizowanej w zewnętrznej błonie mitochondrialnej. W sercu występują dwie izoformy CPT-I: bezpośrednio po urodzeniu głównie CPT-I α , a w sercu dorosłym ok. 90% stanowi CPT-I β . Degradacja FA do dwuwęglowych łańcuchów odbywa się w procesie β -oksydacji. Następnie dwuwęglowe łańcuchy FA po połączeniu z CoA wchodzą w cykl kwasów trójkarboksylowych Krebsa. W ostatnim etapie — fosforylacji oksydatywnej — cząsteczki acetylo-CoA ulegają utlenieniu, warunkując powstawanie ATP. W warunkach fizjologicznych transport FA do kardiomiocytów jest regulowany zmianą w błonie komórkowej ilości białek FAT/CD36 oraz zmianą aktywności CPT-I i zsynchronizowany z ich utylizacją w mitochondriach, dzięki czemu komórki są chronione przed toksycznym nagromadzeniem lipidów w cytopla-

Adres do korespondencji:

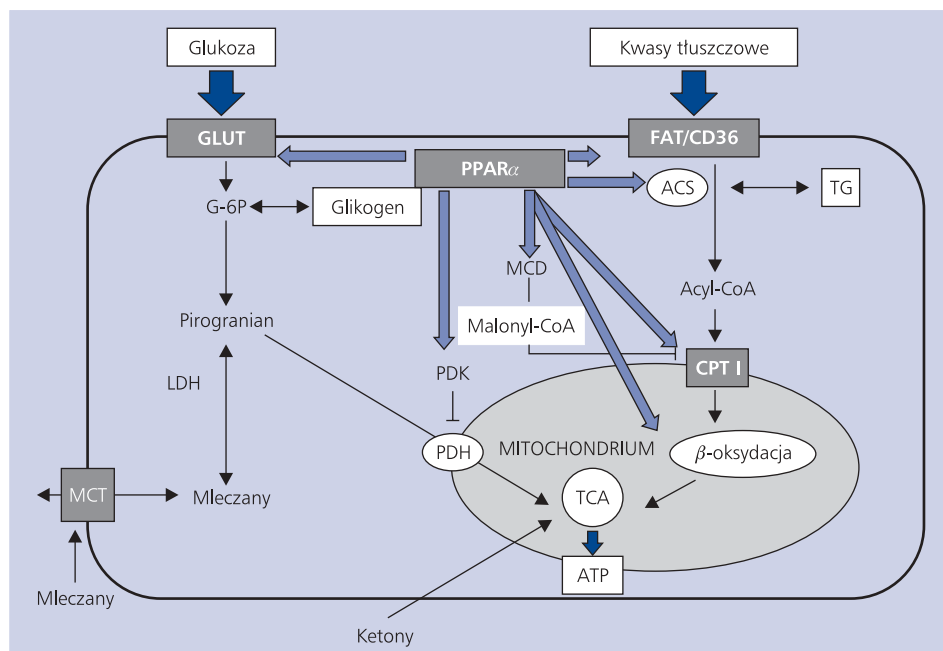
prof. dr hab. n. med. Elżbieta Czarnowska, Zakład Patologii, Instytut „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04–730 Warszawa, tel: +48 22 815 19 71, e-mail: e.czarnowska@czd.pl

Praca wpłynęła: 11.10.2011 r. Zaakceptowana do druku: 16.11.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Tabela 1. Funkcja PPARs w metabolizmie kwasów tłuszczowych (FA) i glukozy oraz ich ligandy

Izoforma	Regulacja	Ligandy naturalne	Ligandy syntetyczne
PPAR α	— wychwytu FA — wewnątrzkomórkowego wiązania FA — katabolizmu FA	FA nasycone FA nienasycone Kwas arachidonowy Kwas linolinowy <i>Eikozanoidy</i> : 8-HEPE, PGJ2, LTB4 Prostacyklina	<i>Fibraty</i> : klofibrat, fenofibrat, bezafibrat, cibrofibrat Muraglitazar Tesaglitazar Farglitazar Ragaglitazar
PPAR β/δ	— transportu glukozy — utleniania FA	FA nasycone FA nienasycone Kwas arachidonowy Kwas linolinowy <i>Eikozanoidy</i> : PGJ2, PGA1, PGB2	Antagonista leukotrienu: L165041 GW501516, GW0742 Karbaprostacyklina
PPAR γ	— utrzymania homeostazy glukozy	Kwas dokaheksanowy Kwas arachidonowy <i>Eikozanoidy</i> : 15d-PGJ2, PGJ2, PGA1/2, PGB2 8-(R)HETE 15-HETE	<i>Tiazolidinediony</i> : rosiglitazon, ciglitazon, troglitazon, pioglitazon <i>Antagonista receptora LTD4</i> : LY171883 <i>Inhibitory COX</i> : indometacyna, ibuprofen, lenoprofen



Rycina 1. Schemat przemian energetycznych w komórce mięśnia sercowego ze wskazaniem białek kontrolowanych przez PPAR α ; ACS — syntaza acyl-CoA; CPT I — transferaza palmitynokarnitynowa I; GLUT — transporter glukozy; LDH — dehydrogenaza mleczanowa; MCD — dekarboksylaza malonyl-CoA, FAT/CD36 — transporter kwasów tłuszczowych; G-6P — glukoza-6-fosforan; MCT — transporter monokarboksylatów; PDH — dehydrogenaza pirogronianu; PDK — kinaza dehydrogenazy pirogronianowej; TCA — cykl kwasów trikarboksylowych; TG — triglicerydy

zmie. Wiadomo, że ilość FAT/CD36 zwiększa się na skutek wysiłku i pod wpływem rosnącego stężenia insuliny [3].

Bezpośrednio po posiłku podstawowym substratem energetycznym serca staje się glukoza. Transport glukozy do komórek odbywa się za pomocą błonowych transporterów glukozy: GLUT-1 i GLUT-4, przy czym pierwszy dominuje w okresie płodowym, jest niezależny od insuliny i zanika po urodzeniu, natomiast drugi dominuje po urodzeniu i jest insulinowrażliwy. Glukoza po wejściu do kardiomiocytów jest w pierwszym etapie fosforylowana przez heksokinazę do glukozy-6-fosforanu, a potem metabolizowana w procesie glikolizy do pirogronianów (ryc. 1) [1]. Pirogroniany w warunkach beztlenowych ulegają przemianom w mleczań, dostarczając niewielką ilość energii (z 1 cząsteczki glukozy powstają 2 cząsteczki ATP), i jednocześnie komórka się zakwasza. Natomiast w warunkach dostępności tlenu pirogroniany pod wpływem dehydrogenazy pirogronianowej (PDH) ulegają przemianom do acetylo-CoA wykorzystywanego w cyklu Krebsa. Podobnie przebiega w sercu przemiana mleczań pochodzących z mięśni szkieletowych, które po przejściu w pirogroniany ulegają przemianom do acetylo-CoA. Należy zaznaczyć, że ufosforylowana glukoza może być również tymczasowo magazynowana w postaci glikogenu, stanowiąc rezerwę energetyczną komórki. Ilość zmagazynowanego glikogenu zależy od dostępności innych substratów i hormonalnej stymulacji, przy czym zarówno nasiloną oksydacja FA, jak i wzrost stężenia insuliny zwiększają poziom syntazy glikogenu. Zgromadzony glikogen jest fizjologicznie zużywany, m.in. w czasie wysiłku i zwiększonej akcji serca. Natomiast nasiloną glikolizę i rozpad glikogenu występują m.in. w czasie niedokrwienia mięśnia sercowego. ATP powstające w tych procesach nie wystarcza jednak do pełnego zaspokojenia potrzeb energetycznych kardiomiocytów i dlatego te rozwijają cechy niewydolności. Jednocześnie w czasie niedokrwienia, z powodu wyhamowania cyklu Krebsa, dochodzi do kumulacji pirogronianów i ich konwersji do mleczań, które są następnie uwalniane do krwi żyłnej.

AKTYWNOŚĆ PPAR α

A METABOLIZM ENERGETYCZNY

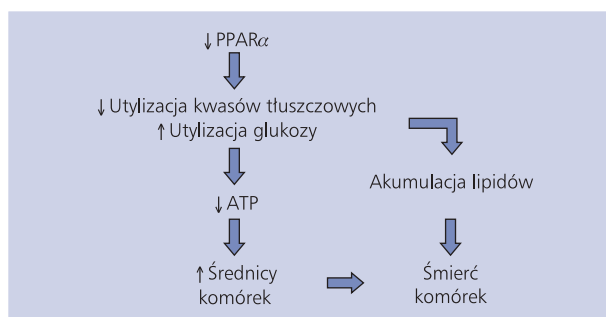
Aktywność PPAR α , podobnie jak pozostałych izoform PPARs, jest regulowana zarówno endogennymi, jak i egzogennymi ligandami (tab. 1) [2]. Naturalnymi ligandami PPAR α są nasycone i nienasycone FA, kwas arachidonowy, kwas lanoliny, eikozanoidy — 8-HEPE, PG $_2$, LTB $_4$, prostacyklina. Olej rybi i wielonienasycone FA omega-3 (n-3 PUFA), a zwłaszcza EPA i DHA, aktywują zarówno PPAR α , jak i PPAR γ . Wyniki badań wskazują, że korzystny efekt suplementacji diety tymi tłuszczami wiąże się m.in. z hamowaniem NF-kB [4]. Ponadto aktywacja PPAR α powoduje wzrost ekspresji genów związanych z oksydacją FA, obniżenie stężenia triglicerydów w wątrobie i krążącej krwi. Syntetycznymi ligandami dla PPAR α są fibraty (tab. 1). Do fizjologicznej aktywacji PPAR α docho-

dzi w sytuacjach metabolicznego stresu, gdy zostają dodatkowo uwolnione FA. Wówczas PPAR α nie tylko stymuluje lipolizę, ale także, poprzez aktywację FAT/CD36, wychwyt FA, ich wewnątrzkomórkowe wiązanie i β -oksydację w mitochondriach [5]. Ponadto PPAR α indukuje ekspresję sercowej dekarboksylazy malonylo-CoA, co prowadzi do hamowania CPT-1.

Z badań eksperymentalnych na genetycznie modyfikowanych myszach wiadomo, że zarówno osłabienie lub brak, jak i nadekspresja PPAR α prowadzą do przerostu kardiomiocytów i uszkodzenia funkcji serca [6]. W pierwszym przypadku występuje podwyższona aktywność enzymów biorących udział w utylizacji glukozy, która jednak nie zapewnia odpowiedniej ilości ATP, lecz jeśli indukuje się nadekspresję GLUT-1, nie dochodzi do rozwoju HF [7]. To może wskazywać, że wzmożony metabolizm glukozy może istotnie rekompensować metabolizm FA. Natomiast w przypadku nadekspresji PPAR α (transgen MHC-PPAR α) przerostowi komórek oraz dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory towarzyszy gromadzenie lipidów, nasilające się przy stosowaniu diety wysokotłuszczowej [8]. Jeśli jednak genotyp MHC-PPAR α połączy się z *knockout* CD36 lub lipoproteinowej lipazy, nie dochodzi do gromadzenia triglicerydów w kardiomiocytach i zaburzeń kurczliwości serca [9]. To potwierdza, że krążące we krwi lipoproteiny są odpowiedzialne za aktywację szlaku metabolicznego związanego z nadekspresją PPAR α .

METABOLIZM ENERGETYCZNY W PATOLOGIACH SERCA *Patologiczny przerost*

Patologiczny przerost kardiomiocytów i serca rozwija się w odpowiedzi na przewlekłe obciążenie hemodynamiczne, np. w nadciśnieniu tętniczym, niedomykalności zastawek lub po zawale serca. Towarzyszy temu metabolizm kardiomiocytów zależny od glukozy, związany ze spadkiem aktywności PPAR α (ryc. 2), przy czym wczesną fazę charakteryzuje metabolizm płodowy, w którym jednocześnie rośnie niezależnie od insuliny transport glukozy oraz spada wrażli-



Rycina 2. Sekwencja zaburzeń metabolicznych i strukturalnych w patologicznym przerostzie. Oznaczenia: wzrost (↑), spadek (↓) ekspresji/aktywności procesu

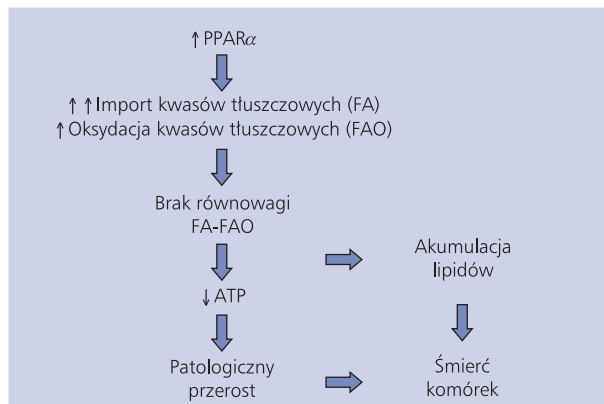
wość na insulinę; następnie dochodzi do spadku rezerwy energetycznej serca i dalszego wzrostu utylizacji glukozy w efekcie nasilonej aktywności kinazy AMP i glikolizy, a dopiero w fazie przerostu patologicznego nasilający się deficyt ATP prowadzi do HF [10]. Mimo że metabolizm płodowy jest dla serca korzystny, ponieważ pozwala ograniczyć uszkodzenie kardiomiocytów wywołane mniejszą dostępnością tlenu z powodu nieprawidłowego stosunku kapilar do przerośniętych komórek, to ciągły spadek aktywności PPAR α , powodując brak hamowania reakcji zapalnej i wolnorodnikowej przy jednoczesnym obniżeniu aktywności enzymów antyoksydacyjnych, prowadzi do apoptozy i martwicy komórek oraz postępującego włóknienia.

Wiadomo, że przerostowi kardiomiocytów w przebiegu nadciśnienia tętniczego u ludzi towarzyszą niskie stężenie natywnej formy PPAR α (53kDa) i wysoka ekspresja skróconej formy PPAR α (30kDa), wykazującej brak domeny wiążącej ligand [11]. Jednocześnie u tych chorych występuje niższa niż w grupie kontrolnej ekspresja genów związanych z CPT-I i LCHD. Nie wiadomo jednak, czy obecność w sercu skróconej formy PPAR α jest cechą nadciśnienia, czy HF. Nie zmienia to jednak faktu, że przebudowa strukturalna, przerost mięśnia sercowego i HF mogą być skutkiem zmniejszenia produkcji ATP w efekcie spadku ekspresji PPAR α . Zatem, ponownie aktywując PPAR α , możliwe byłoby uzyskanie korzystnego efektu. To założenie potwierdziły wyniki badań doświadczalnych, w których terapia fenofibratem skutkowała poprawą funkcji rozkurczowej i zmniejszeniem włóknienia serca oraz spadkiem ekspresji i produkcji czynników zapalnych, m.in. TNF α [12]. Nie jest jasne, czy aktywacja PPAR α wpływa na ciśnienie krwi, ponieważ Subramanian i wsp. [13] w swoich badaniach po podaniu fenofibratu zaobserwowali wzrost ciśnienia skurczowego i brak wpływu na ciśnienie rozkurczowe, a w randomizowanych badaniach Nissan i wsp. [14] stwierdzili niewielki spadek ciśnienia.

U chorych z cechami patologicznego przerostu kardiomiocytów z innych przyczyn niż nadciśnienie tętnicze próby reaktywacji PPAR α i aktywacji oksydacji FA prowadziły do pogorszenia funkcji serca [15]. Podobny skutek obserwowano u zwierząt doświadczalnych z przerostem serca. Ten fakt nie dziwi, skoro u myszy transgenicznych z nadekspresją PPAR α dochodzi do postępującego przerostu mięśnia sercowego i dysfunkcji komorowej [16].

Cukrzyca

W przebiegu cukrzycy występuje w sercu nadekspresja PPAR α . Istotne zaburzenia metabolizmu energetycznego wynikają ze wzmożonego transportu FA do kardiomiocytów przy ograniczonych możliwościach ich metabolizowania, co z kolei prowadzi do gromadzenia lipidów w cytoplazmie i dezorganizuje funkcjonowanie mitochondriów oraz nasila przerost i apoptozę komórek, a to prowadzi do dysfunkcji rozkurczowo-skurczowej lewej komory (ryc. 3) [17]. Taki scenariusz



Rycina 3. Sekwencja zaburzeń metabolicznych i strukturalnych w sercu w cukrzycy. Oznaczenia: wzrost (↑), spadek (↓) ekspresji/aktywności procesu

występuje zarówno w cukrzycy typu 1, jak i typu 2 u ludzi i w modelach doświadczalnych. Badania serc myszy transgenicznych MHC-PPAR α z wywołaną cukrzycą wskazują, że zwiększonemu transportowi FA do kardiomiocytów towarzyszy podwyższona ekspresja genów związanych z syntezą triglicerydów, transferazy GPAT, syntazy acylo-CoA i syntazy FA oraz hamowanie genów związanych z transportem glukozy (GLUT-4) i glikolizą (fosfofruktokinazy), a następstwem jest postępujący przerost kardiomiocytów, gromadzenie lipidów i dysfunkcja komorowa [18].

Kluczowym elementem patologii w przebiegu cukrzycy jest nadekspresja PPAR α oraz fakt, że nie można jej wywołać u myszy genetycznie pozbawionych PPAR α [16]. Dlatego można przypuszczać, że osłabienie aktywności PPAR α mogłoby być dla serca korzystne. Eksperymenty wykazały jednak, że to ligandy PPAR α redukują akumulację lipidów w sercu i poprawiają wrażliwość na insulinę. Ten efekt jest prawdopodobnie konsekwencją zwiększenia oksydacji FA w wątrobie i mięśniach szkieletowych, przez co spada ich dostępność w sercu. Natomiast próby dodatkowej aktywacji PPAR α u chorych na cukrzycę przyniosły sprzeczne wyniki. W projekcie *Diabetes Arteriosclerosis Intervention Study* i *Veterans Affairs HDL Intervention Trial* zaobserwowano korzystny efekt wyrażający się redukcją naczyniowych czynników ryzyka, zwiększeniem metabolizmu lipidów i wzrostem frakcji HDL, hamowaniem procesów zapalnych, ekspresji molekuł adhezyjnych i rozwoju miażdżycy [19]. Natomiast, w projekcie *Diabetes REduction Assessment (DREAM)* incydenty sercowo-naczyniowe w leczonej grupie występowały z podobną częstością jak w grupie stosującej placebo, ale statystycznie znamienne wzrosła liczba chorych z HF [20].

Kardiomiopatia rozstrzeniowa

Nie wyjaśniono ostatecznie metabolizmu energetycznego występującego w kardiomiopatii rozstrzeniowej (DCM). Do-

tychczas opublikowane wyniki badań są sprzeczne lub dotyczą fazy z HF. Schupp i wsp. [21] w badaniach obejmujących pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) wynoszącą $19,8 \pm 6,7\%$ wykazały w sercu wzrost stężenia mRNA CPT-1 oraz brak zmian ekspresji mRNA GLUT-4. Obserwacje te zgadzają się ze stwierdzonym w DCM podwyższonym stężeniem mRNA PPAR α [22] oraz aktywnym transportem FA w badaniach PET [23]. Jest to zgodne z wynikami badań mięśnia sercowego chorych w wieku 8–17 lat, przeprowadzonych przez autorów niniejszej pracy, w których wykazano wysoką ekspresję PPAR α we wczesnej fazie choroby bez cech HF [24]. Natomiast, w badaniach Davila-Roman i wsp. [25] u chorych w klasie II i III wg NYHA oraz LVEF $27 \pm 8\%$ zaobserwowano spadek użycia FA i podwyższony metabolizm glukozy. Nie można zatem wykluczyć, że ekspresja PPAR α zmienia się w różnych fazach choroby.

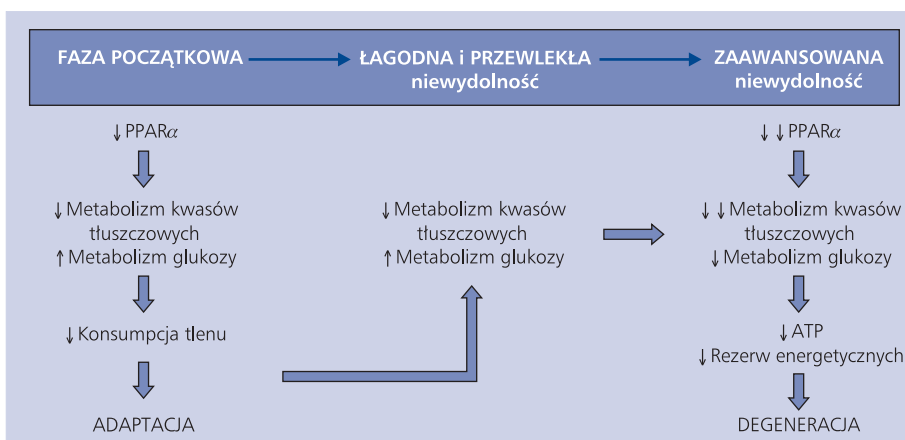
Niewydolność serca

Wiadomo, że w początkowej fazie rozwoju HF ogólnie spada zdolność użycia substratów energetycznych, a w fazie średniego zaawansowania zwiększa się użycie glukozy, która następnie maleje, osiągając w fazie schyłkowej wartości niższe od wyjściowych, podczas gdy w łagodnej fazie przewlekłej występuje zwiększony wychwyt i zużycie FA (ryc. 4) [26]. W zaawansowanej HF ilość wytwarzanego ATP zmniejsza się do 30–40% wartości prawidłowej oraz dochodzi do utraty rezerw energetycznych i jednocześnie zmniejsza się ekspresja PPAR α , która koreluje ze spadkiem użycia FA.

Nie jest do końca wyjaśnione, czy zmiana substratu energetycznego w HF z FA na glukozę jest procesem adaptacyjnym, czy też niekorzystnym objawem choroby. A zatem nie jest jasne, czy bilans energetyczny kardiomiocytów należy poprawić, zwiększając dostępność FA, czy też zmniejszając ich dostępność i/lub aktywizując wykorzystanie glukozy? Z jednej strony wiadomo, że utlenienie jednej cząsteczki glukozy dostarcza tylko 38 cząsteczek ATP,

podczas gdy β -oksydacja jednej cząsteczki długołańcuchowego FA — 131 cząsteczek ATP. Z drugiej strony proces utleniania FA wymaga więcej tlenu niż utlenianie glukozy. Ponadto glikoliza odbywa się w cytozolu komórki, natomiast β -oksydacja w macierzy mitochondrialnej i wytworzone tam ATP musi być następnie przetransportowane do cytoplazmy w miejsca jego zapotrzebowania. Trudno jest więc przewidzieć, jakie działania skuteczniej poprawią bilans energetyczny kardiomiocytów. Jeśli założymy, że przełączenie metabolizmu na glukozę jest częścią procesu adaptacyjnego, to może chronić kardiomiocyty przed patologicznym przerostem i lipotoksycznością. Niestety, wykorzystanie tego mechanizmu jest często niemożliwe z powodu współistniejącego braku wrażliwości na insulinę. Ponadto wyniki badań prowadzonych na różnych modelach zwierzęcych są sprzeczne: jedne wskazują, że wysokotłuszczowa dieta chroni przed rozwojem HF, a aktywacja oksydacji FA (FAO) prowadzi do poprawy funkcji serca, inne zaś wskazują na brak poprawy lub spadek funkcji serca albo nasilony przerost lewej komory [27].

Może się wydawać, że w okresie przewlekłej, ale łagodnej postaci HF, gdy zwiększają się wychwyt i zużycie FA, hamowanie FAO mogłoby poprawić czynność serca. Jednak w badaniach klinicznych wykazano szkodliwy efekt stosowania etomoksyru — inhibitora CPT-1. Z tego powodu w projekcie ERGO-1 jego stosowanie zostało przerwane w II fazie badań [28]. Natomiast perhexilina testowana w randomizowanej próbie u 56 pacjentów z HF poprawiała LVEF (z $24 \pm 1\%$ do $34 \pm 2\%$, $p < 0,001$) i VO_2 max (z $16,1 \pm 0,6$ do $18,8 \pm 1,1$ ml/kg/min) [29]. Należy jednak podkreślić, że perhexilina u chorych z niską aktywnością systemu P450 powodowała toksyczne uszkodzenie wątroby i neuropatie. Natomiast znaczącą poprawę czynności serca (wzrost LVEF z $36 \pm 7\%$ do $43 \pm 10\%$, $p = 0,002$) i symptomów obserwowano po stosowaniu trimetazydyny, która przede wszystkim hamuje utlenianie FA,



Rycina 4. Sekwencja zaburzeń metabolicznych w postępującej niewydolności serca. Oznaczenia: wzrost (↑), spadek (↓) ekspresji/aktywności procesu

a następstwem było nasilone utlenianie glukozy [30]. U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca efektem stosowania leku było zmniejszenie częstości występowania dolegliwości bólowych i zapotrzebowania na azotany [31]. Korzystny efekt u pacjentów z niewydolnością niedokrwienną obserwuje się także po podaniu L-karnityny i propionyl-L-karnityny — substancji regulujących transport FA do mitochondriów i jednocześnie stymulujących aktywność dehydrogenazy pirogronianowej, przez co zwiększa się utlenianie glukozy i spada utlenianie FA. U tych chorych kardioprotekcyjne efekty obserwuje się m.in. w czasie próby wysiłkowej [32].

POSUMOWANIE

Podsumowując, różnice w fizjologicznym i patologicznym metabolizmie energetycznym serca sprowadzają się do tego, że w pierwszym przypadku przerostowi kardiomiocytów towarzyszy wysoka utylizacja FA, a okresowo także wysoka oksydacja glukozy, podczas gdy w drugim następuje trwałe przejście na metabolizm glukozy. Pojawiające się trwałe niedobory energetyczne przyczyniają się do rozwoju HF. Lepsze poznanie i kontrolowanie procesów metabolicznych w sercu może stworzyć nowe możliwości terapeutyczne. Jednak w tym celu jest konieczne precyzyjne rozpoznanie patologii funkcjonowania szlaków metabolizmu energetycznego serca w różnych fazach choroby. Obecnie, badania PET z wykorzystaniem znakowanych substratów dostarczają ograniczonych informacji w tym zakresie, pokazując jedynie transport związków energetycznych do mięśnia sercowego, a ten zależy zarówno od dostępności substratów (m.in. wynikających z nawyków żywieniowych), jak i współistnienia innych chorób [24, 33]. Także próby ukierunkowania metabolizmu na wybrany szlak nie przynoszą efektów w spodziewanym zakresie, ponieważ optymalna funkcja serca zależy od elastyczności metabolizowania różnych substratów energetycznych. Dlatego wydaje się, że działania terapeutyczne powinny zmierzać przede wszystkim do zachowania metabolicznej elastyczności serca. Wydaje się, że efektem wczesnego rozpoznania trwałych zmian metabolicznych mogłoby być efektywniejsze działanie terapii modyfikującej metabolizm energetyczny serca, m.in. poprzez zmianę ekspresji PPAR α , zwłaszcza że kardioprotekcyjny efekt jego aktywacji jest procesem złożonym, w którym występuje synergistyczne działanie mechanizmów związanych z ekspresją genów metabolizmu energetycznego i hamowania reakcji zapalnych. Dlatego dalsze badania nad mechanizmami regulacji metabolizmu energetycznego w fizjologii i patologii serca są obecnie przedmiotem intensywnych badań.

Badania metabolizmu energetycznego w tkance mięśnia sercowego w DCM są prowadzone w projekcie nr 1394/B/P04/2010/39 finansowanym przez MNiSW/NCN.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Kodde IF, van der Stock J, Smoleński RT et al. Metabolic and genetic regulation of energy substrate preference. *Comparative Biochem Physiol*, 2007; 146: 26–39.
- Madrazo JA, Kelly DP. The PPAR trio: regulators of myocardial energy metabolism in health and disease. *J Mol Cell Cardiol*, 2008; 44: 968–975.
- Koonen DP, Glatz JF, Bonen A et al. Long-chain fatty acid uptake and FAT/CD36 translocation in heart and skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2005; 1736: 163–180.
- Adkins Y, Kelly DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem*, 2010; 21: 781–792.
- Tian Q, Barger PM. Deranged energy substrate metabolism in the failing heart. *Current Hypertension Reports*, 2006; 8: 465–471.
- Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L et al. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: Experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacol Therapeutics*, 2010; 128: 191–227.
- Luptak I, Balschi JA, Leone TC et al. Decreased contractile and metabolic reserve in peroxisome proliferator-activated receptor- α -null hearts can be rescued by increasing glucose transport and utilization. *Circulation*, 2005, 112: 2339–2346.
- Finck BN, Lehman JJ, Leone TC et al. The cardiac phenotype induced by PPAR α over-expression mimics that caused by diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 2002; 109: 121–130.
- Duncan JG, Bharadwaj KG, Fong JL et al. Rescue of cardiomyopathy in peroxisome proliferator-activated receptor- α transgenic mice by deletion of lipoprotein lipase identifies sources of cardiac lipids and peroxisome proliferator-activated receptor- α activators. *Circulation*, 2010; 121: 426–435.
- Chen R, Liang F, Morya J et al. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their agonists for hypertension and heart failure: are the reagents beneficial or harmful? *Int J Cardiol*, 2008; 130: 131–139.
- Goikoetxea MJ, Beaumont J, Gonzalez A et al. Altered cardiac expression of peroxisome proliferator-activated receptor-isoforms in patients with hypertensive heart disease. *Cardiovasc Res*, 2006; 69: 899–907.
- Ogata T, Miyauchi T, Sakai S et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats is ameliorated by the peroxisome proliferator-activated receptor α , partly by suppressing inflammatory responses associated with the nuclear factor- κ B pathway. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 1481–1488.
- Subramanian S, DeRosa MA, Bernal-Mizrachi C et al. PPAR- α activation elevates blood pressure and does not correct glucocorticoid-induced insulin resistance in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006; 291: 489–496.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K et al. Effects of a potent and selective PPAR- α agonist in patients with atherogenic dyslipidemia or hypercholesterolemia: two randomized controlled trials. *JAMA*, 2007; 297: 1362–1373.
- Ogata T, Miyauchi T, Sakai S et al. Stimulation of peroxisome-proliferator-activated receptor α (PPAR α) attenuates cardiac fibrosis and endothelin-1 production in pressure-overload rat hearts. *Clin Sci*, 2002; 103: 284S–288S.
- Finck BN, Han X, Courtois M et al. A critical role for PPAR α mediated lipotoxicity in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy: modulation by dietary fat content. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003; 100: 1226–1231.
- Duncan JG. Peroxisome proliferator activated receptor- α (PPAR?) and PPAR gamma coactivator-1 α (PGC-1?) regulation of cardiac metabolism in diabetes. *Pediatr Cardiol*, 2011; 32: 323–328.

18. Burkart EM, Sambandam N, Han X et al. Nuclear receptors PPARbeta/delta and PPARalpha direct distinct metabolic regulatory programs in the mouse heart. *J Clin Invest*, 2007; 117: 3930–3939.
19. Balakumar P, Rose M, Ganti SS et al. PPAR dual agonists: Are they opening Pandora's box? *Pharmacological Res*, 2007; 56: 91–98.
20. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet*, 2006; 368: 1096–1105.
21. Schupp M, Kintscher U, Fielitz J et al. Cardiac PPARalpha expression in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*, 2006; 8: 290–294.
22. Tanaka K, Sakomura, Matsuda N et al. Peroxisome proliferator activated receptors and PPAR G Coactivator-1 are expressed sinergetically in patients of dilated cardiomyopathy with severe left heart failure. *Circulation*, 2002; AHA 2002, abstract 100184.
23. Taylor M, Wallhaus TR, Degrado TR et al. An evaluation of myocardial fatty acid and glucose uptake using PET with [18F] fluoro-6thia-heptadenoic acid and [18F]FDG in patients with congestive heart failure. *J Nucl Med*, 2001; 42: 55–62.
24. Czarnowska E, Brudek M, Szperl M et al. Enhanced PPAR alpha attendances unfavorable progress of myocarditis, a preliminary study. *Eur Heart J*, 2008; 29 (suppl. 1): 132.
25. Davila-Roman VG, Vedala G, Herrero P et al. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 271–277.
26. Neubauer S. The Failing heart. An engine out of fuel. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1140–1151.
27. Kolwicz SC, Tian R. Metabolic therapy at the crossroad: how to optimize myocardial substrate utilization. *Trends Cardiovasc Med*, 2009; 19: 201–207.
28. Schmidt-Schweda S, Holubarsch C. First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure. *Clin Sci*, 2000; 99: 27–35.
29. Lee L, Campbell R, Scheurmann-Freestone M et al. Metabolic modulation with perhexiline in chronic heart failure: a randomized, controlled trial of short-term use of a novel treatment. *Circulation*, 2005; 112: 3280–3288.
30. Fragasso G, Palloshi A, Puccetti P. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 992–998.
31. Colonna P, Ilicieto S. Myocardial infarction and left ventricular remodeling: results of the CEDIM trial. *Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico*. *Am Heart J*, 2000; 139: S124–A130.
32. Hermann HP, Arp J, Pieske B et al. Improved systoli and diastoli myocardial function with intracoronary pyruvate In patients with congestive hart failure. *Eur J Heart Failure*, 2004; 6: 213–218.
33. Ghosh N, Rimoldi OE, Beanlands RSB et al. Assessment of myocardial ischemia and viability: role of positron emission tomography. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2984–2995.