

METABOLISMO E FLUXO CORONÁRIO

NO DIABETES MELITO

SERGIO FERREIRA DE OLIVEIRA

Instituto do Coração (InCor) — HC-FMUSP

Endereço para correspondência: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 — 2º andar — bloco 2 — sala 2 —
Cerqueira César — CEP 05403-001 — São Paulo — SP

A mortalidade relativa às síndromes isquêmicas agudas é duas vezes maior em pacientes diabéticos. As alterações do fluxo de reserva coronária decorrentes do acometimento da microcirculação coronária, dos distúrbios funcionais da vasodilatação coronária metabólica e endotélio-dependente e da presença de neuropatia autonômica contribuem para o agravamento do processo isquêmico responsável pela evolução desfavorável desses pacientes. Concomitantemente, as modificações do metabolismo miocárdico da glicose, representadas pelo desacoplamento entre a glicólise e a oxidação da glicose decorrentes de falta de insulina, resistência à insulina e aumento de ácidos graxos livres circulantes, aumentam a disfunção miocárdica.

Palavras-chave: fluxo sanguíneo coronário, metabolismo da glicose no miocárdio, diabetes melito.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;4:656-61)

RSCESP (72594)-1256

INTRODUÇÃO

O diabetes melito é uma doença metabólica e vascular. A maioria dos pacientes diabéticos é do tipo 2 e cerca de 80% falecem por problemas cardiovasculares⁽¹⁾.

A doença arterial coronária é mais extensa e severa, principalmente na mulher diabética insulino-dependente⁽²⁾. Por outro lado, o relaxamento endotélio-dependente em mulheres pré-diabéticas é maior que em homens, sugerindo que, nessa fase, a mulher é menos propensa à doença arterial coronária⁽³⁾. Estudo em 2.557 pacientes com infarto agudo do miocárdio que procuraram o Pronto-Socorro do Instituto do Coração (InCor — HC-FMUSP) demonstrou o predomínio de homens no grupo de pacientes com infarto do miocárdio e intolerância à glicose⁽⁴⁾, concordando com a observação de pior desempenho endotelial em pré-diabéticos masculinos.

Foi realizado estudo em pacientes coronari-

anos diabéticos e não-diabéticos submetidos a arterectomia da placa de ateroma. Constatou-se maior acúmulo de macrófagos na lesão aterosclerótica de diabéticos, demonstrando que o fenômeno inflamatório é mais intenso nesse grupo, tornando a placa de ateroma mais vulnerável à ruptura⁽⁵⁾.

Resistência à insulina, hiperinsulinemia, hipertensão, obesidade, hipertrigliceridemia, baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) pequena e densa, e inflamação da parede vascular aceleram a aterogênese. Cada um desses fatores, isoladamente ou em associação, aumenta o risco de desenvolver doença arterial coronária.

A mortalidade de diabéticos com síndrome coronária aguda é duas vezes maior, mesmo na era trombolítica e de revascularização primária pela angioplastia⁽⁶⁾. Esse risco elevado é atribuído à maior presença de insuficiência cardíaca, reinfarcto e isquemia recorrente. Alterações mi-

cro e macrovasculares, metabólicas e do sistema nervoso autônomo podem influenciar a regulação do fluxo coronário e agravar o prognóstico desses pacientes, aumentando sua intolerância à isquemia miocárdica.

FLUXO SANGUÍNEO MIOCÁRDICO NO DIABETES

Anormalidades da auto-regulação da micro-circulação coronária têm sido demonstradas em estudos experimentais e clínicos.

Modelos animais

Há comprometimento da resposta vasodilatadora coronária a epinefrina, cálcio, e taquicardia induzida por marcapasso em ratos diabéticos, comparativamente ao grupo controle não-diabético⁽⁷⁾. Em relação à resposta à isquemia (hiperemia reativa) produzida após oclusão coronária durante duas horas, observou-se redução de 63% do fluxo subendocárdico e de 35% do subepicárdico em relação aos controles⁽⁸⁾. Também foi relatada atenuação da resposta endotélio-dependente à acetilcolina, com recuperação parcial após a infusão de L-arginina⁽⁹⁾. Outros estudos demonstraram comprometimento da resposta vasodilatadora coronária à adenosina ou ao dipiridamol^(10, 11).

Essas constatações são concordantes com a incapacidade dos pacientes diabéticos de se adaptarem às situações de maior consumo miocárdico de O₂, ocasionando maior incidência de isquemia e de infarto do miocárdio⁽¹²⁾.

Estudos clínicos

Nitenberg e colaboradores⁽¹³⁾ demonstraram, em diabéticos do tipo 1, redução da reserva vascular coronária e da vasodilatação endotélio-dependente em pacientes sem obstrução coronária após a infusão de acetilcolina e de papaverina. Essa resposta pode ser normalizada com a administração de deferoxamina, substância que bloqueia a reação do ferro com o óxido nítrico⁽¹⁴⁾. Esses distúrbios de perfusão foram confirmados por meio de estudo utilizando Doppler intracoronário, no qual foi constatada menor resposta do fluxo de reserva à papaverina e adenosina e menor resposta da resistência vascular coronária durante estimulação com marcapasso⁽¹⁵⁾, ocorrendo em diabéticos com e sem lesões em artérias coronárias.

Estudos com tomografia por emissão de pó-

sitrons (PET) utilizando 18 F-deoxiglicose e 11C-palmitato possibilitaram o estudo não-invasivo do metabolismo miocárdico em humanos⁽¹⁶⁾. Posteriormente, com emprego de marcadores de fluxo sanguíneo coronário como 13N-amônia e 15 O-água, foi possível estudar as variações de perfusão coronária.

Estudo com 13N-amônia em diabéticos do tipo 1 sem doença arterial coronária demonstrou que a redução do fluxo de reserva coronária foi primariamente conseqüente ao aumento do fluxo coronário de repouso⁽¹⁷⁾. Questiona-se se a diminuição da reserva coronária seja decorrente do aumento do fluxo coronário de repouso ou da redução dessas respostas de perfusão a estímulos metabólicos e farmacológicos ou ambos.

A neuropatia autonômica, comum em diabéticos dos tipos 1 e 2, pode se manifestar por taquicardia de repouso, hipotensão postural e isquemia silenciosa. A diminuição do tono parassimpático pode ser responsável pela vasoconstrição coronária exagerada, que pode piorar a isquemia⁽¹⁸⁾.

AÇÕES VASCULARES DA INSULINA

Efeitos na circulação periférica

A insulina exerce ação antiglicêmica no fígado, no tecido adiposo e na musculatura esquelética. Seu efeito vasodilatador tem sido demonstrado, principalmente, no músculo esquelético, e permite o afluxo e a captação da glicose pelos receptores GLUT-1 e GLUT-4, por meio da estimulação da hexoquinase para catalisar a fosforilação da glicose e sob influência dos receptores de insulina mediante a reação de fosforilação da tirosina. Essa reação é essencial para manter a sensibilidade à insulina, e a falha desse mecanismo leva à hiper-resistência à insulina⁽¹⁹⁾.

AÇÕES DA INSULINA NA CIRCULAÇÃO CORONÁRIA

Estudos experimentais

Em três estudos, a infusão de insulina intravenosa em doses suprafisiológicas aumentou o fluxo coronário basal medido no seio coronário em animais controles e diabéticos⁽²⁰⁻²³⁾. Há relatos, porém, de que esses resultados não são verificados com hiperinsulinemia em doses fisiológicas⁽²⁴⁾.

Estudos em humanos

Em dois estudos com "clamping" euglicêmico hiperinsulinêmico, não houve variação da medida do fluxo coronário de repouso^(24, 25).

EFEITO DA SOLUÇÃO GLICOSE-INSULINA-POTÁSSIO

Em dois estudos foi demonstrado aumento do fluxo coronário após infusão de solução glicose-insulina-potássio (GIK), embora isso não tenha sido comprovado em um terceiro estudo^(26, 27). A ocorrência simultânea de hiperinsulinemia e hiperglicemia dificulta a interpretação dos resultados.

METABOLISMO DA GLICOSE NO MIOCÁRDIO

Captação normal

Estudos com tomografia por emissão de pósitrons em indivíduos normais demonstraram efeito importante dos ácidos graxos livres na regulação da captação da glicose no miocárdio.⁽²⁸⁾ Situações como o exercício intenso afetam a captação da glicose, enquanto o sexo não influencia⁽²⁹⁾.

Captação da glicose no coração diabético

A falta de insulina ocasiona aumento da lipólise e a conseqüente liberação de ácidos graxos livres, que bloqueiam as enzimas piruvato desidrogenase e a fosfofrutoquinase, comprometendo, respectivamente, a oxidação da glicose e a glicólise, ocasionando menor formação de ATP e queda da função contrátil do miocárdio⁽³⁰⁾.

A captação anormal da glicose no miocárdio, avaliada pela tomografia por emissão de pósitrons, ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes diabéticos submetidos a sobrecarga oral de glicose, enquanto em não-diabéticos ocorre em apenas 3% dos casos⁽³¹⁾. Quanto mais elevada é a glicemia pior é a qualidade de imagem do 18FDG. A captação da glicose pode ser normalizada pela insulino-terapia, pela manutenção do estado de euglicemia e pelo uso de agente antilipolítico acipimox⁽³²⁾. Entretanto, condições como diabetes mal controlado, resistência à insulina e estado pós-prandial do diabetes do tipo 2 podem elevar acentuadamente a glicemia e a trigliceridemia, comprometendo, também, a

captação da glicose pelo miocárdio, podendo levar à disfunção miocárdica crônica.

ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Durante a isquemia, ocorre a translocação de receptores GLUT-1 e GLUT-4 do citosol para o sarcolema para maior captação de glicose. Essa captação depende de várias vias, como a da ação estimulatória da insulina na atividade da hexoquinase, promovendo a fosforilação da glicose e iniciando a via glicolítica. A mitocôndria tem o papel de promover a oxidação da glicose a piruvato oxidado e NADH. Durante episódios de isquemia discreta a moderada, a oxidação de ácidos graxos livres diminui, mas ainda é fonte importante de energia. Durante isquemia moderada com redução de fluxo coronário de 50%, há interrupção da oxidação de piruvato, e a oxidação de ácidos graxos livres passa a constituir a principal fonte de acetil-CoA⁽³³⁾. Durante a reperfusão, a oxidação de ácidos graxos livres recupera-se rapidamente, e outra vez passa a dominar como fonte de energia, inibindo a oxidação da glicose⁽³⁴⁾. Com a presença de altas taxas glicolíticas compensatórias, há o desacoplamento da glicólise com a oxidação da glicose, o que ocasiona maior produção de prótons provenientes do metabolismo da glicose e agravamento da lesão isquêmica⁽³⁵⁾.

RELEVÂNCIA CLÍNICA

No diabetes melito, a captação de glicose pelos receptores GLUT-1 e GLUT-4 durante a isquemia pode ser inferior à do não-diabético, pela presença de insulinopenia, e o comprometimento da oxidação da glicose é maior pela elevação da concentração sérica de ácidos graxos livres, o que acarreta perda de energia e maior disfunção miocárdica.

Em relação à redução da reserva coronária, há a influência de vários fatores, como presença de alterações estruturais da microcirculação, representadas pelo espessamento arteriolar, pelo acúmulo de tecido conectivo perivascular e pelos microaneurismas capilares⁽³⁶⁾, modificações funcionais, como vasodilatação coronária metabólica e endotélio-dependente, e presença de neuropatia autonômica. A interação desses mecanismos facilita atingir níveis críticos de redução de fluxo coronário desencadeadores de isquemia, que tende a ser mais acentuada, blo-

quando a oxidação da glicose e, conseqüentemente, deprimindo a função cardíaca.

Em relação à manipulação do metabolismo energético miocárdico, podemos utilizar:

1) Solução glicose-insulina-potássio para aumentar a captação de glicose e reduzir os ácidos graxos livres circulantes, e, conseqüentemente, aumentar a oxidação da glicose^(26, 27).

2) Estimulação da oxidação da glicose pela ação direta da piruvato desidrogenase ou pela ação

indireta, inibindo a oxidação de ácidos graxos livres ou a redução da acetil-CoA intramitocondrial. As substâncias que podem ser usadas são: dicloroacetato⁽³⁷⁾, ranolazina⁽³⁸⁾, trimetazidina⁽³⁴⁾, e L-carnitina⁽³⁹⁾. Os estudos clínicos têm confirmado os achados experimentais, demonstrando efeitos antianginosos dessas drogas independentemente de alterações hemodinâmicas. E, no futuro, poderemos conhecer os resultados terapêuticos em relação à redução do risco de eventos coronários.

CORONARY BLOOD FLOW AND MYOCARDIAL GLUCOSE METABOLISM IN DIABETES MELLITUS

SERGIO FERREIRA DE OLIVEIRA

The mortality in acute ischemic syndrome is twice greater in diabetic patients. The coronary reserve flow changes due to coronary microcirculation involvement, functional coronary disturbances as metabolic coronary vasodilatation and endothelium-dependent vasodilatation and the presence of autonomic neuropathy contributes to increase the ischemic process related to unfavorable outcome of these patients. Simultaneously, the myocardial glucose metabolism promotes the uncoupling glycolysis-glucose oxidation due to insulin lack, insulin resistance and increase of circulating free fatty acids increasing the myocardial dysfunction.

Key words: coronary blood flow, myocardial glucose metabolism, diabetes mellitus.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;4:656-61)

RSCESP (72594)-1256

REFERÊNCIAS

1. Kannel WB. Diabetes and cardiovascular disease. JAMA 1979;241:2035-8.
2. Päjunen P, Nieminen M, Taskinen M. Quantitative comparison of angiographic characteristics of coronary artery disease in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus compared with matched control subjects. Am J Cardiol 1997;80:550-6.
3. Oliveira SF, Lerário AC, Granja LA, Wajchenberg BL, Da Luz PL. Alta ocorrência de alterações do metabolismo dos hidratos de carbono em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Arq Bras Cardiol 2001;77(supl I):85.
4. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. Circulation 2000;102:2180-4.
5. Caballero AE, Arora S, Saouaf. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. Diabetes 1999;48:1856-62.
6. Woodfield SL, Lundergran CF, Reiner JS. An-

- giographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1661-9.
7. Lee JC, Downing SE. Coronary dynamics and myocardial metabolism in the diabetic newborn lamb. *Am J Physiol* 1979;237:H118-H124.
 8. Durante W, Sunahara FA, Amar KS. Effect of diabetes on metabolic coronary dilatation. *Cardiovasc Res* 1989;23:40-5.
 9. Sebbag L, Forrat R, Canet E. Effect of experimental non-insulin requiring diabetes on myocardial microcirculation during ischemia in dogs. *Eur J Clin Invest* 1994;24:686-90.
 10. De Villalobos DH, Taegtmeyer H. Metabolic support for the post-ischaemic heart. *Lancet* 1995;345:1552-5.
 11. Matsunaga T, Okumura K, Ishizaka H. Impairment of coronary blood flow regulation by endothelium derived nitric oxide in dogs with alloxan induced diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;28:60-7.
 12. Fava S, Azzopardi J, Muscat HA. Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction. *Diabetes Care* 1993;16:1615-8.
 13. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R. Impairment of coronary vascular reserve and Ach-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular function. *Diabetes* 1993;42:1017-25.
 14. Nitenberg A, Ledoux S, Valensi P. L'inhibition des réactions oxydantes catalysées par le fer rétablit l'adaptation du débit coronaire à la demande métabolique du myocarde chez les diabétiques de type 2. *Arch Mal Coeur* 2001;94:775-8.
 15. Nahser Jr PJ, Brown RE, Oskarsson H. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1995;91:635-40.
 16. Schelbert HR. Blood flow and metabolism by PET. *Cardiol Clin* 1994;12:303-15.
 17. Schwaiger M. Myocardial perfusion imaging with PET. *J Nucl Med* 1994;35:693-8.
 18. Di Carli MF, Bianco-Battles D, Landa ME. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999;100:813-9.
 19. Wiernsperger N. Vascular defects in the etiology of peripheral insulin in diabetes. A critical review hypotheses and facts. *Diab Metab Rev* 1994;10:287-307.
 20. Hackel DB. Effect of insulin on cardiac metabolism of intact normal dogs. *Am J Physiol* 1960;199:1135-8.
 21. Downing SE, Lee JC. Myocardial and coronary vascular responses to insulin in the diabetic lamb. *Am J Physiol* 1979;237:H514-H519.
 22. Liang C, Doherty JU, Faillace R. Insulin infusion in conscious dogs. Effects on systemic and coronary hemodynamics, regional blood flows, and plasma catecholamines. *J Clin Invest* 1982;69:1321-36.
 23. Barret EJ, Schwartz RG, Francis CK. Regulation by insulin of myocardial glucose and fatty acid metabolism in the conscious dog. *J Clin Invest* 1984;74:1073-9.
 24. Thomassen A, Nielsen TT, Bagger JP. Cardiac metabolic and hemodynamic effects of insulin in patients with coronary artery disease. *Diabetes* 1989;38:1175-80.
 25. Ferrannini E, Santoro D, Bonadonna R. Metabolic and hemodynamic effects of insulin on human hearts. *Am J Physiol* 1993;264:E308-E315.
 26. Rogers WJ, Russel Jr RO, McDaniel HG. Acute effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial substrates, coronary blood flow and oxygen consumption in man. *Am J Cardiol* 1977;40:421-8.
 27. Groeneveld AB, van Lambalgen AA, van den os GC. Metabolic vasodilatation with glucose-insulin-potassium does not change the heterogeneous distribution of coronary blood flow in the dog. *Cardiovasc Res* 1992;266:757-64.
 28. Nuutila P, Koivisto VA, Knuuti J. Glucose-free fatty acid cycle operates in human heart and skeletal muscle in vivo. *J Clin Invest* 1992;89:1767-74.
 29. Nuutila P, Knuuti MJ, Maki M. Gender and insulin sensitivity in the heart and in skeletal muscles. Studies using positron emission tomography. *Diabetes* 1995;44:31-6.
 30. Randle PJ, Hales CN, Garland PB. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetic mellitus. *Lancet* 1963;i:785-9.
 31. Von Dahl J, Hicks RJ, Lee KS. Positron emission tomography myocardial viability studies in patients with diabetes mellitus. (abstract).

- J Am Coll Cardiol 1991;17:121A.
32. Nuutila P, Knuuti MJ, Raitakari M. Effect of antilipolysis on heart and skeletal muscle glucose uptake in overnight fasted humans. *Am J Physiol* 267:E941-E946.
33. Young LH, Renfu Y, Russel R. Low-flow ischemia leads to translocation of canine heart GLUT-4 and GLUT-1 glucose transporters to the sarcolemma in vivo. *Circulation* 1997;95:415-22.
34. Lopaschuk GD, Belke DD, Gamble J. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochem Biophys Acta* 1994;1213:263-76.
35. Liu B, Clanachan AS, Schulz R, Lopaschuk GD. Cardiac efficiency is improved after ischemia by altering both the source and fate of protons. *Circ Res* 1996;79:940-8.
36. Factor SM, Okun EM, Minease T. Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med* 1980;302:384-8.
37. Nicholl TA, Lopaschuk GD, McNeill JH. Effects of free fatty acids and dichloroacetate on isolated working diabetic rat heart. *Am J Physiol* 1991;261:1053-9.
38. McCormack JG, Barr RL, Wolff AA, Lopaschuk GD. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic, and reperfused ischemic rat hearts. *Circulation* 1996;93:135-42.
39. Broderick T, Quinney L. L-carnitine increases glucose metabolism and mechanical function following ischaemia in diabetic rat heart. *Cardiovasc Res* 1995;29:373-8.