

Srdcové zlyhávání – dá sa liečiť ovplyvnením kardiálneho metabolizmu?

Ján Murín, Miroslav Pernický, Soňa Kiňová

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika, prednostka doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc.

Súhrn

Chronické srdcové zlyhávajúce je ochorením s epidemickým rozmerom a má vysokú mortalitu a morbiditu. Etiológia je multifaktoriálna, ale jedným z problémov je i skutočnosť, že srdce nemá „dostatok paliva“ k produkcii energie pre svoju prácu alebo dostupné palivo nevie správne zužitkovať. Komponentmi energetického metabolizmu srdca sú utilizácia substrátu, oxidatívna fosforylácia a ATP (adenozíntrifosfát) transfer a jeho utilizácia. Ako metabolizmus srdca pracuje a ako „metabolická dysfunkcia“ prispieva k srdcovému zlyhávaniu, to je predmetom článku. Snáď i ovplyvnenie (liekmi) metabolizmu srdca je tiež prístupom k liečbe chronického srdcového zlyhávania.

Kľúčová slova: kardiálny energetický metabolizmus – liečba srdcového zlyhávania – regulátory energetického metabolizmu – srdcové zlyhávajúce

Heart failure – can be treated by affecting cardiac metabolism?

Summary

Chronic heart failure is a disease of epidemic extent and has a high mortality and morbidity. Etiology is multifactorial, but the issue is that heart does not have “enough fuel” to produce energy for its work or available fuel can’t be properly utilized. Components of cardiac energy metabolism are substrate utilization, oxidative phosphorylation and ATP (adenosine triphosphate) transfer and utilization. The aim of article is to present the function of heart metabolism and how “metabolic dysfunction” contributes to heart failure. Perhaps, drug effect on heart metabolism is an approach to treatment of chronic heart failure.

Key words: cardiac energy metabolism – energy metabolism regulators – heart failure – treatment of heart failure

Úvod

Chronické srdcové zlyhávajúce (CHSZ) má multifaktoriálnu etiológiu a jedným z jeho problémov je skutočnosť, že srdce buď „nemá dostatok paliva“ k produkcii energie pre svoju prácu alebo „srdce nevie dostupné palivo správne zužitkovať“. Teda aj porušený energetický metabolizmus srdca (myocyty) je asi dôležitým „(spolu)vyvolávajúcim“ činiteľom vzniku aj progresie srdcového zlyhávania (SZ). Máme možnosti toto napraviť a do tohto mechanizmu zasiahnuť? Pozrime sa, čo je tu v oblasti „metabolizmu myocyty a srdca pri SZ“ známe.

Dnes je pomerne veľký záujem o rozpoznanie dejov energetického metabolizmu srdca u srdcového zlyhávania [1–5]. Veď aj klinické štúdie u SZ s ACEI [6,7], s betablokátormi [8,9] či so sartanmi [8,10,11] preukázali, že prognózu pacientov s CHSZ zlepšujú všetky liečebné zásahy, ktoré „šetria energiou v srdci“ (napr. poklesom tlaku, poklesom srdcovej frekvencie či oboma prístupmi). Nárastom epidémie obezity, metabolického syndrómu a diabetu v dnešnej dobe stúpa a bude

stúpať výskyt CHSZ [12–14]. A preto poznanie patomechanizmov vývoja srdcového zlyhávania u týchto ochorení je potrebné, nakoľko pomôže i v liečebnom prístupe k týmto chorým.

Kardiálny energetický metabolizmus

Srdce konzumuje viac energie než každý iný orgán v tele:

- vyžaduje pre svoju činnosť asi 6 kg adenosíntrifosfátu (ATP) každý deň, čo je 20–30-krát viac než je váha samotného srdca
- kontrahuje sa asi 100 000-krát denne
- pumpuje asi 10 ton krvi do tela

A k tejto práci srdce potrebuje dostatok energie. Konvertuje chemickú energiu vo voľných mastných kyselinách (VMK) a v glukóze na mechanickú energiu, potrebnú pri aktínmyozínovej interakcii v myofibrilách myocytov. Ak srdce nevie „vyrobiť“ dostatok energie (ATP), tak sa to musí prejavovať vývojom k SZ.

Komponenty energetického metabolizmu srdca

Komponenty energetického metabolizmu srdca sú v podstate tri:

- **utilizácia substrátu** (paliva z potravy), t.j. príjem VMK a glukózy (Glu) do myocytu, potom spracovanie VMK (beta-oxidáciou) a Glu (glykolýzou) a nakoniec vstupom vzniknutých intermediárnych metabolitov do Krebsovho cyklu
- **oxidatívna fosforylácia** (je to produkcia energie v mitochondriách s pomocou „respiračného reťazca“), premieňajúca ADP (adenozíndifosfát) na ATP (adenozíntrifosfát, vysoko energetický fosfát), ktorý je priamym zdrojom energie pre všetky reakcie v srdci, ktoré vyžadujú prísun energie
- a nakoniec je to **ATP transfer a jeho utilizácia** (ATP transport do organel, hlavne do myofibríl, a tam jeho zužitkovanie, pričom na tomto transporte sa podieľa tzv. „kreatínkinázový energetický prenášač“, anglicky shuttle) [15,16].

Aký význam má spomínaný shuttle? Zabezpečuje presun vysoko energetického fosfátu z ATP na kreatín a vytvorí sa zásobná energia v tvorbe kreatínfosfátu, ale vytvorí sa aj ADP. Kreatínfosfát je ale aj menšia molekula ako ATP, a preto vie rýchlo difundovať z mitochondrií do myofibríl (teda rýchlejšie ako je inak rýchlosť presunu ATP). Tam (v mieste spotreby energie) opäť kreatínkináza katalyzuje premenu kreatínfosfátu na ATP (a voľný kreatín sa difúziou vráti späť do mitochondrií, aby slúžil k ďalšiemu intracelulárnemu prenášaní energie). Kreatín sa produkuje v pečeni a v obličkách, je potom transportovaný do srdca a odoberaný z plazmy „membránovým kreatín-transportérom“ v myocyte [17]. Významnou úlohou „kreatínkinázového systému“ je uchrániť v srdci prítomnú energiu. Ak je požiadavka srdca na energiu väčšia, než je jej dodávka, tak hladina kreatínfosfátu klesne presunom energie na ATP, ale súčasne stúpne intracelulárne hladina ADP [18]. A táto zvýšená hladina voľného ADP inhibuje potom v myocyte funkciu mnohých intracelulárnych enzýmov, a preto prispieva či spôsobuje zlyhávanie kontrakčného metabolizmu (hoci je v myocyte dostatok energie a aj dostatočná intracelulárna hladina ATP).

Dá sa vyhodnocovať stav úrovne kardiálneho energetického metabolizmu?

Je to zložitá metodologicky:

- možno analyzovať myokardiálne tkanivové vzorky (biopsiou, napr. v čase transplantácie srdca, či u experimentálnych zvierat), ale analýza ATP a kreatínfosfátu je však problematická pre nestabilitu týchto molekúl [18].
- ďalej sa tieto analýzy (ATP, kreatínfosfát) uskutočňujú 31P-MR (magnetická rezonancia) spektroskopiou [19]. Magnetická rezonancia súčasne vyhodnotí (zobrazením) kvantitatívne i kardiálnu funkciu. Spektroskopia vie analyzovať pomer „kreatínfosfát : ATP“ (a ak je tento pomer $\geq 1,6$, tak je prognóza pacienta

so SZ u dilatačnej kardiomyopatie obvykle dobrá, ale ak klesne pod 1,6, tak je prognóza zlá, a to tým viac čím viac tento pomer klesne) [20].

- ďalej sa meria in vivo obrat metabolizmu VMK a Glu, meria sa veľkosť oxidatívnej fosforylácie a tiež transfer ATP intramyocytárne [19,21–23]. Problémom však je kompartmentalizácia spomínaných molekúl (ATP, ADP, kreatínfosfát) a zatiaľ preto meriame ich koncentrácie v myocyte globálne, a nie napr. v perimyofibrilárnom priestore, kde by to asi bolo dôležitejšie a potrebnéjšie. Ale iste aj k tomu (neskôr po zvládnutí metodologických problémov) príde.

Porucha energetického metabolizmu myokardu u srdcového zlyhávania

Zmeny (poruchy) sa dotýkajú už spomínaných 3 komponentov kardiálneho energetického metabolizmu.

Utilizácia substrátu

U SZ býva redukcia príjmu substrátov (paliva), redukcia ich oxidácie a často sú porušené oba stupne utilizácie substrátu, t.j. ako príjem tak i redukcia oxidácie substrátov. Štúdie (experimentálne i humánne) preukázali, že vo včasnom štádiu vývoja SZ je utilizácia VMK nezmenená (dokonca je niekedy aj zvýšená), ale u pokročilej formy SZ je výrazne znížená [24–26]. A podobne sa správa i utilizácia Glu (u pokročilej formy SZ klesá, asi v súvisi s vývojom inzulinovej rezistencie) [27]. Ale metodológia vyšetrovania VMK a Glu u SZ je veľmi náročná [24].

Oxidatívna fosforylácia

U SZ je porušená a redukuje funkciu srdca nedostatkom produkcie ATP pre potreby myocytov. Mitochondrie v myocytoch sú u SZ štrukturálne narušené, aktivita ich „elektrónového transportného respiračného reťazca“ a kapacita ATP-syntázy sú redukované, je porušená aj regulácia oxidatívnej fosforylácie (akceptory energetického fosfátu, t.j. AMP, ADP, kreatín neplnia funkciu akumulácie energie a táto energia potom končí v produkcii tepla a nie v produkcii ATP). Býva tiež významná redukcia spotreby kyslíka a produkcie energie v zlyhávajúcom myokarde [28–31].

Metabolizmus vysokoenergetických fosfátov

Je tu tiež porušený. Ide o poruchu ATP transferu a ATP utilizácie, buď poklesom priemernej ATP koncentrácie v kardiomyocyte, alebo redukciou ATP transferovej kapacity (prostredníctvom kreatínkinázy). No a preto sa z mitochondrií do myofibríl nedostáva dostatok vysokoenergetických fosfátov alebo v nich stúpa intramyocytárna koncentrácia ADP, ktorá nepriaznivo ovplyvňuje funkcie intracelulárnych enzýmov:

- Hladina myokardiálneho ATP býva normálna (asi 10 mmol/l) až do pokročilého štádia SZ, ale vtedy klesá asi o 30–40 % [32,33]. Teda hladina myokardiálneho ATP je stále dostatočná pre kontrakcie srdca u SZ.

- Kreatínfosfát a hladina myocytárneho kreatínu klesajú už vo včasnejšom štádiu SZ a klesajú tu výraznejšie (o 30–70 %) [30]. Jedným z činiteľov je tu down-regulácia funkcie transportéru kreatínu (v membráne myocytu), čím klesá v myocyte množstvo kreatínu (a teda i fosfokreatínu) [34,35].
- Veľké zmeny u SZ postihujú „kreatínkinázový systém“: aktivita mitochondriálnej kreatínkinázy často poklesne na 20 % pôvodnej úrovne a myofibrilárna kreatínkináza v aktivite poklesne asi na 50 % pôvodnej (aktivity) – nuž a to významne ovplyvňuje (teda redukuje) ATP transfer vnútri myocytu (asi o 70 %) [36–38]. Preto vzniká kontraktálna dysfunkcia a strata inotropnej rezervy myocytu (a tým i myokardu).
- Ak je srdce u SZ stimulované katecholamínmi (ktoré vytvoria stav veľkej záťaže srdca), tak intramyocytárne stúpa koncentrácia voľného ADP asi dvojnásobne [39]. Vzostup koncentrácie voľného ADP v oblasti perimyofibrilárnej a v oblasti sarkoplazmatického retikula, ale aj v oblasti sarkolemmálnych iónových púmp obmedzuje (pri zaťažení srdca) kontraktálnu rezervu zlyhávajúceho srdca, a preto to vedie klinicky k dušnosti pri (telesnej) záťaži.

Už spomínaná ^{31}P -MR spektroskopia sa často užíva k posudzovaniu myokardiálnej energetiky u chorých so SZ. Obvykle využíva pomer „kreatínfosfát : ATP“ v myocyte ako index energetického stavu srdca. Aktivita kreatínkinázy favorizuje syntézu ATP pred syntézou kreatínfosfátu (asi 100-násobne). Teda ak je požiadavka myocytu pre potrebu ATP väčšia ako je ATP produkcia, tak najprv v myocyte klesne koncentrácia kreatínfosfátu (a až keď „už niet“ kreatínfosfátu, tak klesá i koncentrácia ATP). Ale u chronického SZ hraje úlohu aj ďalší mechanizmus, a tým je pokles celkovej koncentrácie kreatínu v myocyte (a to ďalej znižuje pomer „kreatínfosfát : ATP“) [40–42].

Pomer „kreatínfosfát : ATP“ v myokarde (v myocyte) je nielen znížený u SZ, ale toto zníženie koreluje s NYHA triedou a tiež s indexami (systolickej, diastolickej) dysfunkcie myokardu [41,43,44].

Molekulárne regulátory energetického metabolizmu srdca

Energetická potreba srdca varíruje jednak v priebehu vývoja (ontogenézy) kardiovaskulárneho (KV) systému, ale i v súvisi s fyziologickými či stresovými požiadavkami kladenými na srdce. Energetická produkcia musí byť tesne previazaná s energetickými požiadavkami, nakoľko srdce „nemá“ kapacitu ukladania substrátov do zásoby. Avšak srdce vie indukovať expresiu istých génov, ktoré v myocyte kódujú produkciu molekulových regulátorov energetického metabolizmu [45].

Príkladom sú viaceré nukleárne (receptorové) transkripčné faktory, ktoré bývajú aktivované lipidovými metabolitmi (podobne ako bývajú iné nukleárne receptory aktivované steroidnými hormónmi). A tieto transkripčné faktory rýchlo prepoja génovú expresiu podľa

zmeneného substrátového intramyocytového prostredia, ale vyžadujú k tomu ko-aktivátorové bielkoviny. Spomedzi týchto transkripčných faktorov boli najlepšie preštudované nukleárne receptory rodiny PPAR (the peroxisome proliferator-activated receptor: izoformy α , β a γ). Všetky tri izoformy PPAR ovplyvňujú kardiálny lipidový metabolizmus, ale primárnym regulátorom je pravdepodobne PPAR α , kontrolujúci expresiu enzýmov, ktoré zabezpečujú oxidáciu VMK.

V prípade hypertrofie srdca (ľavej komory) býva expresia PPAR α znížená (experimenty, i humánne štúdie) proporčne k redukcii využitiu VMK. A aj preto sa predpokladá downregulácia PPAR α ako hlavný mechanizmus zodpovedný za presun využitiu substrátu od VMK na glukózu [46]. Nukleárny receptorový ko-aktivátor PPAR γ 1 (PCG-1- α) reguluje metabolické funkcie v mitochondriách. Aktivuje viaceré gény zodpovedné za príjem VMK do myocytu, za ich oxidáciu a tiež za ich oxidatívnu fosforyláciu (tieto gény zahŕňujú PPAR α a PPAR β , ako aj nukleárne respiračné faktory 1 a 2) [45]. Experimentálne štúdie naznačujú, že inhibícia PCG-1- α (asi v dôsledku vysokých sérových hladín katecholamínov) vedie k down-regulácii expresie mitochondriálnych génov [3,47]. A takto prispieva k porušeniu oxidatívnej fosforylácie v zlyhávajúcom srdci. Vývoj SZ akceleruje deficit PCG-1- α , a teda tento ko-aktivátor má vlastne (ako vidieť pri jeho deficite pri SZ) kardioprotektívnu úlohu [47].

Potrebujeme ďalší výskum pre rozpoznanie, ktoré zmeny v metabolizme srdca sú adaptačné, alebo maladaptatívne či obojaké, v závislosti od pokročilosti SZ. Okrem toho molekulárne regulátory zmien v transporte kreatínu v myocyte a aj pri expresii kreatínkinázy u SZ nepoznáme.

Isté informácie o zmene a o charakteristikách myokardiálnej energetiky u SZ spoznáваме štúdiami geneticky manipulovaných myší (selektívne vyradenie, tzv. knock-out funkcie, genetických komponentov metabolických procesov). Pomocou tu je tiež analýza charakteristík metabolizmu srdca osôb so SZ a s vrodenými (mono)genetickými poruchami metabolizmu (karnitínová deficiencia, malonylkarboxylázová deficiencia a ďalšie prípady) [48–51]. Delécie viacerých génov, kódujúcich špecifické metabolické komponenty týkajúce sa využitiu substrátov, oxidatívnej fosforylácie a tvorby vysokoenergetických fosfátov, spôsobujú stratu kontraktilnej rezervy srdca, spôsobujú SZ, hypertrofiu srdca, ale i dysrytmie srdca. Naznačujú nám, že len správna integrácia funkcií metabolizmu srdca vie zabezpečiť aj normálnu srdcovú funkciu. Ale skutočnosť je iste u človeka ešte zložitejšia, než tieto „monogenetické“ zmeny v metabolizme srdca ukazujú.

Čo z predošlého vyplýva pre liečbu srdcového zlyhávania?

Môžeme dnes uvažovať i o tom, že aj energetický metabolizmus srdca sa stane cieľom pre liečbu pacientov so SZ? Skúsme to zhrnúť:

Modulácia utilizácie substrátu

Početom malé klinické štúdie u pacientov so SZ preukázali, že intrakoronárna infúzia pyruvátu zlepšuje krátkodobu kardiálnu funkciu [52]. V experimente (pes so SZ) sa zlepšila utilizácia glukózy pomocou glucagon-like peptidu-1 a viedlo to aj k zlepšeniu funkcie ľavej komory [53]. Model SZ u myši, tzv. transgénna hyperexpresia GLUT1 (Glu-transportér) bránila vývoju dysfunkcie ľavej komory [54].

Priama manipulácia utilizácie substrátu je tiež možná použitím parciálnych inhibítorov oxidácie VMK alebo inhibítorov karnitínpalmitoyltransferázy-1, ktoré inhibujú (parciálne) utilizáciu VMK a podporujú utilizáciu glukózy.

Viaceré klinické štúdie preukázali, že parciálna inhibícia oxidácie VMK je užitočná u SZ, napr. liečba trimetazídom (inhibítorom oxidácie VMK) zlepšuje funkciu ľavej komory u starších pacientov liečených 6 mesiacov [55]. A 1,5-ročná štúdia potvrdila efekt trimetazidínu u pacientov so SZ v dôsledku preknaného infarktu myokardu [56]. Isté iné štúdie naznačili (ale nie celkom preukázali) podobný efekt u pacientov so SZ s perhexilínom (tiež inhibítorom oxidácie VMK) a etoxomírom (inhibítorom karnitínpalmitoyltransferázy 1) [57,58].

Modulácia oxidatívnej fosforylácie

Sem by mohla patriť priama stimulácia oxidatívnej fosforylácie, ale dnes takéto stimulatory ešte nie sú dostupné. Iným prístupom je redukcia koncentrácie VMK v sére, čo „potláča“ rozpojenie (uncoupling) mitochondriálnych proteínov, a tým nastáva vzostup ATP syntézy.

Manipulácia vysokoenergetických fosfátových metabolitov

(ich zásob, ich dostupnosti zo zásob, ich možnosti ich utilizovať). Hladiny kreatínu a kreatínfosfátu v myocytoch možno zvýšiť vzostupom počtu či aktivity kreatín-trasportérov v sarkoleme myocytu [59]. Možno ešte uvažovať aj o zlepšení utilizácie ATP v oblasti myofibril myocytu pomocou nových kalciových senzitizerov či pomocou myozínových aktivátorov [60].

Záver

Metabolická liečba, zdá sa, by mohla byť ďalším liečebným prístupom u pacientov s chronickým SZ. Cieľovými štruktúrami tejto liečby by mohli byť utilizácia substrátov, oxidatívna fosforylácia a dostupnosť vysokoenergetických fosfátov. Očakávame, v spolupráci s bazálnym výskumom, objavenie nových metabolických modulátorov. V krátkodobých štúdiách by surogátnym markerom ich účinnosti mohol byť pomer „kreatínfosfát : ATP“ v myokarde (jeho zvyšovanie by bolo mierou benefitu). A úspešné modulátory by potom mohli postúpiť do dlhodobých klinických štúdií.

Pri epidémii SZ a pri možnosti ovplyvniť prognózu týchto pacientov (kvantitu ale i kvalitu života a morbiditu) by bolo vhodné podporiť i tento smer liečby vo vývoji.

Literatúra

1. Ingwall JS, Weiss RG. Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function. *Circ Res* 2004; 95(2): 135–145.
2. Taegtmeyer H. Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure. *Circulation* 2004; 110(8): 894–896.
3. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Energy metabolism in heart failure. *J Physiol* 2004; 555(Pt 1): 1–13.
4. Morrov DA, Givertz MM. Modulation of myocardial energetics: emerging evidence for a therapeutic target in cardiovascular disease. *Circulation* 2005; 112(21): 3218–3221.
5. Essop MF, Opie LH. Metabolic therapy for heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25(20): 1765–1768.
6. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316(23): 1429–1435.
7. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA et al. Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction — Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669–677.
8. A randomized trial of β -blockade in heart failure: the Cardiac Bisoprolol Insufficiency study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994; 90(4): 1765–1773.
9. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(21): 1349–1355.
10. Cohn JN, Tognoni G (Valsartan Heart Failure Trial Investigators). A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345(23): 1667–1675.
11. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362 (9386): 759–766.
12. Špinar J, Vítovec J. Metabolický syndrom a kardiovaskulárny one-mocnění. *Vnitř Lék* 2009; 55(7–8): 653–658.
13. Špác J, Beránek M, Němcová H et al. Využití natriuretických peptidu v diagnostice hypertrofie levé komory srdeční u oběžních hypertoniku s metabolickým syndromem. *Vnitř Lék* 2013; 59(9): 769–775.
14. Kvapil M. Diabetické srdce či srdce diabetika? *Vnitř Lék* 2005; 51(3): 270–271.
15. Bessman SP, Geiger PJ. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science* 1981; 211 (4481): 448–452.
16. Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D et al. Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the “phosphocreatine circuit” for cellular energy homeostasis. *Biochem J* 1992; 281(Pt 1): 21–40.
17. Guimbal C, Kilimann MWA. A Na(+)-dependent creatine transporter in rabbit brain, muscle, heart, and kidney: cDNA cloning and functional expression. *J Biol Chem* 1993; 258(12): 8418–8421.
18. Ingwall JS. ATP and the heart. Kluwer Academic Publishers: Norwell, MA, 2002. ISBN 1–4020–7093–4.
19. Ingwall JS. Phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy of cardiac and skeletal muscles. *Am J Physiol* 1982; 242(5): H729–H744.
20. Neubauer S, Horn M, Cramer M et al. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96(7): 2190–2196.
21. Wallhaus TR, Taylor M, DeGrado TR et al. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 271–277.
22. 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(2): 271–277.
23. Ning XH, Zhang J, Liu J et al. Signaling and expression for mitochondrial membrane proteins during left ventricular remodeling and contractile failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(1): 282–287.

24. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005; 85(3): 1093–1129.
25. Chandler MP, Kerner J, Huang H et al. Moderate severity heart failure does not involve a downregulation of myocardial fatty acid oxidation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287(4): H1538–H1543.
26. Osorio JC, Stanley WC, Linke A et al. Impaired myocardial fatty acid oxidation and reduced protein expression of retinoid X receptor- α in pacing-induced heart failure. *Circulation* 2002; 106(5): 606–612.
27. Taylor M, Wallhaus TR, Degrado TR et al. An evaluation of myocardial fatty acid and glucose uptake using PET with (18F)fluoro-6-thia-heptadecanoic acid and (18F)FDG in patients with congestive heart failure. *J Nucl Med* 2001; 42(1): 55–62.
28. Marín-García J, Goldenthal MJ, Moe GW. Abnormal cardiac and skeletal muscle mitochondrial function in pacing-induced cardiac failure. *Cardiovasc Res* 2001; 52(1): 103–110.
29. Quigley AF, Kapsa RM, Esmore D et al. Mitochondrial respiratory chain activity in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2000; 6(1): 47–55.
30. Casademont J, Miro O. Electron transport chain defects in heart failure. *Heart Fail Rev* 2002; 7(2): 131–139.
31. Murray AJ, Anderson RE, Watson GC et al. Uncoupling proteins in human heart. *Lancet* 2004; 364 (9447): 1786–1788.
32. Starling RC, Hammer DF, Altschuld RA. Human myocardial ATP content and in vivo contractile function. *Mol Cell Biochem* 1998; 180(1–2): 171–177.
33. Beer M, Seyfarth T, Sandstede J et al. Absolute concentrations of high-energy phosphates metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with (31P)-SL-LOP magnetic resonance spectroscopy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(7): 1267–1274.
34. Ten Hove M, Chan S, Lygate C et al. Mechanisms of creatine depletion in chronically failing rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 38(2): 309–313.
35. Neubauer S, Remkes H, Spindler M et al. Downregulation of the Na(+)-creatine cotransporter in failing human myocardium and in experimental heart failure. *Circulation* 1999; 100(18): 1847–1850.
36. Neubauer S, Hor M, Naumann A et al. Impairment of energy metabolism in intact residual myocardium of rat hearts with chronic myocardial infarction. *J Clin Invest* 1995; 95(3): 1092–1110.
37. Weiss RG, Gerstenblith G, Bottomley PA. ATP flux through creatine kinase in the normal, stressed, and failing human heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(3): 808–813.
38. Liao R, Nascimben L, Friedrich J et al. Decreased energy reserve in an animal model of dilated cardiomyopathy: relationship to contractile performance. *Circ Res* 1996; 78(5): 893–902.
39. Liu J, Wang C, Murakami Y et al. Mitochondrial ATPase and high-energy phosphates in failing hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281(3): H1319–H1326.
40. Hardy CJ, Weiss RG, Bottomley PA et al. Altered myocardial high-energy phosphate metabolites in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1991; 122(3 Pt 1): 795–801.
41. Neubauer S, Krahe T, Schindler R et al. 31P magnetic resonance spectroscopy in dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. Altered cardiac high-energy phosphate metabolism in heart failure. *Circulation* 1992; 86(6): 1810–1818.
42. Conway MA, Allis J, Ouwerkerk R et al. Detection of low phosphocreatine to ATP ratio in failing hypertrophied human myocardium by 31P magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 1991; 338 (8773): 973–976.
43. Neubauer S, Hor M, Pabst T et al. Contributions of 31P-magnetic resonance spectroscopy to the understanding of dilated heart muscle disease. *Eur Heart J* 1995; 16: (Suppl. O): 115–118.
44. Lamb HJ, Beyerbach HP, van der Laarse A et al. Diastolic dysfunction in hypertensive heart disease is associated with altered myocardial metabolism. *Circulation* 1999; 99(17): 2261–2267.
45. Huss JM, Kelly DP. Nuclear receptor signaling and cardiac energetics. *Circ Res* 2004; 95(6): 568–578.
46. Karbowska J, Kochan Z, Smolenski RT. Peroxisome proliferator-activated receptor α is downregulated in the failing human heart. *Cell Mol Biol Lett* 2003; 8(1): 49–53.
47. Arany Z, Novikov M, Chin S et al. Transverse aortic constriction leads to accelerated heart failure in mice lacking PPAR- γ coactivator 1 α . *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(26): 10086–10091.
48. Exil VJ, Roberts RL, Sims H et al. Very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency in mice. *Circ Res* 2003; 93(5): 448–455.
49. Luptak I, Balschi JA, Xing Y 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(15): 2339–2346.
50. Russel LK, Finck BN, Kelly DP. Mouse models of mitochondrial dysfunction and heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 38(1): 81–91.
51. Guertl B, Noehammer C, Hoefler G. Metabolic cardiomyopathies. *Int J Exp Pathol* 2000; 81(6): 349–372.
52. Herrmann HP, Pieske B, Schwarzmüller E et al. Haemodynamic effects of intracoronary pyruvate in patients with congestive heart failure: an open study. *Lancet* 1999; 353 (9161): 1321–1323.
53. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110(8): 955–961.
54. Liao R, Jain M, Cui L et al. Cardiac-specific overexpression of GLUT1 prevents the development of heart failure attributable to pressure overload in mice. *Circulation* 2002; 106(16): 2125–2135.
55. Visale C, Wajngaten M, Sposato B et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004; 25(20): 1814–1821.
56. Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. A long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2005; 91(2): 161–165.
57. Lee L, Campbell R, Scheuermann-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(21): 3280–3288.
58. Smidt-Schweda S, Holubarsch C. First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2000; 99(1): 27–35.
59. Wallis J, Lygate CA, Fischer A et al. Supranormal myocardial creatine and phosphocreatine concentrations lead to cardiac hypertrophy and heart failure insights from creatine transporter-overexpressing transgenic mice. *Circulation* 2005; 112(20): 3131–3139.
60. Ng TM. Levosimendan, a new calcium-sensitizing inotrope for heart failure. *Pharmacotherapy* 2004; 24(10): 1366–1384.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

✉ jan.murin@gmail.com

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika
www.fmed.uniba.sk

Doručeno do redakcie: 10. 12. 2013

Prijato po recenzi: 28. 1. 2014