

CZU: [616.379-008.64+616.127-005.8]-06:616.12-008.313

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.18>

ROLUL DIABETULUI ZAHARAT ȘI AL INFARCTULUI MIOCARDIC ACUT ÎN DEZVOLTAREA FIBRILAȚIEI ATRIALE

CHIRILIUC Nadejda, studentă-doctorandă

IMSP Institutul de Cardiologie
e-mail: nadeachiriliuc@gmail.com

Rezumat

Diabetul zaharat este una dintre cele mai frecvente afecțiuni medicale cronice și este un factor de risc independent atât pentru infarctul miocardic acut cât și pentru dezvoltarea fibrilației atriale. Atât diabetul zaharat cât și infarctul miocardic acut promovează dezvoltarea unui statut proinflamator și de stres oxidativ la nivel de țesut atrial, acestea fiind substrat al dezvoltării fibrozei atriale, iar în consecință a fibrilației atriale.

Cuvinte-cheie: diabet zaharat, infarct miocardic acut, fibrilație atrială.

Summary: The association of diabetes mellitus and acute myocardial infarction in the development of atrial fibrillation.

Diabetes mellitus is one of the most common chronic medical conditions and is an independent risk factor for both: acute myocardial infarction and the development of atrial fibrillation. Both, diabetes mellitus and acute myocardial infarction promote the development of a proinflammatory status and oxidative stress in the atrial tissue, these being a substrate of the development of atrial fibrosis, and consequently of atrial fibrillation.

Key words: diabetes mellitus, acute myocardial infarction, atrial fibrillation.

Резюме: Значение сахарного диабета и острого инфаркта миокарда в развитии мерцательной аритмии.

Сахарный диабет является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, а также одним из независимых факторов риска как острого инфаркта миокарда, так и развития мерцательной аритмии. И сахарный диабет, и острый инфаркт миокарда способствуют развитию провоспалительного статуса и окислительного стресса в ткани предсердий, которые являются субстратом развития фиброза предсердий и, следовательно, мерцательной аритмии.

Ключевые слова: сахарный диабет, острый инфаркт миокарда, мерцательная аритмия.

Introducere

Infarctul miocardic acut (IMA) reprezintă unul dintre cele mai importante cauze de deces la nivel global. În ciuda utilizării pe scară largă a terapiei contemporane, fibrilația atrială (FA) rămâne cea mai frecventă aritmie asociată IMA și este strâns legată cu un prognostic negativ, incluzând spitalizarea de durată, evenimente adverse majore cardiace (MACE) precum și deces (1). Prin urmare, identificarea factorilor de risc responsabili de dezvoltare a FA în IMA rămâne un obiectiv important. Studiile anterioare au stabilit mai mulți factori de risc care s-au asociat cu dezvoltarea FA la pacienții cu IMA cum ar fi proteina C reactivă, diabetul zaharat, stresul oxidativ, fracția de ejeție a ventriculului stâng, diametrul atriului stâng și obezitatea (2; 3).

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă o tulburare metabolică determinată de modificări la nivel de metabolism glucidic, lipidic și proteic, ce are drept consecință deficiența în secreția de insulina, insulino-rezistență sau ambele, astfel, promovând și suținând stresul oxidativ induce dezvoltarea factorilor de risc cardiovasculari (4). S-a stabilit că pacienții cu DZ au

un risc de la 2 pînă la 4 ori mai mare pentru boala coronariană și accidentul vascular cerebral ischemic și o creștere de 1,5 pînă la 3,6 ori a mortalității (5). Diabetul zaharat afectează aproximativ 463 milioane de indivizi la nivel global, se estimează că acest număr va crește la 700 milioane de persoane pînă în 2045 (6). Studiile au demonstrat că pacienții cu diabet zaharat prezintă un risc cu 40% mai mare de a dezvolta FA comparativ cu pacienții fără diabet zaharat (7). Un studiu recent a stabilit că DZ este un factor de risc independent în dezvoltarea FA, în special la pacienții tineri (8). Remodelarea electrică, anatomică precum și fluctuațiile glicemiei par a fi implicate în fiziopatologia FA dezvoltate la pacienții cu DZ (9). Coexistența FA și a DZ este asociată cu un risc crescut de mortalitate de orice cauză.

Tulburările metabolismului glucidic sunt frecvente la pacienții cu IMA și sunt asociate cu un prognostic rezervat. Aproximativ 20-30% din pacienții cu cardiopatie ischemică (CPI) au DZ cunoscut, iar la restul aproximativ 70% se depistează primar DZ sau toleranță alterată la glucoză (9). Hiperglicemia continuă induce mai multe modificări metabolice

interrelaționare, dintre care cele mai importante sînt: glicozilarea proteinelor, activarea căii polioliol cu acumularea de produși intermediari ai acesteia, activarea proteinkinazei C, producerea excesivă de radicali liberi și/sau scăderea capacității antioxidante a organismului cu creșterea stresului oxidativ. Stresul oxidativ joacă un rol esențial în dezvoltarea complicațiilor microvasculare și cardiovasculare la pacienții cu DZ. Producerea excesivă de radicali liberi la pacienții cu DZ de tip 2 și sindrom metabolic este o consecință a anomaliilor metabolice, incluzând hiperglicemie, rezistență la insulină, hiperinsulinemie și dislipidemie, fiecare dintre acestea contribuind la supraproducția anionului superoxid în mitocondriile celulelor endoteliale ale vaselor mari și mici precum și cele din miocard (10).

Conform unui studiu pe un model experimental de șobolani cu DZ indus medicamentos, expunerea prelungită la hiperglicemie induce creșterea stresului oxidativ și a inflamației iar acestea promovează expresia factorului de creștere beta transformant (TGF- β), care activează căile de semnalizare profibrotice (11; 12). În plus, supraproducția produselor finale ale glicozilării non-enzimatice a proteinelor contribuie, de asemenea, la fibroza atrială prin stimularea factorului de creștere a țesutului conjunctiv. Fibroza miocardică extinsă și rigidizarea pot duce la disfuncții diastolice, care este frecvent observată la pacienții cu diabet zaharat (13). Disfuncția diastolică predisune la umplere ventriculară anormală și poate duce la dilatarea atrială stîngă, care este un alt stimul pentru dezvoltarea FA (14).

Diabetul zaharat este cunoscut drept un factor de risc independent pentru IMA și este considerat o stare de inflamație cronică. Pe de altă parte, inflamația joacă un rol critic în toate fazele de aterotromboză coronariană, inclusiv progresia plăcii, ruptura și tromboza care duc la IMA. Proteina C-reactivă (PCR) este o proteină de fază acută secretată de ficat și este cel mai utilizat biomarker pentru detectarea afecțiunilor inflamatorii. Creșterea nivelurilor PCR, în special proteina C-reactivă înalt senzitivă, în IMA a fost asociată cu rezultate adverse, inclusiv un risc mai mare de MACE, deces cardiovascular și mortalitate de toate cauzele (15).

Fibrilația atrială, fie simptomatică sau silențioasă, are un impact negativ asupra pacienților cu SCA, iar concentrațiile reduse de oxid nitric și disfuncția endotelială ulterioară au fost recunoscuți recent ca posibili factori care contribuie la un prognostic negativ la pacienții cu IMA complicat cu FA. Mai mult, inhibitorii sintezei de oxid nitric sunt o nouă țintă terapeutică provocatoare în boala coronariană (16).

Dimetilarginina asimetrică (DMAA) este considerată un factor de risc independent pentru boala

coronariană, inhibînd sinteza oxidului nitric induce stresul oxidativ, crează un statut proinflamator, iar ca rezultat disfuncție endotelială. Rezultatele unor studii au demonstrat că DMAA provoacă, de asemenea, disfuncții cardiace cu scăderea debitului cardiac, creșterea rezistenței vasculare sistemice și provoacă leziuni vasculare la modelele animale. Concentrația plasmatică la subiecții sănătoși a DMAA este între 0,22 și 0,69 $\mu\text{mol/l}$, pe cînd cel mai mic dezechilibru plasmatic al acesteia, conform datelor literaturii, se asociază cu un risc cardiovascular înalt. Un număr tot mai mare de studii clinice prospective au relatat că asocierea dintre concentrațiile crescute ale acestei metilproteine, MACE și mortalitatea totală este mare și se extinde la diverse grupuri de pacienți (17).

Un al marker biochimic implicat în apariția FA este galectina-3 (18). Studii multiple au demonstrat că nivelurile serice de galectină-3 cresc imediat după IMA și scad semnificativ în 5 zile după evenimentul acut (19). Galectina-3 stimulează proliferarea miofibroblastelor și depunerea de procolagen-1, care contribuie în cele din urmă la fibroza cardiacă, remodelarea structurală și la disfuncția cardiomiocitară formînd astfel un substrat ideal pentru debutul și persistența FA (20). Microscopic, modificările care predisun la fibrilația atrială sunt reprezentate de fibroza interstițială, infiltrația grăsoasă, depozite inflamatorii și de amiloid, toate acestea determină alterarea conducerii intraatriale, favorizînd reintrarea și perpetuarea fibrilației atriale (21). Remodelarea electrică și morfologică a atriului stîng secundară fibrozei este un determinant al menținerii FA și se asociază cu apariția disfuncției atriale.

Studii realizate la iepuri cu DZ indus medicamentos au demonstrat o inductibilitate mult mai mare a FA prin stimulare electrică programată la animalele diabetice față de cele sănătoase, aceasta fiind corelată puternic cu gradul de fibroză atrială (22). Odată apărută, fibroza atrială determină atît alterarea geometriei și a funcției atriale, cît și modificarea proprietăților electrice ale atriului creînd astfel substratul ideal pentru inițierea și persistența FA.

Concluzie:

Fiziopatologia FA are la bază trei factori:

1. prezența focarelor ectopice;
2. prezența anomaliilor structurale la nivel de atriul stîng, mai ales a fibrozei, care determină întîrzierea conducerii impulsurilor electrice, promovînd astfel persistența circuitelor de reintrare;
3. prezența unei disfuncții autonome sau a unor factori inflamatorii, la nivelul țesutului atrial, care acționează ca modulatori atît pentru factorii declanșatori, cît și pentru substrat, favorizînd activitatea ectopică, circuitele de reintrare sau ambele.

Atît DZ prin modificările metabolice pe care le induce, cît și perturbările homeostaziei din faza acută a infarctului miocardic pot influența oricare din acești factori. Totuși, relația cea mai evidentă și mai mult studiată este legată de remodelarea cardiacă structurală, modificările clasice fiind fibroza atrială interstțială și dilatarea atrială consecutivă care ulterior duc la apariția fibrilației atriale la acești pacienți.

Bibliografie

1. He J., Yang Y., Zhang G., Lu X. H. *Clinical risk factors for new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction*. Medicine, 2019, Vol. 98 (26), e15960.
2. Zeng R., Chen M., Lian B. et al. *Left ventricular ejection fraction and left atrium diameter related to new-onset atrial fibrillation following acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis*. Oncotarget, 2017, Vol. 8.
3. Aronson D., Boulos M., Suleiman A. et al. *Relation of C-reactive protein and new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 2007.
4. Huang Y., Cai X., Mai W. et al. *Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2016 .
5. Casaccia Bertoluci M., Zorzanelli Rocha V. *Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes*. Diabetol Metab Syndr, 2017, Vol. 9, p. 25-38.
6. Williams R., Colagiuri S., Almutairi R., Aschner Montoya P. et al. *IDF DIABETES ATLAS Ninth edition* 2019.
7. Ugowe F. E., Jackson II L. R., Thomas K. L. *Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus*. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology, 2019, Vol. 12.
8. Allsigaard J. L., Schjerning A. M., Lindhardt T. B., Procida K., Hansen M. L., Torp-Pedersen C., Gislason G.H. *Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study*. Eur J Prev Cardiol , 2016, Vol. 23, p. 621-627.
9. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V., Bailey C J., Ceriello A. *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD*. European Heart Journal, 2020, Vol. 41, p. 255-323.
10. Kitano D., Takayama T., Nagashima K., Akabane M., Okubo K., Hiro T., Hirayama A. *A comparative study of time-specific oxidative stress after acute myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus*. BMC Cardiovascular Disorders, 2016, 102.
11. Russo I., Frangogiannis N. G. *Diabetes-associated cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities*. J Mol Cell Cardiol, 2016, 90.
12. Liu C., Fu H., Li J. et. al. *Hyperglycemia aggravates atrial interstitial fibrosis, ionic remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in diabetic rabbits*. Anadolu Kardiyol Dergisi, 2012, 12.
13. Jia G., Whaley-Connell A., Sowers J. R. *Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease*. Diabetologia, 2018, 61.
14. Wang A., Green J. B., Halperin J. L., Piccini J. P. *Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus*. Journal of the American College of Cardiology, 2019, Vol. 74, p.8.
15. Lucci C., Cosentino N., Genovese S., Campodonico J., Milazzo V., De Metrio M., Rondinelli M., Riggio D., Biondi M. L., Rubino M., Celentano K., Bonomi A., Capra N., Veglia F., *Prognostic impact of admission high-sensitivity C-reactive protein in acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus*. Cardiovasc Diabetol, 2020, Vol. 19, p. 183.
16. Stamboul K., Lorin J., Lorgis L., Guenancia Ch., Beer J. C., Touzery C., Rochette L., Vergely C., Cottin Y., Zeller M. *Atrial Fibrillation Is Associated with a Marker of Endothelial Function and Oxidative Stress in Patients with Acute Myocardial Infarction*. PLOS ONE, 2015.
17. VÎLCEA A., PUȘCHIȚĂ M. *Dimetilarginina asimetrică, factorul promotor al afecțiunilor cardiovasculare*. Practica Medicală, 2019, Vol. 14, p. 67.
18. De Boer R. A., van Veldhuisen D. J., Gansevoort R. T., Muller Kobold A. C., van Gilst W. H., Hillege H. L. et al. *The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population*. J Intern Med., 2012, Vol. 1, p. 55–64.
19. Bivona G., Bellia C., Lo Sasso B., Agnello L., Scazzone C., Novo G. et al. *Short-term Changes in Gal 3 Circulating Levels After Acute Myocardial Infarction*. Arch Med Res., 2016, Vol. 7, p. 521–5.
20. Lippi G., Cervellin G., Sanchis-Gomar F. *Galectin-3 in atrial fibrillation: simple bystander, player or both?* Clin Biochem., 2015, Vol. 12, p. 818–22.
21. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D. et al., *ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS*. Eur Heart J, 2016, Vol. 37, p. 2893-2962.
22. Fu H., Liu Ch., Li J., Zhou Ch., Cheng L., Liu T., Li G. *Impaired atrial electromechanical function and atrial fibrillation promotion in alloxan-induced diabetic rabbits*. Cardiol J, 2013, Vol. 20, p. 59-67.