

Wpływ kompozycji diety i nadmiaru substratów energetycznych na rozwój niewydolności serca

Impact of diet and fuel overabundance on the development of heart failure

Monika K. Duda¹, David J. Chess^{2,3}, Michał Mączewski¹, Urszula Mackiewicz¹, William C. Stanley^{2,3}

¹ Zakład Fizjologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

² Klinika Fizjologii i Biofizyki, Uniwersytet Case Western Reserve, Cleveland, Stany Zjednoczone

³ Klinika Kardiologii, Uniwersytet Maryland, Baltimore, Stany Zjednoczone

Streszczenie

W warunkach fizjologicznych serce czerpie energię z utleniania kwasów tłuszczowych i glukozy zależnie od dostępności substratów i poziomu krążących w krwioobiegu hormonów. W cukrzycy typu 2, otyłości i przy braku aktywności fizycznej obserwuje się wzrost stężenia kwasów tłuszczowych i glukozy we krwi. Przewlekła ekspozycja serca na wysoki poziom krążących substratów prowadzi do zmian w metabolizmie i nadmiernego gromadzenia wewnątrz kardiomiocytów toksycznych produktów, takich jak trójglicerydy, ceramidy czy reaktywne formy tlenu. Produkty te mogą aktywować ścieżki sygnalizacyjne prowadzące do apoptozy i dysfunkcji kardiomiocytów – zjawiska zwane glukotoksycznością i lipotoksycznością. Poniższa praca przedstawia obecną wiedzę na temat wpływu ekstremalnych diet (takich jak wysokowęglowodanowa lub wysokotłuszczowa) oraz nadmiaru substratów energetycznych na rozwój niewydolności serca. Wyniki badań sugerują, że nadmiar substratów prowadzi do dysfunkcji i rozwoju niewydolności serca, którym można zapobiegać lub zwalniać ich postęp przez utrzymanie niskiej ilości tkanki tłuszczowej i wysokiej wrażliwości na insulinę oraz stosowanie diety o niskim indeksie glikemicznym i bogatej w jedno- i wielonienasycone kwasy tłuszczowe.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, metabolizm, kwasy tłuszczowe, glukoza, lipotoksyczność, glukotoksyczność

Abstract

Under healthy conditions, the heart derives energy from glucose, fatty acid and lactate oxidation depending on substrate availability and circulating hormone levels. The type 2 diabetes, obesity or physical inactivity are commonly associated with elevated fatty acids and glucose concentrations. Chronic exposure of the myocardium to excess circulating fuels may lead to metabolic abnormality and accumulation of noxious intermediates within cardiomyocytes, such as triglyceride, ceramides and reactive oxygen species. These derivatives can activate signaling cascades leading to apoptosis and cardiomyocytes dysfunction – processes termed glucotoxicity and lipotoxicity. This review summarizes the effect of dietary extremes (e.g. high fat and high carbohydrate consumption) and substrate excess on development of heart failure. Current evidence suggest that substrate overabundance leads to cardiac dysfunction, which may be prevented or slowed by maintaining low body fat and high insulin resistance and consuming a diet of low glycaemic load that is rich in mono- and polyunsaturated fatty acids.

Key words: heart failure, metabolism, fatty acids, glucose, glucotoxicity, lipotoxicity

Kardiologia Polska 2009; 67 (supl. 6): 419-425

Wstęp

Skurcz mięśnia sercowego wymaga stałej i wysokiej podaży ATP, uzyskiwanego poprzez utlenianie kwasów tłuszczowych i glukozy. Serce bardzo szybko reaguje na zmiany stężenia substratów energetycznych we krwi i z łatwością przystosowuje metabolizm do głodu, sytości

czy zmian kompozycji diety. W warunkach fizjologicznych kardiomiocyty gromadzą niewielkie ilości trójglicerydów i glikogenu, pomimo zdolności do dużego wychwytu kwasów tłuszczowych i glukozy, co jest spowodowane niskim stężeniem we krwi wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) (< 0,8 mM) i ściśle regulowanym metabolizmem glukozy (~ 4–5 mM).

Adres do korespondencji:

Monika K. Duda, Zakład Fizjologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, ul. Marymoncka 99/103, 01-813 Warszawa, tel.: +48 22 569 38 40, faks: +48 22 569 37 12, e-mail: mondud@gmail.com

Wzrost oporności na insulinę, charakterystyczny dla zespołu metabolicznego, otyłości czy siedzącego trybu życia, prowadzi do wzrostu stężenia WKT, trójglicerydów, glukozy i insuliny we krwi, a w konsekwencji do ekspozycji serca na nadmierną ilość substratów energetycznych. Przedłużanie się takiego stanu prowadzi do zaburzeń metabolizmu lipidów i glukozy – produkcji wolnych rodników tlenowych z glukozy [1, 2] oraz ceramidów z nasyconych kwasów tłuszczowych [3]. Badania pokazują, że u myszy ze zwiększonym wychwytem kwasów tłuszczowych dochodzi do akumulacji trójglicerydów i ceramidów w kardiomiocytach, co jest związane z upośledzeniem funkcji skurczowej serca [4]. Dodatkowo, utrzymująca się hiperglikemia aktywuje alternatywne, niekorzystne ścieżki metabolizmu glukozy – szlak pentozofosforanowy i biosyntezę heksozaminy. Powyższe obserwacje sugerują, że nagromadzenie metabolitów tłuszczu i glukozy w miokardium może się przyczynić do rozwoju niewydolności serca (HF), jednak niewiele jest klinicznych dowodów potwierdzających tę hipotezę.

W ostatnich latach obserwujemy epidemię zaburzeń metabolicznych oraz chorób serca spowodowanych otyłością, brakiem aktywności fizycznej i wysokoenergetyczną dietą, bogatą w wysoko przetworzone składniki. Wzrasta zatem zainteresowanie wpływem utrzymującego się wysokiego stężenia substratów energetycznych we krwi na metabolizm i funkcję serca. W pracy zostanie przedstawiona obecna wiedza na temat wpływu nadmiaru lipidów i węglowodanów, toksycznego efektu ich spalania w kardiomiocytach oraz ich udziału w rozwoju przerostu i HF.

Odpowiedź serca na nadmiar lipidów – lipotoksyczność

Chociaż kwasy tłuszczowe są podstawowym źródłem energii dla mięśnia sercowego, to ich wysokie stężenie we krwi może wpływać niekorzystnie na serce (lipotoksyczność). Wzrost stężenia WKT w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu w ostrym zawałe serca [5] oraz nagłej śmierci sercowej u pacjentów po angioplastyce [6] i u zdrowych mężczyzn w okresie 22-letniej obserwacji [7]. Może to być wynikiem zaburzenia funkcji mitochondriów [8] oraz aktywacji kanałów Na^+ i Ca^{2+} [9]. Wysokie stężenie WKT promuje ich utlenianie w sercu kosztem metabolizmu glukozy i mleczanów, co zmniejsza mechaniczną wydajność i zwiększa zużycie energii na wygenerowanie skurczu. Prawdopodobnie jest to spowodowane rozprężeniem i zmniejszeniem efektywności energetycznej mitochondriów. Stosunek ilości wytworzonego ATP do zużytego O_2 jest mniejszy dla kwasów tłuszczowych niż dla bursztynianu [10].

Wychwyt kwasów tłuszczowych przez mięsień sercowy zależy od ich stężenia we krwi, które jest regulowane aktywnością lipolizy w tkance tłuszczowej [11]. W warunkach fizjologicznych stężenie WKT we krwi tętniczej ulega dużym wahaniom (od 0,2 do 0,8 mmol) i wzrasta do

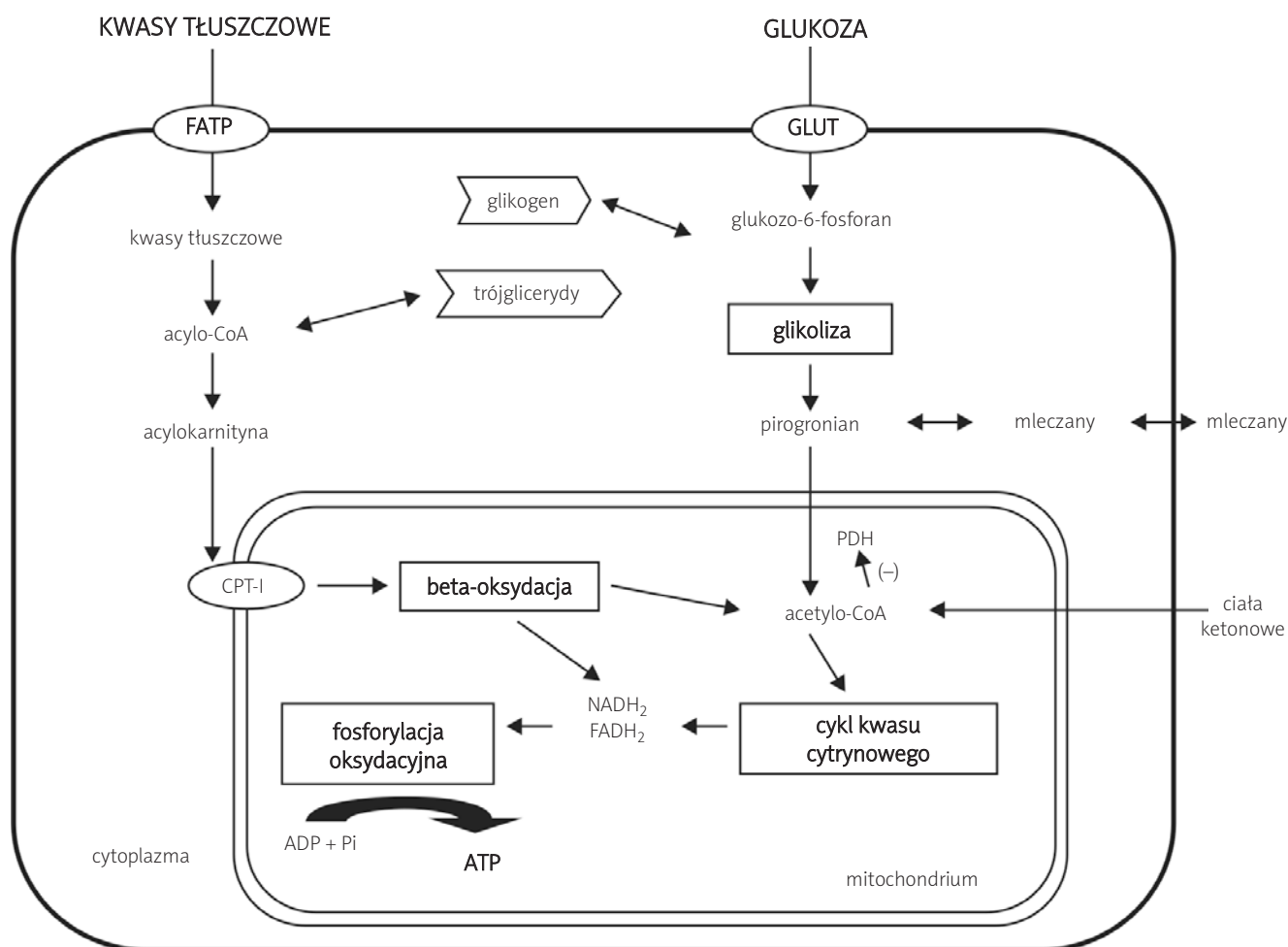
> 1 mmol w odpowiedzi na adrenergiczną stymulację w czasie wysiłku fizycznego, stresu emocjonalnego czy w niestabilnej chorobie wieńcowej. Poziom WKT wzrasta również, gdy hamowanie lipolizy przez insulinę jest niewielkie, jak przy insulinooporności (otyłość, cukrzyca typu 2, utrzymujący się brak aktywności fizycznej) lub niskim stężeniu insuliny we krwi (niedożywienie, cukrzyca typu 1, duży wysiłek fizyczny). Metabolizm WKT przedstawiony został na Rycinie 1. Około 80% długołańcuchowych kwasów tłuszczowych wychwytywanych przez serce jest szybko utleniane do CO_2 , a pozostałe 20% przekształcane do trójglicerydów [10, 11]. Wraz ze wzrostem ilości WKT we krwi zwiększają się sercowe zapasy trójglicerydów. Badanie NMR u zdrowych ochotników pokazuje 70-procentowy wzrost stężenia trójglicerydów w sercu przy krótkotrwałym ograniczeniu ilości pokarmu i aż 260-procentowy wzrost w niedożywieniu, co koreluje ze wzrostem stężenia WKT w osoczu.

W ostatnich latach badania koncentrują się na ocenie niekorzystnego wpływu akumulacji lipidów na serce w chorobach metabolicznych. Otyłości często towarzyszy przerost i upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory (LV), a ich nasilenie jest funkcją czasu utrzymywania się wysokiego BMI [12]. Poziom trójglicerydów w niewydolnym sercu u pacjentów z otyłością lub cukrzycą jest wyższy niż u zdrowych ochotników [13] oraz koreluje dodatnio z BMI [14]. Bezpośrednich dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między sercową akumulacją lipidów a dysfunkcją serca i rozwojem HF dostarczają badania eksperymentalne, które proponują także potencjalny mechanizm tego zjawiska.

Mechanizm komórkowy

Brak równowagi między wychwytem a utlenianiem przy zwiększonej ekspozycji serca na krążące we krwi kwasy tłuszczowe prowadzi do nagromadzenia w cytoplazmie kardiomiocytów długołańcuchowych acylo-CoA. Nadmiar acylo-CoA zostaje włączony w alternatywne ścieżki przemian, co prowadzi do powstawania trójglicerydów, diacyloglicerolu (DAG) i ceramidów, a w konsekwencji do upośledzenia funkcji i apoptozy kardiomiocytów [15] (Rycina 2.). Wzrost komórkowej puli DAG prowadzi do przewlekłej aktywacji kinazy białkowej C (PKC), która jest charakterystyczna dla kardiomiopatii. Kwasy tłuszczowe mogą również zwiększać przepuszczalność błon mitochondrialnych i uwalniać cytochrom c oraz hamować aktywność kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K) [16], kinazy Akt i prozapalnego NF- κ B [17].

Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe i eikozanoidy kontrolują sercowy metabolizm i funkcję mitochondriów przez jądrowe czynniki transkrypcyjne (PPAR). Obecne w sercu PPAR α i PPAR β/δ regulują ekspresję genów kodujących liczne enzymy zaangażowane w wychwyt kwasów tłuszczowych, ich estryfikację i transport do mitochondriów oraz beta-oksydację [18]. Również obecne w tkance tłuszczowej PPAR γ , pośrednio poprzez regulację stężenia kwasów



Rycina 1. Metabolizm mięśnia sercowego w warunkach fizjologicznych

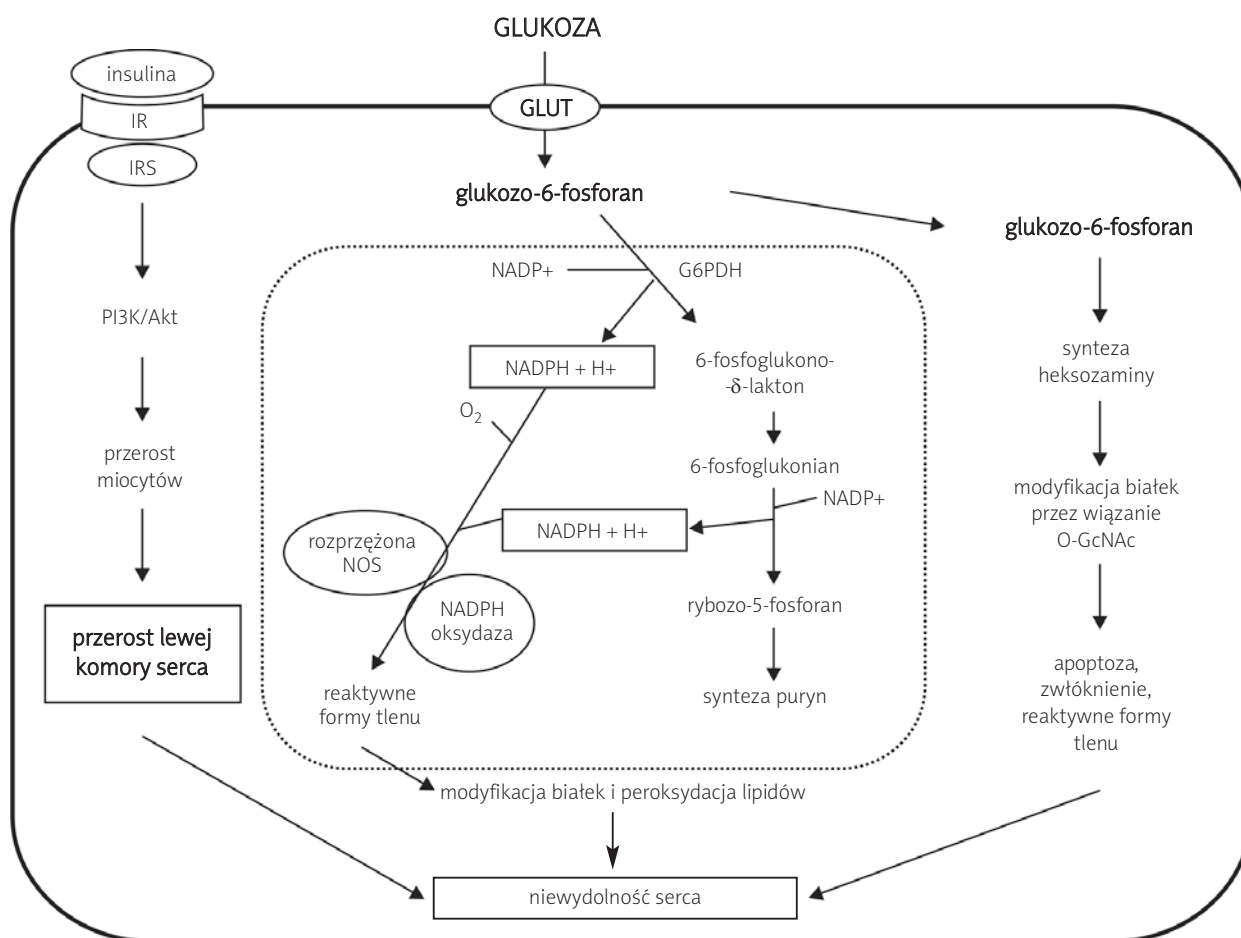
GLUT – transportery glukozy, FATP – białka transportujące kwasy tłuszczowe, CPT-I – acylo-transferaza karnitynowa 1, PDH – dehydrogenaza bursztynianowa

tłuszczowych i adipokin we krwi oraz insulinowrażliwości, wpływają na metabolizm serca. U myszy sercowa nadekspresja PPAR α prowadzi do aktywniejszego utleniania kwasów tłuszczowych, wzrostu stężenia trójglicerydów w osoczu, insulinoporności oraz przerostu i upośledzenia funkcji skurczowej LV, a obserwowane efekty się nasilały, gdy u myszy stosowano dietę wysokotłuszczową [18]. Odwrotnie – farmakologiczna aktywacja PPAR α u szczurów z HF [19] lub psów [20] z indukowaną częstoskurczem HF nie pogarsza funkcji serca, co sugeruje, że umiarkowana aktywacja pozostaje bez wpływu na już upośledzoną funkcję serca.

Uwalniana przez tkankę tłuszczową leptyna reguluje uczucie sytości, a jej stężenie we krwi koreluje dodatnio z ilością tkanki tłuszczowej w organizmie. U pozbawionych leptyny szczurów Zucker z wiekiem nasila się przebudowa i dysfunkcja skurczowa LV oraz wzrasta sercowa pula trójglicerydów i ceramidów [21]. Podobny fenotyp obserwowano u myszy pozbawionych leptyny *ob/ob* [22]. Brak eks-

presji leptyny u transgenicznych zwierząt prowadzi do otyłości, hiperinsulinemii i cukrzycy, dlatego trudno jest ustalić, czy dysfunkcja LV spowodowana jest bezpośrednio nadmierną akumulacją lipidów w sercu.

Zmiany w metabolizmie kwasów tłuszczowych występują często u transgenicznych myszy, niezależnie od masy ciała i insulinoporności. Zwiększonej sercowej aktywności syntazy długłańcuchowej acylo-CoA, która odpowiada za włączenie kwasów tłuszczowych w metabolizm komórkowy, towarzyszy wzrost ilości cytochromu c i ceramidów w sercu [4]. Podobny efekt obserwowano w przypadku osłabionej sercowej ekspresji lipazy lipoproteinowej [23]. Nadekspresja lipazy lipoproteinowej była natomiast związana ze wzrostem masy ciała zwierząt, rozstrzenią i dysfunkcją skurczową LV oraz mniejszą przeżywalnością. Ponadto, nadekspresja białka transportującego kwasy tłuszczowe (FATP-1) prowadziła do przerostu przedsionka i LV, upośledzenia funkcji skurczowej oraz zmian elektrokardiograficznych [24].



G6PDH – dehydrogenaza alukozo-6-fosforanowa

Odpowiedź serca na nadmiar glukozy – glukotoksyczność

Mechanizm komórkowy

Hiperglikemia aktywuje również szlak pentozofosforanowy przemian glukozy i jego główny enzym – dehydrogenazę glukozy-6-fosforanową (G6PDH). Przy prawidłowym stężeniu glukozy szlak ten jest źródłem NAPH i cukru rybozy-5-fosforanu niezbędnego do syntezy *de novo* nukleotydów purynowych. W hiperglikemii udział tego szlaku

w metabolizmie glukozy wzrasta i paradoksalnie prowadzi do produkcji reaktywnych form tlenu przez NADPH oksydazę i rozprężoną syntazę NO. U myszy ze zmniejszoną aktywnością G6PDH obserwuje się niskie stężenie NADPH i mniejszy stres oksydacyjny w odpowiedzi na angiotensynę II w aorcie [35]. W homogenatach niewydolnych serc pochodzących od psów i ludzi wzrasta aktywność G6PDH oraz produkcja anionorodnika nadtlenkowego, która spada po zahamowaniu enzymu [1, 2]. Stres oksydacyjny związany ze wzrostem aktywności szlaku pentozyfosforanowego może być przyczyną łagodnego przerostu LV lub HF, zwłaszcza gdy wzrasta utlenianie glukozy [10], jak podczas stosowania diety wysokowęglowodanowej/niskotłuszczowej.

Wpływ diety wysokowęglowodanowej na serce

Badania z użyciem modelu przeciążenia ciśnieniowego u gryzoni sugerują, że dieta wysokowęglowodanowa, szczególnie z wysoką zawartością cukrów prostych, zwiększa częstość i/lub nasilenie HF w porównaniu z dietą niskowęglowodanową/wysokotłuszczową. Szczury ze zwężoną aortą brzuszną karmione pożywieniem bogatym w sacharozę (62% kalorii) mają większy przerost i przebudowę LV w porównaniu ze zwierzętami będącymi na diecie niskowęglowodanowej/wysokotłuszczowej. Wieloczynnikowa analiza regresji pokazuje, że stężenie insuliny korelowało dodatnio z objętością późnoskurczową [29]. Myszy ze zwężoną aortą porzeczną, u których stosowano dietę bogatą we fruktozę (61% kalorii) charakteryzują się wzrostem rozmiaru późnoskurczowego i spadkiem frakcji wyrzutowej oraz wzrostem ekspresji łańcuchów ciężkich miozyny typu beta w porównaniu z grupą kontrolną, a efektów tych nie obserwowano przy stosowaniu diety bogatej w skrobię [35].

Gluکو- i lipotoksyczność

Jednoczesne występowanie gluکو- i lipotoksyczności jest dobrze poznane w wyspach beta trzustki, gdzie jednoczesny wzrost stężenia WKT i glukozy powoduje synergistyczne, większe uszkodzenie niż przy wzroście jednego substratu. Chociaż pokazano podobny efekt w przypadku izolowanych kardiomiocytów [37], to brakuje dostatecznych dowodów na występowanie tego zjawiska w sercu. Wzrost wychwyty i utleniania kwasów tłuszczowych hamuje aktywność dehydrogenazy bursztynianowej. Prowadzi to do spadku utleniania glukozy, a wzrostu jej nieglikolitycznego metabolizmu i powstawania toksycznych pochodnych (N-acetyloglukozaminy i reaktywnych form tlenu). Wzrost stężenia kwasów tłuszczowych powinien zatem zaostreć efekt hiperglikemii w sercu. Jest to szczególnie istotne dla pacjentów z zespołem metabolicznym lub cukrzycą typu 2, u których wzrost stężenia kwasów tłuszczowych i hiperglikemia są związane z hiperinsulinemią, stymulującą wychwyt glukozy przy ciągłym wychwycie kwasów tłuszczowych.

Podsumowanie – właściwa dieta w niewydolności serca

Przedstawione w pracy wyniki sugerują, że najważniejsze w prewencji i leczeniu HF jest utrzymanie prawidłowego stężenia we krwi kwasów tłuszczowych i glukozy oraz niskiego stężenia insuliny i leptyny. Dla osiągnięcia tych celów najlepszą strategią byłoby: (i) utrzymanie niskiej ilości tkanki tłuszczowej i wysokiej wrażliwości na insulinę przez kontrolę ilości spożywanego pokarmu i codzienną aktywność fizyczną; (ii) dieta niskowęglowodanowa (30–40% dostarczanej energii) złożona z pokarmów o niskim indeksie glikemicznym; (iii) wzrost zawartości w diecie jedno- i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych pochodzących z roślin i ryb (40–50% dostarczanej energii). Rekomendacje te wymagają jednak dalszych badań.

Piśmiennictwo

- Gupte RS, Vijay V, Marks B, et al. Upregulation of glucose-6-phosphate dehydrogenase and NAD (P) H oxidase activity increases oxidative stress in failing human heart. *J Card Fail* 2007; 13: 497-506.
- Gupte SA, Levine RJ, Gupta RS, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase-derived NADPH fuels superoxide production in the failing heart. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41: 340-9.
- Schaffer JE. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 281-7.
- Chiu HC, Kovacs A, Ford DA, et al. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2001; 107: 813-22.
- Oliver MF, Kurien VA. Serum-free-fatty-acids and arrhythmias after acute myocardial infarction. *Lancet* 1969; 2: 1077-8.
- Pilz S, Scharnagl H, Tiran B, et al. Elevated plasma free fatty acids predict sudden cardiac death: a 6.85-year follow-up of 3315 patients after coronary angiography. *Eur Heart J* 2007; 28: 2763-9.
- Jouven X, Charles MA, Desnos M, Ducimetiere P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation* 2001; 104: 756-61.
- Korge P, Honda HM, Weiss JN. Effects of fatty acids in isolated mitochondria: implications for ischemic injury and cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H259-69.
- Corr PB, Yamada KA. Selected metabolic alterations in the ischemic heart and their contributions to arrhythmogenesis. *Herz* 1995; 20: 156-68.
- Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005; 85: 1093-129.
- Lopaschuk GD, Belke DD, Gamble J, et al. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1213: 263-76.
- Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the heart. *Am J Med Sci* 1993; 306: 117-23.
- Sharma S, Adrogue JV, Golfman L, et al. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. *FASEB J* 2004; 18: 1692-700.
- Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E462.

15. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 2002; 53: 319-36.
16. Penzo D, Petronilli V, Angelin A, et al. Arachidonic acid released by phospholipase A(2) activation triggers Ca(2+)-dependent apoptosis through the mitochondrial pathway. *J Biol Chem* 2004; 279: 25219-25.
17. Kong JY, Rabkin SW. Palmitate-induced cardiac apoptosis is mediated through CPT-1 but not influenced by glucose and insulin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H717-25.
18. Finck BN, Lehman JJ, Leone TC, et al. The cardiac phenotype induced by PPARalpha overexpression mimics that caused by diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2002; 109: 121-30.
19. Morgan EE, Rennison JH, Young ME, et al. Effects of chronic activation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha or high-fat feeding in a rat infarct model of heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H1899-904.
20. Labinskyy V, Bellomo M, Chandler MP, et al. Chronic Activation of PPAR {alpha} With Fenofibrate Prevents Alterations in Cardiac Metabolic Phenotype Without Changing The Onset Of Decompensation in Pacing-Induced Heart Failure. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321: 165-71.
21. Zhou YT, Grayburn P, Karim A, et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 1784-9.
22. Barouch LA, Gao D, Chen L, et al. Cardiac myocyte apoptosis is associated with increased DNA damage and decreased survival in murine models of obesity. *Circ Res* 2006; 98: 119-24.
23. Yagyu H, Chen G, Yokoyama M, et al. Lipoprotein lipase (LpL) on the surface of cardiomyocytes increases lipid uptake and produces a cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2003; 111: 419-26.
24. Chiu HC, Kovacs A, Blanton RM, et al. Transgenic expression of fatty acid transport protein 1 in the heart causes lipotoxic cardiomyopathy. *Circ Res* 2005; 96: 225-33.
25. Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN, et al. Fish intake and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2015-21.
26. Duda MK, O'shea KM, Lei B, et al. Dietary supplementation with omega-3 PUFA increases adiponectin and attenuates ventricular remodeling and dysfunction with pressure overload. *Cardiovasc Res* 2007; 76: 303-10.
27. Okere IC, Chandler MP, McElfresh TA, et al. Differential effects of saturated and unsaturated fatty acid diets on cardiomyocyte apoptosis, adipose distribution, and serum leptin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H38-44.
28. Chess DJ, Lei B, Hoit BD, et al. Effects of a high saturated fat diet on cardiac hypertrophy and dysfunction in response to pressure overload. *J Card Fail* 2008; 14: 82-8.
29. Duda MK, O'Shea KM, Lei B, et al. Low carbohydrate/high fat diet attenuates pressure overload induced ventricular remodeling and dysfunction. *J Card Fail* 2008; 14: 327-35.
30. Halton TL, Willett WC, Liu S, et al. Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 2006; 355: 1991-2002.
31. Rennison JH, McElfresh TA, Okere IC, et al. High-fat diet postinfarction enhances mitochondrial function and does not exacerbate left ventricular dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H1498-506.
32. Held C, Gerstein HC, Yusuf S, et al. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation* 2007; 115: 1371-5.
33. Gerstein HC, Capes SE. Dysglycemia: a key cardiovascular risk factor. *Semin Vasc Med* 2002; 2: 165-74.
34. Fulop N, Marchase RB, Chatham JC. Role of protein O-linked N-acetyl-glucosamine in mediating cell function and survival in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 288-97.
35. Matsui R, Xu S, Maitland KA, et al. Glucose-6 phosphate dehydrogenase deficiency decreases the vascular response to angiotensin II. *Circulation* 2005; 112: 257-63.
36. Chess DJ, Lei B, Hoit BD, et al. Deleterious effects of sugar and protective effects of starch on cardiac remodeling, contractile dysfunction, and mortality in response to pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H1853-60.
37. Dyntar D, Eppenberger-Eberhardt M, Maedler K, et al. Glucose and palmitic acid induce degeneration of myofibrils and modulate apoptosis in rat adult cardiomyocytes. *Diabetes* 2001; 50: 2105-13.