

Diyabetik Kardiyomiyopati ve G Proteini

Diabetic Cardiomyopathy and G Protein

Yasemin Behram Kandemir^{1*}, Ünal Güntekin², Çiğdem Aydın³, Gökhan Görgişen⁴

¹Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye, Yakınoğu Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Lefkoşe, Kıbrıs

²Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

³Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Bucak SağlıkYüksekokulu, Burdur, Türkiye

⁴YüzüncüYıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

ÖZET

Modern toplumda yaygın bir hastalık olarak görülen, koroner kalp hastalığının ve mortalitenin gelişimi için belirgin bir risk faktörü oluşturan Diabetes Mellitus (DM), sadece medikal değil aynı zamanda sosyal bir problemi de temsil eder. Tip 1 veya Tip 2 diyabetik hastalarda önde gelen ölüm nedenlerinden biri kardiyovasküler hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, DSÖ) verilerine göre, tip 2 diabetes mellitus olan hastaların %75'inden fazlası, vasküler sorunlar nedeniyle ölmektedir. Diyabetik bireyler diyabetik olmayan bireylere kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi açısından 2 ile 4 kat daha fazlarisk altındadır. DM'li hastalarda, mekanizması henüz açıklığa kavuşmamış olan, hızla ilerleyen kardiyomiyopati görülme ihtimali çok yüksektir. Bir takım proteinlerin diyabetik bir ortamda kardiyomiyopati oluşumundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Diyabetik kardiyomiyopati, iskemik kardiyomiyopatiden farklıdır. Normoglisemiye göre, diyabetik kardiyomiyopatinin başlıca nedenlerinden olan vasküler düz kas proliferasyonu ve migrasyonu yüksek oranda glisemik ortamda indüklenir. Hücrel moleküler mekanizmalar, diyabetik kalp hastalığının erken evresi olan kardiyomiyopati gelişmesinde önemli bir role sahiptir. G-alfa sınıfı G proteinleri, kardiyomiyopatide görülen en önemli sinyal iletim değişiklerinden biridir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyomiyopati, Diabetes mellitus, G proteini

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) which represents a remarkable risk factor for the development of coronary disease and mortality, a common disease seen in modern society, represents not only medical but also a social problem. One of the leading cause of death in Type 1 or Type 2 diabetic patients is cardiovascular disease. According to WHO (World Health Organization) data, in excess of 75% patients which have type2 diabetes mellitus die due to vascular problems. Diabetic individuals are 2-4 times more at risk than non-diabetic individuals for the development of cardiovascular diseases. In patients with DM, there is a high likelihood of rapidly progressing cardiomyopathy pattern whose mechanism is not yet clear. A number of proteins are thought to be responsible for the formation of cardiomyopathy in a diabetic setting. Diabetic cardiomyopathy is distinct from ischemic cardiomyopathy. Compared to normoglycemia, vascular smooth muscle proliferation and migration are highly induced in the glycemic environment, which is one of the main causes of diabetic cardiomyopathy. Cellular molecular mechanisms have a pivotal role in developing cardiomyopathy, the early phase of diabetic heart disease. G alpha class of G-proteins are one of the most important signaling changes seen in cardiomyopathy.

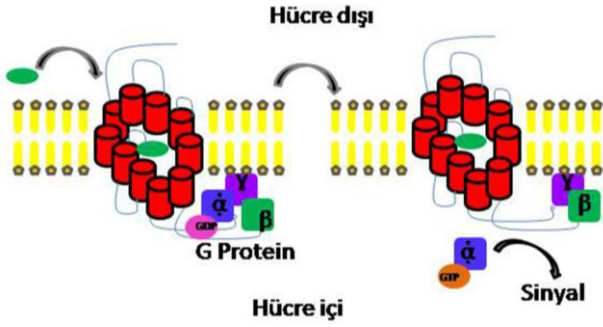
Key Words: Cardiomyopathy, Diabetes mellitus, G protein.

Giriş

Yunanca bir terim olan ve şekerli bol idrar yapma anlamına gelen, ilk kez milattan sonra ikinci yüzyılda kullanılan Diabetes Mellitus (DM) tanımına göre Mısır'daki Eber yazıtlarında rastlanmıştır. Hastalığın klinik özellikleri, o günden bu yana Yunanistan'dan Çin'e birçok hekim tarafından tanımlanmıştır. Romalı hekimler diyabeti, mellitus ve insipitus olarak iki alt gruba ayırmıştır (1-3). Tip1 ve Tip2 diyabeti, birincil ve

ikincil diyabet şeklinde ilk tanımlayanlardan biri olan İbn-i Sina (980-1037), El-Kanun fi't-Tıb adlı kitabında, diyabeti iştah artışı ve cinsel işlevlerin azalması olarak karakterize etmiştir.

Diyabetin Tip1 ve Tip2 olmak üzere iki tipi vardır. Tip 1 diyabet pankreastaki beta hücreleri tarafından salgılanan insülin hormonunun olmaması ya da bu hormonun eksikliği sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Tip 1 diyabette genellikle beta hücrelerinin harabiyeti söz konusudur. Tip 1 diyabet de kendi içinde



Şekil 1. G proteini ve alt üniteleri

“İmmün-aracılı” ve “idyopatik” olarak ikiye ayrılır. “İmmün-aracılı” diyabet toplumunda çok daha yaygın bir biçimde görülür. Bu tip diyabetin nedeni ise, pankreasın beta hücrelerinin harabiyetinden sorumlu olan T-hücre aracılı otoimmün yanıttır. Tip 2 diyabette ise insülinin etkisine karşı direnç gelişir, insülin duyarlılığı azalır ve insülin sentezinden bozukluklar görülür. Bu durumlardan birinin olması bile Tip 2 diyabetin sebebidir. Hücre membranında bulunan insülin reseptörlerinin hasar görmesi, dokuların insüline karşı verdikleri cevabın bozulmasının ana sebeplerinden biridir (4,5).

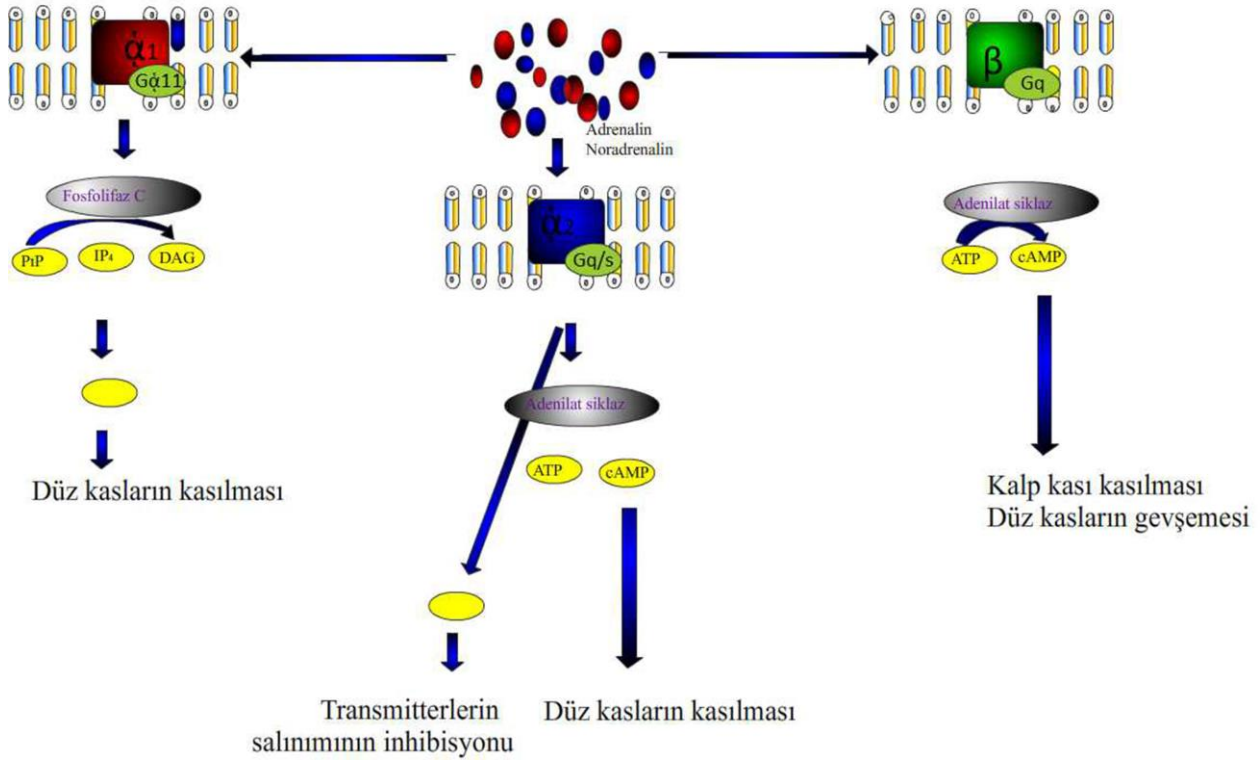
Tip 1 ve Tip 2 diyabet sonucunda makro ve mikrovasküler komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalığı diyabetin makrovasküler komplikasyonları olarak sınıflandırılırken; retinopati, nefropati ve nöropati de mikrovasküler komplikasyonları arasında yer alır (6). Bu komplikasyonlar içinde son yıllarda en çok üstünde durulanlardan biri, ventriküler diastolik gevşeme, azalmış dolma zamanı, ventriküler hipertrofi ile karakterize olan kardiyomiopatidir (7,8).

Diyabetik Kardiyomiopati: Kardiyak hipertrofi için diyabet, obezite, dislipidemi ve hipertansiyon tanılarının her biri bağımsız birer risk faktörüdür (8). Toplumda diyabete bağlı görülen morbidite ve mortalitenin en yaygın nedenleri miyokard enfarktüsü, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon ve diyabetik kardiyomiopati gibi kardiyovasküler komplikasyonlardır (9,10). Diyabetik hastalar, diyabetik olmayan hastalarla kıyaslandığında, kardiyak hipertrofi gelişme riski artmakta ve kalbin pompalama gücü azalmakta ve sonuçta diyabetik hastalarda kardiyovasküler mortalite daha yüksek görülmektedir (11). Diyabetik kardiyomiopatinin başlıca kaynağı, sistolik disfonksiyon gelişiminden önce oluşan diastolik ventriküler disfonksiyondur, bu durum koroner arter hastalığı veya hipertansiyondan bağımsız olarak gelişir. Diyabetik kardiyomiopatide temel olarak sol

ventrikül hipertrofisi görülür (9,12). Yapılan çalışmalarda, damar hastalığı hiç bulunmayan diyabetik hastalarda da sistolik ve diastolik fonksiyonun bozulduğu vurgulanmıştır (13,14). Koroner kan akımında görülen bu endotel bağımlı bozuklukların, diyabetin etkisiyle oluştuğu düşünülmektedir. Ayrıca diyabetin etkisiyle hücre dışı matrisin değişmesi, sol ventrikülde sertliğe neden olmaktadır (15,16). Diyabetik kalpte sol ventrikülde duvar kalınlığı artar buna ek olarak da interventriküler septum kalınlığının artışı da gözlemlenir, bu durumun nedeni ise miyokard hücrelerinde miyofibril sayısının ve kas kitlesinin artışıdır. Ventriküldeki kitle artışının yanında, fibrotik değişiklikler, interstisyel ve perivasküler alanlarda özellikle göze çarpan bulgulardır (17). Bunun sonucunda Diabetes Mellitus'a özgü bir kardiyomiopati ortaya konmuştur (18-20). Diyabetik kardiyomiopatide kalbin, mikrosirkülasyonunda çok önemli değişiklikler görülmektedir. Örneğin hipertrofik kalplere genellikle eşlik eden hipertansiyonla birlikte sadece epikardiyal ana koroner arterlerde değil, küçük çaplı arterlerde de medial kalınlaşma ve intimal hasar izlenir (21,22). Ayrıca kalp kasındaki hipertrofiye oranla, kalbin damar ağındaki dağılım, rölatif olarak yetersiz kalmaktadır (17). Koroner arterlerdeki morfolojik değişikliklerin yanısıra, endotel ve damar duvarındaki kas hücrelerdeki biyokimyasal değişiklikler de yüksek koroner rezistanslara yol açmaktadır (23). Diyabetik kardiyomiopatide ortaya çıkan başlıca fonksiyonel değişiklik, sistolik ve diastolik disfonksiyondur. Kalbin kanı pompalama yeteneğinin bozulması olarak tanımlanan sistolik disfonksiyon, sistolik kalp yetmezliğinden farklıdır.

Diyabetik kardiyomiopatide; sistolik disfonksiyon geç oluşur ve çoğunlukla diastolik disfonksiyon, sistolik disfonksiyondan çok daha önce oluşmaktadır (24). Diyabetik sıçanlarda görülen bradikardi, streptozotosin enjeksiyonundan hemen sonra, sıklıkla ortaya çıkan bir bulgudur (24). Diyabetik kalpte bradikardinin oluşma nedenleri ise kalpteki vagal aktivitenin ve asetilkolin yanıtına karşı duyarlılığın artması aynı zamanda sempatik uyarının azalması olarak bildirilmiştir. Ayrıca kalsiyum iyon kanallarındaki ve dolayısıyla kalbin elektriksel özelliğindeki değişiklikler, diyabetik bradikardi nedeni olarak gösterilmiştir (25).

Özetle ifade etmek gerekirse, diyabetik kardiyomiopati, iskemik kardiyomiopatiden farklıdır. Özellikle, diyabete bağlı gelişen hücresel ortam değişikliği ile birlikte G protein aracılı



Şekil 2. G proteini ve etkileri

aktivasyon gösteren proteinlerin ekspresyonlarında da değişimler görülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, G proteinlerinin aktive ettiği, hormonların, nörotransmitterlerin ve büyüme faktörleri gibi sinyal iletim moleküllerinin, diyabetik kardiyomyopatinin mekanizmasının çözülmesinde önemli bir yer aldığı göze çarpmaktadır (26,27).

Diyabetik Kardiyomyopatide G Protein Bağımlı Ortaya Çıkan Moleküler Değişiklikler: α , β ve γ alt ünitelerinden oluşan G proteinleri (Guanin nükleotid-bağlayıcı proteinler), heterodimerik bir yapı gösterirler. α -alt birimi, guaninnükleotitlerinin (GDP veya GTP) bağlandığı yüksek affiniteli tek bir bağlanma bölgesine sahiptir. Etki mekanizması kısaca şöyledir; α -alt biriminin GTP bağlı formu, $\beta\gamma$ kompleksinden ayrılır, membranın iç yüzeyine geçiş yaparak efektör moleküllerle etkileşime girer ve hücrel yanıtı oluşturacak olan zincirleme tepkimeyi başlatır (Şekil 1) (28).

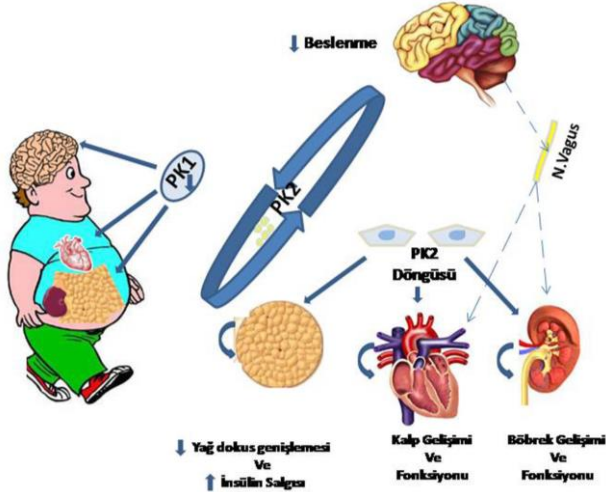
G proteinleri α -alt birimlerine göre sınıflandırılır. G proteinleri α -alt birimleri genel olarak düz kasların kasılmasında, transmitterlerin salınımının inhibisyonunda görev yaparlar. G proteininin alt birimlerinden $G\alpha/9$ ve $G\alpha/11$ alt ünitelerinin, memelilerde sadece kalpte eksprese olduğu ve özellikle $G\alpha/11$ proteini ve mediatörleri patolojik hipertrofi de salınırken, normal fizyolojik durumda görülmezler (29,30). Her bir G proteini sırasıyla

bir veya daha fazla adenilatsiklaz, iyon kanalları ve fosfolipazlar gibi membrana bağlı efektör molekülleri kontrol eder (Şekil 2) (31).

G proteininin diyabetik kardiyomyopati üzerinde etkin olduğu, yapılan farklı çalışmalar ile bildirilmiştir. Örneğin; $G\alpha$ proteininin ve protein kinaz C aktivitesinin streptozotosin ile indüklenen diyabet sonrası, rat miyokardiyumunda arttığı tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada miyokardiyal protein kinaz C aktivasyonunun, anjiyotensin 1 reseptör antagonisti ile diyabetik ratların tedavi edilmesinde kullanılabileceği rapor edilmiştir (32,33).

Deneyel diyabetik kalpte görülen G protein bağımlı moleküler değişiklikler birçok çalışmada vurgulanmıştır. Özellikle streptozotosinle oluşturulan diyabetik (Tip 1) hayvan modellerinde, G protein bağımlı β -adrenerjik reseptör (β -AR) agonistlerinin inotropik ve kronotropik yanıtlarında azalmanın olması tipiktir (34-36). Örneğin; Savarase ve Berkowitz tarafından, streptozotosinle indüklenen diyabetik sıçan kalp modelinde, β -AR miktarında ve kalp atım hızında azalma olduğunu gösterilmiştir (37).

Diyabetik durumda G protein bağımlı vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve onun reseptörleri olan VEGFR-1 ve VEGFR-2 dikkate değer bir biçimde azalır. Bu durum anjiyogenezin bozulmasına neden olur. Bozulmuş anjiyogenez diyabetik kardiyomyopatide de ortaya çıkan bir



Şekil 3. G protein bağımlı prokinetiklerin kalp ve böbrek üzerindeki etkisi

bulgudur (38-41). Bunun yanısıra kardiyomiyopatide G Protein bağımlı ortaya çıkan diğer moleküler değişiklik ise, ileri glikasyon son ürünlerinin (Advanced Glycation End-products, AGE) oluşmasıdır. Diabetes Mellitus AGE'lerin üretimine neden olur. AGE'lerin oluşmasının ardından ise, G proteini ikinci habercisini kullanarak hücrel etkisini gösteren nitrik oksiti (NO) deaktive eder ve koroner dilatasyonu bozar (15,16).

Diyabetik ortamda glukoz metabolizması değişir, kalpte yoğun olarak bulunan GLUT 1 ve GLUT 4 adı moleküller ile glukoz plazma içine alınır, glukozun hücre içine alınması farklı bir dizi reaksiyonu tetikler. Kısacası; diyabetik kalpte glukoz kullanımında görülen bozukluk, G protein bağımlı GLUT 1 ve GLUT 4 moleküllerin kan düzeylerindeki azalma ile bağlantılıdır. Özellikle diyabetik kardiyomiyopatide, GLUT 1 ve GLUT 4 protein düzeylerindeki değişiklikler göze çarpmaktadır (42,43).

Diabetes Mellitus'da hipergliseminin yanında hiperlipidemi de gelişir ve bu durum birçok hücrel bozukluğa neden olur. Diyabetik kardiyomiyopatide bozulan hücre içi ortam dengesi, ikincil mesajlı mekanizmaların aksamasına sebep olur. Özellikle hücre zarında yerleşim gösteren G protein bağımlı moleküllerin sinyal iletimiyle işlev gören, presental büyüme faktörü (PGF) vrombosit kaynaklı büyüme faktörü-beta (PDGF-beta) gibi moleküllerin sinyal iletiminde aksaklıklar görülür (38,39,44,45).

Diabetes mellitus'da görülen G protein bağımlı moleküler değişikliklerden biri de prokinetiklerin düzeyleridir. Kalp, beyin, böbrek ve yağ dokusunda varlığı bilinen prokinetiklerin iki formu (PKR1ve PKR2) G protein bağımlı reseptörler

aracılığı ile etki etmektedir. PKR1/ PKR2 sinyal yolu insülinin transkapiller geçişini artırır. Aynı zamanda kalp ve böbrek gelişiminde ve işlevlerinde önemli bir rol oynar (Şekil 3) (46).

Diyabetle ilgili binlerce araştırma yapılmış olmasına rağmen; cerrahi yöntemler dışında uzun süreli ve kalıcı kontrol sağlayabilen bir tedavi henüz bulunamamıştır. Ancak 2015 yılında Nature dergisinde yayınlanan, Amerika'daki Scripps Araştırma Enstitüsü (TSRI)'nin yaptığı bir çalışmada, diyabete karşı etkili ve özgün bir etki mekanizmasına sahip bir bileşik tanımlamanın mümkün olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada Lerner ve ark. (47); tip 2 diyabet ile ilişkili, normalde bağırsaktan salgılanarak beta hücrelerini uyaran ve alfa hücrelerini inhibe eden bir hormon olan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1)'in reseptörünü hedefleyen bir teknik kullanmışlardır. GLP-1 reseptörü, G protein ile eşleşmiş reseptörler olarak bilinen büyük bir aile içinde yer alır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar ışığında, bilim insanları, yakın bir geçmişte, G proteinini etkinleştiren bir molekülün, hücrede yalnızca tek bir biyokimyasal sinyal zincirini tetiklemeyle sınırlı kalmayabileceği fikrine varmışlardır.

Sonuç olarak, Diyabet, henüz kesin bir tedavisi olmayankronik bir hastalıktır ve diyabetin ileri komplikasyonlarından biri olan kardiyomiyopati hayati önem taşımaktadır. Diyabetik kardiyomiyopatide, hücrel ortam değişikliği söz konusudur. Hücre ortamının değişmesiyle reseptör bağımlı sinyal yolları da değişmektedir, özellikle G protein aracılı aktivasyon gösteren proteinlerin kardiyomiyopatideki ekspresyonları değişiklik gösterir (26,27). Diyabetik ortamda gelişen kardiyomiyopatide kilit rol oynadığı düşünülen G proteinin ve reseptörlerinin, temel biyolojisinin aydınlatılmasının, diyabetik kardiyomiyopatide uygulanabilecek yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi açısından fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Dellal F. Diyabetik hastalarda sessiz miyokardiyal iskemi sıklığının saptanmasında egzersiz elektrokardiyal ve talyumlu mykard perfüzyon intigrafisinin karşılaştırılması. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2006.
2. Dobson M. Medical Observations and Inquiries vol. 5; 1776.
3. Medvei VC: A History of Clinical Endocrinology. Luncester in Boston: Kluwer academic 1993.

4. Gispen WH, Biessels GJ. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci* 2000; 23(11): 542-549.
5. Rother KI. Diabetes treatment--bridging the divide. *N Engl J Med* 2007; 356(15): 1499-1501.
6. Diabetes Care. In: American Diabetes Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus 2012; 35: 64-71.
7. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000; 101(19): 2271-2276.
8. Reaven GM, Laws A. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinaemia, and coronary heart disease. *Diabetologia* 1994; 37(9): 948-952.
9. Sihem B, Dale AE. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007; 115(25): 3213-3223.
10. Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev* 2012; 17(3): 325-344.
11. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(2): 421-428.
12. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(7): 1943-1949.
13. Factor SM, Borczuk A, Charron MJ, Fein FS, van Hooven KH, Sonnenblick EH. Myocardial alterations in diabetes and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 31: 133-142.
14. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D: Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991; 68(1): 85-89.
15. Kimball TR, Daniels SR, Khoury PR, Magnotti RA, Turner AM, Dolan LM. Cardiovascular status in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1994; 90(1): 357-361.
16. Rosen P, Ballhausen T, Stockklauser K. Impairment of endothelium dependent relaxation in the diabetic rat heart: mechanisms and implications. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 31: 143-155.
17. Otterstad JE, Smiseth O, Kjeldsen SE. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiology, assessment and treatment. *Blood Press* 1996; 5(1): 5-15.
18. Chatham JC, Forder JR. Metabolic compartmentation of lactate in the glucose-perfused rat heart. *Am J Physiol* 1996; 270(1 Pt 2): 224-229.
19. Rodrigues B, McNeill JH. The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1992; 26(10): 913-922.
20. Taegtmeier H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. *Circulation* 2002; 105(14): 1727-1733.
21. Litovsky SH, Farb A, Burke AP, Rabin IY, Herderick EE, Cornhill JF, et al. Effect of age, race, body surface area, heart weight and atherosclerosis on coronary artery dimensions in young males. *Atherosclerosis* 1996; 123(1-2): 243-250.
22. Christenson JT, Simonet F, Schmuziger M. The impact of arterial hypertension on the results of coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 44(3): 126-131.
23. Riegger GA. Role of the renin-angiotensin system as a risk factor for control of morbidity and mortality in coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10 Suppl 2: 613-615.
24. Yamamoto J, Nakai M. Coronary hemodynamics in diabetic spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens A* 1990; 12(3): 325-342.
25. Tomlinson KC, Gardiner SM, Hebden RA, Bennett T. Functional consequences of streptozotocin-induced diabetes mellitus, with particular reference to the cardiovascular system. *Pharmacol Rev* 1992; 44(1): 103-150.
26. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414(6865): 813-820.
27. Cowan BR, Young AA. Left ventricular hypertrophy and renin-angiotensin system blockade. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11(3): 167-172.
28. Hepler JR, Gilman AG. G proteins. *Trends Biochem Sci* 1992; 17(10): 383-387.
29. Colella M, Grisan F, Robert V, Turner JD, Thomas AP, Pozzan T. Ca²⁺ oscillation frequency decoding in cardiac cell hypertrophy: role of calcineurin/NFAT as Ca²⁺ signal integrators. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(8): 2859-2864.
30. Taigen T, De Windt LJ, Lim HW, Molkenin JD. Targeted inhibition of calcineurin prevents agonist-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(3): 1196-1201.
31. Zhao TJ, Liang G, Li RL, Xie X, Sleeman MW, Murphy AJ, et al. Ghrelin O-acyltransferase (GOAT) is essential for growth hormone-mediated survival of calorie-restricted mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(16): 7467-7472.
32. Hoyer DP, Korkmaz Y, Gronke S, Addicks K, Wetschreck N, Offermanns S, et al. Differential expression of protein kinase C isoforms in coronary arteries of diabetic mice lacking the G-

- protein Galpha11. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 93.
33. Reuter H, Seuthe K, Korkmaz Y, Gronke S, Hoyer DP, Rottlaender D, et al. The G protein Galpha11 is essential for hypertrophic signalling in diabetic myocardium. *Int J Cardiol* 2013; 167(4): 1476-1485.
 34. Karasu C, Ozturk Y, Altan N, Yildizoglu-Ari N, Ikizler C, Altan VM. Thyroid hormones mediated effect of insulin on alloxan diabetic rat atria. *Gen Pharmacol* 1990; 21(5): 735-740.
 35. Yu Z, McNeill JH. Altered inotropic responses in diabetic cardiomyopathy and hypertensive-diabetic cardiomyopathy. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 257(1): 64-71.
 36. Gando S, Hattori Y, Akaishi Y, Nishihira J, Kanno M. Impaired contractile response to beta adrenoceptor stimulation in diabetic rat hearts: alterations in beta adrenoceptors-G protein-adenylate cyclase system and phospholamban phosphorylation. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282(1): 475-484.
 37. Savarese JJ, Berkowitz BA. beta-Adrenergic receptor decrease in diabetic rat hearts. *Life Sci* 1979; 25(24-25): 2075-2078.
 38. Chou E, Suzuma I, Way KJ, Opland D, Clermont AC, Naruse K, et al. Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic States: a possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue. *Circulation* 2002; 105(3): 373-379.
 39. Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol* 2006; 70(5): 1469-1480.
 40. Yamakawa M, Liu LX, Date T, Belanger AJ, Vincent KA, Akita GY, et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates activation of cultured vascular endothelial cells by inducing multiple angiogenic factors. *Circ Res* 2003; 93(7): 664-673.
 41. Rivard A, Silver M, Chen D, Kearney M, Magner M, Annex B, et al. Rescue of diabetes-related impairment of angiogenesis by intramuscular gene therapy with adeno-VEGF. *Am J Pathol* 1999; 154(2): 355-363.
 42. Wall SR, Lopaschuk GD. Glucose oxidation rates in fatty acid-perfused isolated working hearts from diabetic rats. *Biochim Biophys Acta* 1989; 1006(1): 97-103.
 43. Gamble J, Lopaschuk GD. Glycolysis and glucose oxidation during reperfusion of ischemic hearts from diabetic rats. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1225(2): 191-199.
 44. Stanley WC, Lopaschuk GD, McCormack JG. Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. *Cardiovasc Res* 1997; 34(1): 25-33.
 45. Zhou YT, Grayburn P, Karim A, Shimabukuro M, Higa M, Baetens D, et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(4): 1784-1789.
 46. Boulberdaa M, Turkeri G, Urayama K, Dormishian M, Szatkowski C, Zimmer L, et al. Genetic inactivation of prokineticin receptor-1 leads to heart and kidney disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31(4): 842-850.
 47. Zhang H, Sturchler E, Zhu J, Nieto A, Cistrone PA, Xie J, et al. Autocrine selection of a GLP-1R G-protein biased agonist with potent antidiabetic effects. *Nat Commun* 2015; 6: 8918.