

Πρωτοπαθής και δευτεροπαθής επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στην καρδιά

X.H. Ραϊδης

Περίληψη

Τα καρδιοαγγειακά προβλήματα αποτελούν πλέον την συχνότερη αιτία θανάτου των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη. Η συχνότητα της στεφανιαίας νόσου, η βαρύτητά της, αλλά και η εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας είναι πολλαπλάσιες σε διαβητικούς ασθενείς. Άρα η παρουσία του σακχαρώδη διαβήτη με τις συνακόλουθες επιπλοκές του αποτελεί πιθανώς ανεξάρτητο βλαπτικό παράγοντα σε όλα τα παθολογοανατομικά και φυσιολογικά επίπεδα της καρδιακής λειτουργίας. Πράγματι πειραματικά δεδομένα επιβεβαιώνουν την παρουσία βλαβών μακροαγγειοπάθειας, μικροαγγειοπάθειας, αυτόνομης νευροπάθειας της καρδιάς, αλλά και μεταβολικών διαταραχών που συνδέονται με λειτουργικές βλάβες των μυοκαρδιακών ινών. Αναίμακτες διαγνωστικές τεχνικές σε ασθενείς επιβεβαιώνουν την ύπαρξη διαταραχών της μυοκαρδιακής αντλίας, κυρίως της διατασιμότητάς της, αλλά και σε προχωρημένες περιπτώσεις στο σύνολο της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας τόσο στην ηρεμία όσο και συχνότερα στην άσκηση. Εξάλλου ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές συνδυάστηκαν με την αυξημένη συχνότητα αφνίδιου θανάτου. Συμπερασματικά λοιπόν φαίνεται ότι πέρα από την γνωστή μεγαλύτερη επίπτωση καρδιακής μακροαγγειοπάθειας με τα συνοδά αποτελέσματά της στον σακχαρώδη διαβήτη, υπάρχει και ένα είδος «καρδιομυοπάθειας» διαβητικής αιτιολογίας που σε συνδυασμό αυξάνει την καρδιακή νοσηρότητα και θνησιμότητα των αρρώστων αυτών.

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ένα από τα βασικά προβλήματα δημόσιας υγείας στον δυτικό κόσμο και έχει ιδιαίτερες επιπτώσεις στο καρδιοαγγειακό σύστημα. Είναι η 8η αιτία θανάτου και σχεδόν το σύνολο της νοσηρότητας που προκαλεί σχετίζεται με βλάβες αγγείων (στεφανιαία νόσος, περιφερική αγγειοπάθεια, νεφραγγειακή νόσος). Με την ανακάλυψη της ινσουλίνης οι καρδιοπάθειες έχουν αντικαταστήσει το διαβητικό κώμα ως κύρια αιτία θανάτου των αρρώστων με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη (IDDM).

Η επικρατέστερη από παλιά άποψη ήταν ότι η διαβητική βλάβη της καρδιάς ήταν απλώς αποτέλεσμα επιταχυμένης αρτηριοσκληρήνωσης των στεφανιαίων αγγείων, δηλαδή μια απλή

Β' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική Α.Π.Θ.,
Πολυκλινείο Αστυνομίας
Θεσσαλονίκης

στεφανιαία νόσος. Πράγματι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα αρτηριοσκληρωτικές αλλοιώσεις στα στεφανιαία αγγεία¹. Από την άλλη όμως πλευρά σημαντικές έριμνες βασισμένες στην παθολογοανατομική μελέτη των αγγειακών αλλοιώσεων διαβητικών ασθενών, δεν μπόρεσαν να επιβεβαιώσουν την άποψη ότι το σύνολο των καρδιακών θανάτων σχετιζόταν με στεφανιαία αρτηριοσκληρόνωση και επικλοές της^{2,3}. Σε μια ποσοτική μελέτη της έκτασης προσβολής των στεφανιαίων αγγείων, μόνο μια ελαφρά υπεροχή αρτηριοσκληρωτικών αλλοιώσεων βρέθηκε στους διαβητικούς σε σύγκριση με μάρτυρες της ίδιας ηλικίας και φύλου⁴. Πέραν όμως αυτών έχουν περιγραφεί και ιστολογικές αλλοιώσεις της καρδιάς ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών ασθενών, που σπάνια παρατηρούνται σε μη διαβητικούς.

Οι Ledet και συν.⁵ περιέγραψαν τριών ειδών αλλοιώσεις σε καρδιές διαβητικών αρρώστων: τη διάμεση ίνωση, την περιαγγειακή συσώρευση συνδετικού ιστού και τις εστιακές ουλοποιήσεις στο μυοκάρδιο που ήταν πιο συχνές και πιο εκτεταμένες σε καρδιές νεαρών διαβητικών αρρώστων, ακόμη και σε απουσία στεφανιαίας αρτηριοσκληρόνωσης.

Εξάλλου διάφορες κλινικές και πειραματικές μελέτες ενισχύουν την άποψη ότι μη στεφανιαίοι παράγοντες μπορεί να συμμετέχουν στην παθογένεια της καρδιακής νόσου σε διαβητικούς ασθενείς^{6,7}. Στην μελέτη Framingham⁸ βρέθηκε ότι η μεγαλύτερη καρδιακή νοσηρότητα σε χρόνιους διαβητικούς ωφείλονταν κυρίως σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και εμφανίζονταν σε διαβητικές γυναίκες με IDDM που δεν είχαν προηγούμενα ευρήματα στεφανιαίας νόσου. Τα ευρήματα αυτά ενίσχυσαν την επιδημιολογική μελέτη των Hamby και συν. 1974⁹, που βρήκαν σχετικά υψηλό ποσοστό (22%) διαβητικών ασθενών σε ομάδα πιαχόντων από ιδιοπαθή καρδιομυοπάθεια.

Διαβητικοί ασθενείς με στηθαγγικά ενσχημάτια που μελετήθηκαν αγγειογραφικά δεν είχαν αντίστοιχες αλλοιώσεις στα στεφανιαία αγγεία που να δικαιολογούν την κλινική τους κατάσταση⁷. Τέλος τα κλινικά χαρακτηριστικά της στεφανιαίας νόσου στον σακχαρώδη διαβήτη επιβεβαιώνουν ακόμη πιο πολύ τους ιδιαίτερους χαρακτήρες της διαβητικής καρδιάς. Η επίπτωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας από στεφανιαία απόφραξη είναι χαρακτηριστικά βαρύτερη στους διαβητικούς ισχαιμικούς αρρώστους από ότι σε μη

διαβητικούς, με διπλάσια καρδιακή θνησιμότητα⁹.

Προφανώς λοιπόν η διαβητική βλάβη της καρδιάς αποτελεί μια πολύπλοκη κλινική οντότητα που είναι αποτέλεσμα της συνδυασμένης επίδρασης πολλαπλών παθολογικών καταστάσεων που συνοδεύουν τον σακχαρώδη διαβήτη, όπως η μακροαγγειοπάθεια, μικροαγγειοπάθεια, νευροπάθεια και ενδεχομένως μεταβολικές διαταραχές που συνοδεύουν την διαβητική νόσο¹. Θα μπορούσε μάλιστα να αποδοθεί ακριβέστερα με τον όρο «διαβητική καρδιοπάθεια» παρά με τον συνήθως χρησιμοποιούμενο «διαβητική καρδιομυοπάθεια»¹ (Πίν. 1).

Πίνακας 1. Διαβητική καρδιοπάθεια

1. Μακροαγγειοπάθεια
2. Μικροαγγειοπάθεια
3. Αυτόνομη νευροπάθεια
4. Μεταβολικές διαταραχές
 - α. Διαταραχή παροχής - μεταβολισμού των ενεργειακών καυσίμων της καρδιάς
 - β. Διαταραχές ανανέωσης καρδιακών δομικών πρωτεϊνών

Παθολογοανατομικές αλλοιώσεις στον σακχαρώδη διαβήτη

Η αποφρακτική μακροαγγειοπάθεια αφενός είναι συχνότερη μεταξύ των διαβητικών ασθενών, αφετέρου δε αποτελεί προφανώς την αιτία επιταχισμένης αρτηριοσκληρόνωσης και βέβαια στεφανιαίας νόσου και συστηματικής αρτηριακής υπέρτασης¹⁰. Πράγματι νεκροτομικές μελέτες έδειξαν συχνότερη νόσο των στεφανιαίων μεταξύ διαβητικών (45-70%), συγκριτικά με μη διαβητικούς (8-30%)¹¹. Μάλιστα μερικές μελέτες έχουν βρει μεγαλύτερες αθηροσκληρωτικές βλάβες στα μεγάλα κυρίως στεφανιαία αγγεία. Για το φαινόμενο αυτό έχουν ενοχοποιηθεί: η διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης, οι ανωμαλίες στα επίπεδα των κυκλοφορούντων λιπιδίων του αίματος¹², όπως και η περίπτωση ενδογενούς κυκλοφορούσης ιγγκουλίνης στον τύπο II διαβήτη των ενηλίκων¹³.

Εξάλλου οι ιστολογικές αλλοιώσεις της διαβητικής καρδιάς χαρακτηρίζονται και από άλλες διαταραχές που συνήθως δεν συναντώνται στην κλασική αθηροσκληρωτική στεφανιαία νόσο (Πίν. 2). Σε νεκροτομικές μελέτες βρέθηκαν επι-

Πίνακας 2. Ιστολογικές διαταραχές της καρδιάς στον σακχαρώδη διαβήτη

1. Αγγειακές ανωμαλίες
 - α. Μακροαγγειοπάθεια
 - β. Μικροαγγειοπάθεια
2. Βλάβες των μυοκαρδιακών κυττάρων και του διάμεσου ιστού του μυοκαρδίου

κά μικροανευρύσματα, παρόμοια με του αμφιβληστροειδούς διάσπαρτα ή και κατά στρώματα σε όλη την έκταση του μυοκαρδίου¹⁷. Επίσης τα μικρά καρδιακά αγγεία να εμφανίζουν διατάσεις ή σακκοειδή μικροανευρύσματα, ενώ τα αρτηρίδια και φλεβίδια σπειροειδείς παραμορφώσεις¹⁵. Παράλληλα παρατηρήθηκε πάχυνση κα εκφύλιση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών της καρδιάς¹⁸. Πέραν τούτων διαπιστώθηκαν ιστολογικές ανωμαλίες στην κατανομή του συνδετικού ιστού υπό μορφή διαμέσων περιαγγειακών εναποθέσεων ή τύπου ουλής¹⁷. Επίσης σε βαρεία διαβητικούς ανιχνεύτηκε περιαγγειακό οίδημα σε καρδιακά τριχοειδή, ενώ σε παλιούς διαβητικούς περισσότερες εναποθέσεις λίπους και ασβεστίου στις εξωτοιχωματικές στεφανιαίες αρτηρίες^{18,19}. Οι εναποθέσεις αυτές του ασβεστίου εντοπιζόνταν ως επιμήκης στιβάδα στο τοίχωμα των στεφανιαίων, σε αντίθεση με την τυπική διάσπαρτη εντόπιση των μη διαβητικών ατόμων με αρτηριοσκλήρυνση.

Σημαντικές στενώσεις των μεγάλων στεφανιαίων αγγείων βρέθηκαν στο 50% του συνολικού μήκους τους σε διαβητικούς, ενώ σε μη διαβητικούς τέτοιες στενώσεις διαπιστώθηκαν μόνο στο 1% των στεφανιαίων αρτηριών²⁰. Ιστολογικά οι μεγάλες στεφανιαίες αρτηρίες μπορεί να εμφανίζουν αύξηση του διάμεσου συνδετικού ιστού και του αριθμού των κυττάρων του μέσου χιτώνα²¹, με πιθανή αιτία την παρουσία κάποιου αυξητικού παράγοντα στον ορό των ασθενών²².

Σε επίπεδο καρδιακής αντλίας, διαπιστώθηκε ελάττωση της περιεκτικότητας νορεπινεφρίνης του μυοκαρδίου με πιθανό αποτέλεσμα την ανικανότητα της διαβητικής καρδιάς να αντιμετωπίζει επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας²³.

Σε περίληψη λοιπόν έχουν περιγραφεί ιδιαίζουσες διαταραχές στην ιστολογία της διαβητικής καρδιάς ιδιαίτερα όσον αφορά τον διάμεσο ιστό και τα μυοκαρδιακά κύτταρα ακόμη και σε απουσία στεφανιαίας νόσου. Τα πιο πάνω ενισχύουν την άποψη για ύπαρξη παθολογανατομικής

και κλινικής οντότητας της «Διαβητικής καρδιοπάθειας» όσον αφορά την παρουσία ή μη στεφανιαίας νόσου.

Η επίδραση της διαβητικής αυτόνομης νευροπάθειας στο καρδιαγγειακό σύστημα

Βλάβες του αυτόνομου νευρικού συστήματος στον σακχαρώδη διαβήτη, μπορεί να εμφανιστούν και μόνο σαν διαταραχή των καρδιαγγειακών αντανακλαστικών, χωρίς τις άλλες γνωστές εκδηλώσεις της διαβητικής νευροπάθειας, όπως η ορθοστατική υπόταση, η νυκτερινή διάρροια, οι διαταραχές του στομάχου και της ουροδόχου κύστεως, οι εφιδρώσεις, η ανικανότητα κλπ.

Έτσι η διαβητική νευροπάθεια μπορεί να επηρεάσει την καρδιακή συχνότητα ηρεμίας, όπως και να καταργήσει την φυσιολογική μεταβολή των R-R διαστημάτων με τις αναπνευστικές κινήσεις, μέσω προσβολής των ινών του παρασυμπαθητικού^{24,25}. Φλεβοκομβική ταχυκαρδία ανάπαυσης, περί τις 100 σφύξεις το λεπτό²⁶, με αμετάβλητη καρδιακή συχνότητα θεωρούνται ως χαρακτηριστικά ευρήματα ενός είδους καρδιαγγειακής απονεύρωσης. Οι διαταραχές αυτές της καρδιακής συχνότητας ανάπαυσης ενδεχομένως ευθύνονται, μερικώς τουλάχιστον, για την αυξημένη συχνότητα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, εφόσον αφαιρούν από την καρδιά την ικανότητα να προσαρμόζει αναλογικά την απόδοσή της κατά την διάρκεια της άσκησης.

Οι ανωμαλίες αυτές του καρδιακού ρυθμού αφορούν και την ημερήσια δραστηριότητα όπως διαπιστώθηκε με 24ωρο παρακολούθηση κατά Holter²⁷. Σε διαβητικούς ασθενείς τέλος καταγράφηκαν υψηλότερες συχνότητες των αντιστοιχών μαρτύρων κατά την διάρκεια της άσκησης, όπως και κατά την διάρκεια του ύπνου²¹.

Καρδιακές αρρυθμίες και διαταραχές της αγωγιμότητας έχουν περιγραφεί σε αυξημένη συχνότητα στους διαβητικούς^{11,28}. Τα ευρήματα αυτά αποδόθηκαν σε πιθανή ανομοιογενή εναπόθεση κολλαγόνου στο αγωγό δεμάτιο, όπως και στην αυξημένη ηλεκτροφυσιολογική ευαισθησία στις κατεχολαμίνες. Σε οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου έχει διαπιστωθεί υψηλότερη συχνότητα κολποκοιλιακών και ενδοκοιλιακών διαταραχών της αγωγής²⁹.

Εξώλου ένα ανώμαλο παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, που πα-

ραμένει καθηλωμένο κατά τη διάρκεια της ημερήσιας δραστηριότητας (αναίσθησία στις επιδράσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος), έχει περιγραφεί σε διαβητικούς ασθενείς^{10,11}. Η παράταση αυτή του QT πιθανώς να έχει άμεση σχέση με την διαβητική νευροπάθεια, λόγω της ανομοιογένειας της συμπαθητικής νεύρωσης του διαβητικού μυοκαρδίου που εκτίθεται έτσι σε αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών¹². Ίσως γι' αυτό οι διαβητικοί εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα καρδιοαναπνευστικών ανακοπών κατά την διάρκεια αναίσθησίας¹³.

Περύληπτικά φαίνεται ότι η αυτόνομη διαβητική νευροπάθεια ευθύνεται για την εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών και καρδιακής ανεπάρκειας ανεξάρτητα της παρουσίας ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου. Επιδημιολογικά έχει επιβεβαιωθεί η αυξημένη συχνότητα αιφνιδίων θανάτων και καρδιακής ανεπάρκειας στους αρρώστους αυτούς.

Η καρδιακή λειτουργία στον σακχαρώδη διαβήτη

Η ευρεία χρησιμοποίηση των αναιμακτων διαγνωστικών μεθόδων για την μελέτη της καρδιαγγειακής λειτουργικότητας στους διαβητικούς, έχει εμπλουτίσει σημαντικά τις γνώσεις για τη σχέση μεταξύ του μεταβολισμού της γλυκόζης και της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου.

Ειδικότερα με μέτρηση των χρονικών φάσεων συστολής της αριστερής κοιλίας οι Sharino και συνεργάτες βρήκαν τον λόγο προεξωθητικής περιόδου (PEP) προς χρόνο εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVET) παθολογικό (ελαττωμένη συσταλτικότητα) σε σημαντικό αριθμό ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών ασθενών, χωρίς κλινικά ευρήματα βλάβης της στεφανιαίας κυκλοφορίας¹. Στην ομάδα των ασθενών αυτών η παράταση του πιο πάνω δείκτη υποχώρησε μετά 2-4 μήνες θεραπείας που ελάττωσε σημαντικά τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Επὶ πλέον οι Friedman και συνεργάτες διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση του δείκτη PEP/LVET και των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης¹⁴. Παρά του ότι οι απόψεις αυτές δεν επιβεβαιώθηκαν με μετρήσεις του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας σε νηπιούς ινσουλινοεξαρτούμενους διαβητικούς¹⁵, εντούτοις ενισχύουν την υπόθεση ότι ο βαθμός της μεταβολικής ρύθμισης του σακχάρου του αίματος επηρεάζει την λειτουργία του μυοκαρδιακού κοτάρου.

Νεώτερες αναιμακτες διαγνωστικές τεχνικές χρησιμοποιήθηκαν για την πιο εμπειριστατωμένη μελέτη τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής καρδιακής λειτουργίας. Έρευνες σε ποικίλες ομάδες διαβητικών ασθενών έχει συσσωρεύσει ογκώδη βιβλιογραφία πάνω στην λειτουργικότητα της «διαβητικής καρδιάς». Οι περισσότερες συγκλίνουν στο γεγονός ότι πιθανώς παραβλάπεται η συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας σε κάποιο στάδιο της νόσου, αλλά η πρόωμη διαβητική καρδιακή ανωμαλία είναι η διαταραχή της διαστολικής λειτουργικότητάς της.

Η ηχοκαρδιογραφία ειδικότερα χρησιμοποιήθηκε πολύ συχνά για την εκτίμηση της ανατομικής και λειτουργικής κατάστασης της καρδιάς σε ομάδες ασθενών με διαφόρων τύπων σακχαρώδη διαβήτη. Η ποικιλία αυτή του τύπου των ασθενών ήταν ίσως και υπεύθυνη για τα αλληλοσυγκρουόμενα συμπεράσματα που προέκυψαν.

Οι διαστάσεις και οι όγκοι της αριστερής κοιλίας βρέθηκαν μάλλον φυσιολογικοί^{16,17}, αν και δεν έλειψαν αποτελέσματα με αύξηση ακόμη και ελάττωση των διαστάσεων της^{19,39,40}. Αντικρουόμενα αποτελέσματα έχουν επίσης προκύψει για το πάχος του οπισθίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Σε αρκετές μελέτες δεν βρέθηκαν διαφορές από τους φυσιολογικούς^{8,41,36,37}, ενώ σε άλλες διαπιστώθηκε αύξηση του πάχους του ελεύθερου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας^{12,39,43} για την οποία όμως δεν αποκλείονταν η αιτιολογική συμμετοχή της αρτηριακής υπέρτασης^{14,41}.

Ηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας (% βράχυνση της μικρής διαμέτρου, μέση ταχύτητα βράχυνσης των κυκλοτερών ινών, κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας) βρέθηκαν φυσιολογικές σε πολλές μελέτες διαβητικών ασθενών^{8,42,41,37,46} αν και σε σοβαρές επιπλοκές της νόσου διαπιστώθηκε κάποια έκπτωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας^{17,45,48}. Αντίθετα σε ασθενείς με τύπου I σακχαρώδη διαβήτη και μικροαγγειοπάθεια ή κακή ρύθμιση, βρέθηκε αυξημένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας που υποχώρησε μετά την ρύθμιση^{42,49,50}. Ο υπεύθυνος μηχανισμός του φαινομένου αυτού αποδόθηκε στην πιθανή διέγερση του συμπαθητικού λόγω της υπεργλυκαιμίας⁵¹.

Ανάλογες ηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις έγιναν σε διαβητικούς ασθενείς μετά διάφορους τύπους stress. Παρά του ότι η ισομετρική ύσκηση Handgrip όπως και η δοκιμασία ψυχρού ύδατος

δεν προκάλεσαν σημαντικές διαταραχές στην καρδιακή λειτουργικότητα^{51,52}. Η δυναμική άσκηση σε κυλιόμενο τάπητα αλεκάλωσε ελαττωμένη συσταλτικότητα στην μέγιστη άσκηση αλλά και περιορισμό της ικανότητας για άσκηση των διαβητικών αρρώστων^{50,53}.

Η διαστολική πλήρωση της αριστερής κοιλίας στον σακχαρώδη διαβήτη μελετήθηκε επίσης ηχοκαρδιογραφικά και με την μέθοδο Doppler τόσο στην ηρεμία όσο και μετά δυναμική άσκηση. Οι περισσότερες εργασίες διαπιστώνουν ανωμαλίες στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας και παθολογική εκκένωση στην ηρεμία αλλά και μετά κόπωση ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογική συσταλτικότητα^{42,39,40,53,54}. Οι διαστολικές ανωμαλίες ήταν πιο έκδηλες σε ασθενείς με βαρύτερες επιπλοκές, και μακρύτερη διάρκεια της νόσου⁵⁴. Φαίνεται λοιπόν ότι η πρωιμότερη ανιχνεύσιμη διαταραχή στην καρδιακή λειτουργικότητα μπορεί να εντοπισθεί με τον έλεγχο της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας^{53,55}.

Η μελέτη της καρδιακής λειτουργικότητας των διαβητικών με ραδιοϊσότοπα έδωσε παρόμοια αποτελέσματα. Η ραδιοϊσοτοπική αγγειογραφία που χρησιμοποιήθηκε έχει το πλεονέκτημα της ακριβέστερης και κυρίως σφαιρικότερης εκτίμησης τόσο της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας όσο και της διαστολικής πλήρωσής της. Το ραδιοϊσοτοπικό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας βρέθηκε κατά το πλείστο φυσιολογικό στην ηρεμία σε τύπο I διαβήτη^{55,56,57}. Εντούτοις αρρώστοι με διαβητική νευροπάθεια ή με πολλούς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, παρουσίασαν χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας^{58,59}.

Επίσης σε πιο ηλικιωμένα άτομα με τύπου I ή II σακχαρώδη διαβήτη διαπιστώθηκε παθολογικό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας μετά δυναμική άσκηση σε αντίθεση με νεαρούς διαβητικούς ασθενείς^{55,56,57,60} χωρίς να διαπιστωθεί σαφής συσχέτιση μεταξύ καρδιακών προβλημάτων και παρουσίας άλλων διαβητικών επιπλοκών.

Η διαστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας μελετήθηκε τελευταία και με ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία^{61,62}. Η διαστολική πλήρωση των καρδιακών κοιλοτήτων βρέθηκε παθολογική τόσο στην ηρεμία όσο και μετά δυναμική άσκηση κυρίως σε ασθενείς με αυτόνομη νευροπάθεια⁶¹.

Το σύνολο λοιπόν των αναιμακτων διαγνωστικών μελετών έχουν δείξει ότι υπάρχουν ανω-

μάλιες στην συσταλτικότητα και διατασιμότητα της διαβητικής καρδιάς τόσο στην ηρεμία όσο και μετά stress, που όμως συνήθως σχετίζονται με την παρουσία διαβητικών επιπλοκών. Επιπλέον ενίσχυσαν και την άποψη ότι ο συνδυασμός αρτηριακής υπέρτασης με σακχαρώδη διαβήτη επιδεινώνει ακόμη περισσότερο την καρδιακή δυσλειτουργία^{63,64,65} και μάλιστα την διατασιμότητα της αριστερής κοιλίας.

Η υποχώρηση της διαβητικής καρδιακής δυσλειτουργίας μελετήθηκε επίσης με αναιμακτες τεχνικές. Υπάρχουν ενδείξεις ότι καλή ρύθμιση της νόσου μπορεί να συμβάλει στην βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας μόνο όμως στα αρχικά στάδια^{66,67}.

Μεταβολικές διαταραχές και καρδιακή δυσλειτουργία στον σακχαρώδη διαβήτη

Η φυσιολογική καρδιακή λειτουργία εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την απρόσκοπτη τροφοδοσία του μυοκαρδιακού κυττάρου με φωσφορικά υψηλής ενεργείας όπως και ενεργειακά «καύσιμα» από τους εξωκαρδιακούς ιστούς. Κατά την διάρκεια της διαστολής παράγεται ATP που χρησιμοποιείται στη συνέχεια για την πραγματοποίηση της συστολής. Οι μεταβολικές ανάγκες της καρδιάς εξασφαλίζονται με αναλογικό τρόπο από τους κυκλοφορούντες υδατάνθρακες, λιπαρά οξέα, γαλακτικό οξύ και κετονικά σώματα. Τα πιο πάνω μεταβολίζουν στο συνένζυμο-CoA και οξειδώνονται στον κύκλο του Krebs με αποτέλεσμα την παραγωγή του ATP.

Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I η συνεισφορά των «καυσίμων» αυτών στην εξασφάλιση των ενεργειακών αναγκών του μυοκαρδίου αλλάζει τελείως, λόγω των μεταβολών της πυκνότητάς τους στο πλάσμα αλλά και της ινσουλίνης και των ανταγωνιστικών ορμονών της⁶⁸.

Όταν λείπει η ινσουλίνη τα λιπαρά οξέα και τα κετονικά σώματα είναι οι κύριοι προμηθευτές ενέργειας του καρδιακού μυός. Επίσης η χρησιμοποίηση της γλυκόζης από το μυοκαρδιακό κύτταρο είναι πλημμελής, ενώ η συσσώρευση λιπαρών οξέων παρεμποδίζει την είσοδο της γλυκόζης και των παραγώγων της στον κύκλο του Krebs⁶⁹. Έτσι η καρδιακή λειτουργία βασίζεται κυρίως στο μεταβολισμό των λιπών. Εδώ όμως υπάρχει πρόβλημα εφόσον έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι τα κετονικά σώματα ακόμη και με πλήρη οξείδωση, δεν αρκούν να καλύψουν τις ενεργειακές ανάγκες της καρδιάς σε άσκηση^{68,69}.

Το φαινόμενο αποδόθηκε στην συσσώρευση Acetyl-CoA, που επιβραδύνει την δραστηριότητα του κύκλου του Krebs και την αερόβια παραγωγή ATP¹¹. Εξάλλου διαπιστώθηκε ελάττωση της δραστηριότητας της ATPάσης της μυοσίνης του μυοκαρδιακού κυττάρου σε διαβητικά πειραματόζωα¹², όπως και επιβράδυνση της μεταφοράς των ιόντων Ca⁺⁺ από τις θέσεις της μυϊκής συστολής στο σαρκοπλασματικό δικτυωτό της μυοκαρδιακής ίνας στην φάση της διαστολής¹³.

Σε διαβητικούς ασθενείς με φυσιολογικά στεφανιαία διαπιστώθηκε υπερπαραγωγή γαλακτικού οξέως από την καρδιά (δείκτης πιθανής μυοκαρδιακής ισχαιμίας) με θετικό ισοζύγιο πρόσληψης - αποβολής. Πήραν τούτου διαπιστώθηκε επιβράδυνση του ρυθμού οξειδωσης του γαλακτικού λόγω πιθανώς παρεμπόδισης της εισόδου των γαλακτικών στον κύκλο του Krebs¹⁴. Τέλος διαπιστώθηκαν διαταραχές στο ρυθμό επανασύνθεσης των μυοκαρδιακών πρωτεϊνών λόγω αρνητικού ισοζυγίου δομικών αμινοξέων του μυοκαρδιακού κυττάρου¹⁵.

Τα πιο πάνω ευρήματα σε πειραματόζωα και διαβητικούς ασθενείς αποτελούν την πιθανή μεταβολική ερμηνεία της συχνότερης εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας στον σακχαρώδη διαβήτη.

Σακχαρώδης διαβήτης και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε περίπτωση οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου^{16,17}. Η νοσοκομειακή θνητότητα είναι αυξημένη ιδίως στους εμφραγματίες που κατά την είσοδό τους στο νοσοκομείο έχουν αυξημένο σάκχαρο αίματος¹⁸. Επίσης η συχνότητα της εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας μετά από οξύ έμφραγμα είναι αυξημένη¹⁹. Η γενική θνητότητα είναι τουλάχιστον διπλάσια των άλλων αρρώστων και είναι ιδιαίτερα αυξημένη στις ινσουλινοθεραπευόμενες γυναίκες. Έγιναν προσπάθειες να ερμηνευθεί το κλινικό αυτό εύρημα από τις παθολογοανατομικές ή ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές που όπως προαναφέρθηκε συναντώνται στην διαβητική καρδιά^{20,21}. Εντούτοις υπάρχουν αντικρουόμενα ευρήματα και οι μελέτες αυτές συνεχίζονται.

Επίπτωση της θεραπείας και της πρόληψης στις καρδιακές βλάβες του σακχαρώδη διαβήτη

Πολύ λίγες αναίμακτες μελέτες της καρδιακής λειτουργίας σε διαβητικούς προσπάθησαν να μελετήσουν την επίπτωση της θεραπείας στις παρατηρούμενες λειτουργικές ανωμαλίες της καρδιάς. Παθολογικές χρονικές φάσεις συστολής της αριστερής κοιλίας βελτιώθηκαν με διαίτα²² ή υπογλυκαιμική θεραπεία²³. Επίσης με χρήση ηχοκαρδιογραφίας και ραδιοϊσοτοπικής αγγειογραφίας διαπιστώθηκε βελτίωση της καρδιακής λειτουργικότητας μετά έναρξη ινσουλινοθεραπείας²⁴. Εντούτοις οι πληροφορίες είναι περιορισμένες.

Κλινικές και πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδη διαβήτη προκαλεί βαρύτερες ιστολογικές ανωμαλίες²⁵. Άρα η επίμονη θεραπεία της υπέρτασης στους ασθενείς αυτούς αποτελεί μια λογική πρόταση. Η χρήση φαρμάκων όπως οι ανταγωνιστές του ασβεστίου για την εξουδετέρωση της καρδιακής δυσλειτουργίας παραμένει σε θεωρητικό επίπεδο. Όμως μια και η νόσος των στεφανιαίων αγγείων αποτελεί υπέρτατο κίνδυνο για τον διαβητικό, είναι επιτακτική ανάγκη η αναγνώριση και διόρθωση των διαφόρων παραγόντων κινδύνου όπως το κάπνισμα, η υπερλιπαιμία και η παχυσαρκία. Τέλος η χειρουργική θεραπεία της στεφανιαίας νόσου με αορτοστεφανιαία παράκμηση θεωρείται βασική θεραπευτική επιλογή στους αρρώστους αυτούς²⁶.

Συμπέρασμα

Πολλές και εξειδικευμένες αναίμακτες τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί στην μελέτη της καρδιακής λειτουργίας των διαβητικών ασθενών. Παρά τις δυσκολίες στον σχεδιασμό των μελετών και την ανομοιογένεια των ασθενών τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης επιδρά κακώς στην καρδιαγγειακή λειτουργία. Πιο αξιόπιστες πληροφορίες έχουν δώσει οι ιστολογικές μελέτες σε πειραματόζωα και ασθενείς οι οποίες επιβεβαιώνουν ιστολογικές ανωμαλίες των μικρών αγγείων και του διαμέσου μυοκαρ-

διακού ιστού αλλά και μεταβολικές ανωμαλίες της μυοκαρδιακής ίνας. Εντούτοις πολλές από τις ανωμαλίες αυτές δεν είναι παθολογικές της νόσου. Υπάρχουν ακόμη πολλά να διασαφηνιστούν για την φυσική ιστορία των βλαβών αυτών και τις προληπτικές και θεραπευτικές δυνατότητες που υπάρχουν.

Summary

Raidis C.P. Primary and secondary influence of diabetes mellitus in the cardiovascular system. *Hellen Diabetol Chron* 1992; 2: 90-98.

Patients with diabetes mellitus more often die from cardiovascular problems. The frequency of coronary heart disease, and the presence of congestive heart failure are higher in diabetic patients. So diabetes mellitus and its complications probably consist an independent risk factors on the pathology and physiopathology of the cardiac function. Indeed experimental data show the presense of macroangiopathic, microangiopathic lesions and autonomic neuropathy of the heart as well as metabolic disturbances connected with functional abnormalities of myocardial fibers. Non invasive diagnostic methodology in patients have also shown the presense of abnormal myocardial pump function, mainly diastolic but in severe cases systolic as well and especially on exercise. Further more, electrophysiologic problems of the diabetic heart considered responsible for the higher rate of sudden death in such patients. In conclusion it looks like that the addition to the known higher incidence and severity of cardiac macroangiopathy and its concomitant results in diabetes mellitus, there is also some kind of "cardiomyopathy" due to the disease itself, which leads to the increased rate of morbidity and death in these patients.

Βιβλιογραφία

1. *Bradley RF.* Cardiovascular disease, in *Joslin's diabetes mellitus*, Marble A, White R, Bradley RF, Krall L, Eds. Lea and Febiger, Philadelphia, 1971, pp. 417-477.
2. *Rubler S, Dlugash J, Yucoglu YZ.* New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1962; 30: 595-602.
3. *Hamby RI, Zonerach S, Sherman S.* Diabetic cardiomyopathy. *J Am Med Assoc* 1974; 229: 1749-1754.
4. *Ledet T, Neubauer B, Christensen MJ, Lundback K.* Diabetic cardiopathy. *Diabetologia* 1976; 16: 207-209.
5. *Kannel WB, Hjortland M, Castelli W.* Role of diabetes in congestive heart failure. The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34.
6. *Hamby R, Zonerach S, Sherman S.* Diabetic cardiopathy JAMA 1974, 229: 1749-1754.
7. *Regan TJ, Lyons MM, Ahmed S, Levinson G, Oldewyrtel II, Ahmed M, Haider B.* Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977, 60: 885-899.
8. *Shapiro LM, Hawat Ap, Calter MM.* Left ventricular function in diabetes mellitus. I Methodology and prevalence and spectrum of abnormalities. *Br Heart J* 1981, 45: 112-128.
9. *Gwilt D, Petri M, Lewis P.* Myocardial infarct size and mortality in diabetic patients. *Br Heart J* 1985; 54: 466-472.
10. *De Eronzo RA.* The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications. *Diabetologia* 1981; 21: 165-171.
11. *Knowles HC.* Coronary artery disease in diabetes its development, course and response to treatment, in *Diabetes and the Heart*. Zonerach S, Ed Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 1978, pp 113-122.
12. *Waller BF, Palumbo PJ, Lie JJ, Roberts WL.* Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after 30 years. *Am J Med* 1980; 69: 498-506.
13. *Nikkila EA.* Antiatherogenic changes in lipoproteins induced by continuous insulin infusion therapy *diabetologia* 1976; 29: 368A.
14. *Stout RW.* The role of insulin in atherosclerosis in diabetics and non diabetics: A review. *Diabetes* 1981; 30(suppl 2): 54-57.
15. *Factor SM, Okum EM, Minase T.* Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med* 1980; 302: 384-388.
16. *Fisher VW, Barner HB, Leskin ML.* Capillary Basal lamina thickness in diabetic human myocardium. *Diabetes* 1979; 28: 713-719.
17. *Fisher VW, Gillen G, Lindop GBM, Dargie HJ, Frier BM.* Cardiac function and coronary arteriography in asymptomatic type I (insulin-dependent) diabetic patients. Evidence for a specific diabetic heart disease. *Diabetologia* 1986; 29: 706-712.
18. *Fisher VW, Barner HB, La Rose LS.* Quadriceps and myocardial capillary basal laminae. Their comparison in diabetic patients. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106: 336.
19. *Ledet T.* Histological and histochemical changes in the coronary arteries of old diabetic patients. *Diabetologia* 1968; 4: 268-277.
20. *Grall FA, Robert WC.* The extramural and intramural coronary arteries in juvenile diabetes mellitus. Analysis of nine necropsy patients aged 19 to 38 years with onset of diabetes before age 15 years. *Am J Med* 1978; 64: 224-230.
21. *Ledet T.* Diabetic cardiopathy. Quantitative histological

- studies of the heart from young juvenile diabetics. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 1976; 84: 421-428.
22. *Leder T.* Growth of rabbit aortic smooth muscle cells in serum from patients with juvenile diabetes. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1976; 84: 508-516.
 23. *Neubauer B, Christensen NJ.* Norepinephrine, epinephrine and dopamine contents of the cardiovascular system in long term diabetics. *Diabetes* 1976; 25: 6-10.
 24. *Pave M, Watkins PJ.* The heart in diabetes: Autonomic neuropathy and cardiomyopathy. *Clinics Endocrinol Metab* 1977; 6: 377-402.
 25. *Καρυπίδης Α, Χαλκίδης Χ, Μανώλης Φ, Κονταπόπουλος Α, Μεταξάς Η.* Η χρησιμοποίηση κλινικών δοκιμασιών στην διάγνωση νευροπάθειας του περιφερικού νευρικού συστήματος του κυκλοφορικού διαβητικών ασθενών. *Ελλ Διαβητ Χρον* 1988; 2: 117-124.
 26. *Ewing DJ, Neilson JMM, Travis P.* New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hours electrocardiograms. *Br Heart J* 1984; 52: 396-402.
 27. *Ewing DJ, Clarke BF.* Autonomic neuropathy: Its diagnosis and prognosis. *Clinics Endocrinol Metab* 1986; 15: 855-888.
 28. *Bakth S, Arena J, Lee W, Torres R, Haider B, Patel B, Lyons MM, Regan T.* Arrhythmia susceptibility and myocardial composition in diabetes. Influence of physical conditioning. *J Clin Invest* 1986; 77: 382-395.
 29. *Czyz A, Krolowski A, Szablowska S, Alot A, Kizezynski J.* Clinical course of myocardial infarction among diabetic patients. *Diabetes Care* 1980; 3: 526-529.
 30. *Mardar A, Alnader EG, Flugelman MY, Kanter Y.* Beta blockade in asymptomatic diabetes with normal rest electrocardiograms. *J Electrocardiol* 1983; 16: 87-90.
 31. *Bexton R, Vallin H, Camm A.* Diurnal variation of the QT interval influence of the autonomic nervous system. *Br Heart J* 1986; 55: 253-258.
 32. *Kahn JK, Slason JC, Vinik A.* QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 751-754.
 33. *Page MM, Watkins PJ.* Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1978; 1: 14-16.
 34. *Friedman HS, Sacerdote A, Bandu I, Jubay F, Herrera A, Pasavava E, Bleicher S.* Abnormalities of the cardiovascular response to cold pressor test in type I diabetes: Correlation with blood glucose control. *Arch Intern Med* 1984; 144: 43-47.
 35. *Goldwit RS, Reer JS, Saranovic LG, Drexler AJ, Hochreiter CJ, Devereux RB, Peterzon CM.* Relation of hemoglobin A_{1c} and blood glucose to cardiac function in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1985; 56: 642-646.
 36. *Fisher BM, Cleland JGF, Daggie HJ, Froer BM.* Noninvasive evaluation of cardiac function in young patients with Type I diabetes. *Diabetic Med* 1989; 6: 677-681.
 37. *Haundorf G, Rieger U, Koepf P.* Cardiomyopathy in childhood diabetes mellitus: incidence, time of onset, and relation to metabolic control. *Int J Cardiol* 1988; 19: 225-236.
 38. *Daí Cas L, Ziliani U, Manca C, et al.* Non invasive evaluation of left ventricular performance in 294 diabetic patients without clinical heart disease. *Acta Diabetol Lat* 1980; 17: 145-152.
 39. *Pozzoli G, Vitolo E, Collini P, De Maria R, Castelli MR, Collimbo F.* Assessment of left ventricular function with M-mode echocardiography in a selected group of diabetic patients. *Acta Diabetol Lat* 1984; 21: 71-84.
 40. *Danielson R, Nordrehaug Jr, Lien E, Vik-Mo H.* Subclinical left ventricular abnormalities in young subjects with long-term Type I Diabetes mellitus detected by digitized M-mode echocardiography. *Am J Cardiol* 1987; 60: 143-146.
 41. *Lababidi ZA, Goldstein DE.* High prevalence of echocardiographic abnormalities in diabetic youths. *Diabetes Care* 1983; 6: 18-22.
 42. *Airaksinen KE, Hakelimo MJ, Linnalanto MK, Huikuri HV, Takkinen JT.* Increased left atrial size relative to left ventricular size in young women with insulin-dependent diabetes: a preclinical sign of the specific heart disease of diabetes? *Diabetes Res* 1987; 6: 37-41.
 43. *Παύδης Χ, Παπαδόπουλος Ν, Γιωρτζίκας Σ, Μανός Χ, Σκαρπανός Γ, Κουρογιάννης Ι, Κατσηγιάννη Α.* Λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας σε διαβητικούς ασθενείς με αμφιβληστροειδοπάθεια. *Ελλ Διαβητ Χρον* 1988; 2: 130-135.
 44. *Shapiro LM, Leatherdale BA, Coyne ME, Fletcher RF, Mackinnon J.* Prospective study of heart disease in untreated maturity onset diabetics. *Br Heart J* 1980; 44: 342-348.
 45. *Shapiro LM, Leatherdale BA, Mackinnon J, Fletcher RF.* Left ventricular function in diabetes mellitus. II: Relation between clinical features and left ventricular function. *Br Heart J* 1981; 45: 129-132.
 46. *Raun VC, Levitsky LL, Englander RM.* Abnormal cardiac function after exercise in insulin-dependent diabetic children and adolescents. *Diabetes care* 1987; 10: 319-323.
 47. *Uusitupa M, Siitonen O, Pyörälä K, Lansimies E.* Left ventricular function in newly diagnosed non-insulin-dependent (type 2) diabetics evaluated by systolic time intervals and echocardiography. *Acta Med Scand* 1985; 217: 379-388.
 48. *Friedman NE, Levitsky LL, Edelin DV, Vitullo DA, Lucina SJ, Chienmangrakit P.* Echocardiographic evidence for impaired myocardial performance in children with type I diabetes mellitus. *Am J Med* 1982; 73: 846-850.
 49. *Thuesen L, Christensen JS, Mogensen CE, Henningsen P.* Cardiac hyperfunction in insulin-dependent diabetic patients developing microvascular complications. *Diabetes* 1988; 37: 851-856.
 50. *Thuesen L, Christensen JS, Falstie-Jensen N, et al.* Increased myocardial contractility in short-term type I diabetic patients: an echocardiographic study. *Diabetologia* 1985; 28: 822-826.
 51. *Fridman HS, Sacerdote A, Bandu I, et al.* Abnormalities

- of the cardiovascular response to cold pressor test in type 1 diabetes. Correlation with blood glucose control. *Arch Intern Med* 1984; 144: 43-47.
52. *Huikuri HV, Alrakinen JK, Lilja M, Takkunen JT.* Echocardiographic evaluation of left ventricular response to isometric exercise in young insulin-dependent diabetics. *Acta Diabetol Lat* 1986; 23: 193-200.
 53. *Ραϊός Χ, Παπαζογλου Ν, Γιουτίκας Σ, Μανές Χ, Παπαδέλη Ε, Χατζηχαχίετ Α, Ιωαννίδης Α.* Καρδιαγγειακή λειτουργικότητα διαβητικών (IPDM) σε ανάπαυση και μετά δοκιμασία κόπωσης, 1992 (υπό δημοσίευση).
 54. *Uusitupa M, Mustonen J, Laakso M, et al.* Impairment of diastolic function in middle-aged Type 1 (insulin-dependent) and Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients free of cardiovascular disease. *Diabetologia* 1988, 31: 783-791.
 55. *Arran S, Signal K, Knapp R, Vagnucci A.* Subclinical left ventricular abnormalities in young diabetics. *Chest* 1988, 93: 1031-1034.
 56. *Vered Z, Battler A, Segal P, et al.* Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (diabetic cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 1984; 54: 633-637.
 57. *Fisher BM, Gillen G, Lindip GBM, Dargie IJ, Frier BM.* Cardiac function and coronary arteriography in asymptomatic Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: evidence for a specific diabetic heart disease. *Diabetologia* 1986; 29: 706-712.
 58. *Zola B, Kahn JK, Juni JE, Vinik AL.* Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 208-214.
 59. *Malmi CL, Galli G, Bonetti MG, Manna R.* Multiple gated nuclear angiography at rest to evaluate left ventricular function in clinically asymptomatic diabetic patients. *Nucl Med Comm* 1984; 5: 681-688.
 60. *Mustonen JN, Uusitupa MJ, Tahvanainen K, et al.* Impaired left ventricular systolic function during exercise in middle-aged insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic subjects without clinically evident cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1273-1279.
 61. *Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AL.* Radionuclide assessment of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardio* 1986; 7: 1303-1309.
 62. *Ruddy TD, Shumak ST, Liu PP, et al.* The relationship of cardiac diastolic dysfunction to concurrent hormonal and metabolic status in Type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 66: 113-118.
 63. *Shapiro IM, Howat AP, Calter MM.* Left ventricular function in diabetes mellitus 1. Methodology and prevalence and spectrum of abnormalities. *Br Heart J* 1981; 45: 122-28.
 64. *Faetor SM, Minase T, Sonnenblick EH.* Clinical and morphological features of human hypertensive-diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1980; 79: 446-53.
 65. *Venex A, Grandi A, Barzizza F, Finardi G.* Echocardiographic features of hypertensive-diabetic heart muscle disease. *Cardiology* 1987; 74: 28-34.
 66. *Shapiro LM, Leatherdale BA, Coyne ME, Fletcher RF, Mackinnon J.* Prospective study of heart disease in untreated maturity onset diabetics. *Br Heart J* 1980; 44: 342-48.
 67. *Cellina G, Lo Cicero G, Brina A, Candiani G, Zanchetti A.* Reversible alteration of myocardial function in gestational diabetes. *Eur Heart J* 1983; 4: 59-63.
 68. *Crepaldi G, Nosadini R.* Diabetic cardiomyopathy: Is it a real entity? *Diabetes/Metabolism. Rev* 1988; 4: 273-288.
 69. *Zimmerman ANE, Meejler FL, Hulsmann WL.* The inhibitory effect of acetoacetate on myocardial contraction. *Lancet* 1962; ii: 757-758.
 70. *Teagtmeyer A, Hems R, Krebs HA.* Utilization of energy providing substrates by isolated working rat heart. *Biochem J* 1980; 186: 701-711.
 71. *Malhotra A, Penpargkul S, Fein FS, Sonnenblick EH, Scheuer J.* The effect of streptozotocin-induced diabetes in rats on cardiac contractile proteins. *Circ Res* 1981; 49: 1243-30.
 72. *Lopashuk GD, Katz S, McNeill JH.* The effect of alloxan and streptozotocin-induced diabetes on calcium transport in rat cardiac sarcoplasmic reticulum: the possible involvement of long chain acylcarnitines. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61: 439-48.
 73. *Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarret RJ, Keen H.* Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: The Whitehall Study. *Br Med J* 1983; 287: 867-870.
 74. *Μπακατσέλος Σ, Κούρτογλου Γ, Αβραμίδης Μ, Σιαμπάνης Χ, Φωτιάπουλος Δ, Κοντόπουλος Α, Καραμήτσος Α.* Έκβαση της νοσοκομειακής φάσης οξείας εμφράγματος μυοκαρδίου σε διαβητικούς τύπου II. *Ελλ. Διαβητ. Χρον* 1990; 2: 99-106.
 75. *Καραμήτσος Α, Μπακατσέλος Σ, Σιαμπάνης Χ, Κούρτογλου Γ, Αβραμίδης Μ, Τσιούση Ι, Κοντόπουλος Α.* Η πρωγή ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη παράγοντας κινδύνου για επικλοκίες και θνητότητα στην οξεία φάση εμφράγματος μυοκαρδίου. *Ελλ Διαβητ Χρον* 1989; 2: 146-151.
 76. *Vigorito C, Betocchi S, Bonzani G.* Severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. Angiographic study of 34 diabetic and 120 non diabetic patients. *Am Heart J* 1980; 100: 782-787.
 77. *Uusitupa M, Sitonen O, Aro A, Korhonen T, Pyorala K.* Effect of correction of hyperglycemia on left ventricular function in noninsulin-dependent (type 2) diabetics. *Acta Med Scand* 1983; 213: 363-368.
 78. *Mustonen J, Laakso M, Uusitupa M, et al.* Improvement of left ventricular function after starting insulin treatment in patients with non insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res* 1988; 9: 27-30.
 79. *Fein F.* Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 1990; 13, suppl 4: 1169-79.
 80. *Davist G, Disher M, Kasinski E, et al.* Coronary bypass surgery in juvenile onset diabetes. *Am Heart J* 1983; 106: 51-55.