

Σακχαρώδης Διαβήτης και Καρδιακή ανεπάρκεια

A. Μελιδώνης

Περίληψη

Ιδιαίτερα αυξημένος είναι ο κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας στον διαβητικό πληθυσμό και συνοδεύεται με χειρότερη πρόγνωση. Στην αυξημένη συχνότητα της καρδιακής ανεπάρκειας στον Σακχαρώδη Διαβήτη συμβάλλουν η έκταση και σοβαρότητα της αθηρωμάτωσης των μεγάλων στεφανιαίων αρτηριών, η ανάπτυξη της «διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας», η νεφροπάθεια του αυτονόμου καρδιαγγειακού νευρικού συστήματος, η καρδιακή αυτόνομη νευροπάθεια, η παρουσία της ισουλινοαντοχής, της οποίας ο ευοδωτικός ρόλος στην ανάπτυξη Κ.Α. τεκμηριώνεται πλέον και σε μη διαβητικό πληθυσμό. Η πρώιμη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας θεωρείται σαν αποτέλεσμα κυρίως της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας και προηγείται της καρδιακής ανεπάρκειας στον Σ.Δ. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας στον Σ.Δ. δεν διαφέρει αυτής του γενικού πληθυσμού. Έμφαση ιδιαίτερη δίδεται στη χρήση των α-ΜΕΑ, στην ανάγκη μεταβολικής ρύθμισης, και στις προληπτικές παρεμβάσεις.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) και ιδιαίτερα ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια κλινική οντότητα με ολοένα αυξανόμενη επιπλοκή και επιπολασμό. Ο πενταπλασιασμός παγκόσμια του επιπολασμού του την τελευταία 15ετία και ο αναμενόμενος διπλασιασμός των ατόμων με Σ.Δ. την προσεχή 25ετία καταδεικνύουν σαφώς το μέγεθος του προβλήματος. Δικαιολογημένη και η αξιολογική κρίση της επιτροπής του NCEP που από το 2001 θεωρεί τον Σ.Δ. ισοδύναμο, από πλευράς επιβαρύνσεως της υγείας, με την στεφανιαία νόσο (Σ.Ν.)².

Οι χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη είναι το μεγάλο παρεπόμενο του διαβητικού συνδρόμου. Οι καρδιαγγειακές δε επιπλοκές είναι οι εξέχουσες επιπλοκές του Σ.Δ. καθώς είναι υπεύθυνες για το 75% των θανάτων των διαβητικών ατόμων³. Κύρια καρδιαγγειακή επιπλοκή είναι η Στεφανιαία Νόσος (Σ.Ν.) που είναι 2-4 φορές συχνότερη στα άτομα με Σ.Δ., πλέον σοβαρή (συχνότερα νόσος 3 αγγείων) και εκτεταμένη (μεγαλύτερος μέσος αριθμός πασχόντων στεφανιαίων αγγείων) συγκριτικά με την Σ.Ν. των μη διαβητικών ατόμων, ακόμα και όταν εξουδετερωθούν όλοι οι άλλοι παράγοντες κινδύνου⁴⁻⁶.

Επιδημιολογικά

Η Σ.Ν. είναι και η σημαντικότερη αιτία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (ΣΚΑ), παρ' όλες τις εξελίξεις στους

τομείς της πρόληψης και της αγωγής της Σ.Ν στον Σ.Δ.⁶. Αυτός ίσως είναι και ο κύριος λόγος του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας στους διαβητικούς: 2πλάσιος στους άνδρες και 5πλάσιος στις γυναίκες σύμφωνα με τα δεδομένα της Framingham Study^{7,8}. Εξάλλου ιδιαίτερα υψηλή είναι η αναλογία των διαβητικών στην ομάδα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (Κ.Α.), όπως καταγράφεται στις διάφορες μελέτες: 23% στην μελέτη CONSENSUS⁹, 25% στην SOLVD¹⁰, 20% στην Val HeFT¹¹, 20% στην ATLAS¹². Εφαρμογή δε των νεότερων διαγνωστικών κριτηρίων για τον διαβήτη ανεβάζει την συχνότητα του διαβήτη επί Κ.Α. σε επίπεδα μεγαλύτερα του 35% (RESOLVD μελέτη⁵⁸).

Σε πρόσφατη μελέτη διερεύνησης του επιπολασμού και της επίπτωσης και επιπολασμού της ΚΑ στον ΣΔ διαπιστώθηκε ότι¹³: Ο επιπολασμός της ΚΑ στον διαβητικό πληθυσμό (9.591 άτομα) ήταν 11,8% έναντι 4,5% στον μη διαβητικό πληθυσμό (4666 άτομα), ενώ η επίπτωση στα 2,8 χρόνια παρακολούθησης των ασθενών αυτών ήταν 7,7% έναντι 3,4%. Οι διαφορές στον επιπολασμό και την επίπτωση μεταξύ των 2 ομάδων ήταν παρόμοιες και σε όλες τις ηλικιακές υποομάδες, γεγονός που τεκμηριώνει ότι ο ΣΔ αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της ΣΚΑ ανεξάρτητα της ηλικίας.

Ιδιαίτερα αυξημένη είναι και η επίπτωση της ΣΚΑ μετά από οξεία στεφανιαία συμβάματα ή επεμβάσεις επαναγγείωσης σε διαβητικούς ασθενείς. Μια 15ετής αναδρομική μελέτη 1954 ασθενών¹⁵ με στεφανιαία νόσο έδειξε αθροιστική εμφάνιση ΣΚΑ 54% στους διαβητικούς ασθενείς έναντι 34% (μετά την παρουσία ΣΚΑ). Εξ άλλου μία 13ετής αγγειοπλαστική αορτοστεφανιαία παράκαμψη, προοπτική μελέτη 363 ασθενών μετά ΡΤCΑ ή CΑBΕ έδειξε αθροιστική επίπτωση 25% στους διαβητικούς ασθενείς έναντι 11%¹⁶.

Οι διάφορες μελέτες επίσης τεκμηριώνουν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την Κ.Α. και ότι ο κίνδυνος αυξάνει ανάλογα με τον βαθμό ανεπάρκειας της ρύθμισης. Αύξηση κατά 1% της Hb A1C αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας κατά 15-20%¹⁶. Το γεγονός αυτό τεκμηριώνει ότι ο ανεξάρτητος κίνδυνος ανάπτυξης ΣΚΑ στον διαβητικό πληθυσμό επαναλαμβάνεται από την ανεπαρκή γλυκαιμική ρύθμιση.

Συμπερασματικά υπάρχουν ισχυρά επιδημιολογικά δεδομένα που επιβεβαιώνουν ότι ο ΣΔ είναι ιδιαίτερα συχνός σε πληθυσμό με ΣΚΑ, ενώ

η ΣΚΑ είναι σημαντική καρδιαγγειακή επιπλοκή στον ΣΔ κυρίως μετά από οξεία στεφανιαία συμβάματα.

Πρόγνωση

Οι μελέτες SOLVD και RESOLVD τεκμηριώσαν ότι ο Σ.Δ. είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με ΣΚΑ. Η ΣΚΑ είναι η κύρια αιτία θανάτου μετά από ΟΕΜ στον διαβητικό πληθυσμό. Η μελέτη DIGAMI^{17,18} έδειξε ότι το 66% των θανάτων στο 1^ο έτος μετά το έμφραγμα μυοκαρδίου οφείλονταν σε ΣΚΑ. Αναδρομική μελέτη ασθενών με ΣΝ έδειξε 10ετή επιβίωση μετά την παρουσία ΣΚΑ 2% στους διαβητικούς ασθενείς, έναντι 15% στους από πλευράς φύλου και ηλικίας συγκρίσιμους μη διαβητικούς ασθενείς με ΣΚΑ.

Η ΣΚΑ εξάλλου στον Σ.Δ. συνοδεύεται με χειρότερη πρόγνωση. Σε μεταανάλυση μεγάλων μελετών η θνητότητα ήταν 36,4% στους διαβητικούς έναντι 26,4% στους μη διαβητικούς¹⁹.

Αιτιοπαθογένεια

Την αυξημένη συχνότητα της Κ.Α. στον Σ.Δ. διάφοροι λόγοι μπορεί να την εξηγήσουν:

1. Η μεγάλη έκταση και σοβαρότητα της νόσου των μεγάλων στεφανιαίων αρτηριών στον Σ.Δ. όπως και αρχικά αναφέρθηκε. Η αθηρωμάτωση στον διαβήτη χαρακτηρίζεται από διάχυτη πολυεστιακή κατανομή των αγγειακών βλαβών στις στεφανιαίες αρτηρίες ενώ οι αθηρωματικές πλάκες στους διαβητικούς ασθενείς είναι πλουσιότερες σε λιπίδια και πλέον εύθραστες. Συχνότερη επίσης είναι η εμφάνιση επιπλεγμένων αθηρωματικών πλακών με αιμορραγία μέσα στην αθηρωματώδη πλάκα και εξελκώσεις⁵. Αυτή η σοβαρή και εκτεταμένη στεφ. νόσος που χαρακτηρίζει τον ΣΔ (και συνυπάρχει με γενικευμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και μικροαγγειοπάθεια) είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της αυξημένης εμφάνισης ΚΑ στους διαβητικούς ασθενείς^{5,6,20,21}.

2. Μεταβολικοί παράγοντες όπως η υπεργλυκαιμία και τα αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ). Η υπεργλυκαιμία εκτός από την γνωστή επίδραση στο αγγειακό ενδοθήλιο⁵ με διάφορους τρόπους (οξειδωτικό stress, μη ενζυματική γλυκοζυλίωση, κύκλος πολυολών, δραστηριοποίηση πρωτεϊνικής κινάσης C κλπ.) επίδραση στο αγγειακό ενδοθήλιο προκαλεί και μείωση της μέσω ΝΟ ενδοθηλιοεξαοξωμένης αγγειοδιαστολής με συνέπεια

επιβάρυνση της λειτουργίας της αρ.κοιλίας²²⁻²⁴.

Τα αυξημένα ΕΛΟ μειώνουν την ιστική δράση της ινσουλίνης και την χρησιμοποίηση γλυκόζης από το μυοκαρδιακό κύτταρο και αυξάνουν τις μυοκαρδιακές ανάγκες σε O_2 (λόγω αύξησης της χρησιμοποίησης ΕΛΟ) και τον κίνδυνο αρρυθμιών²⁵. Υπερηχογραφική μελέτη²⁶ έδειξε ταχεία βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας όταν αυξήθηκε η πρόσληψη γλυκόζης με εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας σε διαβητικούς ασθενείς με οξύ ισχαιμικό επεισόδιο.

3. Η ύπαρξη της λεγόμενης διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας (Δ.Μ.) της ειδικής δηλαδή βλάβης του καρδιακού μυός που οδηγεί σε συστολική και διαστολική δυσλειτουργία, χωρίς απαραίτητα την ύπαρξη εμφανούς νόσου των στεφανιαίων αρτηριών και σχετίζεται με την διάρκεια και ρύθμιση του Σ.Δ.²⁷⁻³⁸.

Φαίνεται ότι η υποκείμενη και αρχική διαταραχή για την δημιουργία της Δ.Μ είναι η διαβητική μικροαγγειοπάθεια η οποία ενοχοποιείται για την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την πάχυνση της βασικής μεμβράνης, την διάμεση ίνωση και την περιαγγειακή πάχυνση και ίνωση, τον σχηματισμό μικροανευρυσμάτων. Η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση εξάλλου συμβάλλει [με την άθροιση κολλαγόνου τύπου IV μεταξύ των μυοκαρδιακών κυττάρων και την συσσώρευση τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGES)], στην δημιουργία Δ.Μ. Μεταβολικές εξάλλου διαταραχές (τοξικά προϊόντα μεταβολισμού των λιπαρών οξέων και διαταραχές ενδοκυτταρικές στην ομοιόσταση του ασβεστίου) συμβάλλουν επίσης στην ανάπτυξη Δ.Μ.^{30,5}. Συνέπεια όλων των παραπάνω είναι η αύξηση της δυσκαμψίας των κοιλιών, η ελαττωμένη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα και η πρόωμη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Στην ανάπτυξη των δομικών και λειτουργικών διαταραχών της Δ.Μ. φαίνεται πως συμβάλλει ιδιαίτερα και η παρούσα υπέρταση.

Από τα προαναφερθέντα για την ΔΜ πρέπει να επισημανθεί η αξία της διαπίστωσης διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας σαν πρόωμης εκδήλωσης της ΔΜ³¹.

4. Νευροπάθεια του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος προδιαθέτει σε μυοκαρδιακές βλάβες χωρίς κλινικά σημεία (σιωπηλή ισχαιμία), καθώς και σε μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού (κυρίως ταχυκαρδία) που αυξάνει τις μυοκαρδιακές ανάγκες σε O_2 και μειώνει την μυοκαρδιακή αιματική ροή κατά την διαστολή³².

Τελευταία δίνεται ιδιαίτερη σημασία στην συμβολή της δυσλειτουργίας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος για την δημιουργία της ΣΚΑ στον ΣΔ³²⁻³⁵. Νεότερες διαγνωστικές μέθοδοι όπως η SPECT (single photon emission computed tomography) και η PET (positron emission tomography) σε αντικατάσταση των κλασικών καρδιαγγειακών δοκιμασιών και της heart rate variability (που δεν διαφοροδιαγιγνώσκουν απολύτως συμπαθητική και παρασυμπαθητική δυσλειτουργία και δεν εκτιμούν τοπικές καρδιακές διαταραχές) κατέστησαν ικανή την διερεύνηση –έκταση, περιοχή, είδος– της συμπαθητικής δυσλειτουργίας³⁵. Διαπιστώθηκε ότι η συμπαθητική δυσλειτουργία (εμφανιζόμενη κυρίως στο οπίσθιο τμήμα της καρδιάς) σχετίζεται αφενός μεν με ιδιαίτερη μείωση της νευροορμονικής δραστηριότητας κατά την διάρκεια της ισχαιμίας με συνέπεια την επιδείνωση της λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας και την ευόδωση της πορείας προς την ΣΚΑ³⁶, αφ' ετέρου δε με επιδείνωση της λειτουργίας της μη εμφραγματικής μυοκαρδιακής περιοχής με συνέπεια για το ίδιο κλάσμα εξώθησης να αντιστοιχεί στους διαβητικούς ασθενείς αξιοσημείωτα μεγαλύτερο τελοδιαστολικό φορτίο²⁹. Επίσης η συμπαθητική δυσλειτουργία σχετίζεται αρνητικά με την μυοκαρδιακή συσταλτικότητα και μυοκαρδιακή αιμάτωση με την μεσολάβηση του NO. (βλ. Προτεινόμενους μηχανισμούς στον πίνακα).

5. Η συμμετοχή της *ινσουλινοαντοχής* στην ανάπτυξη Κ.Α.

Το σύνδρομο ινσουλινοαντοχής (Σ.Α.) ή σύνδρομο X ή μεταβολικό σύνδρομο είναι το γνωστό από 10ετίας ενδιαφέρον σύνδρομο που περιλαμβάνει πολλούς μεταβολικούς και καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου που ευοδώνουν την αθηρωματική διαδικασία³⁷. Η ινσουλινοαντοχή (Ι.Α.) προηγείται της εμφάνισης του διαβήτη (για μεγάλο χρονικό διάστημα) και συνοδεύει τον διαβήτη τύπου 2 στο 90% των περιπτώσεων³⁹.

Φαίνεται ότι η Ι.Α. έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία στην ανάπτυξη της Κ.Α. εξαιτίας των κατωτέρων παθοφυσιολογικών μηχανισμών:^{40-44,61}

α) Η Ι.Α. προκαλεί κεντρική διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος με συνέπεια αύξηση των μυοκαρδιακών ενεργειακών αναγκών και των περιφερικών αντιστάσεων.

β) Λόγω της Ι.Α. υπάρχει μείωση της πρόσληψης γλυκόζης από το μυοκάρδιο, με συνέπεια αυξημένη χρήση Ε.Λ.Ο. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αυξημένες ανάγκες σε O_2 και δυσμενή επίδραση

στο ερεθισματοπαγωγό σύστημα.

γ) Η Ι.Α. προκαλεί διέγερση του συστήματος ρενίνη – Αγγειοτενσίνη ΙΙ – Αλδοστερόνη και παράλληλη ανεξάρτητη ινσουλινική – αντινατριουρητική δράση.

δ) Η Ι.Α. δια μέσου των παραγόντων κινδύνου και των κλινικών καταστάσεων που εμπεριέχονται στο Σ.Α. (λιπιδαιμικό Profile, ινωδολυτική δραστηριότητα, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία κλπ.) προκαλεί αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

ε) Η Ι.Α. επιφέρει μείωση της αγγειοδιασταλτικής δράσης της ινσουλίνης στο μυϊκό διαμέρισμα με συνέπεια την αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και την μείωση της ικανότητας άσκησης.

Πρόσφατη μελέτη με την μεθοδολογία του ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναϊμικού clamp τεκμηριώνει την ύπαρξη ανεξάρτητης σχέσης της ινσουλινοαντίστασης με την καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξάρτητα υποκείμενης αιτιολογίας, και στους μη διαβητικούς ασθενείς. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε και σημαντική σχέση της προοδευτικής έκπτωσης της δράσης της ινσουλίνης με την επιδείνωση (κατά NYHA) της ΣΚΑ⁴⁵.

Θεραπευτική αντιμετώπιση της Κ.Α. στον Σ.Δ.

1) Στα άτομα με ΣΔ πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στις πρωτογενείς θεραπευτικές παρεμβάσεις και στις προληπτικές αγωγές για την μείωση της επίπτωσης της ΚΑ. Οι προληπτικές αυτές παρεμβάσεις είναι:

α) *Γλυκαιμικός έλεγχος.* Η γλυκαιμική ρύθμιση στην οξεία φάση των ισχαιμικών επεισοδίων έχει σαν αποτέλεσμα σημαντική μείωση της επίπτωσης της ΚΑ. κατά την νοσηλεία, αλλά και για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά. Η μελέτη DIGAMI¹⁸ έδειξε σημαντική μείωση της επίπτωσης της ΚΑ στην ομάδα που αντιμετωπίστηκε εντατικοποιημένα (έγχυση γλυκόζης - ινσουλίνης τα πρώτα 24ωρα νοσηλείας και μετά υποδόρια ινσουλίνη με σχήμα πολλών δόσεων επί 3μηνο) μέχρι και 3 χρόνια. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής τεκμηριώνουν την ωφέλεια που προκύπτει από την αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση κατά την διάρκεια και μετά από οξύ ισχαιμικό επεισόδιο, πιθανόν λόγω της επίδρασης της ρύθμισης αυτής στις ινωδολυτικές και παραμέτρους πήξεως⁴⁶. Αναφορικά με την επίδραση του μακροχρόνιου γλυκαιμικού ελέγχου στην επίπτωση της ΚΑ, η UKPDS⁴⁷ έδειξε μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών και της ΚΑ (κατά 15%) στην ικανοποιητικά ρυθμιζόμενη ομάδα (A₁C 7,1% έναντι 7,9%). Η μείωση όμως αυτή δεν έλαβε σημαντική

στατιστική ισχύ (p=0,056), εξαιρουμένων των παχύσαρκων διαβητικών ατόμων όπου η μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών επιπλοκών στην ομάδα της ικανοποιητικής ρύθμισης ήταν σημαντικά ισχυρή (p=0,02)⁴⁸.

Απαιτούνται οπωσδήποτε και άλλες μελέτες παρεμβατικές για να οριστικοποιηθεί εάν τα επίπεδα του σακχάρου αίματος είναι τροποποιήσιμος παράγων κινδύνου για τις καρδιαγγειακές επιπλοκές και την ΚΑ, αν και η DECODE study⁴⁹ έδειξε σαφή και σημαντική σχέση των μεταγευματικών επιπέδων σακχάρου και των καρδιαγγειακών επιπλοκών.

β) *Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.* Είναι σημαντική η αξία της ρύθμισης της αρτ.πίεσης στην αποτροπή της ΚΑ. Η UKPDS⁵⁰ έδειξε ότι ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης μείωσε κατά 56% την πιθανότητα εμφάνισης ΚΑ (RR 0,44 p=0,0043).

γ) Η υπολιπιδαιμική αγωγή, η οποία όπως έχουμε δειξει πολλές μελέτες είναι σημαντική παράμετρος των προληπτικών παρεμβάσεων για την μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών επιπλοκών⁵¹.

δ) Αναμφισβήτητη είναι επίσης η ευεργετική δράση της προληπτικής χορήγησης ασπιρίνης (τόσο πρωτογενώς, όσο και δευτερογενώς) για την μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Για τον λόγο αυτό η Αμερικανική Διαβητική Εταιρεία από 4ετίας συνιστά για όλα τα διαβητικά άτομα ηλικίας >35 ετών με ένα τουλάχιστον παράγοντα κινδύνου λήψη μικρής δόσης ασπιρίνης⁵¹.

2) Οι κατευθύνσεις της θεραπευτικής αγωγής της ΚΑ δεν διαφέρουν μεταξύ διαβητικών ατόμων και μη. Αναλυτικά όσον αφορά τις επιμέρους φαρμακευτικές αγωγές της ΚΑ πρέπει να επισημανθούν τα εξής:

α) Η χρήση δακτυλίδας και διουρητικών συστήνεται. Σχετικά με τα διουρητικά δεν υπάρχουν μελέτες επί ΚΑ στον ΣΔ. Από τις αντιυπερτασικές μελέτες πάντως (π.χ. SHEP)⁵² τεκμαίρεται ότι χαμηλή δόση διουρητικών σχετίζεται με μείωση καρδιαγγειακών επεισοδίων στον ΣΔ. Επί ΚΑ συνίσταται πάντως προσεκτική τιτλοποίηση δόσης και προτιμώνται τα διουρητικά της αγκύλης συγκριτικά με τις θειαζίδες που επηρεάζουν περισσότερο την μεταβολική εικόνα⁵³.

β) Η χρήση των α-MEA είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της αγωγής της ΚΑ επί ΣΔ^{56,14}. Η μελέτη SOLVD¹⁰ έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα των α-MEA στην ΚΑ των διαβητικών ήταν πλέον αξιοσημείωτη αυτής των μη διαβητικών, ενώ οι μελέτες

SOLVD και SAVE έδειξαν ότι οι διαβητικοί και μη με ΚΑ ωφελούνται εξίσου με τους α-MEA. Η μελέτη ATLAS¹⁷ τεκμηρίωσε ωφελιμότερη την χρήση υψηλών δόσεων α-MEA στους διαβητικούς (μείωση θνησιμότητας 14% με την χρήση υψηλών δόσεων α-MEA στην Κ.Α. επί Σ.Δ., έναντι 6% στους μη διαβητικούς).

γ) Οι αναστολείς της αγγειοτενσίνης II δεν φαίνεται να πλεονεκτούν σε σύγκριση με τους α-MEA όπως έδειξαν οι μελέτες ELITE I και II⁵⁴ με εξαίρεση την καλύτερη ανεκτικότητα στο φάρμακο⁵⁵. Η μελέτη ValHeFT¹¹ τεκμηρίωσε παρόμοιο ωφέλιμο αποτέλεσμα στην υποομάδα των διαβητικών (από την προσθήκη των αναστολέων ΑΤ1 στην συνήθη αγωγή της Κ.Α.) με αυτό των μη διαβητικών ασθενών.

δ) Η χορήγηση των βήτα αποκλειστών στην Κ.Α. επί Σ.Δ. πιθανόν να σχετίζεται με μειωμένη άθροιση ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) και βελτιωμένη χρησιμοποίηση γλυκόζης από το μυοκαρδιακό κύτταρο όπως επίσης και με μείωση του αυξημένου καρδιακού ρυθμού που παρατηρείται επί νευροπάθειας του καρδιαγγειακού τμήματος του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Θεωρητικά έτσι τα φάρμακα αυτά μπορεί να είναι ωφέλιμα όχι μόνο στην μετεμφραγματική φάση αλλά και στην φάση της Κ.Α. επί Σ.Δ.⁵⁶ Η μελέτη MOCHA⁵⁷ (χορήγηση καρβεδιλόλης) έδειξε μεγαλύτερη ελάττωση της θνησιμότητας στην υποομάδα των διαβητικών με Κ.Α. (θνητότης 6,1% στους 6 μήνες στους διαβητικούς έναντι 30%).

Αναμένονται βέβαια και αποτελέσματα άλλων μελετών που είναι σε εξέλιξη.

Συμπερασματικά η σοβαρότητα της Κ.Α. επί Σ.Δ. απαιτεί συνδυασμένη αυστηρή φαρμακευτική και υπογλυκαιμική αγωγή. Απαιτεί όμως και προληπτική αντιμετώπιση της κατάστασης καθώς η διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας σαν πρόδρομη κατάσταση, μπορεί να προηγείται για μεγάλο χρονικό διάστημα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Μελέτη του Poirier και συνεργ.⁵⁹ σε καλά ρυθμισμένους διαβητικούς τύπου 2 χωρίς κλινικά εμφανή καρδιακή νόσο διαπίστωσε (με σύγχρονη υπερηχογραφική μεθοδολογία) ότι το 60% των ασθενών είχαν διαταραχές της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας. Βεβαίως η προγνωστική αξία μόνης της διαστολικής δυσλειτουργίας στα άτομα με ΣΔ δεν είναι επακριβώς γνωστή, όμως στα οξέα ισχαιμικά επεισόδια είναι επιβεβαιωμένο ότι η εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας στην φάση της νο-

σηλείας έχει προγνωστική σημασία για τον κίνδυνο θνησιμότητας και για την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας³¹.

Η αυστηρή ως εκ τούτου μεταβολική ρύθμιση και η συνεργασία γενικότερα στην φάση αυτή (φάση διαστολικής δυσλειτουργίας της αρ. κοιλίας) διαβητολόγων και καρδιολόγων θα διασφαλίσει την μειωμένη νοσηρότητα και θνησιμότητα της Κ.Α. επί Σ.Δ.

Summary

Melidonis A. Heart failure and Diabetic Mellitus.
Hellen Diabetol Chron 2003; 1: 21 - 27.

The risk of heart failure is especially increased at diabetic patients and this is followed with poorer prognosis. Factors, which increase the prevalence and incidence of heart failure in diabetes mellitus, are: a) the severity and extent of coronary atheromatosis. b) The growth of "diabetic myocardopathy". c) The cardiac autonomic dysfunction. d) The presence of insulin resistance whose successive role in the growth of heart failure is verified in non-diabetic people also. The premature diastolic dysfunction of left ventricular as a result especially of diabetic myocardopathy, precedes the heart failure in diabetes mellitus. The therapeutic treatment of heart failure in diabetes mellitus does not differ from that of general population. Special emphasis must be given in the use of the α-MEA, in the need of metabolic adjustment, and in the preventive measures. Combined efforts of cardiologist and diabetologists are needed in the screening of risk patient in an earlier stage of the disease, the stage of diastolic dysfunction.

Βιβλιογραφία

1. King H, Albert Re, Herman WH. Global burden of diabetes 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
2. Executive summary of the third report of the National Cholesterol - Education Program. (Adult treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
3. Lotnjo P, Gariano M, Chare C, et al. Diabetes and Coronary heart disease mortality among US male physician. *Arch Int Med* 2001; 161: 242-7.
4. Melidonis A, Dimopoulos V, Lempidakis C, Hajisavvas I, Foussas S. Angiographic study of CAD in diabetic patients in comparison with non diabetics. *Angiology* 1999; 50: 997-1006.
5. Μελιδώνης Α. Διαβήτης και καρδιά σελ. 158. Έκδοση Medical Graphic Centre 1999.
6. Πιτσαβός Χρ, Ξενάκης Κ, Βαβουρανάκης Εμ., Τεντολούρης Κ, Τούτουζας Π. Σαχαρώδης διαβήτης και στεφανιαία νόσος. *Ελλ Καρδ Επιθ* 2001; 42: 302-26.
7. Kannel WB, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *J Am Med Assoc*

- 1999; 214: 2035-8.
8. *Ho Kk, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D.* The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Suppl A): 6-13.
 9. *The Consensus trial study group.* Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
 10. *Schindler DM, Kostis JM, Yusuf S, for the SOLVD investigators:* Diabetes Mellitus: a predictor of morbidity and mortality in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials and registry. *Am J Card* 1996; 77: 1017-20.
 11. *Valsartan Heart Failure Trial Investigators.* A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *NEJM* 2001; 345: 1667-75.
 12. *Ryden L, Armstrong P, Cleland JGF, et al.* For the ATLAS investigators: High-dose ACE-inhibitor strategy in more effective than low-dose in diabetic patients with congestive heart failure (Merit-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
 13. *Pahor M, Psaty B, Alderman M, Applecate W, et al.* Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 888-93.
 14. *Nichols G, Hllier T, Erbey J, et al.* Congestive heart failure in Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1614-9.
 15. *Melchior T, Rask-Madsen C, Topp-Pedersen C, et al.* The impact of heart failure on prognosis of diabetic and non diabetic patients with myocardial infarction - a 15-year FU. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 83-90.
 16. *Chae CU, Glynn RJ, Manson JE, Guralnik JM, Taylor JO, Pfeffer MA.* Diabetes predicts congestive heart failure risk in the elderly. *Circulation* 1998; 98 (Suppl 1): 721.
 17. *Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al, on behalf of the CIGAMI study group.* A randomised trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
 18. *Malmberg K for the DIGAMI study Group.* Glycometabolic state at admission: Important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 98: 2227-34.
 19. *Flather MD, Kober L, Pferrer MA, et al.* Meta-analysis of individual patient data from trial of long-term ACE-inhibitor treatment after acute myocardial infarction (Save, Aire, and Trace studies). *Circulation* 1997; 96 (Suppl 8): 1706.
 20. *Ryden L.* Diabetes mellitus, and congestive heart failure. *Eur Heart Journal* 1999; 20: 789-95.
 21. *Laakso M.* Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 937-42.
 22. *Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA.* Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Col Cardiol* 1996; 27: 567-74.
 23. *Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA.* Vitamin C improved endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97: 1695-701.
 24. *Youkohama I, Momomura S-I, Ohtake T, et al.* Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1472-7.
 25. *Oliver MF, Opie LH.* Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; 343: 155-8.
 26. *Stefanidis A, Melidonis A, Dosios T, et al.* Enhanced myocardial performance with intensive insulin treatment during acute coronary events. *Diabetologia* 2000; A284: 1089.
 27. *Bell D.* Diabetic cardiomyopathy. *Diab Care* 1995, 18: 708-14.
 28. *Hardin N.* The myocardial and vascular pathology of diabetic cardiomyopathy. *Coron Art Disease* 1996; 7: 99-108.
 29. *Iwasaka T, Kimura Y, Takahashi N, et al.* Residual left ventricular pump function in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1992; 15: 1522-6.
 30. *Rodriguez B, Cam MC, McNeil JH.* Metabolic disturbances in diabetes cardiomyopathy. *Mol Cell Biol Biochem* 1998; 180: 53-7.
 31. *Gustalson I, Hildebrandt P.* Editorial Early failure of the diabetic heart. *Diab Care* 2001; 24: 1-4.
 32. *Standl E, Schnell O.* A new look at the heart in diabetes mellitus: *Diabetologia* 2000; 43: 1455-69.
 33. *Scnell O, Muhr D, Neiss M, et al.* Reduced myocardial 123-metaiodopenzy-linguanidine uptake in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes* 1996; 45: 802-5.
 34. *Muhr-Becker D, Weiss M, Tatsch K, et al.* Scintigraphically assessed cardiac sympathetic dysinnervation in poorly controlled type 1 diabetes mellitus: one-year follow-up with improved metabolic control. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 306-12.
 35. *Lange A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW.* Meta-iobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: Assessment of cardiac sympathetic dysinnervation and its relation to automatic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 610-18.
 36. *Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, et al.* Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes. *Circulation* 1998; 98: 961-8.
 37. *Insulin resistance and cardiovascular disease.* *JCEM* 2001; 86: 713-8.
 38. *Aronson D, Rayfield EJ, Chesbro JH.* Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 296-306.
 39. *Τουρνής Σ, Μελιδώνης Α.* Ο ρόλος της ινσουλινοαντίστασης στην παθογένεια του ΣΔ τύπου II. Από Α. Μελιδώνης: Η πρόληψη του ΣΔ και των επιπλοκών του. Αθήνα 2001: 75-95.
 40. *Ferranini F, Santoro D, Banadonna R.* Metabolic and haemodynamic effects of insulin on human hearts. *Am J Phys* 1993; 237: E214-223.
 41. *Quiniones-Galvna A, Ferranini F.* Metabolic effects of glucose insulin infusions: myocardium and whole bo-

- dy. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2001; 4: 157-63.
42. *McNulty PH*. Comparison of local and systemic effects of insulin on myocardial glucose extraction in ischemic heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: 1741-7.
43. *Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, et al*. Prognostic importance of insulin mediated glucose uptake in aged patients with CHF secondary to mitral and/or aortic valve disease. *Am Journ of Cardiol* 1999; 83: 1338-44.
44. *Steinberg HO, Paradissi G, Hook G, et al*. Free fatty acid elevation impairs insulin mediated vasodilation and nitric oxide production. *Diabetes* 2000; 49: 1231-8.
45. *Tournis S, Melidonis A, Stefanidis A, Handanis S, Irakli-anou S, Tsatsoulis A, Goudevenos J, Foussas S, Sideris D*. Insulin resistance is a prominent feature of chronic heart failure, independent of the underlying etiology. *Diabetologia* 2001; A187: 716.
46. *Melidonis A, Stefanidis A, Tournis S, et al*. The role of strict metabolic control by insulin infusion on fibrinolytic profile during a coronary event in diabetic patients. *Clinical Cardiology* 2000; 23: 160-5.
47. *UKPDS*. Intensive blood glucose control with sulphodulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type II diabetes. *Lancet* 1998; 352: 854-65.
48. *UKPDS 34*. *Lancet* 1998; 352: 854-65.
49. *The DECODE study group*. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-21.
50. *UK Prospective Diabetes Study Group*. Tight blood pressure control and risk of Macrovascular and Microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-13.
51. *Μελιδώνης Α*. Η στεφανιαία νόσος στον ΣΔ. Πρωτογενείς και δευτερογενείς προληπτικές παρεμβάσεις: Από Α. Μελιδώνης: Η πρόληψη του ΣΔ και των επιπλοκών του. Αθήνα 2001: 215-21.
52. *Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al, for the systolic in the Elderly program cooperative research group*. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in order diabetic patients with isolated systolic hypertension. *J Am Med Assoc* 1996; 276: 1886-92.
53. *Maggioni AP, Zuanetti G*. What is the most effective management of heart failure in diabetic patients? *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 2000; 5(1): 30-4.
54. *Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al*. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial-Losartan heart failure survival study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
55. *Carson PE*. Rationale for the use of combination angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker therapy in heart failure. *Am Heart J* 2000; 140: 361-6.
56. *Solong I, Malmberg K, Ryden L*. Diabetes mellitus and congestive heart failure: further knowledge needed. *Eur Heart J* 1999; 20: 789-95.
57. *Kjekhus J, Gilpin E, Cali G, Blackey AR, Henning H, Ross J Jr*. Diabetic patients and beta-blockers after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999; 11: 43-50.
58. *Mc Kevie RS, Yusuf S, Pericac D, et al*. Comparison of candesartan, enalapril and their combination in congestive heart failure. Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999; 100: 1056-64.
59. *Poirier P, Garneau C, Marois L, Bogaty P, Dumesnil J-C*. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 5-10.
60. *Halon DA, Merdrer A, Flugelman MY, et al*. Late-onset heart failure for adverse longterm outcome in diabetic patients undergoing vascularization. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1420-6.

Λέξεις κλειδιά

Σακχαρώδης διαβήτης
Καρδιακή ανεπάρκεια
Διαβητική μυοκαρδιοπάθεια
Ινσουλινοαντοχή

Key words:

Diabetes mellitus
Heart failure
Diabetic cardiomyopathy
Insulin resistance