

Διαβητική μυοκαρδιοπάθεια: Νεότερες απόψεις

Γ. Γιαννόγλου¹
Γ. Γιαννακούλας²

Περίληψη

Ο σακχαρώδης τύπου 1 και 2 σχετίζεται με αύξηση των καρδιαγγειακών επιπλοκών, οι συχνότερες από τις οποίες είναι η ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και η δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας. Ανατομικές μελέτες, πειραματικά μοντέλα και επιδημιολογικές μελέτες των τελευταίων ετών έχουν αναδείξει την ύπαρξη μίας ανεξάρτητης κλινικής οντότητας-νόσου, της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας. Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται από ανωμαλία στην πλήρωση της αριστεράς κοιλίας, που υποδηλώνει ελαττωμένη ευενδοτότητα ή παράταση της χάλασης της αριστεράς κοιλίας. Η συστολική λειτουργία είναι συνήθως φυσιολογική στην ηρεμία αλλά ελαττώνεται στην προσπάθεια. Για τα ακριβή αίτια της δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας έχουν προταθεί πολλοί μηχανισμοί, ενώ απαιτούνται περαιτέρω κλινικές μελέτες που θα καθορίσουν τη φυσική εξέλιξη της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας διαχωρίζοντάς την από τις καρδιαγγειακές επιπλοκές της υπέρτασης ή της παχυσαρκίας, καταστάσεων που επιδεινώνουν την παραπάνω κλινική οντότητα.

Εισαγωγή

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί το συχνότερο αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Αν και παλιότερα ενοχοποιούνταν η ισχαιμική καρδιοπάθεια για όλα τα παραπάνω, πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι μία από τις κυριότερες επιπλοκές του διαβήτη είναι η ανάπτυξη μιας ειδικού τύπου μυοκαρδιοπάθειας, που ονομάζεται διαβητική μυοκαρδιοπάθεια και χαρακτηρίζεται από διαστολική και συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας. Μία πληθώρα επιδημιολογικών, ανατομικών και πειραματικών μελετών σε πειραματόζωα και ανθρώπους καταδεικνύουν την ύπαρξη της ειδικής αυτής διαβητικής μυοκαρδιακής νόσου¹, ανεξάρτητα από την εκσεσημασμένη αθηροσκληρότητα. Είναι εξάλλου γνωστό από τη Framingham Heart Study ότι η συχνότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας είναι αυξημένη σε διαβητικούς ασθενείς^{2,3}. Στη μελέτη αυτή οι διαβητικοί άρρενες εμφάνισαν καρδιακή ανεπάρκεια σε υπερδιπλάσια συχνότητα από τους μη διαβητικούς, ενώ οι διαβητικές γυναίκες εμφάνισαν 5πλάσιο αντίστοιχο κίνδυνο. Είναι λοιπόν φανερό ότι ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται στενά με την καρδιακή ανεπάρκεια.

¹ Α' Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, Α.Π.Θ.

² Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, Α.Π.Θ.

Ανατομικές και λειτουργικές μεταβολές

Πολλές μελέτες έχουν εστιασθεί στην εκτίμηση των μορφολογικών μεταβολών της καρδιάς του διαβητικού ασθενούς⁴. Ανατομικές μελέτες δείχνουν ότι η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια χαρακτηρίζεται κυρίως από μεταβολές του μικροαγγειακού δικτύου και της διάμεσης ουσίας του μυοκαρδίου^{5,6}. Στα αρχικά στάδια της νόσου, επικρατούν οι μεταβολές της δομής της διάμεσης ουσίας, ενώ διατηρείται η μορφολογία των μυοκυττάρων και του μικροαγγειακού στεφανιαίου δικτύου με συνέπεια την ελάττωση της ευενδοτότητας του μυοκαρδίου⁷. Με την πρόοδο της νόσου, όμως, εμφανίζεται υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, που οφείλεται σε υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων, με περιαγγειακή και διάμεση ίνωση, καθώς και συσσώρευση υλικού θετικού στη χρώση PAS. Η τυπική συμμετοχή των στεφανιαίων αρτηριολίων ή των τριχοειδών της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας καθώς και η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των μυοκαρδιακών τριχοειδών και η εμφάνιση των μικροανευρυσμάτων συμβαίνουν αργότερα σε συνδυασμό με επιδείνωση της λειτουργίας του μυοκαρδίου⁸. Οι παραπάνω βλάβες που θεωρούνται ειδικές του σακχαρώδους διαβήτη μπορούν να δράσουν συνεργικά με τις δομικές μεταβολές που συνήθως συμβαίνουν στην αρτηριακή υπέρταση. Άλλωστε, η αρτηριακή υπέρταση συνήθως συνυπάρχει με σακχαρώδη διαβήτη, ειδικά τύπου 2, δυσλιπιδαιμία και παχυσαρκία κεντρικού τύπου, το γνωστό μεταβολικό σύνδρομο X. Το γεγονός αυτό αποκτά μεγάλη σημασία, ιδιαίτερα μετά τα διαφωτιστικά αποτελέσματα της θετικής επίδρασης της αντιυπερτασικής θεραπείας σε διαβητικούς ασθενείς στις μελέτες UKDPS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) και HOT (Hypertension Optimal Treatment)^{9,10}.

Οι παραπάνω περιγραφόμενες παθολογοανατομικές μεταβολές σχετίζονται με ένα ευρύ φάσμα καταστάσεων μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας, από την ασυμπτωματική διαστολική δυσλειτουργία έως τη συμπτωματική συστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Η ελάττωση της ενδοτικότητας της αριστεράς κοιλίας με διατήρηση φυσιολογικής συστολικής λειτουργίας είναι συνήθως η αρχική βλάβη^{11,12}. Η διαστολική δυσλειτουργία εμφανίζεται στο 27-69% των ασυμπτωματικών διαβητικών ασθενών^{11,13,14} και συχνά μπορεί να προβλέψει την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας. Αν και η διαστολική δυσλειτουργία εμφανίζεται πρώιμα στην πορεία του διαβήτη, ακόμα και με την παρουσία

ήπιων μόνο μικροαγγειακών επιπλοκών, η στεφανιαία νόσος των μικρών αγγείων φαίνεται να αποτελεί σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα στην παθογένεια της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας^{11,14,15}. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι ο συνδυασμός της διαστολικής δυσλειτουργίας και των αλλαγών του μεταβολισμού της γλυκόζης παρατηρείται επίσης σε ασθενείς με μεταβολικό και καρδιακό σύνδρομο X, όπου επίσης η μικροαγγειακή νόσος, πιθανώς, διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο¹⁶⁻²⁰.

Ακόμα και με απουσία συστολικής δυσλειτουργίας σε κατάσταση ηρεμίας, πολλές μελέτες έδειξαν ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης σε δυναμική άσκηση, κάτι που υποδηλώνει ελαττωμένη λειτουργική εφεδρεία σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη²¹⁻²³. Παρ' όλα αυτά, ακόμα και μία υποκλινική μυοκαρδιοπάθεια με ελαττωμένη καρδιακή εφεδρεία μπορεί να καταστεί κλινικά σημαντική όταν συνυπάρχουν αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση και/ή μυοκαρδιακή ισχαιμία. Είναι γνωστό ότι οι διαβητικοί ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου έχουν χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τους μη διαβητικούς, έστω και αν το μέγεθος του εμφράγματος είναι το ίδιο^{24,25}.

Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας παραμένει άγνωστη σε μεγάλο βαθμό. Ένας από τους κύριους παθογενετικούς παράγοντες είναι η αύξηση της ποσότητας του λιγότερου ενεργού ισοενζύμου της μυοσίνης, δηλαδή του V3²⁶. Η ομοιόσταση του ασβεστίου επίσης εμφανίζει διαταραχές. Αν και ο διαβήτης επηρεάζει ελάχιστα τη μεταφορά του ασβεστίου από τις αντλίες του σαρκελήμματος και του σαρκοπλασματικού δικτύου, προκαλεί σημαντική διαταραχή στη λειτουργία της αντλίας ανταλλαγής Na^+ - Ca^{2+} . Με τον τρόπο αυτό, ελαττώνεται η ικανότητα της διαβητικής καρδιάς να αποβάλλει το ενδοκυττάριο Ca^{2+} , με αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} . Επιπρόσθετα, στους διαβητικούς εμφανίζεται δυσλειτουργία της αντλίας Na^+ - K^+ , η οποία προκαλεί αύξηση του ενδοκυττάρου Na^+ και δευτεροπαθώς αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} , γεγονός που επίσης συμβάλλει στη συσσώρευση του ασβεστίου στο διαβητικό κύτταρο²⁶.

Είναι πολύ πιθανό οι παραπάνω βλάβες να σχετίζονται με διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης και/ή των λιπιδίων, οι οποίες περιλαμβάνουν μεταβολές της κυτταρικής μεμβράνης, όπως N-μεθυλίωση της φωσφατιδυλεθανολαμίνης

και φωσφορυλίωση πρωτεϊνών, οι οποίες με τη σειρά τους προκαλούν τη μεταβολική δυσλειτουργία των μυοκυττάρων. Πιθανολογείται ότι η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια σχετίζεται με την ισορροπία μεταξύ του καρδιακού γονιδίου RAS και των αυτοκρινών/παρακρινών δράσεων του IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1). Τα πεπτίδια αγγειοτενσίνη II και IGF εκκρίνονται από τα καρδιομυοκύτταρα και ασκούν πλειοτροπικές δράσεις με έναν αυτοκρινή/παρακρινή τρόπο^{27,28}. Ο IGF-1 έχει επίσης αποδειχθεί ότι αυξάνει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου μέσω αύξησης του ενδοκυττάρου Ca^{2+} και της ευαισθησίας των καρδιακών μυοϊνιδίων στο ασβέστιο²⁸. Ο IGF-1 συντίθεται από τα καρδιομυοκύτταρα με τον έλεγχο της ινσουλίνης, της αγγειοτενσίνης II, του μηχανικού stress και των αυξημένων περιφερικών αντιστάσεων²⁸. Ο IGF-1 και η αγγειοτενσίνη II, αν και, μερικές φορές, έχουν αντίθετη δράση, δρουν συνεργικά στην προαγωγή της ανάπτυξης²⁸. Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει το γεγονός ότι ασθενείς με διαβήτη έχουν μεγαλύτερη μυοκαρδιακή μάζα από μη διαβητικούς μάρτυρες με παρόμοια επίπεδα αρτηριακής πίεσης²⁹.

Από την άλλη πλευρά, η αντίσταση στις δράσεις του IGF-1 και της ινσουλίνης θα μπορούσαν να εξηγήσουν τη συστολική και διαστολική δυσλειτουργία και την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, που χαρακτηρίζεται ως «διαβητική μυοκαρδιοπάθεια»^{29,49}. Πράγματι, η υπερέκφραση του γονιδίου RAS, όπως συμβαίνει στη διαβητική μυοκαρδιοπάθεια, προδιαθέτει σε αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και του IGF-1 επί της ενεργοποίησης του διαύλου καλίου και της έκφρασης και ενεργοποίησης της αντλίας νατρίου³⁰. Έχει παρατηρηθεί σε ινσουλινοάντοχα πειραματόζωα ότι η μεταφορά της γλυκόζης στα μυοκαρδιακά κύτταρα είναι μειωμένη, όπως και η απάντηση της PI3-κινάσης στην ινσουλίνη και τον IGF-1^{47,49}. Το ένζυμο PI3-κινάση μεσολαβεί στη δράση της ινσουλίνης και του IGF-1 επί της ενεργοποίησης του διαύλου καλίου και της έκφρασης και ενεργοποίησης της αντλίας νατρίου. Συνεπώς, οι ανωμαλίες αυτές συνοδεύονται από ελαττωμένη έκφραση και ενεργοποίηση του διαύλου K^+ και της αντλίας Na^+ , τόσο στο διαβήτη τύπου 1, όσο και στο διαβήτη τύπου 2^{30,31,47}.

Στη διαβητική καρδιά περιγράφηκαν διάφορες αλλαγές στο μεταβολικό επίπεδο που μπορούν να συμβάλλουν στη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου. Σε αυτές περιλαμβάνονται το οξειδωτικό

stress³², η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου³³, τα αυξημένα επίπεδα λιπαρών οξέων (με ελάττωση των μεταφορέων γλυκόζης) και η αυξημένη δραστηριότητα της πυρουβικής δεϋδρογενάσης (PDH)³⁴. Οι μεταβολές αυτές προκαλούν με τη σειρά τους δυσλειτουργία σε διάφορες συσταλτικές και ρυθμιστικές πρωτεΐνες.

Στην έκπτωση της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου σε σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να συμβάλλουν επίσης: η αυξημένη παραγωγή ακεταλδεϋδης (που είναι μεταβολίτης της αιθανόλης)³⁵, η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C εντός του μυοκαρδίου, συνέπεια της οποίας είναι η αύξηση της έκφρασης της πρωτεΐνης Galphaq, όπως και η σχετική έλλειψη καρνιτίνης³⁶.

Η κύρια μεταβολή στην παθογένεια της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας φαίνεται να είναι η αυξημένη χρησιμοποίηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων ως υπόστρωμα για την παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP)³⁷. Αυτό καταλήγει σε αυξημένη μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου και σχηματισμό δυνητικά τοξικών ενδιάμεσων προϊόντων, που συμβάλλουν στην υποκείμενη ισχαιμία, την αρρυθμιογένεση, την αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου και τη διαταραχή της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Ο αυξημένος μεταβολισμός των ελεύθερων λιπαρών οξέων οδηγεί επίσης σε αύξηση της οξειδωσης της γλυκόζης και συσσώρευση γαλακτικού οξέος³⁸.

Παθολογική εναπόθεση κολλαγόνου εντός του μυοκαρδίου των διαβητικών έχει παρατηρηθεί τόσο σε πειραματόζωα, όσο και σε ανθρώπους. Στα πειραματόζωα παρατηρήθηκε αύξηση του κολλαγόνου τύπου IV, της λαμινίνης και της φιμπρονεκτίνης³⁹, ενώ σε ανθρώπους βρέθηκε επίσης αυξημένο κολλαγόνου τύπου III⁴⁰. Ενδείξεις διαστολικής κοιλιακής δυσλειτουργίας τόσο σε πειραματόζωα, όσο και σε ανθρώπους φαίνεται ότι σχετίζονται με εναπόθεση κολλαγόνου μεταξύ των μυοκαρδιακών κυττάρων, κατάσταση που επιδεινώνεται όταν συνυπάρχει υπέρταση^{1,30,41-44}. Η διαστολική δυσλειτουργία παρατηρείται πρώιμα σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη^{1,44}. Ασθενείς αυτής της κατηγορίας κάτω των 25 ετών χωρίς γνωστή καρδιακή πάθηση παρουσιάζουν στο ηχοκαρδιογράφημα διαστολική δυσλειτουργία, που περιλαμβάνει ελάττωση της πρώιμης διαστολικής πλήρωσης, ελάττωση της σχέσης E/A της μιτροειδούς, αύξηση της κολπικής πλήρωσης, αύξηση του ενδοκοιλιακού χρόνου χάλασης (IVRT=Intraventricular relaxation time) και αύξηση του χρόνου επιβράδυνσης (decelera-

tion time).

Τέλος, η ελάττωση της μυοκαρδιακής αιματικής ροής έχει συσχετιστεί με το διαβήτη ανεξάρτητα από τη στεφανιαία νόσο των επικάρδιων αγγείων και συνδέεται με τη διαταραχή της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου⁴⁵⁻⁴⁸. Η οξεία υπεργλυκαιμία μπορεί να διαταράξει την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή⁴⁹. Στην πραγματικότητα, η αδυναμία αύξησης της μυοκαρδιακής αιματικής ροής φαίνεται να σχετίζεται ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες με τον ανεπαρκή μακροχρόνιο γλυκαιμικό έλεγχο⁵⁰, αποδεικνύοντας ότι η υπεργλυκαιμία από μόνη της αποτελεί παράγοντα μείζονος σημασίας για την αγγειακή δυσλειτουργία. Η υπερινσουλιναμία, μέσω της αυξημένης παραγωγής ενδοθηλιακών παραγόντων, όπως οι ενδοθηλίνες, επηρεάζει δυσμενώς την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου⁵¹. Μακροπρόθεσμα, η ελάττωση των εφεδρειών της στεφανιαίας ροής, λόγω των προαναφερόμενων μεταβολικών μεταβολών, μπορεί να καθορίσει και να επιδεινώσει μία μυοκαρδιοπαθητική διαδικασία.

Εν συντομία, η παθοφυσιολογία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας είναι πολυπαραγοντική και συμπεριλαμβάνει μεταβολικές και αγγειακές αιτίες. Αυτό υποδηλώνει ότι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος και η ελάττωση της οξειδωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων έχουν ευνοϊκό αποτέλεσμα.

Διάγνωση

Οι κλινικές και απεικονιστικές μέθοδοι για τη διάγνωση της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας δε διαφέρουν από αυτές που χρησιμοποιούμε για τη διάγνωση των άλλων μυοκαρδιοπαθειών. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα και, όταν είναι απαραίτητο, το υπερηχογράφημα παραμένουν οι εξετάσεις εκλογής. Λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή συχνότητα καρδιαγγειακών επιπλοκών στους διαβητικούς, συχνά οι ασθενείς αυτοί υποβάλλονται σε διαγνωστικές εξετάσεις που τελικά αποκαλύπτουν τη συνυπάρχουσα καρδιακή συμμετοχή. Τα τελευταία χρόνια έχουν εμφανιστεί νέες διαγνωστικές μέθοδοι για να βελτιώσουν τη διαγνωστική ακρίβεια των υπαρχόντων εξετάσεων ρουτίνας, όσον αφορά την πρόωμη ανίχνευση της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας. Μεταξύ των άλλων, ερευνάται η ανίχνευση της ύπαρξης συμπαθητικής νευροπάθειας με το σπινθηρογράφημα με ιωδιούχο-123-μεταϊώδοβενζυλγλουανίδη, που πιθανόν θα μπορούσε να προβλέψει την καρδιακή συμμετοχή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς^{52,53}.

Νέες ηχοκαρδιογραφικές μέθοδοι έχουν επίσης έρθει στο προσκήνιο, όπως η ηχοκαρδιογραφική ανάλυση της δομής και σύστασης του μυοκαρδίου (echocardiographic myocardial texture analysis), καθώς και η υπερηχογραφική μυοκαρδιακή βιντεοπυκνομετρική ανάλυση (ultrasonic myocardial videodensitometric analysis)^{54,55}. Η παθολογικά υψηλή ηχογένεια του μυοκαρδίου, που πιθανόν να οφείλεται σε εναπόθεση κολλαγόνου, μπορεί να ανιχνευτεί σε ασυμπτωματικούς διαβητικούς ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία στην ηρεμία. Θεωρητικά, το εύρημα αυτό μπορεί να θεωρηθεί ως μία πρόωμη προκλινική μεταβολή, που δυνητικά μπορεί να οδηγήσει μελλοντικά στην ανάπτυξη της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας.

Η ανυποκαρδιογραφία έχει επίσης αποδειχθεί ικανή να προβλέψει την εμφάνιση της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας⁵⁶. Τέλος, ο συνδυασμός του προσδιορισμού της μυοκαρδιακής αιματικής ροής και του μεταβολισμού της γλυκόζης με τη βοήθεια της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) έχει προταθεί ως μία πολύτιμη διαγνωστική εξέταση⁵⁷. Η εισαγωγή της γενετικής διάγνωσης στο εγγύς μέλλον είναι βέβαιο ότι θα δώσει την τελική απάντηση στο πρόβλημα της πρόωμης διάγνωσης της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας⁵⁸. Όμως, παρά τις πολλά υποσχόμενες μελέτες σε πειραματόζωα, δεν έχει αναπτυχθεί ακόμα κάποια συγκεκριμένη εξέταση που να εφαρμόζεται σε ανθρώπους⁵⁹.

Θεραπεία

Ο αυστηρός μεταβολικός έλεγχος στους διαβητικούς ασθενείς είναι βέβαιο ότι καθυστερεί την εμφάνιση των καρδιαγγειακών επιπλοκών και βελτιώνει την πρόγνωση, όταν αυτές έχουν συμβεί. Η καρδιολογική θεραπευτική προσέγγιση των διαβητικών μυοκαρδιοπαθειών δε διαφέρει σημαντικά από αυτήν που έχει υιοθετηθεί για τις άλλες μορφές των μυοκαρδιοπαθειών. Η τεκμηριωμένη χρησιμότητα των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA) και των β-αναστολέων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται ότι ισχύει και στους διαβητικούς ασθενείς. Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα της αναστολής του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (MEA) στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι ακόμα μεγαλύτερα σε διαβητικούς ασθενείς⁶⁰⁻⁶². Η μεγιστοποίηση αυτή των ωφελειών της θεραπείας με α-MEA στους διαβητικούς

ασθενείς οφείλεται σε μια πλειάδα μηχανισμών, αφού δεν μπορεί να εξηγηθεί αποκλειστικά από την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης⁶³. Πιθανόν να σχετίζεται με ειδικές αγγειοπροστατευτικές και νεφροπροστατευτικές δράσεις της αναστολής του ΜΕΑ, οι οποίες προκαλούνται από μείωση των επιπέδων της αγγειοτενσίνης ΙΙ και αύξηση των επιπέδων των βραδυκινινών⁶⁴.

Παραδοσιακά οι διαβητικοί ασθενείς θεωρούνταν λιγότερο κατάλληλοι από τους μη διαβητικούς για θεραπεία με β-αποκλειστές, λόγω του κινδύνου της επιδείνωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων και της ελάττωσης της αντίδρασης του οργανισμού σε πιθανή υπογλυκαιμία. Είναι αλήθεια ότι οι κλασικοί β₁-εκλεκτικοί αποκλειστές ελαττώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και διαταράσσουν το μεταβολισμό των λιπιδίων. Οι ανεπιθύμητες αυτές δράσεις τους έχουν ξεπεραστεί με την εισαγωγή των β-αποκλειστών με α₁ ανταγωνιστικές ιδιότητες, οι οποίοι έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και το μεταβολισμό της γλυκόζης⁶⁵⁻⁶⁷. Για το λόγο αυτό και με βάση τις νέες κλινικές μελέτες, οι αγγειοδιασταλτικοί β-αποκλειστές θεωρούνται κατάλληλοι για τους διαβητικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια⁶⁸⁻⁶⁹. Πρέπει όμως να επισημανθεί ότι χρειάζονται μεγάλες κλινικές μελέτες σε διαβητικούς ασθενείς που θα μπορούσαν να ρίξουν άπλετο φως στο θέμα του β-αποκλεισμού στην κατηγορία αυτή των ασθενών⁷⁰.

Τέλος, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας μπορούν να ωφεληθούν από τη χορήγηση της τριμεταζιδίνης, ενός παραγώγου της πιπεραζίνης με ιδιότητες αναστολέα των λιπαρών οξέων που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της στηθάγχης⁷¹. Οι ιδιότητες αυτές της τριμεταζιδίνης παρατηρήθηκαν τυχαία ότι ήταν ιδιαίτερα χρήσιμες σε ασθενείς που, εκτός από ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, έπασχαν επίσης και από σακχαρώδη διαβήτη. Ο μηχανισμός δράσης της σχετίζεται με την ιδιότητα της τριμεταζιδίνης να διευκολύνει τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης από το μυοκάρδιο στη θέση των λιπαρών οξέων, τα οποία φαίνεται να είναι επιβλαβή όταν τα μυοκαρδιακά κύτταρα δυσλειτουργούν. Μελέτες που χρησιμοποίησαν τη ρανολαζίνη, ένα παρόμοιο φάρμακο, κατέληξαν σε παρόμοια συμπεράσματα^{72,73}. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι χημικές ουσίες, όπως η dichloroacetate, με δράση όμοια με αυτή της δεϋδρογενάσης του πυρουβικού οξέος, προ-

αγωγή δηλαδή της οξειδωσης της γλυκόζης και αναστολή της οξειδωσης των λιπαρών οξέων, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν τη λειτουργία της αριστεράς κοιλίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια⁷⁴. Περαιτέρω μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη και, εάν τα προκαταρκτικά αποτελέσματα επιβεβαιωθούν, η μερική αναστολή της οξειδωσης των λιπαρών οξέων θα ανοίξει μία νέα θεραπευτική στρατηγική στη θεραπεία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας.

Συμπεράσματα

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί αναμφισβήτητα μία συχνότατη ιατρική οντότητα. Οι περισσότεροι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τελικά θα αναπτύξουν καρδιαγγειακές επιπλοκές, από τις οποίες η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια είναι μία από τις πιο συχνές και πιο ύπουλες. Τόσο οι καρδιολόγοι όσο και οι εξειδικευμένοι διαβητολόγοι ιατροί γνωρίζοντας την υψηλή συχνότητα της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας, οφείλουν να δώσουν ιδιαίτερη προσοχή στην πρόωπη διάγνωσή της. Πέρα από τον αυστηρό μεταβολικό έλεγχο του σακχαρώδους διαβήτη, η μυοκαρδιοπάθεια πρέπει να αντιμετωπίζεται επιθετικά με τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία γενικά της καρδιακής ανεπάρκειας. Μελλοντικές μελέτες θα μας δείξουν εάν τα φάρμακα που επηρεάζουν άμεσα το μεταβολισμό των μυοκαρδιακών κυττάρων θα διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας.

Summary

Giannoglou G, Giannakoulas G. Diabetic cardiomyopathy, New aspects. Hellen Diabetol Chron 2002; 2: 94 - 101.

Type I and type II diabetes mellitus is associated with increased cardiovascular complications, the most common of which are ischemic cardiomyopathy and left ventricular dysfunction. Anatomic studies, experimental models, and, more recently, epidemiological studies have suggested the existence of an independent clinical entity-disease, which is called "diabetic cardiomyopathy". The condition is characterized by abnormal left ventricular filling, suggesting poor compliance or prolongation of left ventricular relaxation. Left ventricular systolic function is usually normal at rest, but abnormally decreased on exertion. Several mechanisms have been proposed for the exact cause of this ventricular dysfunction, while the natural history of diabetic cardiomyopathy should be defined by

clinical studies, which should differentiate it from the cardiovascular consequences of hypertension or obesity, which can aggravate this condition.

Βιβλιογραφία

1. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence of a distinct diabetic cardiomyopathy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1991; 68: 85-9.
2. Coughlin SS, Pearle DL, Baughman KL, Wasserman A, Tefft MC. Diabetes mellitus and the risk of idiopathic dilated cardiomyopathy: the Washington, DC Dilated Cardiomyopathy Study. *Ann Epidemiol* 1994; 6: 67-74.
3. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34.
4. Hardin N. The myocardial and vascular pathology of diabetic cardiomyopathy. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 1337-44.
5. Zarich S, Nesto R. Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989; 118: 1000-12.
6. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977; 60: 885-99.
7. Fein FS, Sonnenblick EH. Diabetic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 255-70.
8. Factor SM, Okun EM, Minase T. Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med* 1980; 302: 384-8.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
10. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dalh f B, Elmfeldt D, Julius S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
11. Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nesto RW. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 114-20.
12. Riggs TW, Transue D. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic dysfunction in adolescents with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1990; 65: 899-902.
13. Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 633-9.
14. Paillole C, Dahan M, Paycha F, Solal AC, Passa P, Gourgon R. Prevalence and significance of left ventricular filling abnormalities determined by Doppler echocardiography in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Am J Cardiol* 1990; 64: 1010-6.
15. G tzsche O, Darwish A, Hansen LP, G tzsche L. Abnormal left ventricular diastolic function during cold pressor test in uncomplicated insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Sci* 1995; 89: 461-5.
16. Fragasso G, Chierchia SL, Pizzetti G, et al. Impaired left ventricular filling dynamics in patients with angina pectoris and angiographically normal coronary arteries: effect of beta-adrenergic blockade. *Heart* 1997; 77: 32-9.
17. Dean JD, Jones CJ, Hutchison SJ, Peters JR, Henderson AH. Hyperinsulinaemia and microvascular angina ("syndrome X"). *Lancet* 1991; 337: 456-7.
18. Fragasso G, Chierchia SL, Rossetti E, Landoni C, Lucignani G, Fazio F. Abnormal myocardial glucose handling in patients with syndrome X: effect of beta-adrenergic blockade. *G Ital Cardiol* 1997; 27: 1113-20.
19. Henderson AH. The two syndrome X. In: Kaski JC, ed. Chest pain with normal coronary angiograms: pathogenesis, diagnosis and management. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 1999: 263-9.
20. Cannon RO, Epstein SE. Microvascular angina as a cause of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-43.
21. Mildenerberger RR, Bar-Shlomo B, Druck MN, et al. Clinically unrecognized ventricular dysfunction in young diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 234-8.
22. Vered A, 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: 633-7.
23. Margonato A, Gerundini P, Vicedomini G, Gilardi MC, Pozza G, Fazio F. Abnormal cardiovascular response to exercise in young asymptomatic diabetic patients with retinopathy. *Am Heart J* 1986; 112: 554-60.
24. Jaffe AS, Spadaro JJ, Schechtman K, Roberts R, Geltman EM, Sobel BE. Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1984; 108: 31-7.
25. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, et al, for the MILIS Study Group. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 29: 49-57.
26. Shaffer SW. Cardiomyopathy associated with non-insulin dependent diabetes. *Mol Cell Biochem* 1991; 107: 1-20.
27. Li D, Sweeney G, Wang Q, Klip A. Participation of PI3K and atypical PKC in Na⁺,K⁺-ATP pump stimulation by IGF-1 in VSMC. *Am J Physiol* 1999; 276: H2109-H2116.
28. Ren J, Sampson WK, Sowers JR. Insulin-like growth factor 1 as a cardiac hormone: physiological and pathophysiological implications in heart disease. *Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 2049-2061.
29. Ewing D. Cardiac autonomic neuropathy. In: Jarret R, ed. Diabetes and Heart Disease. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 1984: 99-132.
30. Mizushige K, Yao L, Noma T, Kiyomoto H, Yu Y, Hosomi N, Ohmori K, Matsuo H. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II

- diabetic rat model. *Circulation*. 2000 Feb 29; 101(8): 899-907.
31. *Krum H, Goldsmith RL*. Effects of pharmacological therapy on autonomic function in patients with chronic heart failure. *Editorials in Cardiology* 1995; 1: 167-76.
 32. *Kowluru RA, Engerman RL, Kern TS*. Diabetes-induced metabolic abnormalities in myocardium: effect of antioxidant therapy. *Free Radic Res*. 2000; 32(1): 67-74.
 33. *Chen S, Evans T, Mukherjee K, Karmazyn M, Chakrabarti S*. Diabetes-induced myocardial structural changes: role of endothelin-1 and its receptors. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32(9): 1621-9.
 34. *Stanley WC, Lopaschuk GD, McCormack JG*. Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. *Cardiovasc Res* 1997; 34(1): 25-33.
 35. *Ren J, Wold LE, Epstein PN*. Diabetes enhances acetaldehyde-induced depression of cardiac myocyte contraction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Mar 24;269(3):697-703.
 36. *Yang JM, Cho CH, Kong KA, Jang IS, Kim HW, Juhn YS*. Increased expression of Galphaq protein in the heart of streptozotocin-induced diabetic rats. *Exp Mol Med*. 1999; 31(4): 179-84.
 37. *Rodrigues B, McNeill JH*. The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1992; 26(10): 913-22.
 38. *Schmidt-Schweda S, Holubarsch C*. First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2000; 99(1): 27-35.
 39. *Spiro MJ, Crowley TJ*. Increased rat myocardial type VI collagen in diabetes mellitus and hypertension. *Diabetologia* 1993; 36(2): 93-8.
 40. *Shimizu M, Umeda K, Sugihara N, et al*. Collagen remodelling in myocardia of patients with diabetes. *J Clin Pathol* 1993; 46(1): 32-6.
 41. *Riva E, Andreoni G, Bianchi R, et al*. Changes in diastolic function and collagen content in normotensive and hypertensive rats with long-term streptozotocin-induced diabetes. *Pharmacol Res* 1998; 37(3): 233-40.
 42. *Joffe II, Travers KE, Perreault-Micale CL, et al*. Abnormal cardiac function in the streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetic rat: noninvasive assessment with doppler echocardiography and contribution of the nitric oxide pathway. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(7): 2111-9.
 43. *Hoit BD, Castro C, Bultron G, Knight S, Matlib MA*. Noninvasive evaluation of cardiac dysfunction by echocardiography in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Card Fail* 1999; 5(4): 324-33.
 44. *Schannwell CM, Schoebel FC, Heggen S, et al*. Early decrease in diastolic function in young type I diabetic patients as an initial manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Z Kardiol* 1999; 88(5): 338-46.
 45. *Pitkanen OP, Nuutila P, Raitakari OT, et al*. Coronary flow reserve is reduced in young men with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1998; 47: 248-54.
 46. *Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA*. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88: 2510-6.
 47. *Calver A, Collier J, Vallance P*. Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992; 90: 2548-54.
 48. *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 Coll Cardiol* 1996; 27: 567-74.
 49. *Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Creager MA*. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97: 1695-701.
 50. *Yokoyama I, Momomura S, Ohtake T, et al*. Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1472-7.
 51. *Piatti PM, Monti LD, Galli L, et al*. Relationship between endothelin-1 concentration and metabolic alterations typical of the insulin resistance syndrome. *Metabolism* 2000; 49: 748-52.
 52. *Scognamiglio R, Avogaro A, Casara D, et al*. Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 404-12.
 53. *Sugiyama T, Kurata C, Tawarahara K, Nakano T*. Is abnormal iodine-123-MIBG kinetics associated with left ventricular dysfunction in patients with diabetes mellitus? *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 562-8.
 54. *Kerut EK, Given MB, McIlwain E, Allen G, Espinoza C, Giles TD*. Echocardiographic texture analysis using the wavelet transform: differentiation of early muscle disease. *Ultrasound Med Biol* 2000; 26: 1445-53.
 55. *Di Bello V, Giampietro O, Matteucci E, et al*. Ultrasonic videodensitometric analysis in type 1 diabetic myocardium. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 895-901.
 56. *Edenbrandt L, Jakobsson A, Lindvall E, Bitzen PO, Pahlm O*. Increased prevalence of large bites in 12-lead vectorcardiograms of diabetic patients. *J Electrocardiol* 1997; 30: 91-5.
 57. *Meyer C, Schwaiger M*. Myocardial blood flow and glucose metabolism in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997; 80: 94A-101A.
 58. *Zonerach S*. Unraveling the conundrums of the diabetic heart diagnosed in 1876: prelude to genetics. *Can J Cardiol* 1994; 10: 945-50.
 59. *Wakasaki H, Koya D, Schoen FJ, et al*. Targeted overexpression of protein kinase C beta 2 isoform in myocardium causes cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 9320-5.
 60. *Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro L, Tognoni G*. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation* 1997; 96: 4239-45.
 61. *Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Kober L, Gustafsson F, Hildebrandt P*. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor tandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction af-

- ter acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 83-9.
62. *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators*. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in patients with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
63. *Mancini GB, Stewart DJ*. Why were the results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial so astounding? *Can J Cardiol* 17: 15A-17A.
64. *Lonn EM, Yusuf S, Jha P, et al*. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056-69.
65. *Ehmer B, van der Does R, Rudolf J*. Influence of carvedilol on blood glucose and glycohaemoglobin A1 in non-insulin-dependent diabetics. *Drugs* 1988; 36 (Suppl 6): 136-40.
66. *Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, Agrawal B, Augustin HJ, Dietze GJ*. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996; 14: 489-94.
67. *Giugliano D, Acampora R, Marfella R, et al*. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 955-9.
68. *Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al*. The effects of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
69. *CIBIS-II Investigators and Committees*. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
70. *Soläng L, Malmberg K, Rydén L*. Diabetes mellitus and congestive heart failure: further knowledge needed. *Eur Heart J* 1999; 20: 789-95.
71. *Fragasso G, Piatti PM, Monti LD, et al*. Myocardial, metabolic and endothelial effects of trimetazidine in diabetic patients with ischemic dilated cardiomyopathy. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 154A.
72. *McCormack JG, Barr RL, Wolff AA, Lopaschuk GD*. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic, and reperfused ischemic rat hearts. *Circulation* 1996; 93: 135-42.
73. *Chaitman BR, Skettino S, DeQuattro V, et al*. Improved exercise performance on ranolazine in patients with chronic angina and a history of heart failure: the MARISA trial. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 149A.
74. *Bersin RM, Wolfe C, Kwasman M, et al*. Improved hemodynamic function and mechanical efficiency in congestive heart failure with sodium dichloroacetate. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1617-24.

Λέξεις κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης,
Νόσοι μυοκαρδίου,
Μεταβολισμός

Key Words:

Diabetes Mellitus,
Myocardial Diseases,
Metabolism