

Διαβητική μυοκαρδιοπάθεια

Θ.Α. Καραμήτσος

Περίληψη

Η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια αναφέρθηκε ως κλινική οντότητα για πρώτη φορά το 1972 και έκτοτε αποτέλεσε το επίκεντρο πληθώρας μελετών. Θεωρείται ότι πρόκειται για δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, που δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλα αίτια, όπως η στεφανιαία νόσος ή η αρτηριακή υπέρταση. Περιλαμβάνει αρχικά διαστολική ή και συστολική δυσλειτουργία σε προχωρημένο στάδιο. Η διάγνωση της κλινικής αυτής οντότητας αμφισβητείται από ορισμένους, αν και έχουν περιγραφεί σαφείς δομικές και λειτουργικές διαταραχές στο μυοκάρδιο των διαβητικών ασθενών. Ιδιαίτερα βοηθά στη διάγνωση της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας το υπερηχογράφημα καρδιάς, και κυρίως το ιστικό Doppler. Η παθοφυσιολογία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας είναι πολύπλοκη και εν πολλοίς ακόμη παραμένει αδιευκρίνιστη. Κύριο ρόλο φαίνεται ότι διαδραματίζει η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κίνησης β που επάγει τη δράση σειράς ενζύμων και κυτταροκινών. Στους θεραπευτικούς χειρισμούς, εκτός από τον εντατικό γλυκαιμικό έλεγχο, σημασία έχει η ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης και η αντιμετώπιση των άλλων παραγόντων κινδύνου. Τέλος, η φαρμακευτική αντιμετώπιση της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας περιλαμβάνει τη χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου, β-αναστολέων του συμπαθητικού και ανταγωνιστών των υποδοχέων AT1 της αγγειοτενσίνης II.

Τα τελευταία χρόνια, έγινε φανερό από σειρά επιδημιολογικών και κλινικών μελετών ότι οι επιδράσεις του σακχαρώδη διαβήτη στην καρδιά δεν αφορούν μόνο στη στεφανιαία νόσο. Συγκεκριμένα αναφέρεται η ανάπτυξη μιας μυοκαρδιοπάθειας ειδικού τύπου, η οποία δημιουργείται λόγω του ΣΔ και ονομάζεται διαβητική μυοκαρδιοπάθεια. Δεδομένου ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι υπεύθυνα για μεγάλο ποσοστό των θανάτων των διαβητικών ασθενών, είναι ενδιαφέρον να γνωρίζουμε σε τι ποσοστό συμμετέχει στη νοσηρότητα και στους θανάτους η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια και να κατανοηθεί καλύτερα η σημασία αυτής της κλινικής οντότητας.

Ο όρος διαβητική μυοκαρδιοπάθεια πρωτοαναφέρθηκε το 1972, όταν περιγράφηκε η ύπαρξη τεσσάρων ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) η οποία δεν είχε άλλη προφανή εξήγηση.¹ Έκτοτε υπήρξαν αρκετές σχετικές δημοσιεύσεις. Στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed περιλαμβάνονται 44 ανασκοπήσεις και 158 άλλες εργασίες με αναφορά του όρου “diabetic cardiomyopathy” στον τίτλο της δημοσίευσης

Διαβητολογικό Κέντρο
Β' Προπαιδευτικής
Παθολογικής Κλινικής ΑΠΘ,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης

(Ιανουάριος 2006). Είναι ευνόητο ότι για να τεθεί η διάγνωση διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας πρέπει να μην υπάρχουν άλλα αίτια που προκαλούν καρδιακή ανεπάρκεια, όπως είναι η στεφανιαία νόσος, η αρτηριακή υπέρταση, οι βαλβιδοπάθειες και οι συγγενείς καρδιοπάθειες.² Τέτοια αμιγώς διαβητική καρδιοπάθεια είναι σχετικά σπάνια, δεδομένου ότι η αρτηριακή υπέρταση και η νόσος των στεφανιαίων αρτηριών είναι ιδιαίτερα συχνές καταστάσεις στον σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο δεν αποκλείεται η εν λόγω μυοκαρδιοπάθεια να υφίσταται συχνά σε διαβητικά άτομα, ενώ παράλληλα συνυπάρχουν και άλλες παθολογικές καταστάσεις που προστιθέμενες οδηγούν σε περαιτέρω επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας ή ταχύτερη εξέλιξή της.

Η μελέτη Framingham ανέδειξε την αυξημένη επίπτωση της ΚΑ τόσο σε διαβητικούς άνδρες (2,4:1) όσο και σε διαβητικές γυναίκες (5:1) ανεξάρτητα από την ηλικία, το ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου ή δυσλιπιδαιμίας.³ Επίσης, άλλες προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι τα διαβητικά άτομα έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΚΑ⁴ και αυξημένη θνητότητα από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.^{5,6} Κατά συνέπεια, διαφαίνεται ότι υπάρχει μία ιδιαίτερη «ευπάθεια» στο μυοκάρδιο των διαβητικών ατόμων, η οποία οδηγεί σε πιο εκτεταμένη παθολογοανατομική βλάβη και τελικά σε καρδιακή ανεπάρκεια. Εξάλλου, σε αντίθεση με τη γενικότερη επίπτωση, 4-6% του ΣΔ στην κοινότητα, η σχετικά μεγαλύτερη σε ποσοστό αντιπροσώπευση των διαβητικών ασθενών σε μεγάλες μελέτες για ΚΑ, όπως η SOLVD⁷, η ATLAS⁸ και η V-HeFT II⁹, αναδεικνύει την αυξημένη επίπτωση της ΚΑ σε άτομα που έχουν σακχαρώδη διαβήτη. Παράλληλα, η πρόγνωση των διαβητικών ασθενών με ΚΑ είναι χειρότερη σε σύγκριση με αυτή των μη διαβητικών ατόμων. Στις μελέτες SOLVD⁶ και RESOLVD¹⁰, ο σακχαρώδης διαβήτης ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας, ενώ στη μελέτη DIGAMI¹¹ η ΚΑ ευθυνόταν για το 66% των θανάτων που συνέβησαν ένα έτος μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Παρά το γεγονός ότι οι επιδημιολογικές μελέτες που διενεργήθηκαν τα τελευταία 30 χρόνια καθιέρωσαν τη στενή σχέση που υπάρχει μεταξύ ΣΔ και ΚΑ, η υποκείμενη παθοφυσιολογική εξήγηση αυτής είναι λιγότερο διευκρινισμένη. Διάφορες θεωρίες έχουν αναπτυχθεί στην προσπάθεια των ερευνητών να κατανοήσουν τη στενή σύνδεση μεταξύ ΣΔ και ΚΑ. Η δυσκολία στην ακριβή εξήγη-

ση των μηχανισμών της προσβολής του μυοκαρδίου από τον ΣΔ έγκειται στο γεγονός ότι ο διαβητικός ασθενής σπάνια παρουσιάζεται ως πάσχων αποκλειστικά και μόνο από διαβητική μυοκαρδιοπάθεια, αλλά συνήθως εμφανίζει επίσης αρτηριακή υπέρταση¹² ή/και στεφανιαία νόσο.¹³ Οι τρεις αυτοί καρδιοτοξικοί παράγοντες, δηλαδή η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια, η στεφανιαία νόσος και η αρτηριακή υπέρταση, φαίνεται ότι τόσο ανεξάρτητα όσο και συνεργικά συμβάλλουν στις βιοχημικές, ανατομικές και λειτουργικές αλλαγές των μυοκαρδιακών κυττάρων που τελικά οδηγούν σε καρδιακή δυσλειτουργία.

Δομικές μεταβολές

Οι δομικές μεταβολές που παρουσιάζονται στην καρδιά του διαβητικού ασθενούς αποτελέσαν το επίκεντρο πληθώρας μελετών. Σήμερα είναι γνωστό ότι τα πιο σημαντικά ιστοπαθολογικά ευρήματα στη διαβητική καρδιά είναι η μυοκυτταρική υπερτροφία και η ίνωση, που μπορεί να είναι τόσο περιαγγειακή όσο και διάμεση.¹⁴ Με την πρόοδο της νόσου, υπάρχει αυξημένη απώλεια μυοκυττάρων και αντικατάσταση αυτών από ινώδη ιστό.¹⁵ Σε μία παθολογοανατομική μελέτη που έγινε σε νεκροτομικό υλικό που προερχόταν από εννέα διαβητικά άτομα (οι έξι με καρδιακή ανεπάρκεια), οι Regan και συν. διαπίστωσαν ίνωση σε αντικατάσταση των μυοκαρδιακών κυττάρων, καθώς και εναπόθεση στον διάμεσο χώρο υλικού θετικού σε χρώση PAS.¹⁶ Άλλες δομικές ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν ήταν το διάμεσο οίδημα και η συσσώρευση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Επίσης έχουν παρατηρηθεί και διαταραχές στη δομή των αγγείων και συγκεκριμένα πάχυνση του έσω χιτώνα των αρτηριών, δημιουργία μικροανευρυσμάτων και ελάττωση της πυκνότητας των τριχοειδών.¹⁷⁻¹⁸ Βέβαια όλες οι παραπάνω δομικές μεταβολές δεν είναι ειδικές της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας. Από μελέτη που έγινε σε πειραματόζωα φάνηκε ότι η αρτηριακή υπέρταση δρα συνεργικά και αθροιστικά με τον ΣΔ στην πρόκληση των εν λόγω δομικών αλλαγών στο μυοκάρδιο.¹⁹ Στον άνθρωπο, ο ΣΔ συχνά συνυπάρχει με αρτηριακή υπέρταση (ειδικά σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2), οπότε η καρδιά δέχεται τις επιδράσεις τουλάχιστον δύο επιβαρυντικών παραγόντων. Άρα, είναι απαραίτητο να γίνεται αποτελεσματική αντιμετώπιση όχι μόνον του ΣΔ αλλά και της αρτηριακής υπέρτασης. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της αντιυπερτασικής θεραπείας σε διαβητικούς ασθενείς είναι

γνωστά από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες, όπως είναι η UKPDS²⁰ και η MICRO-HOPE.²¹

Λειτουργικές μεταβολές

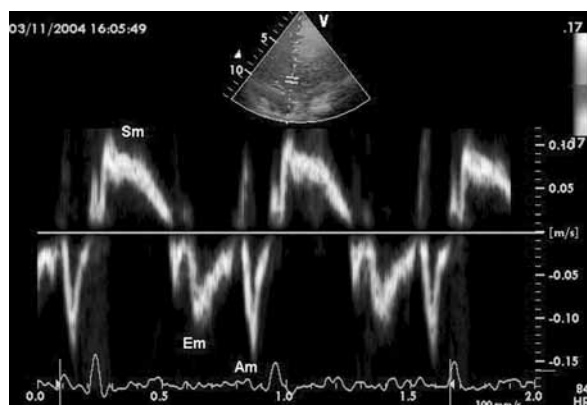
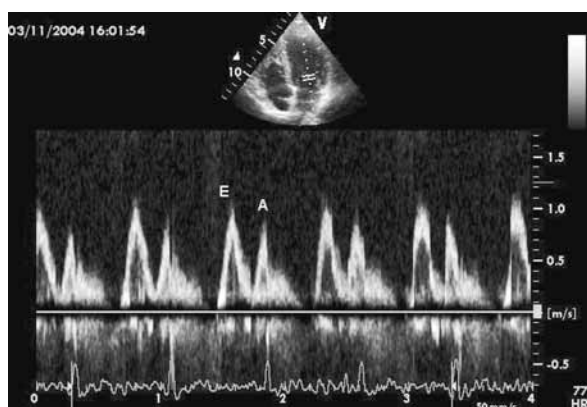
Η μεταβολή της διαστολικής λειτουργικότητας της διαβητικής καρδιάς είναι ένα εύρημα γνωστό από μελέτες σε πειραματόζωα²² και ανθρώπους.²³⁻²⁴ Η εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας γίνεται πρακτικά κατά το υπερηχοκαρδιογράφημα-Doppler, με την καταγραφή της διαμυροειδικής ροής και της ροής των πνευμονικών φλεβών. Ο επηρεασμός της διαστολικής λειτουργίας αρχικά διαπιστώνεται ως παράταση της χάλασης, ενώ σε προχωρημένα στάδια της νόσου είναι δυνατόν να διαπιστωθεί και διαταραχή της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας.

Στη μελέτη του τύπου της διαστολικής δυσλειτουργίας βοηθούν και νεότερες τεχνικές, όπως το ιστικό Doppler στον μιτροειδικό δακτύλιο, μία μέθοδος που εξαρτάται λιγότερο από το προφορτίο. Έτσι, από μελέτες με το κλασικό Doppler φαίνεται ότι η διαστολική δυσλειτουργία αποτελεί συχνή και πρόωμη διαταραχή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή 2, οι οποίοι δεν παρουσιάζουν αρτηριακή υπέρταση ή στεφανιαία νόσο.^{22,23} Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε ιστικό Doppler.²⁵ Επίσης με το ιστικό Doppler είναι εφικτή στους διαβητικούς ασθενείς πρώιμως η διαταραχή της χάλασης της αριστερής κοιλίας, προτού δηλαδή εμφανιστούν διαταραχές στη διαμυροειδική ροή (Εικ. 1Α, Β).²⁶

Σε αντίθεση με τις παρατηρήσεις για τη δια-

στολική λειτουργία, η επίδραση του ΣΔ στη συστολική λειτουργία της καρδιάς δεν είναι τόσο καλά διευκρινισμένη. Μέχρι την είσοδο στην κλινική πράξη του ιστικού Doppler πιστευόταν ότι η συστολική δυσλειτουργία στα διαβητικά άτομα αποτελούσε σπάνια και προχωρημένη λειτουργική μεταβολή. Την άποψη αυτή υποστήριζαν πολλοί ερευνητές στηριζόμενοι στον προσδιορισμό του κλάσματος εξωθήσεως. Στις μελέτες αυτές, η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας διαβητικών ατόμων ήταν φυσιολογική, υπήρχε όμως διαταραχή της χάλασης.^{22,27,28} Η άποψη αυτή άρχισε να αναθεωρείται, όταν σε μελέτες με ιστικό Doppler διαπιστώθηκαν διαταραχές και στη συστολική λειτουργικότητα της καρδιάς (Εικ. 2). Σε μία πρόσφατη μελέτη ο Fang και συν. διαπίστωσαν με τις τεχνικές της παραμόρφωσης, του ρυθμού παραμόρφωσης και των μυοκαρδιακών ταχυτήτων με ιστικό Doppler, την ύπαρξη προκλινικών συστολικών ανωμαλιών σε διαβητικούς ασθενείς.²⁵ Επίσης, αρκετοί ασθενείς, ενώ σε κατάσταση ηρεμίας έχουν φυσιολογική συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας, εμφανίζουν κατά τη διάρκεια άσκησης²⁹ ή μετά από χορήγηση δοβουταμίνης³⁰ συστολική δυσλειτουργία, γεγονός που φανερώνει ότι οι συστολικές εφεδρείες τους είναι ελαττωμένες.

Γενικά πάντως μπορεί να λεχθεί ότι, στο πλαίσιο της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας, η έκπτωση στη συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας επέρχεται σε όψιμα στάδια, όταν ήδη οι ασθενείς έχουν ήδη αναπτύξει σημαντικού βαθμού διαστολική δυσλειτουργία. Βέβαια, η πρόωμη ανίχνευση αυτών των διαταραχών πρέπει να αποτελεί στόχο



Εικ. 1. Α) Διαμυροειδική ροή σε ασθενή με ΣΔ τύπου 1 όπου $E > A$ (όπου E = πρόωμη διαστολική ταχύτητα πλήρωσης αριστερής κοιλίας και A = όψιμη διαστολική ταχύτητα πλήρωσης). **Β)** Ανίχνευση διαστολικής δυσλειτουργίας στον προηγούμενο ασθενή της εικόνας 1 με τη βοήθεια του ιστικού Doppler στο μιτροειδικό δακτύλιο όπου $Em < Am$ (όπου Em = πρόωμη ταχύτητα κίνησης μιτροειδικού δακτυλίου και Am = όψιμη ταχύτητα κίνησης μιτροειδικού δακτυλίου).

κάθε κλινικού καρδιολόγου, ώστε να αποφευχθεί με την κατάλληλη αγωγή, η επιδείνωση της κατάστασης αυτής και η εκδήλωση κλινικών συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας. Στην προσπάθεια έγκαιρης διάγνωσης της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας αναμένεται να βοηθήσουν στο εγγύς μέλλον και άλλες απεικονιστικές τεχνικές, πέρα από την υπερηχογραφία και ιδίως ο καρδιακός μαγνητικός συντονισμός.³¹

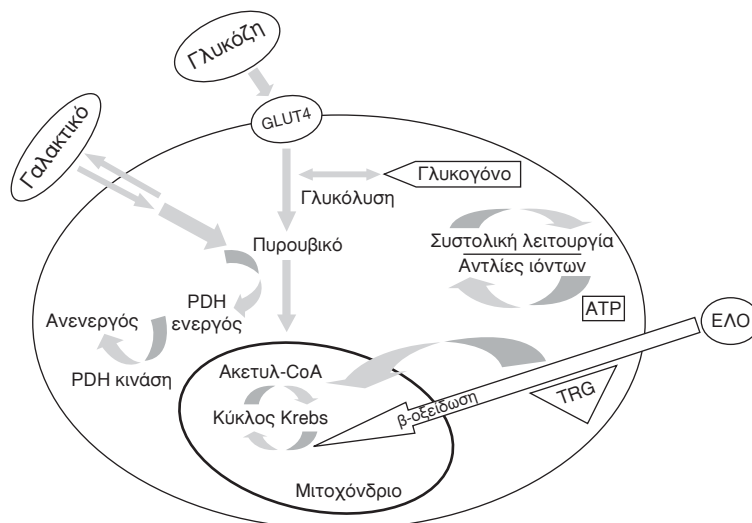
Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας είναι αφενός μεν πολυπαραγοντική και περίπλοκη, αφετέρου δε σχετικά αδιευκρίνιστη. Πριν να αναλυθούν τα κύρια σημεία της παθογένειας της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας είναι απαραίτητο να αναφερθούν ορισμένα στοιχεία που αφορούν στον μεταβολισμό του μυοκαρδίου.

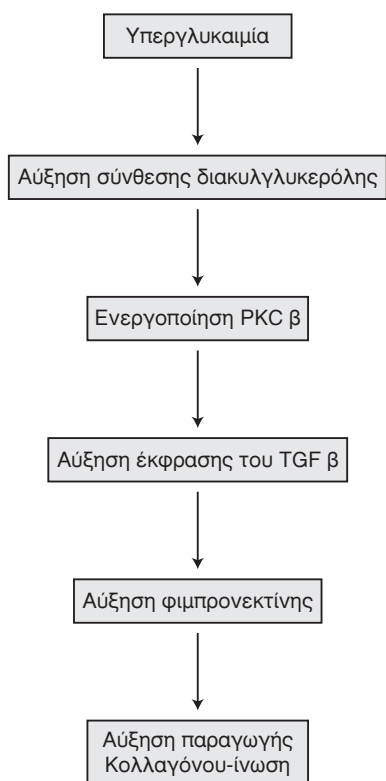
Σε φυσιολογικές συνθήκες το μυοκάρδιο χρησιμοποιεί δύο οδούς παραγωγής ενέργειας, την οδό των ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) και την οδό της οξειδωσης της γλυκόζης ή του γαλακτικού οξέος³² (Σχ. 1). Σε φυσιολογικές αερόβιες συνθήκες η παραγωγή ενέργειας κατά 70-80% στηρίζεται στα ΕΛΟ.³³ Ωστόσο, η οξειδωση της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος (20-30%) εξυπηρετεί σημαντικούς σκοπούς, όπως είναι η διατήρηση της λειτουργικότητας των αντλιών ιόντων του κυττάρου, η Na^+/K^+ ΑΤΡάση και η Ca^{2+} ΑΤΡάση.³⁴ Επίσης η παραγωγή ΑΤΡ μέσω γλυκόζης ή γαλακτικού οξέος απαιτεί την κατανάλωση λιγότερου O_2 ανά παραγόμενο μόριο ΑΤΡ σε σχέση με την οξει-

δωση των ΕΛΟ.³⁵ Επιπλέον, σε συνθήκες στρες, όπως όταν υπάρχει μυοκαρδιακή ισχαιμία, η γλυκόζη και το γαλακτικό οξύ αποτελούν ιδιαίτερα χρήσιμες ενεργειακές πηγές, καθώς μπορεί να συμβεί μέχρι και τριάντα φορές αύξηση στην πρόσληψη της γλυκόζης. Υπενθυμίζεται ότι η πρόσληψη της γλυκόζης από τα μυοκαρδιακά κύτταρα επιτελείται μέσω των υποδοχέων της GLUT4 που βρίσκονται ενδοκυτταρίως πλησίον της κυτταρικής μεμβράνης.³⁶

Μεταβολισμός μυοκαρδίου στον ΣΔ. Οι ασθενείς με ΣΔ έχουν ένα πρωτογενές έλλειμμα στη διέγερση της γλυκόλυσης και την οξείδωση της γλυκόζης.^{37,38} Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αλλαγή αυτή στο ενεργειακό υπόστρωμα, με την καθ' ολοκληρίαν σχεδόν εξάρτηση του μυοκαρδιακού μεταβολισμού από τα ΕΛΟ, αποτελεί την κύρια βλάβη στην παθογένεια της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας.^{39,40} Η εξωκυττάρια συσσώρευση ΕΛΟ και των μεταβολιτών τους αναστέλλει περαιτέρω την πρόσληψη γλυκόζης, μέσω μετακίνησης των υποδοχέων GLUT4 από την επιφάνεια της μεμβράνης προς το εσωτερικό του κυττάρου.^{41,42} Επίσης αναστέλλεται η δραστηριότητα της πυρουβικής αφυδρογονάσης, ενός ενζύμου που είναι απαραίτητο για την είσοδο του πυρουβικού οξέος στο κύκλο του Krebs.⁴³ Η υπεργλυκαιμία αυξάνει την παραγωγή διακυλγλυκερόλης, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C (PKC) και ειδικότερα τη β ισομορφή αυτής, η οποία αποτελεί ένα κομβικό σημείο στην παθογένεια της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας (Σχ. 2).⁴⁴ Η ενεργοποίηση της PKCβ έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της δραστηριότητας πολ-



Σχ. 1. Μεταβολισμός στο μυοκάρδιο.

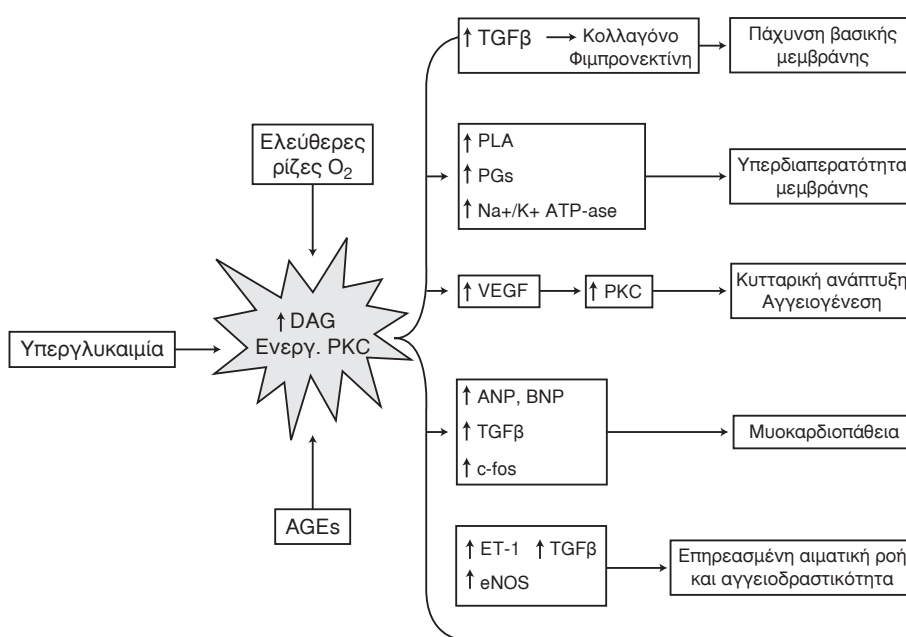


Σχ. 2. Ενεργοποίηση της PKC-β από την διακυγλυκερόλη.

λών ενζύμων, όπως π.χ. της πυρουβικής αφυδρογόνωσης, αλλά και την παραγωγή αυξητικών παραγόντων που επάγουν πλήθώρα δυσμενών επιδράσεων

στα αγγεία και το μυοκάρδιο των διαβητικών ατόμων (Σχ. 3).⁴⁵ Η υπεργλυκαιμία έχει συνδεθεί — μέσω της διαδικασίας της γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών — και με μεταβολές στη διαχείριση του ασβεστίου και των συστατών πρωτεϊνών. Η στροφή προς την V3 βαριά αλυσίδα της μυοσίνης, η οποία είναι λειτουργικά λιγότερο αποδοτική σε σύγκριση με τη φυσιολογική V1 βαριά αλυσίδα και η μειωμένη ευαισθησία στο ασβέστιο συμβάλλουν στην καρδιακή δυσλειτουργία.⁴⁶ Επιπλέον φαίνεται ότι, λόγω της γλυκοζυλίωσης, είναι ελαττωμένη και η δραστηριότητα της SERCA2a. Η αντλία αυτή είναι υπεύθυνη για την επαναφορά του ασβεστίου, που απελευθερώνεται κατά τη συστολή, στο σαροπλασματικό δίκτυο. Ο μηχανισμός αυτός εξηγεί την παρατεταμένη χάλαση της αριστερής κοιλίας.⁴⁷ Πράγματι, η ανώμαλη διαστολική και συστολική λειτουργικότητα καθίσταται φυσιολογική μετά από υπερέκφραση της SERCA2a σε καρδιές διαβητικών πειραματοζώων.⁴⁸

Μυοκαρδιακή ίνωση. Κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας διαδραματίζει και η μυοκαρδιακή ίνωση. Η μυοκαρδιακή ίνωση είναι εν μέρει αποτέλεσμα της απώλειας μυοκυττάρων — κυρίως λόγω νέκρωσης και λιγότερο απόπτωσης — και λαμβάνει τον χαρακτήρα της κάλυψης του ελεύθερου χώρου που αφήνουν τα μυοκύτταρα. Τόσο η απόπτωση όσο και η νέκρωση είναι διαδικασίες που αποδεδειγμένα λαμβάνουν χώρα στην καρδιά διαβητικών



Σχ. 3. Οι επιδράσεις της PKC-β.

ατόμων.⁴⁹ Η συσσώρευση του κολλαγόνου οφείλεται και σε ελαττωματική δραστηριότητα των ενζύμων αποδόμησής του, γεγονός που αποδίδεται στη γλυκοζυλίωσή τους. Επίσης, όπως φάνηκε από *in vivo* μελέτες σε διαβητικά πειραματόζωα, τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II που υπάρχουν, επιτείνουν την οξειδωτική βλάβη, ευνοούν τη νέκρωση και απόπτωση και τέλος αυξάνουν την παραγωγή κολλαγόνου.⁵⁰ Τόσο η αγγειοτενσίνη II όσο και η απόπτωση μειώνονται από τον IGF-1. Όμως ο IGF-1 είναι μειωμένος σε διαβητικά πειραματόζωα και η εξωγενής χορήγηση IGF-1 έχει φανεί ότι βελτιώνει τις συστολικές διαταραχές στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Έμμεσα τεκμαίρεται ότι η έλλειψη του IGF-1 συμβάλλει στην πρόκληση ίνωσης.⁵¹ Παράλληλα στη διαδικασία συσσώρευσης κολλαγόνου συμμετέχει και ο TGF- β , ο οποίος αυξάνεται μέσω της ενεργοποίησης της PKC β και τελικά διεγείρει την φιμπρονεκτίνη προς παραγωγή κολλαγόνου τύπου III.⁵²

Μικροαγγειοπάθεια. Τα μικρά αγγεία των διαβητικών παρουσιάζουν δομικές και λειτουργικές μεταβολές σε σύγκριση με αυτά των φυσιολογικών ατόμων. Συγκεκριμένα παρατηρείται πάχυνση της βασικής μεμβράνης των αρτηριολίων, των τριχοειδών και των φλεβιδίων, καθώς και δημιουργία τριχοειδικών μικροανευρυσμάτων, ενώ μειώνεται η πυκνότητα των τριχοειδών.^{16,17} Παράλληλα υπάρχει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία⁵³, η οποία εν μέρει εξηγεί και την ελαττωμένη εφεδρεία που παρατηρείται στη στεφανιαία κυκλοφορία διαβητικών ασθενών.⁵⁴ Η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή είναι σαφώς προβληματική στα διαβητικά άτομα, λόγω αφενός της ελαττωμένης δράσης αγγειοδιασταλτικών ουσιών, όπως το NO^{55,56} και αφετέρου της αυξημένης παραγωγής αγγειοσυσπαστικών ουσιών (αγγειοτενσίνη II, ενδοθηλίνη 1).⁵⁷ Έτσι τα άτομα που έχουν ΣΔ καθίστανται ιδιαίτερα ευαίσθητα σε αγγειοδραστικά ερεθίσματα. Η υπεργλυκαιμία αυξάνει τη δραστηριότητα της PKC β , η οποία εκτός από την πρόκληση ίνωσης μέσω του TGF- β και της φιμπρονεκτίνης, συμμετέχει και στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.⁵⁸ Παράλληλα στον ΣΔ υπάρχει αύξηση του VEGF, μιας κυτταροκίνης που προάγει την αγγειογένεση.⁵⁹ Θα περίμενε επομένως κανείς να υπάρχει και αυξημένη παράπλευρη κυκλοφορία στον διαβητικό ασθενή, κατ' αναλογία προς την αυξημένη αγγειογένεση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Ωστόσο, στην κλινική πράξη, τα διαβητικά άτομα φαίνεται ότι μειονεκτούν

στη δημιουργία παράπλευρων αγγείων⁶⁰. Η αιτία του φαινομένου αυτού έγκειται στη σοβαρή αδυναμία μετανάστευσης των μονοκυττάρων που παρουσιάζουν οι υπεργλυκαιμικοί ασθενείς σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα.⁶¹ Στον οφθαλμό η δυσλειτουργία αυτή των μονοκυττάρων βελτιώνεται με την καλή ρύθμιση του διαβήτη και ίσως αυτό να έχει ως συνέπεια την επιδείνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας, όταν μετά από περίοδο απορρύθμισης του διαβήτη επιτυγχάνεται απότομα αυστηρή ρύθμιση.

Νευροπάθεια ΑΝΣ. Η συμπαθητική απονεύρωση αποτελεί σημαντικό χαρακτηριστικό της νευροπάθειας του ΑΝΣ σε ΣΔ. Η συμμετοχή της καρδιάς στη νευροπάθεια του ΑΝΣ μπορεί αντικειμενικά να «μετρηθεί» με απεικονιστικές εξετάσεις, όπως το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με ¹²³I-μεταϊωδοβενζυλγουανιδίνη (¹²³I-MIBG)⁶² και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με ¹¹C-υδροξυεφεδρίνη (HED-PET).⁶³ Είναι γνωστό ότι οι διαβητικοί ασθενείς με νευροπάθεια του ΑΝΣ έχουν προχωρημένη διαστολική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς νευροπάθεια. Σε μελέτη που αφορούσε σε 57 άτομα με ΣΔ τύπου 1 χωρίς υπέρταση και στεφανιαία νόσο, διαπιστώθηκε, με τη βοήθεια ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας, διαταραχή στη διαστολική λειτουργικότητα σε όσους έπασχαν από νευροπάθεια του ΑΝΣ.⁶⁴

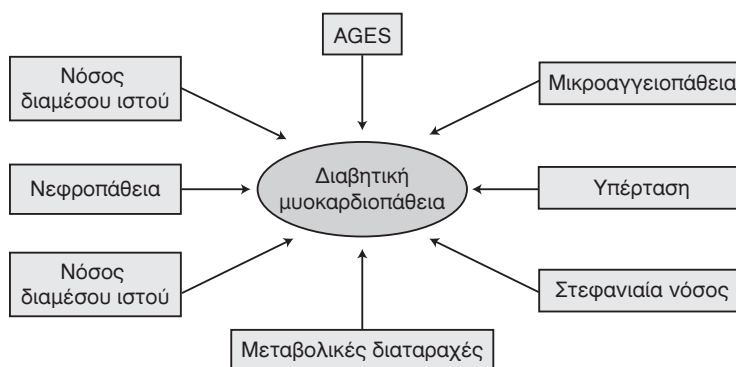
Επίσης υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της συμπαθητικής απονεύρωσης, όπως αυτή προκύπτει από ¹²³I-MIBG, και του λόγου E/A της διαμυοειδικής ροής στο υπερηχοκαρδιογράφημα Doppler, γεγονός που υποδηλώνει ότι η νευροπάθεια ενδεχομένως συμβάλλει στη διαταραχή της διαστολής της καρδιάς.⁶⁵ Τέλος, η δυσλειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος έχει συσχετιστεί και με τη συστολική δυσλειτουργία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.⁶⁶

Οι μέχρι τώρα γνώσεις μας για τους μηχανισμούς παθογένεσης της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Εκείνο που πρέπει να τονιστεί είναι ότι πολλοί παράγοντες επηρεάζουν τη διαδικασία της ανάπτυξης της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας. Αυτοί είναι τα μεταβολικά χαρακτηριστικά, οι διάφοροι παράγοντες κινδύνου, το λιπιδαιμικό προφίλ, η φαρμακευτική αγωγή, αλλά και τα διάφορα ατομικά ιδιοσυστασιακά χαρακτηριστικά (Σχ. 4). Γενικά, η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια διαφέρει από τις κλασικές μυοκαρδιοπάθειες, όπως η υπερτρο-

Πίνακας 1. Μεταβολικοί και μοριακοί παράγοντες που συμμετέχουν στην παθογένεια της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας⁶⁷

| | |
|--|--|
| Υπεργλυκαμία | Αυξημένα AGEs και σχηματισμός ROS με απενεργοποίηση του NO, μυοκαρδιακές εναποθέσεις κολλαγόνου και ίνωση. |
| Λιπαρά οξέα | Μειωμένη γλυκόλυση, μειωμένη οξειδωση του πυρουβικού και μειωμένη πρόσληψη γαλακτικού αυξημένη σύνθεση κεραμιδίου έχει αποτέλεσμα την απόπτωση, και διαταραχή της παροχής ενέργειας στο μυοκάρδιο και της σύζευξης συστολής/χαλάρωσης. |
| PKC | Ενεργοποίηση DAG/PKC οδηγεί στη μείωση της ροής αίματος στους ιστούς σε αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα σε αλλαγές στη νεοαγγείωση και σε αύξηση εξωκυττάριας εναπόθεσης διάμεσης ουσίας. |
| Σύστημα ρενίνης -αγγειοτενσίνης HIF - 1*/VEGF (*παράγοντας-1 προκαλούμενος από υποξία) | Υπερτροφία και απόπτωση κυττάρων μυοκαρδίου. Ενεργοποίηση HIF-1a μέσω υποξίας των ελεύθερων ριζών προκαλεί ενεργοποίηση αγγειοποιητίνης, PGF, το PDGF-β και VEGF, αλλά στον ΣΔ οι VEGF και οι υποδοχείς του -VEGF- R1 και VEGF- R2- μειώνονται σημαντικά, οδηγώντας στη μειονεκτική αγγειογένεση. |
| Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία | Μειωμένη ενδοθηλιακή παραγωγή NO και αυξημένες αγγειοσυσπαστικές προσταγλανδίνες. Οι γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες, τα μόρια προσκόλλησης στο ενδοθήλιο, αυξητικοί παράγοντες αιμοπεταλίων και αγγείων, ενισχύουν τον αγγειοκινητικό τόνο και την αγγειακή διαπερατότητα και περιορίζουν την αύξηση και την αναδιαμόρφωση. |
| Ίνωση προκαλούμενη από την αλδοστερόνη Νευροπάθεια ANS | Αύξηση μυοϊνοβλαστών, διάμεση και περιαγγειακή ίνωση. Μειωμένη συμπαθητική και παρασυμπαθητική νευρώση, αντίσταση στεφανιαίων αρτηριών σε αγγειοδιαστολή, μειονεκτική διαστολική πλήρωση. |
| Αρτηριακή ακαμψία | Αυξημένη κεντρική αορτική πίεση και αυξημένο κοιλιακό μεταφορτίο, καθώς και μειωμένες κεντρικές διαστολικές και στεφανιαίες πιέσεις οδηγούν σε υπενδοκάρδια ισχαιμία και διάμεση ίνωση. |



Σχ. 4. Παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας.

φική, η διατακτική ή η περιοριστική, καθώς ως έννοια δεν είναι τελείως οριοθετημένη. Η ποικιλία των μορφολογικών χαρακτηριστικών, όπως επίσης και η πολυπαραγοντικότητα που κυριαρχεί στην παθοφυσιολογία της, καθιστούν δύσκολη όχι τόσο τη θεωρητική αποδοχή της ύπαρξής της, αλλά την απόλυτα βέβαιη διάγνωσή της στον επιμέρους ασθενή. Πάντως, όλοι οι ερευνητές φαίνεται να

συμφωνούν στο ότι η διαβητική καρδιά παρουσιάζει ιδιαίτερη ευπάθεια στην επίδραση κλασικών και μη παραγόντων κινδύνου. Για τον λόγο αυτό η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία στις τελευταίες οδηγίες που εξέδωσε για την αντιμετώπιση της ΚΑ κατατάσσει τα διαβητικά άτομα στο στάδιο A, δηλαδή ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΚΑ.⁶⁸

Πρόληψη και θεραπεία

A. Γλυκαιμικός έλεγχος

Είναι γνωστό ότι ο πτωχός γλυκαιμικός έλεγχος έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας από καρδιαγγειακά αίτια.⁶⁹ Ειδικότερα όμως σε μελέτη του Iribarren και συν. φάνηκε συσχέτιση του κινδύνου εμφάνισης ΚΑ με τα επίπεδα HbA1c.⁷⁰ Αυτόματα προέκυψε το ερώτημα αν η βελτίωση στη ρύθμιση του διαβήτη θα είχε ευεργετικά αποτελέσματα στη θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια. Η απάντηση στο ερώτημα αυτό δόθηκε από τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών όπως η UKPDS⁷¹ και η DIGAMI⁷², το δε όφελος που προκύπτει αφορά τόσο τις μικροαγγειακές όσο και τις μακροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ. Στο σημείο αυτό πρέπει να σχολιαστεί ότι η πρόσφατα δημοσιευθείσα μελέτη DIGAMI-2 απέτυχε να αναδείξει όφελος από την εφαρμογή εντατικού πρωτοκόλλου ρύθμισης της γλυκόζης σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.⁷³ Η συγκεκριμένη όμως μελέτη είχε σημαντικές διαφορές από την αρχική μελέτη DIGAMI, τόσο σε ό,τι αφορά στον πληθυσμό των ασθενών όσο και στη μεθοδολογία. Παράλληλα, όπως και οι ίδιοι οι συγγραφείς αναφέρουν, αντιμετωπίστηκαν πολλά προ-

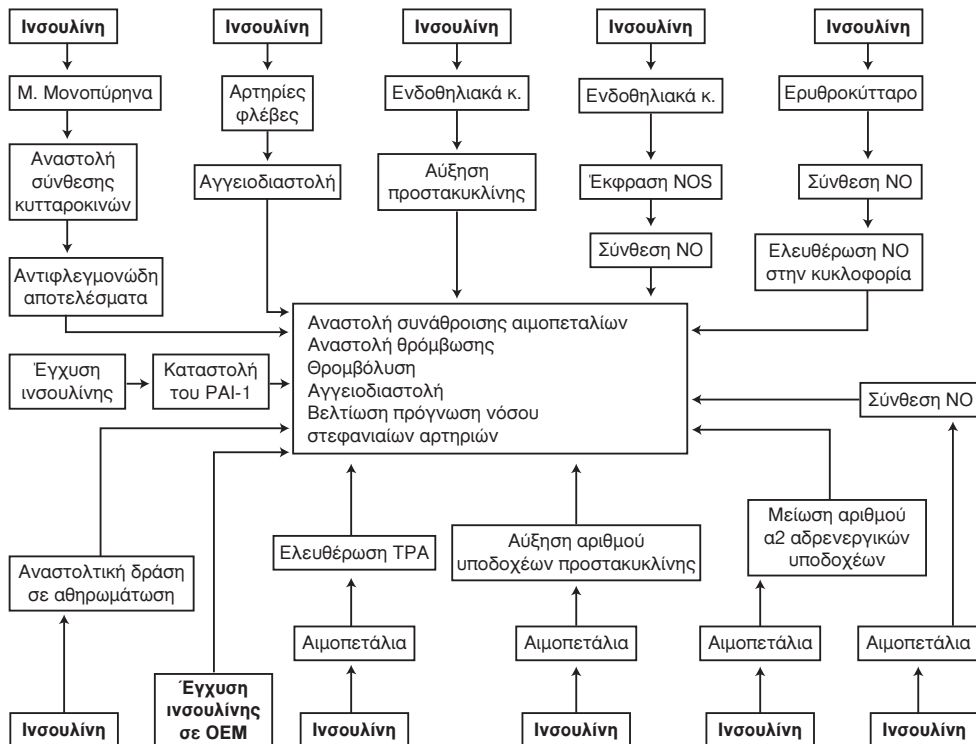
βλήματα σε ό,τι αφορά την είσοδο ασθενών στη μελέτη και τελικά συμπεριλήφθηκαν 1.253 διαβητικοί αν και στον αρχικό σχεδιασμό υπολογιζόταν ότι ο πληθυσμός της μελέτης θα ξεπερνούσε τους 3.000 ασθενείς. Ως εκ τούτου θα πρέπει κανείς να είναι επιφυλακτικός ως προς την αξιοπιστία της συγκεκριμένης μελέτης. Παράλληλα τα αποτελέσματα της μελέτης DCCT/EDIC, που πρόσφατα ανακοινώθηκαν, επιβεβαιώνουν τα οφέλη του εντατικού γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.⁷⁴ Εξάλλου, η ινσουλίνη δρα παρεμποδίζοντας την αθηρωμάτωση⁷⁵ με ποικιλία επιδράσεων που παρατίθενται στο σχήμα 5.

B. Αντιμετώπιση παραγόντων κινδύνου

Είναι πιθανό ο διαβητικός ασθενής να παρουσιάζει και άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία ή κάπνισμα. Σε τέτοιες περιπτώσεις πρέπει να επιδιώκεται η αντιμετώπιση του συνόλου των παραγόντων κινδύνου, καθώς αυτοί δρουν, όπως ήδη αναφέρθηκε, συνεργικά με τον ΣΔ στην πρόκληση δομικών και λειτουργικών μεταβολών στο μυοκάρδιο.

Γ. Φαρμακευτική αγωγή

Φαρμακευτική αγωγή κατευθυνόμενη ειδικά



Σχ. 5. Αντιαθηρωματογόνες επιδράσεις της ινσουλίνης.

στη διαβητική μυοκαρδιοπάθεια δεν υπάρχει. Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας για την αντιμετώπιση της ΚΑ, συστήνεται η χορήγηση ανταγωνιστών του μετατρεπτικού ενζύμου (αΜΕΑ) ή αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ στους ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΚΑ, όπως οι διαβητικοί.

Τα διαβητικά άτομα αποτέλεσαν ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού των ασθενών που συμμετείχαν στις μεγάλες μελέτες που καθιέρωσαν τους αΜΕΑ ως τη βάση της φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με ΚΑ. Σε μεταανάλυση των μελετών αυτών φάνηκε ότι οι αΜΕΑ είναι εξίσου αποτελεσματικοί σε μη διαβητικά και διαβητικά άτομα με ΚΑ.⁷⁶ Την ευεργετική επίδραση των αΜΕΑ και ειδικότερα της ραμπριλίνης σε διαβητικούς ασθενείς επιβεβαίωσε και η μελέτη MICRO-HOPE.²⁰ Φαίνεται μάλιστα ότι τα οφέλη από τη χορήγηση αΜΕΑ δεν μπορούν να αποδοθούν αποκλειστικά στην πτώση των τιμών της αρτηριακής πίεσης, αλλά σε πλειοτροπικές δράσεις αυτών των φαρμάκων.⁷⁷

Η χορήγηση των αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ έχει επίσης ευεργετικές επιδράσεις σε διαβητικούς ασθενείς, και ιδιαίτερα στην πρόληψη της εμφάνισης διαβητικής νεφροπάθειας.⁷⁸ Παράλληλα από τη μελέτη RENAAL παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση λοσαρτάνης ελάττωσε τον κίνδυνο νοσηλείας από ΚΑ.⁷⁹ Γενικά, η κατηγορία των φαρμάκων αυτών ενδείκνυται ως εναλλακτική επιλογή σε ασθενείς με ΚΑ που δεν ανέχονται τους αΜΕΑ.⁶⁵ Πρέπει να επισημανθεί ότι ο συνδυασμός αΜΕΑ και αποκλειστή των υποδοχέων ΑΤ1 της αγγειοτενσίνης ΙΙ, παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της μελέτης CHARM-Added⁸⁰, αποτελεί ένδειξη ΙΙβ στις κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης της ΚΑ και άρα καλό είναι να αποφεύγεται.

Τα τελευταία χρόνια στις φαρμακευτικές επιλογές αντιμετώπισης ασθενών με ΚΑ προστέθηκαν οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης. Η αλδοστερόνη οδηγεί σε ανάπτυξη υπερτροφίας και ίνωσης και τελικά σε δυσμενή αναδιαμόρφωση τόσο στο μυοκάρδιο όσο και στα αγγεία.⁸¹ Ειδικότερα, είναι γνωστό το όφελος από τη χορήγηση σπειρονολακτόνης σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ τόσο στη θνητότητα όσο και τη νοσηρότητα.⁸² Παρόμοια υπήρξαν και τα αποτελέσματα της χορήγησης επλερενόνης σε ασθενείς με ΚΑ μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, στη μελέτη EPHESES, όπου

οι διαβητικοί ασθενείς αποτελούσαν το 32% του πληθυσμού της μελέτης.⁸³ Γενικά πάντως δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες που να διερευνούν το όφελος από τη χορήγηση αναστολέων της αλδοστερόνης σε ασθενείς με ήπια ΚΑ (σταδίου Ι/ΙΙ κατά NYHA) και ειδικά σε διαβητικούς. Εξάλλου η παράλληλη χορήγηση αΜΕΑ και αναστολέων της αλδοστερόνης πρέπει να αποφεύγεται γιατί αυξάνει τις πιθανότητες σοβαρής υπερκαλιαιμίας.

Η χρόνια διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος τόσο σε πάσχοντες από ΚΑ⁸⁴ όσο και σε άτομα που έχουν ΣΔ⁸⁵ οδηγεί σε αυξημένη καρδιακή συχνότητα και τροποποιημένη έκφραση γονιδίων, με αποτέλεσμα την καρδιακή αναδιαμόρφωση. Παραδοσιακά, υπήρχε μια διστακτικότητα όσον αφορά στη χορήγηση β-αναστολέων σε ασθενείς με ΣΔ λόγω του φόβου της δυσμενούς επίδρασής τους στην αντίσταση στην ινσουλίνη και του κινδύνου ελαττωμένης αντίληψης της υπογλυκαιμίας. Βέβαια, τα τελευταία χρόνια οι καρδιοεκλεκτικοί β-αναστολείς έχουν πλέον καθιερωθεί ως βασική επιλογή στην αντιμετώπιση ασθενών με ΚΑ. Επιπλέον, σε μεταανάλυση των μεγάλων μελετών στις οποίες χορηγήθηκαν β-αναστολείς στην ΚΑ, φάνηκε ότι τα φάρμακα αυτά είναι ωφέλιμα τόσο σε μη διαβητικούς όσο και σε διαβητικούς ασθενείς με ΚΑ.⁷¹ Κατά συνέπεια, κάθε διαβητικός ασθενής μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή με ΚΑ πρέπει να λαμβάνει β-αναστολείς, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις.

Η χορήγηση στατινών με σκοπό την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο έχει αποδεδειγμένα οφέλη σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ. Ωστόσο οι μελέτες που αφορούν στη χορήγησή τους σε ασθενείς με ΚΑ είναι λίγες. Σε μία από αυτές τις μελέτες, σε 551 ασθενείς με ΚΑ, ισχαιμικής και μη αιτιολογίας, η χορήγηση στατινών οδήγησε σε βελτιωμένη επιβίωση.⁸⁶ Δυστυχώς, δεν υπάρχουν ακόμη δημοσιευμένες μελέτες που να διερευνούν τα πιθανά οφέλη από τη χορήγηση στατινών ειδικά σε ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ. Ενδεχομένως, ο ρόλος των στατινών στην ΚΑ να αποσαφηνιστεί περαιτέρω από τη μελέτη CORONA καθώς στον αρχικό σχεδιασμό της προβλέπεται το 30% των ασθενών να αποτελείται από διαβητικούς.⁸⁷

Συμπεράσματα

Τα διαβητικά άτομα εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο για την εκδήλωση ΚΑ και μάλιστα έχουν αυξη-

μένη νοσηρότητα και θνητότητα. Η αυξημένη αυτή ευπάθεια των διαβητικών περιγράφεται με τον όρο διαβητική μυοκαρδιοπάθεια και υπό αυτήν την έννοια η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί ένα αδιαμφισβήτητο γεγονός. Ο καλός και εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος, καθώς και η αντιμετώπιση όλων των άλλων παραγόντων κινδύνου έχουν σημαντική συμβολή στην αποφυγή καρδιαγγειακών επιπλοκών και ειδικά της υπό συζήτηση μυοκαρδιοπάθειας. Τέλος, κυριότερες φαρμακευτικές επιλογές παραμένουν οι αΜΕΑ, οι β-αναστολείς και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Στο μέλλον ενδεχομένως, υπό το φως νέων μελετών, στις οποίες διαβητικά άτομα θα έχουν επαρκή αντιπροσώπευση, να ενισχυθεί και ο ρόλος των ανταγωνιστών της αλδοστερόνης και των στατινών.

Abstract

Karamitsos T.D. Diabetic Cardiomyopathy. Hellen Diabetol Chron 2006; 2: 105-117.

Diabetic cardiomyopathy was reported for the first time as a clinical entity in 1972 and since then constituted the objective of many studies. It is defined as the myocardial dysfunction that cannot be attributed to other causes, such as coronary artery disease, valvular disease and arterial hypertension. In early stages its echocardiological manifestation is diastolic dysfunction and only in advanced stages systolic dysfunction appears. The diagnosis of this clinical entity has been disputed by many investigators, despite the fact that several structural and functional disturbances in the myocardium of diabetic patients have been described. The imaging modality that particularly helps in the diagnosis of diabetic cardiomyopathy is the echocardiography, and mainly tissue Doppler imaging. However, the pathophysiology of diabetic cardiomyopathy is complicated and still remains obscure. It appears that a key procedure is the activation of PKC- β that induces the activity of various enzymes and cytokines. As a therapeutic option our main intention should be the achievement of euglycemia. Apart from the intensive glycemic control, control of blood pressure and other risk factors are important therapeutic strategies. Finally, the pharmaceutical management of diabetic cardiomyopathy includes the administration of β -blockers, ACE-inhibitors or angiotensin receptor blockers.

Βιβλιογραφία

1. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595-602.
2. Bell DSH. Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 2949-51.
3. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976; 34: 29-34.
4. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham Study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120-6.
5. Malmberg K, Ryden L. Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 1988; 9: 256-64.
6. Herlitz J, Malmberg K, Karlsson B, Ryden L, Hjalmarson A. Mortality and morbidity during a five year follow up of diabetics with myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1988; 24: 31-8.
7. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes Mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the studies of the left ventricular dysfunction (SOLVD) trials and registry. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1017-20.
8. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG, et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J* 2000; 21: 1967-78.
9. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
10. Suskin N, McKelvie RS, Rouleau J, Sigouin C, Wiecek E, Yusuf S. Increased insulin and glucose levels in heart failure (HF). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 249A.
11. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized 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.
12. Van Hoesven KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 1990; 82: 848-55.
13. Dash H, Johnson RA, Dinsmore RE, Francis CK, Harthorne JW. Cardiomyopathic syndrome due to coronary artery disease. II. Increased prevalence in patients with diabetes mellitus: a matched pair analysis. *Br Heart J* 1977; 39: 740-7.
14. Factor SM, Minase T, Sonnenblick EH. Clinical and morphological features of human hypertensive-diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1980; 99: 446-58.
15. Nunoda S, Genda A, Sugihara N, Nakayama A, Mizuno S, Takeda R. Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus. *Heart Vessels* 1985; 1: 43-7.
16. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977; 60: 884-99.
17. Hardin N. The myocardial and vascular pathology of diabetic cardiomyopathy. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 1337-44.
18. Kawaguchi M, Techigawara M, Ishihata T, et al. A com-

- parison of ultrastructural changes on endomyocardial biopsy specimens obtained from patients with diabetes mellitus with and without hypertension. *Heart Vessels* 1997; 12: 267-74
19. *Factor SM, Bhan R, Minase T, Wolinsky H, Sonnenblick EH.* Hypertensive diabetic cardiomyopathy in the rat: an experimental model of human disease. *Am J Pathol* 1981; 102: 219-28.
 20. *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.
 21. *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.* Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. *Lancet.* 2000 22; 355: 253-9.
 22. *Semeniuk LM, Kryski AJ, Severson DL.* Echocardiographic assessment of cardiac function in diabetic db/db and transgenic db/db-hGLUT4 mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H976-H982.
 23. *Raev DC.* Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 633-9.
 4. *Karvounis HI, Papadopoulos CE, Zaglavara TA, et al.* Evidence of left ventricular dysfunction in asymptomatic elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Angiology.* 2004; 55: 549-55.
 25. *Fang Z, Najos-Valencia O, Leano R, Marwick T.* Patients with early diabetic heart disease demonstrate a normal myocardial response to dobutamine. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 446-53.
 26. *Fang ZY, Yuda S, Anderson V, Short L, Case C, Marwick TH.* Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 611-17.
 27. *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.
 28. *Mbanya JC, Sobngwi E, Mbanya DS, Ngu KB.* Left ventricular mass and systolic function in African diabetic patients: association with microalbuminuria. *Diabetes Metab* 2001; 27: 378-82.
 29. *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.
 30. *Vinereaux D, Nicolaidis E, Tweddel AC, et al.* Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with Type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin. *Clin Sci* 2003; 105: 591-9.
 31. *Marwick TH.* Identification of diabetic cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2005; 1: 91-2.
 32. *Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA.* The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 13: 785-9.
 33. *Taegtmeyer H, McNulty P, Young M.* Adaptation and mal-adaptation of the heart in diabetes. Part I. *Circulation* 2002; 105: 1727-33.
 34. *Stanley WC, Lopaschuk GD, McCormack JG.* Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 25-33.
 35. *Rodrigues B, McNeill JH.* The diabetic Heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 913-22.
 36. *Kainulainen H, Breiner M, Schurmann A, Martinen A, Virjo A, Joost HG.* In vivo glucose uptake and glucose transporter proteins GLUT1 and GLUT4 in heart and various types of skeletal muscle from streptozotocin-diabetic rats. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1225: 275-82.
 37. *Chatham JC, Seymour AM.* Cardiac carbohydrate metabolism in Zucker diabetic fatty rats. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 104-12.
 38. *Mokuda O, Sakamoto Y, Ikeda T, Mashiba H.* Effects of anoxia and low free fatty acid on myocardial energy metabolism in streptozotocin-diabetic rats. *Ann Nutr Metab* 1990; 34: 259-65.
 39. *Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH.* Myocardial substrate metabolism: implications for diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 169-79.
 40. *Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH.* Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998; 180: 53-7.
 41. *Russell III RR, Yin R, Caplan MJ, et al.* Additive effects of hyperinsulinemia and ischemia on myocardial GLUT1 and GLUT4 translocation in vivo. *Circulation* 1998; 98: 2180-6.
 42. *Garvey WT, Hardin D, Juhaszova M, Dominguez JH.* Effects of diabetes on myocardial glucose transport system in rats: implications for diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1993; 264: H837-H844.
 43. *Liedtke AJ, DeMaison L, Eggleston AM, Cohen LM, Nellis SH.* Changes in substrate metabolism and effects of excess fatty acids in reperfused myocardium. *Circ Res* 1988; 62: 535-42.
 44. *Xia P, Kramer RM, King GL.* Identification of the mechanism for the inhibition of Na⁺, K⁺-adenosine triphosphatase by hyperglycaemia involving activation of protein kinase C and cytosolic phospholipase A2. *J Clin Invest* 1995; 96: 733-40.
 45. *Way KJ, Katai N, King GL.* Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabet Med* 2001; 18: 945-59.
 46. *Takeda N, Nakamura I, Hatanaka T, Ohkubo T, Nagano M.* Myocardial mechanical and myosin isoenzyme alterations in streptozotocin-diabetic rats. *Jpn Heart J* 1988; 29: 455-63.
 47. *Bidasee KR, Zhang Y, Shao CH, et al.* Diabetes increases formation of advanced glycation end products on Sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase. *Diabetes* 2004; 53: 463-73.
 48. *Trost SU, Belke DD, Bluhm WF, Meyer M, Swanson E, Dillmann WH.* Overexpression of the sarcoplasmic re-

- ticulum Ca(2+) - ATPase improves myocardial contractility in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes* 2002; 51: 1166-71.
49. *Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, et al.* Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 2000; 87: 1123-32.
 50. *Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH.* Induction of cardiac fibrosis by angiotensin II. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2000; 22: 709-23.
 51. *Kajstura J, Fiordaliso F, Andreoli AM, et al.* IGF-1 overexpression inhibits the development of diabetic cardiomyopathy and angiotensin II-mediated oxidative stress. *Diabetes* 2001; 50: 1414-24.
 52. *Campbell SE, Katwa LC.* Angiotensin II stimulated expression of transforming growth factor-1 in cardiac fibroblasts and myofibroblasts. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 1947-58.
 53. *Calles-Escandon J, Cipolla M.* Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev* 2001; 22: 36-52.
 54. *Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptekar E, Attali JR.* Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 1993; 42: 1017-25.
 55. *Joffe II, Travers KE, Perreault-Micale CL, et al.* Abnormal cardiac function in the streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetic rat: non-invasive assessment with Doppler echocardiography and contribution of the nitric oxide pathway. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2111-9.
 56. *Bucala R, Tracey KJ, Cerami A.* Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991; 87: 432-8.
 57. *Kelly DJ, Skinner SL, Gilbert RE, Cox AJ, Cooper ME, Wilkinson-Berka JL.* Effects of endothelin or angiotensin II receptor blockade on diabetes in the transgenic (MRen-2)27 rat. *Kidney Int* 2000; 57: 1882-94.
 58. *Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA.* Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. *J Clin Invest* 1991; 87: 1643-8.
 59. *Chiarelli F, Spagnoli A, Basciani F, et al.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) in children, adolescents and young adults with Type 1 diabetes mellitus: relation to glycaemic control and microvascular complications. *Diabet Med* 2000; 17: 650-6.
 60. *Abacci A, Oguzhan A, Kahraman S, et al.* Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 2000; 101: 1780-4.
 61. *Waltenberger J, Lange J, Kranz A.* Vascular endothelial growth factor-induced chemotaxis of monocytes is attenuated in patients with diabetes mellitus. A potential predictor for the individual capacity to develop collaterals. *Circulation* 2000; 102: 1074-82.
 62. *Mantysaari M, Kuikka J, Mustonen J, et al.* Noninvasive detection of cardiac sympathetic nervous dysfunction in diabetic patients using [123I] metaiodobenzylguanidine. *Diabetes* 1992; 41: 1069-75.
 63. *Hutchins GD, Chen T, Carlson KA, et al.* PET imaging of oxidative metabolism abnormalities in sympathetically denervated canine myocardium. *J Nucl Med* 1999; 40: 846-53.
 64. *Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Karatzas ND.* Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy: a radionuclide ventriculography study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1955-60.
 65. *Mustonen J, Mantysaari M, Kuikka J, et al.* Decreased myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine uptake is associated with disturbed LV diastolic filling in diabetes. *Am. Heart J* 1992; 123, 804-5.
 66. *Annonu, AK, Fattah AA, Mokhtar MS, Ghareeb S, Elhendy A.* LV systolic and diastolic functional abnormalities in asymptomatic patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14, 885-91.
 67. *Hayat SA, Patel B, Khattar RS, Malik RA.* Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. *Clin Science* 2004; 107: 539-57.
 68. *Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al.* ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation* 2005; 112: e154-235.
 69. *Adler AI, Neil HA, Manley SE, Holman RR, Turner RC.* Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS 47). *Am. Heart J* 1999; 138: S353-S359.
 70. *Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al.* Glycaemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103, 2668-73.
 71. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
 72. *Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H.* Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. *Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction. Eur Heart J* 1996; 17: 1337-44.
 73. *Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al.* Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J.* 2005; 26: 650-61.
 74. *Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al.* Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2643-53.
 75. *Chakraborty K, Siinha AK.* The role of insulin as an anti-thrombotic humoral factor. *BioEssays* 2004; 26: 91-8.

76. *Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al.* Efficacy of ACE inhibitors and beta blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, sex, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1529-1538.
77. *Mancini GB, Stewart DJ.* Why were the results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial so astounding? *Can J Cardiol* 2001; 17: 15A-17A.
78. *Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC.* Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 828-31.
79. *Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
80. *McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
81. *Zannad F.* Aldosterone and heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl N: 98-102.
82. *Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
83. *Pitt B, Remme W, Zannad F, et al, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
84. *Mann, DL, Kent RL, Parsons B, et al.* Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 2000; 85, 624-8.
85. *Festa A, D'Agostino JrR, Hales CN, Mykkanen L., Haffner SM.* Heart rate in relation to insulin sensitivity and insulin secretion in non-diabetic subjects. *Diabetes Care* 2000; 23 624-8.
86. *Horwich, TB, MacLellan WR, Fonarow GC.* Statin therapy is associated with improved survival in ischaemic and non-ischaemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 642-8.
87. *Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, et al.* A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1059-69.

Λέξεις κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης
Καρδιακή ανεπάρκεια
Διαστολική δυσλειτουργία

Key words:

Diabetes mellitus
Heart failure
Diastolic dysfunction