

## Διαβητική Μυοκαρδιοπάθεια: Από την Παθοφυσιολογία στη Θεραπεία

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΡΑΧΑΝΑΣ<sup>1</sup>  
ΣΚΕΥΟΣ ΣΙΔΕΡΗΣ<sup>1</sup>  
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ ΑΓΓΕΛΗ<sup>2</sup>  
ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΠΟΥΛΙΔΑΚΗΣ<sup>2</sup>  
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΚΑΤΖΟΥΛΗΣ<sup>2</sup>  
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ<sup>2</sup>  
ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΑΛΛΙΚΑΖΑΡΟΣ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Καρδιολογικό Τμήμα, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο

<sup>2</sup> Α Καρδιολογική κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα

### Λέξεις Ευρετηρίου:

Διαβητική μυοκαρδιοπάθεια, διαστολική δυσλειτουργία, μυοκαρδιακή ίνωση, συστολική δυσλειτουργία



**Σκεύος Σιδεράς**  
Επιμελητής Α'

**Διεύθυνση Επικοινωνίας:**  
Καρδιολογικό Τμήμα  
Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών  
Λεωφόρος Β. Σοφίας 114  
115 28 Αθήνα, Ελλάδα  
e-mail: skevos1@otenet.gr

**Η** στενή συσχέτιση μεταξύ του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) και της Καρδιακής Ανεπάρκειας (ΚΑ) είναι γνωστή εδώ και πολλά χρόνια. Για πρώτη φορά το 1881 ο Leyden ισχυρίστηκε ότι η Διαβητική Μυοκαρδιοπάθεια είναι μια κοινή και άξια προσοχής επιπλοκή του ΣΔ. Το 1888 ο Mayer ανακοίνωσε ότι ο ΣΔ είναι μια μεταβολική πάθηση που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιαγγειακή νόσο. Ο όρος Διαβητική Μυοκαρδιοπάθεια (ΔΒΜΚ) εισάχθηκε το 1972 από τον Rubler βασισμένος σε νεκροτομικές μελέτες διαβητικών ασθενών με ΚΑ, στους οποίους η κατάχρηση αλκοόλ, η αρτηριακή υπέρταση, η στεφανιαία νόσος και άλλες δομικές καρδιοπάθειες αποκλείστηκαν ως πιθανές αιτίες.<sup>1</sup>

### Επιδημιολογία

Ο ΣΔ έχει λάβει παγκοσμίως επιδημικές διαστάσεις. Ο επιπολασμός του το 1995 υπολογίζονταν στο 4% ενώ αναμένεται το 2025 να ανέλθει στο 5,4%, τιμή που αντιστοιχεί σε 300 εκατομμύρια ενήλικες ασθενείς ανα την υφήλιο.<sup>2</sup> Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου στους ασθενείς με ΣΔ είτε λόγω συμπαραμαρτούντων νοσημάτων όπως η στεφανιαία νόσος και η αρτηριακή υπέρταση,<sup>3</sup> είτε λόγω της άμεσης βλαπτικής επίδρασης του ΣΔ στο μυοκάρδιο. Στους ασθενείς με ΣΔ ο επιπολασμός της ΔΒΜΚ είναι 12% και φτάνει το 22% σε άτομα άνω των 64 ετών.<sup>4</sup> Η στενή συσχέτιση μεταξύ ΣΔ και ΚΑ έχει φανεί σε πολλές μελέτες. Στην Framingham Heart Study φάνηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΑ είναι 2,4 φορές μεγαλύτερος σε άντρες και 5 φορές μεγαλύτερος σε γυναίκες με ΣΔ απ ό,τι σε μη ΣΔ ασθενείς και παραμένει αυξημένος ακόμα και μετά την προσαρμογή για την ηλικία, την αρτηριακή πίεση, την παχυσαρκία, την δυσλιπιδαιμία ή την ύπαρξη Στεφανιαίας Νόσου (ΣΝ) ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών.<sup>5</sup> Στην UKPDS καταγράφηκε αυξημένος επιπολασμός ΚΑ σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς, και μάλιστα σχετιζονταν άμεσα με τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Η επίπτωση της ΚΑ ήταν 2,3 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα-έτος σε ασθενείς με HbA1c < 6%, σε αντίθεση με τις 11,9 περιπτώσεις ανά άτομα-έτος σε ασθενείς με HbA1c > 10%. Στους αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΒΜΚ ανήκουν η αυξημένη HbA1c,<sup>6</sup> ο αυξημένος Δείκτης Μαζας Σώματος (ΔΜΣ), η προχωρημένη ηλικία, η χρήση ινσουλίνης, η πρωτεϊνουρία, η συνύπαρξη ΣΝ ή αγγειακής νόσου περιφερικών οργάνων στόχων όπως νεφροπάθειας και αμφιβληστροειδοπάθειας.<sup>7,8</sup> Στην μελέτη των Bertoni et al<sup>9</sup> βρέθηκε, μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο και την αρτηριακή πίεση, ότι ο ΣΔ σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την εμφάνιση μυοκαρδιοπάθειας (σχετικός κίνδυνος 1,58, 95% CI 1.55–1.62). Επιπλέον στην Reykjavik Study οι Thrainsdottir et al<sup>10</sup> μελέτησαν τη συσχέτιση μεταξύ ΚΑ και προδιαβήτη. Τα odds ratio ήταν 2,8 (95% CI 2.2–3.6) για την συσχέτιση ΚΑ και ΣΔ και 1,7 (95% CI 1.4–2.1) για την συσχέτιση ΚΑ και προδιαβήτη.

## Παθοφυσιολογία

Δύο είναι οι κύριες κατηγορίες Μυοκαρδιοπάθειας: 1) πρωτοπαθής μυοκαρδιοπάθεια, όπου η δυσλειτουργία της καρδιάς οφείλεται σε καρδιακή νόσο *per se*. και 2) δευτεροπαθής μυοκαρδιοπάθεια, όπου η καρδιακή δυσλειτουργία είναι αποτόκος συστηματικής νόσου.<sup>11</sup> Η μυοκαρδιοπάθεια οδηγεί σε καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία μπορεί να είναι είτε Διαστολική ΚΑ με διατηρημένο το Κλάσμα Εξώθησης της Αριστερής Κοιλίας (ΚΕΑΚ)<sup>12</sup>, είτε Συστολική ΚΑ με μειωμένο ΚΕΑΚ. Ο ΣΔ οδηγεί σε ΚΑ όχι μόνο ενισχύοντας την επίδραση των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (πχ επιταχύνει την εμφάνιση και την πρόοδο της ΣΝ μέσω της μακροαγγειοπάθειας), αλλά και προκαλώντας απ' ευθείας βλάβη στο μυοκάρδιο. Η παθοφυσιολογική αυτή κατάσταση, γνωστή ως ΔΒΜΚ, θα μπορούσε να οριστεί ως η παρουσία μυοκαρδιακής βλάβης σε ασθενείς με ΣΔ, που χαρακτηρίζεται από διάταση και υπερτροφία της Αριστερής Κοιλίας (ΑΚ), με συνοδό διαστολική ή/και συστολική δυσλειτουργία, απουσία συνυπάρχουσας ισχαιμικής, υπερτασικής ή βαλβιδικής καρδιακής νόσου.<sup>13-14</sup> Η παρουσία μυοκαρδιακής ίνωσης και υπερτροφίας των μυοκαρδιακών κυττάρων είναι οι δημοφιλέστεροι μηχανισμοί, που εξηγούν τις αλλοιώσεις στην ΔΒΜΚ. Οι ανατομικές και φυσιολογικές αλλαγές του μυοκαρδίου στην ΔΒΜΚ είναι αποτέλεσμα, όπως έχει δείξει σε πολλές μελέτες, διαταραχών στην ενδοκυττάρια μετακίνηση του ασβεστίου,<sup>15</sup> δυσλειτουργίας των συσταλτών πρωτεϊνών<sup>16</sup> και αυξημένης εναπόθεσης κολλαγόνου.<sup>17</sup>

### ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΙΝΩΣΗ

Η μυοκαρδιακή ίνωση είναι μια μείζονα συνέπεια του ΣΔ στην καρδιά, η οποία αρχικά περιγράφηκε από τους Rubler et al και εν συνεχεία ποσοτοποιήθηκε σε πολλές παθολογοανατομικές μελέτες τόσο σε ανθρώπους, όσο και πειραματόζωα.<sup>18-21</sup> Οι νεότερες υπερηχοκαρδιογραφικές τεχνικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό του περιεχόμενου κολλαγόνου στο μυοκάρδιο καθώς και την επίδρασή του στην καρδιακή λειτουργία. Ο οπισθοσκεδασμός είναι μια υπερηχοκαρδιογραφική τεχνική χαρακτηρισμού των ιστών που βασίζεται στην ανάκλαση των υπερήχων και βοηθά στον προσδιορισμό της ποσότητας του κολλαγόνου εντός του μυοκαρδίου.<sup>18</sup> Οι Di Bello et al.<sup>19</sup> ανέδειξαν αυξημένη ηχογένεια στο μυοκάρδιο 26 ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών νορμοτασικών ασθενών, όπως αυτή εκτιμήθηκε με βάση τον οπισθοσκεδασμό, σε σχέση

με 17 προσαρμοσμένους για ηλικία και φύλο μάρτυρες. Οι Fang et al.<sup>20</sup> επιβεβαίωσαν τα παραπάνω αποτελέσματα σε δική τους μελέτη. Ως δείκτες μυοκαρδιακής ίνωσης,<sup>21</sup> μπορούν να χρησιμοποιηθούν βιοδείκτες της σύνθεσης κολλαγόνου (καρβοξυτελικό πεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I (PICP), αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I, καρβοξυτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου III, αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου III), της αποδόμισης του κολλαγόνου (CITP), της ανανέωσης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (όπως οι MMPs), καθώς και οι αναστολείς τους (TIMP: ιστικοί αναστολείς των MMPs). Διαβητικοί ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία εμφανίζουν αύξηση του MMP-9 και μείωση του TIMP-1/MMP-9.<sup>22</sup> Τέλος έχει βρεθεί σε διαβητικούς ασθενείς ότι η βράχυνση του ενδοκαρδίου καθώς και του μεσαίου τμήματος του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας σχετίζονται με τον βιοδείκτη σύνθεσης κολλαγόνου PICP ( $r = -0.56$  και  $-0.38$  αντίστοιχα), ενώ η συστολική (s') και πρώιμη διαστολική (e') ταχύτητα του μιτροειδικού δακτυλίου σχετίζεται με την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης ( και τα δύο  $r = 0.44$ ).<sup>23</sup>

### ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑ ΤΩΝ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Ιστικές μελέτες μυοκαρδίου διαβητικών πειραματόζων υπό ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έχουν δείξει ποικίλες ανωμαλίες στην δομή των μυοκαρδιακών κυττάρων: (i). Απώλεια των μικροϊνιδίων (ii). Απώλεια της διακυτταρικής σύνδεσης στην περιοχή των ενδιάμεσων δίσκων (iii). Αυξημένη εναπόθεση λιπιδίων στο κυτταρόπλασμα και απώλεια των συστατικών του ενδοπλασματικού δικτύου.<sup>24</sup> Επιπλέον έχει βρεθεί ότι η υπερτροφία της ΑΚ και η συγκεντρική αναδιαμόρφωση σχετίζονται με τον ΣΔ ανεξάρτητα από άλλους συμπαραμαρτούντες παραγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, η παχυσαρκία και η αρτηριακή υπέρταση.<sup>25-28</sup> Στη μελέτη NOMAS ο ΣΔ χαρακτηρίστηκε ως ανεξάρτητος καθοριστικός παράγοντας της μάζας της ΑΚ, επιπρόσθετα με την κοιλιακή παχυσαρκία, όπως αυτή καθορίζεται από την περίμετρο της μέσης.<sup>25</sup> Συγκρίνοντας διαβητικούς και μη ασθενείς οι Fischer et al, εργαζόμενοι σε δείγματα καρδιακού ιστού από ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, έδειξαν ότι δεν υπάρχει διαφορά ως προς την υπερτροφία και την ίνωση στις δύο αυτές ομάδες ασθενών. Εν τούτοις παρατήρησαν διαφορές σε ότι αφορά την παρουσία οιδήματος των ενδοθηλιακών κυττάρων και αύξησης του πάχους της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών αγγείων.<sup>26</sup>

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΣΔ

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν τους ασθενείς με ΣΔ στην σταδιακή ανάπτυξη ΚΑ είναι: Η απευθείας μυοκαρδιακή βλάβη, η υπερφόρτωση όγκου, η υπερφόρτωση πίεσης. Ο ΣΔ όχι μόνο επιταχύνει την ανάπτυξη αθηρωματικής στεφανιαίας νόσου, αλλά προάγει και την εμφάνιση μικροαγγειοπάθειας. Επιπλέον η ΔΒΜΚ επιτείνοντας την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης, οδηγεί στην αύξηση του μεταφόρτιου της ΑΚ, ενώ μέσω της προκαλούμενης από τον ΣΔ νεφρικής βλάβης (διαβητική νεφροπάθεια), οδηγεί στην κατακράτηση υγρών και στην υπερφόρτωση όγκου.<sup>27-29</sup> Στον ΣΔ εξαιτίας της έλλειψης ινσουλίνης ή της αντίστασης σε αυτή, ο οργανισμός δεν χρησιμοποιεί την γλυκόζη ως καύσιμο αλλά τα λιπαρά οξέα. Έχει παρατηρηθεί εντούτοις, ότι τα μυοκαρδιακά κύτταρα των νορμογλυκαιμικών ατόμων με ΚΑ ή έμφραγμα χρησιμοποιούν σαν ενεργειακό υπόστρωμα την γλυκόζη αντί των λιπαρών οξέων και αυτό φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο έναντι της ισχαιμίας.<sup>27,28</sup> Η σχεδόν αποκλειστική χρήση των λιπαρών οξέων από το μυοκάρδιο των διαβητικών ασθενών, οδηγεί στην συσσώρευσή τους και τελικά στην εμφάνιση λιποτοξικότητας. Ιδιαίτερη μνεία γίνεται για το παλμιτικό οξύ, η συσσώρευση του οποίου επηρεάζει την συσπαστικότητα του μυοκαρδίου και ευνοεί την απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων. Πράγματι στο μυοκάρδιο ΣΔ πειραματόζων επάγεται η έκφραση του ενζύμου μυϊκή παλμυτούλτρανφεράση-1.<sup>29</sup> Επιπλέον η υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει απευθείας βλάβη στο μυοκάρδιο μέσω τροποποιημένων πρωτεϊνών (AGEs-advanced glycation end products) και ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS-reactive oxygen species). Τα AGEs για παράδειγμα, που παράγονται από την γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου, συσσωρεύονται στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και οδηγούν τελικά σε ίνωση του μυοκαρδίου και ανάπτυξη διαστολικής δυσλειτουργίας. Επιπρόσθετα, τα κυκλοφορούντα AGEs συνδέονται στους ανάλογους υποδοχείς (RAGEs), ενεργοποιούν την NADPH οξειδάση και οδηγούν στην παραγωγή υπεροξειδίου και εν τέλη ελεύθερων ριζών οξυγόνου, οι οποίες προκαλούν βλάβη στο DNA των μυοκαρδιακών κυττάρων.<sup>30</sup>

## Η ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΚ ΣΤΗΝ ΔΒΜΚ

Η πρώιμη υποκλινική συστολική δυσλειτουργία της Αριστερής ή της Δεξιάς Κοιλίας σε ασυμπτωματικούς διαβητικούς ασθενείς χωρίς προφανή καρδιακή νόσο, μπορεί να ανιχνευθεί με τις νεότερες υπερηχοκαρδιογραφικές τεχνικές όπως το Ιστικό

Doppler (Tissue Doppler Imaging (TDI)) και η τεχνική της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης (Speckle Tracking Imaging (STI)). Η συστολική δυσλειτουργία κατά την επιμήκη μυοκαρδιακή παραμόρφωση έχει αναδειχθεί σε πολλές μελέτες με τη χρήση τόσο του TDI, όσο και του STI.<sup>31-38</sup> Πολλοί συγγραφείς ανέδειξαν ότι η μείωση της επιμήκου ιστικής παραμόρφωσης (longitudinal strain), σχετίζεται με την ανεπαρκή ρύθμιση του σακχάρου (αυξημένα επίπεδα HbA1c) ή την παρουσία μικροαγγειακών επιπλοκών (μικροαλβουμινουρία).<sup>31</sup> Οι μεταβολές αυτές στην επιμήκη ιστική παραμόρφωση σχετίζονται με τον ΣΔ, ανεξαρτήτως της ύπαρξης υπερτροφίας της ΑΚ ή άλλων κλασσικών παραγόντων κινδύνου. Η αξονική (radial) ιστική παραμόρφωση έχει διερευνηθεί λιγότερο και με αντικρουόμενα αποτελέσματα.<sup>43-45</sup> Οι αρχικές μελέτες υποστήριξαν ότι η αξονική λειτουργικότητα της ΑΚ διατηρούνταν ως αντιρρόπηση στην επιμήκη δυσλειτουργία. Όμως οι μελέτες αυτές βασίζονταν στο TDI και στις μετρούμενες με αυτό ιστικές ταχύτητες, που ως γνωστό εξαρτώνται από την γωνία μεταξύ της κίνησης του μυοκαρδίου και της προσπίπτουσας υπερηχητικής δέσμης. Το STI, ως μέθοδος ανεξάρτητης της γωνίας των υπερήχων, επιτρέπει μια πιο εκτεταμένη εκτίμηση της αξονικής κίνησης του μυοκαρδίου, τόσο σε διαβητικούς, όσο και μη διαβητικούς ασθενείς.<sup>32</sup>

## Η ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΚ ΣΤΗΝ ΔΒΜΚ

Η διαστολική δυσλειτουργία της ΑΚ, όπως εκτιμάται από την αξιολόγηση της διαμιτροειδικής ροής (π.χ διαταραχή χάλασης ή /και ψευδοφυσιολογικοποίηση), παρατηρήθηκε στο 47-75% των ασυμπτωματικών νορμοτασικών ασθενών με καλά ρυθμιζόμενο ΣΔ2.<sup>33-35</sup> Το TDI, ως πιο ευαίσθητη μέθοδος, επιτρέπει την μέτρηση ιστικών ταχυτήτων κατά τον επιμήκη άξονα και το πρώιμο διαστολικό κύμα (e) αντανακλά την συνολική διαστολική λειτουργία της ΑΚ. Μελέτες των Kosmala and Di Bonito<sup>33-34</sup> αναφέρουν ότι το e' ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε διαβητικούς νορμοτασικούς ασθενείς από ότι σε μη διαβητικά άτομα. Επιπλέον οι Boyer et al.<sup>53</sup> έδειξαν ότι η εκτίμηση της διαστολικής δυσλειτουργίας της ΑΚ με TDI είναι πιο αξιόπιστη από της κλασσικές Doppler μετρήσεις. Η διαστολική λειτουργία έχει προγνωστική αξία σε ΣΔ ασθενείς χωρίς εμφανή καρδιακή νόσο.<sup>35-37</sup> Στην μελέτη των From et al.<sup>57</sup> φάνηκε ότι ο λόγος E/e' σχετίζεται με αύξηση της συνολικής θνητότητας μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, την ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης ή στεφανιαίας νόσου, το κλάσμα εξώθησης της ΑΚ και τον όγκο του αριστερού κόλπου.

### Η ΔΕΞΙΑ ΚΟΙΛΙΑ

Είναι γνωστό ότι η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας (ΔΚ) επιδεινώνει τη συνολική πρόγνωση σε μια πληθώρα καρδιαγγειακών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένου του οξέος εμφράγματος (ΟΕΜ) και της ΚΑ. Αν και οι περισσότερες έρευνες επικεντρώθηκαν στις διαταραχές που προκαλεί ο ΣΔ στην γεωμετρία και τη λειτουργία της ΑΚ, περιορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν την εξίσου βλαπτική του επίδραση στην ΔΚ. Υποτίθεται ότι ο ΣΔ επηρεάζει την ΔΚ τόσο απευθείας, όσο και μέσω της αμφικοιλιακής αλληλεπίδρασης. Έχει δείχθει ότι επηρεάζεται τόσο η συστολική, όσο και η διαστολική λειτουργία της ΔΚ.<sup>35</sup> Οι Van den Brom et al. έδειξαν σε διαβητικούς επίμυες ότι οι διαταραχές στην λειτουργικότητα της ΔΚ συμβαδίζει με αυτή της ΑΚ, αλλά οι διαταραχές στην γεωμετρία και την αναδιαμόρφωση δεν είναι ίδιες. Ποιό συγκεκριμένα η ΑΚ των διαβητικών επίμυων χαρακτηρίζεται από υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων, αλλά όχι διάταση, ενώ οι αντίθετες αλλαγές παρατηρούνται στην ΔΚ.<sup>36</sup> Παρόμοια αποτελέσματα ανακοινώθηκαν και από άλλους ερευνητές.<sup>37</sup>

### Κλινικές Εκδηλώσεις και Διαγνωστική προσέγγιση

Στα πρώτα στάδια της ΔΒΜΚ οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί. Σε προχωρημένο στάδιο της νόσου παρατηρείται έκδηλη ΚΑ. Οι ασθενείς αναπτύσσουν συμπτώματα συμβατά με προς τα πρόσω (αδυναμία, καταβολή, στηθάγχη, συγκοπή) και προς τα πίσω (δύσπνοια, αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση, ηπατομεγαλία, οίδημα κατω άκρων) ΚΑ.<sup>38</sup> Η διάμεση και περιαγγειακή ίνωση είναι το παθολογοανατομικό ορόσημο της ΔΒΜΚ και ο βαθμός της ίνωσης σχετίζεται με το βάρος της καρδιάς. Επιπρόσθετα με την αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου, αυξάνεται και η αλληλοσύνδεση μεταξύ των ινών κολλαγόνου, συμβάλλοντας έτσι περαιτέρω στην μείωση της ενδοτοκότητας των κοιλιών.<sup>39-44</sup> Ο βαθμός της μυοκαρδιακής ίνωσης στο μυοκάρδιο των ΣΔ ασθενών μπορεί να προσδιοριστεί με την βοήθεια των ηπερήχων (αυξημένος οπισθοσκεδασμός στο 2-D υπερηχοκαρδιογράφημα) και του καρδιακού μαγνητικού συντονισμού (CMR) ( αύξηση της όψιμης ενίσχυσης του γαδολινίου).<sup>40-45</sup> Οι αλλαγές που προκαλεί ο ΣΔ2 στην γεωμετρία της ΑΚ (συγκεντρική υπερτροφία) είναι, όπως αποδείχθηκε με τη βοήθεια του καρδιακού μαγνητικού συντονισμού, ανεξάρτητες φύλου και ηλικίας.<sup>41</sup> Το πιο συχνό ηχοκαρδιογραφικό εύρημα σε ασυμπτωματικούς ΣΔ ασθενείς εί-

ναι η διαστολική δυσλειτουργία της ΑΚ (μέ ή χωρίς υπερτροφία) και το διατηρημένο ΚΕΑΚ.<sup>42</sup> Υπάρχουν επίσης στοιχεία που υποστηρίζουν ότι οι ΣΔ ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο αρρυθμιών, συμπεριλαμβανομένου του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί αρρυθμογένεσης περιλαμβάνουν τη διαταραχή του τόνου του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τη σιωπηρή ισχαιμία, την επιβραδυνόμενη αγωγή, τις ανομοιογένειες στην κολπική και κοιλιακή επαναπόλωση, καθώς και το μέγεθος της μυοκαρδιακής βλάβης.<sup>43</sup> Προς το παρόν η καλύτερη διαγνωστική προσέγγιση της ΔΒΜΚ περιλαμβάνει την ανίχνευση δομικών, λειτουργικών και μεταβολικών διαταραχών της ΑΚ και τον αποκλεισμό άλλων καρδιακών νοσημάτων που θα μπο-

**Ο ΣΔ οδηγεί σε ΚΑ όχι μόνο ενισχύοντας την επίδραση των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, αλλά και προκαλώντας απευθείας βλάβη στο μυοκάρδιο. Η ΔΒΜΚ, θα μπορούσε να οριστεί ως η παρουσία μυοκαρδιακής βλάβης σε ασθενείς με ΣΔ, απουσία συνυπάρχουσας ισχαιμικής, υπερτασικής ή βαλβιδικής καρδιακής νόσου. Η παρουσία μυοκαρδιακής ίνωσης και υπερτροφίας των μυοκαρδιακών κυττάρων είναι οι δημοφιλέστεροι μηχανισμοί, που εξηγούν τις αλλοιώσεις στην ΔΒΜΚ.**

ρουν να ευθύνονται για τις διαταραχές αυτές. Οι δομικές διαταραχές περιλαμβάνουν: (i) Την υπερτροφία της ΑΚ, όπως αυτή ορίζεται βάση υπερηχογραφικών και CMR κριτηρίων, (ii) Τον αυξημένο οπισθοσκεδασμό του διαφραγματικού και του οπισθίου τοιχώματος της ΑΚ, (iii) Την όψιμη ενίσχυση του γαδολινίου στην CMR.<sup>44</sup> Οι λειτουργικές διαταραχές είναι αποτέλεσμα: (i) Διαστολικής δυσλειτουργίας της ΑΚ, όπως αυτή διαγιγνώσκεται από το παλμικό και το ιστικό Doppler, (ii) Συστολικής δυσλειτουργίας της ΑΚ, όπως αυτή φαίνεται στη μελέτη ιστικών

ταχυήτων-ιστικής παραμόρφωσης, (iii) Μειωμένης συστολικής ή/και διαστολικής λειτουργικής εφεδρίας, όπως αυτή αξιολογείται στην μελέτη ιστικών ταχυήτων κατά την κόπωση.<sup>45-52</sup> Τέλος οι μεταβολικές διαταραχές αφορούν κυρίως σε (i) Μειωμένο λόγο καρδιακής φωσφοκρεατινίνης/ATP (PCr/ATP) και (ii) Αυξημένη περιεκτικότητα του μυοκαρδίου σε τριγλυκερίδια.<sup>46,47</sup> Ο καρδιακός καθετηριασμός σπάνια χρησιμοποιείται στις μέρες μας για την διάγνωση της ΔΒΜΚ, λόγω της ύπαρξης μη επεμβατικών μεθόδων με καλλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα. Η στεφανιογραφία παρόλ' αυτά είναι χρήσιμη για την διάγνωση της στεφανιαίας νόσου, που μπορεί να συνυπάρχει με την ΔΒΜΚ.

## Θεραπεία

Οι βασικοί πυλώνες για την θεραπεία της ΔΒΜΚ είναι η υιοθέτηση ενός υγιεινού του τρόπου ζωής, η ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου πλάσματος, η συνολική τροποποίηση των παραγόντων καρδιαγγειακής νοσηρότητας και η θεραπεία αυτής καθαυτής της ΚΑ.

### Τρόπος Ζωής

Η διακοπή του καπνίσματος, η υγιεινή διατροφή, η μείωση του σωματικού βάρους και η αερόβια άσκηση αποτελούν τους ακρογωνιαίους λίθους ενός υγιεινότερου τρόπου διαβίωσης. Έχει δεχθεί ότι σε ΣΔ ασθενείς η μείωση του ΣΒ και η αύξηση της αερόβιας δραστηριότητας οδήγησαν σε δραστική μείωση της επίπτωσης της ΔΒΜΚ.<sup>48-54</sup>

### Υπεργλυκαιμία και λοιποί παράγοντες κινδύνου

Η ρύθμιση του σακχάρου αποτελεί έναν από τους βασικότερους στόχους στη θεραπεία της ΔΒΜΚ. Η επίτευξη ευγλυκαιμίας συμβάλει στο να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων όπως OEM ή ΑΕΕ, καθώς και η πιθανότητα ανάπτυξης ΔΒΜΚ.<sup>49</sup> Η σύγχρονη θεραπευτική φαρέτρα έχει πολλά αποτελεσματικά φάρμακα, για την θεραπεία του ΣΔ όπως η μετφορμίνη, οι σολφονυλουρίες, οι γλυταζόνες, η ινσουλίνη, αλλά και νεότερους παράγοντες όπως οι αγωνιστές του GLP1 και οι ανταγωνιστές του DPP4. Αν και τα παραπάνω φάρμακα είναι αποτελεσματικά στην θεραπεία του ΣΔ σε ασθενείς χωρίς συμπαράμαρτούσα ΚΑ, σε ότι αφορά τους διαβητικούς ασθενείς με ΚΑ φαίνεται να υπάρχουν περιορισμοί. Το κλασικό παράδειγμα είναι η μετφορμίνη, η οποία μέχρι πρότινος αντενδείκνυται στην θεραπεία του ΣΔ σε άτομα με ΚΑ, λόγω του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξείδωσης. Παρόλ' αυτά αποδείχθηκε ότι

στην κλινική πράξη ο ανωτέρω κίνδυνος δεν είναι τόσο μεγάλος.<sup>50</sup> Επιπλέον δείχθηκε σε πειραματόζωα ότι η μετφορμίνη μπορεί να προστατέψει από την ΔΒΜΚ ενισχύοντας την αυτοφαγία των μυοκαρδιακών κυττάρων,<sup>51</sup> ενώ σε μελέτες αναφέρθηκε ότι μειώνει την θνητότητα και τις εισαγωγές στο νοσοκομείο.<sup>52,53</sup> Η χρήση της ινσουλίνης θεωρήθηκε σε διάφορες μελέτες παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑ.<sup>54,55</sup> Παρόλ αυτά οι μελέτες ήταν αναδρομικές και μη τυχαιοποιημένες και έτσι δεν ήταν δυνατόν να διακριθεί αν όντως η θεραπεία με ινσουλίνη αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ ή αν οι ινσουλινοθεραπευόμενοι ασθενείς έχουν a priori αυξημένο κίνδυνο. Η πιογλυταζόνη προκαλεί κατακράτηση υγρών σ ένα ποσοστό 5-10%. Ως εκτούτου μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της ΚΑ και αύξηση των εισαγωγών στο νοσοκομείο.<sup>56</sup> Υπάρχουν πολλά δεδομένα που υποστηρίζουν την βασιζόμενη στις ινκρετίνες θεραπεία του ΣΔ (αγωνιστές του GLP1 και ανταγωνιστές του DPP4), με στόχο την μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Σ ένα πειραματικό μοντέλο αθηροσκλήρυνσης βρέθηκε ότι οι αγωνιστές του GLP-1 μειώνουν σημαντικά το μέγεθος της αθηρωματικής πλάκας.<sup>57</sup> Εκτός από τις αντιαθηρωματικές του ιδιότητες, η ενεργοποίηση του GLP-1 μπορεί να έχει επίσης καρδιοπροστατευτικό ρόλο.<sup>58,59</sup> Η χρήση ενός GLP-1 αγωνιστή επιταχύνει την απώλεια σωματικού βάρους, βελτιώνει το μεταβολικό προφίλ, μειώνει την αρτηριακή πίεση και επιπλέον, όπως φάνηκε σε μικρές, μη τυχαιοποιημένες μελέτες, μπορεί να συμβάλει στην βελτίωση του ΚΕΑΚ μετεμφραγματικών ασθενών.<sup>60</sup> Χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για να αποδειχθεί ο καρδιοπροστατευτικός ρόλος αυτών των παραγόντων. Ένα από τα πλέον πολυσυζητημένα και αμφιλεγόμενα θέματα είναι το αν ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος αποφέρει καλλύτερα καρδιαγγειακά αποτελέσματα και το ποιοί θα πρέπει να είναι οι βέλτιστοι γλυκαιμικοί στόχοι. Οι μελέτες Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) και United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) δείχνουν ότι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος προστατεύει από την ανάπτυξη και εξέλιξη των μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ1 και ΣΔ2.<sup>61</sup> Από την άλλη πλευρά η Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), η Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) και η Veterans' Administration Diabetes (VADT), δεν ανέδειξαν σημαντικό όφελος του αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου, σε ότι αφορά την θνητότητα και την μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.<sup>62</sup> Οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2013 της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας για τον διαβήτη, τον πρόδιαβητη και τις καρδιαγγειακές νόσους θεωρούν τον αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο

(HbA1c<7%) ως ένδειξη κλάσης I για τη μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών και ένδειξη κλάσης IIa για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.<sup>63,64</sup>

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2013 της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας για τον διαβήτη, τον πρόδιαβητη και τις καρδιαγγειακές νόσους, τρεις νευροορμονικοί ανταγωνιστές - οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή οι αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτασίνης, οι βήτα αποκλειστές και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών - αποτελούν την βασική θεραπεία για τους ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο ΚΕΑΚ (συστολική ΚΑ), συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με ΣΔ. Οι τρεις αυτοί ανταγωνιστές μπορούν να συνδιαστούν με ένα διουρητικό για την ανακούφιση από την συμφόρηση και να συμπληρωθούν με ιβαμπραδίνη.

### Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτασίνης

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΑΜΕΑ) ενδείκνυνται σε ασθενείς με ΣΔ2 και ΚΑ, δεδομένου ότι βελτιώνουν την κλινική εικόνα και μειώνουν τη θνητότητα.<sup>65-68</sup> Τα ευεργετικά αποτελέσματα των αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτασίνης είναι εφάμιλλα με αυτά των ΑΜΕΑ (όπως προκύπτει από ανάλυση υποομάδων των κλινικών μελετών) και έτσι μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική θεραπεία στους ασθενείς με δυσανεξία στους ΑΜΕΑ.<sup>65</sup> Η χρήση των φαρμάκων αυτών σε ΣΔ ασθενείς, κάνει επιτακτική την ανάγκη τακτικής παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας και του καλίου του αίματος, μιας και η νεφροπάθεια είναι συχνή παρενέργεια.

### Βήτα-αποκλειστές

Οι βήτα-αποκλειστές έχουν εδραιωθεί στη θεραπεία της συστολικής ΚΑ.<sup>66,67</sup> Η ανάλυση μιας υποομάδας της μελέτης MERIT-HF έδειξε ότι οι βήτα-αποκλειστές μειώνουν τη θνητότητα και τις εισαγωγές στο νοσοκομείο και βελτιώνουν την κλινική εικόνα, τόσο σε διαβητικούς, όσο και μη διαβητικούς ασθενείς.<sup>68</sup> Οι βήτα-αποκλειστές που έχουν ένδειξη στη θεραπεία των ΣΔ2 ασθενών με ΚΑ είναι: Η σουκινική μετοπρολόλη στην μορφή βραδείας αποδέσμευσης, (MERIT-HF), η βισοπρολόλη [Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II)] και η καρβεδιλόλη [Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) και Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET)].<sup>69-72</sup> Στις ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης των βήτα-αποκλει-

στών σε ΣΔ2 ασθενείς με ΚΑ περιλαμβάνονται: α) υπογλυκαιμία ιδίως με τους μή καρδιοεκλεκτικούς παράγοντες και β) αρνητική επίδραση στον μεταβολισμό (δυσλιπιδαιμία και μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη).<sup>69,70</sup>

### Ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (MRA), ενδείκνυνται σε όλους τους ασθενείς με λειτουργικό στάδιο (NYHA Class) II-IV και ΚΕΑΚ≤35%, παρά την αγωγή με ΑΜΕΑ (ή ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης σε περίπτωση δυσανεξίας στους ΑΜΕΑ) και βήτα-αποκλειστές, με στόχο την ελάττωση των εισαγωγών στο νοσοκο-

**Στα πρώτα στάδια της ΔΒΜΚ οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί. Σε προχωρημένο στάδιο της νόσου παρατηρείται έκδηλη ΚΑ. Προς το παρόν η καλύτερη διαγνωστική προσέγγιση της ΔΒΜΚ περιλαμβάνει την ανίχνευση δομικών, λειτουργικών και μεταβολικών διαταραχών της ΑΚ και τον αποκλεισμό άλλων καρδιακών νοσημάτων που θα μπορούσαν να ευθύνονται για τις διαταραχές αυτές.**

μείο και την θνητότητα (Κλάση IA).<sup>98</sup> Τα ευεργετικά αποτελέσματα της σπιρονολακτονής<sup>71</sup> και της ελπερενόνης<sup>72</sup> σε ότι αφορά την μείωση της θνητότητας δέν διαφέρουν ανάμεσα σε διαβητικούς και μή διαβητικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Όπως και με τους ΑΜΕΑ έτσι κι εδώ ο κίνδυνος νεφροπάθειας στους ΣΔ ασθενείς είναι αυξημένος. Ως εκ τούτου πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου και η νεφρική λειτουργία.

### Διουρητικά

Τα διουρητικά ανακουφίζουν τους ασθενείς με ΚΑ και κατακράτηση υγρών, ανεξαρτήτως ΚΕΑΚ, από τη δύσπνοια και τα οιδήματα. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι η χρήση διουρητικών μειώνει τη θνητότητα. Σε ΣΔ ασθενείς προτείνονται τα διουρητικά της αγκύλης σε σχέση με τα θιαζιδικά, λόγω του καλύτερου γλυκαιμικού προφίλ.

## Ιβαμπραδίνη

Η μελέτη SHIFT, η οποία περιελάμβανε 6558 ασθενείς με ΚΑ και φλεβοκομβικό ρυθμο με καρδιακή συχνότητα  $\geq 70$  σφύξεις/λεπτό (3241 σε αγωγή με ιβαμπραδίνη, 30% με ΣΔ2), έδειξε ότι η ιβαμπραδίνη ελλοτώνει σημαντικά τους καρδιαγγειακούς θανάτους και την εισαγωγή στο νοσοκομείο για επιδείνωση της ΚΑ. Το ευεργετικό της αποτέλεσμα παρατηρήθηκε τόσο σε ΣΔ, όσο και μη ΣΔ ασθενείς.<sup>73</sup> Η παρουσία ΣΔ δέν αποτελεί αντένδειξη για τη θεραπεία επανασυγχρονισμού ή/και την μεταμόσχευση καρδιάς σε ασθενείς με προχωρημένη συστολική καρδιακή ανεπάρκεια.

Η ΚΑ με διατηρημένο το ΚΕΑΚ (Διαστολική ΚΑ), αποτελεί την συνθέςτερη μορφή ΚΑ που συναντούμε σε ΣΔ ασθενείς και η ειδική θεραπεία της αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας.<sup>74</sup>

## Συμπέρασμα

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης οδηγεί σε Καρδιακή Ανεπάρκεια, τόσο μέσω της ενίσχυσης των κλασικών παραγόντων κινδύνου, όσο και μέσω της απευθείας βλάβης που προκαλεί στο μυοκάρδιο. Η οντότητα αυτή καλείται Διαβητική Μυοκαρδιοπάθεια και η διάγνωση της βασίζεται στην κλινική εικόνα, αλλά και στις νεότερες απεικονιστικές μεθόδους. Ανάμεσα σε αυτές η υπερηχοκαρδιογραφία κατέχει εξέχοντα ρόλο. Η θεραπεία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας βασίζεται στους γενικούς κανόνες αντιμετώπισης της καρδιακής ανεπάρκειας, μιας και μέχρι στιγμής δεν υπάρχει ειδική αγωγή. Έτσι απαιτείται περαιτέρω έρευνα, ώστε να βελτιωθεί η γνώση μας σε ότι αφορά αυτό το πολύπλοκο σύνδρομο.

## 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. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 1998; 21: 1414-1431.
3. Loffroy R, Bernard S, Sérusclat A, et al. Noninvasive assessment of the prevalence and characteristics of coronary atherosclerotic plaques by multidetector computed tomography in asymptomatic type 2 diabetic patients at high risk of significant coronary artery disease: a preliminary study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009; 102: 607-615.
4. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes.

*Diabetes Care.* 2004; 27: 699-703.

5. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974; 34: 29-34.
6. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 Diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Brit Med J.* 2000; 321: 405-412.
7. Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, CArdiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care.* 2003; 26: 855-860.
8. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1879-1884.
9. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. *Diabetes Care.* 2003; 26: 2791-2795.
10. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care.* 2005; 28: 612-616.
11. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008; 29: 270-276.
12. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007; 28: 2539-2550.
13. Aneja A, Tang WH, Bansilal S, Garcia MJ, Farkouh ME. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *Am J Med.* 2008; 121: 748-757.
14. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2004; 25: 543-567.
15. Ganguly PK, Pierce GN, Dhalla KS, Dhalla NS. Defective sarcoplasmic reticular calcium transport in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol.* 1983; 244: E528-535.
16. Giacomelli F, Wiener J. Primary myocardial disease in the diabetic mouse. An ultrastructural study. *Lab Invest.* 1979; 40: 460-473.
17. Regan TJ, Wu CF, Yeh CK, Oldewurtel HA, Haider B. Myocardial composition and function in diabetes. The effects of chronic insulin use. *Circ Res.* 1981; 49: 1268-1277.
18. Hoyt RH, Collins SM, Skorton DJ, Ericksen EE, Conyers D. Assessment of fibrosis in infarcted human hearts by analysis of ultrasonic backscatter. *Circulation.* 1985; 71: 740-744.
19. Di Bello V, Talarico L, Picano E, et al. Increased

- echodensity of myocardial wall in the diabetic heart: an ultrasound tissue characterization study. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25: 1408-1415.
20. 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: 611-617.
  21. López B, González A, Díez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation.* 2010; 121: 1645-1654.
  22. Ban CR, Twigg SM, Franjic B, et al. Serum MMP-7 is increased in diabetic renal disease and diabetic diastolic dysfunction. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 87: 335-341.
  23. González-Vilchez F, Ayuela J, Ares M, Pi J, Castillo L, Martín-Durán R. Oxidative stress and fibrosis in incipient myocardial dysfunction in type 2 diabetic patients. *Int J Cardiol.* 2005; 101: 53-58.
  24. Cai L, Li W, Wang G, Guo L, Jiang Y, Kang YJ. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway. *Diabetes.* 2002; 51: 1938-1948.
  25. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation.* 2001; 103: 102-107.
  26. Fisher M, McMurray JJ. *Diabetic Cardiology.* John Wiley and Sons Ltd.
  27. Goyal BR, Mehta AA. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiological mechanisms and cardiac dysfunction. *Hum Exp Toxicol.* 2013; 32: 571-590.
  28. Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6: 883-903.
  29. Zhang F, Li G, Ding W, et al. [Screening and analysis of early cardiopathology-related gene in type 2 diabetes mellitus.] *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2002; 41: 530-533.
  30. Bodiga VL, Eda SR, Bodiga S. Advanced glycation end products: role in pathology of diabetic cardiomyopathy. *Heart Fail Rev.* 2014; 19: 49-63.
  31. Vinereanu 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 (Lond).* 2003; 105: 591-599.
  32. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, et al. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17: 1021-1029.
  33. Kosmala W, Kucharski W, Przewlocka-Kosmala M, Mazurek W. Comparison of left ventricular function by tissue Doppler imaging in patients with diabetes mellitus without systemic hypertension versus diabetes mellitus with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2004; 94: 395-399.
  34. Di Bonito P, Moio N, Cavuto L, et al. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. *Diabet Med.* 2005; 22: 1720-1725.
  35. Wang J, Song Y, Wang Q, Kralik PM, Epstein PN. Causes and characteristics of diabetic cardiomyopathy. *Rev Diabet Stud.* 2006; 3: 108-117.
  36. van den Brom CE, Bosmans JW, Vlasblom R, et al. Diabetic cardiomyopathy in Zucker diabetic fatty rats: the forgotten right ventricle. *Cardiovasc Diabetol.* 2010; 9: 25.
  37. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Mazurek W. Subclinical right ventricular dysfunction in diabetes mellitus—an ultrasonic strain/strain rate study. *Diabet Med.* 2007; 24: 656-663.
  38. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2004; 25: 543-567.
  39. Factor SM, Minase T, Sonnenblick EH. Clinical and morphological features of human hypertensive-diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1980; 99: 446-458.
  40. Picano E, Pelosi G, Marzilli M, et al. In vivo quantitative ultrasonic evaluation of myocardial fibrosis in humans. *Circulation.* 1990; 81: 58-64.
  41. Velagaleti RS, Gona P, Chuang ML, et al. Relations of insulin resistance and glycemic abnormalities to cardiovascular magnetic resonance measures of cardiac structure and function: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010; 3: 257-263.
  42. Ha JW, Lee HC, Kang ES, et al. Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve in patients with diabetes mellitus: implication for detecting subclinical myocardial dysfunction using exercise tissue Doppler echocardiography. *Heart.* 2007; 93: 1571-1576.
  43. Nakou ES, Mavrakis H, Vardas PE. Are diabetic patients at increased risk of arrhythmias? *Hellenic J Cardiol.* 2012; 53: 335-339.
  44. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; 24: 1268-1275.e1.
  45. Ng AC, Delgado V, Bertini M, et al. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2009; 104: 1398-1401.
  46. Scheuermann-Freestone M, Madsen PL, Manners D, et al. Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 diabetes. *Circulation.* 2003; 107: 3040-3046.
  47. Rijzewijk LJ, Jonker JT, van der Meer RW, et al. Effects of hepatic triglyceride content on myocardial metabolism in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 225-233.
  48. Kodama S, Tanaka S, Heianza Y, et al. Association between physical activity and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2013; 36: 471-479.
  49. Sharma AK, Srinivasan BP. Triple versus glimepiride plus metformin therapy on cardiovascular risk biomarkers and diabetic cardiomyopathy in insulin



- resistance type 2 diabetes mellitus rats. *Eur J Pharm Sci.* 2009; 38: 433-444.
50. Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, Hanna FW. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *BMJ.* 2007; 335: 508-512.
  51. Xie Z, Lau K, Eby B, et al. Improvement of cardiac functions by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice. *Diabetes.* 2011; 60: 1770-1778.
  52. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ.* 2007; 335: 497.
  53. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011; 4: 53-58.
  54. Nichols GA, Koro CE, Gullion CM, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure associated with antidiabetic therapies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005; 21: 51-57.
  55. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2005; 149: 168-174.
  56. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care.* 2007; 30: 2773-2778.
  57. Matsubara J, Sugiyama S, Sugamura K, et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59: 265-276.
  58. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes.* 2005; 54: 146-151.
  59. Poornima I, Brown SB, Bhashyam S, Parikh P, Bolukoglu H, Shannon RP. Chronic glucagon-like peptide-1 infusion sustains left ventricular systolic function and prolongs survival in the spontaneously hypertensive, heart failure-prone rat. *Circ Heart Fail.* 2008; 1: 153-160.
  60. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation.* 2004; 109: 962-965.
  61. Bloomgarden ZT. Glycemic control in diabetes: a tale of three studies. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1913-1919.
  62. Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev.* 2013; 18: 149-166.
  63. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013; 34: 3035-3087.
  64. Brown A, Reynolds LR, Bruemmer D. Intensive glycemic control and cardiovascular disease: an update. *Nat Rev Cardiol.* 2010; 7: 369-375.
  65. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan.* *Lancet.* 2002; 360: 752-760.
  66. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J.* 2003; 146: 848-853.
  67. de Boer RA, Doehner W, van der Horst IC, et al; SENIORS Investigators. Influence of diabetes mellitus and hyperglycemia on prognosis in patients > or =70 years old with heart failure and effects of nebivolol (data from the Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure [SENIORS]). *Am J Cardiol.* 2010; 106: 78-86.e1.
  68. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J.* 2005; 149: 159-167.
  69. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA.* 1997; 278: 40-43.
  70. Kostis JB, Sanders M. The association of heart failure with insulin resistance and the development of type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2005; 18: 731-737.
  71. Fernandez HM, Leipzig RM. Spironolactone in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2000; 342: 132.
  72. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011; 364: 11-21.
  73. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010; 376: 875-885.
  74. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J.* 2011; 32: 670-679.