

Άρθρο Ανασκοπήσεως

Διαβητική Μυοκαρδιοπάθεια: Από την Υπόθεση προς την Τεκμηρίωση

ΔΗΜΗΤΡΗΣ Ζ. ΜΥΤΑΣ¹, ΜΙΧΑΗΛ Ν. ΖΑΪΡΗΣ², ΠΑΥΛΟΣ Ν. ΣΤΟΥΓΙΑΝΝΟΣ¹,
ΔΗΜΗΤΡΗΣ Ι. ΜΠΕΛΑΝΤΕΚΟΣ², ΕΥΔΟΚΙΑ Ν. ΑΔΑΜΟΠΟΥΛΟΥ², ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΓΡ. ΦΟΥΣΑΣ²,
ΒΛΑΣΗΣ Ν. ΠΥΡΓΑΚΗΣ¹

¹Καρδιολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Κορίνθου

²Καρδιολογική κλινική, Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά

Λέξεις ευρετηρίου:
**Σακχαρώδης
διαβήτης, καρδιακή
ανεπάρκεια,
διαβητική
μυοκαρδιοπάθεια.**

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
4 Απριλίου 2006
Ημερ. αποδοχής:
18 Δεκεμβρίου 2006

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Δημήτρης Μυτάς

Μαραθωνοδρόμων
105, 15125 Μαρούσι
Αττικής,
e-mail:
d.mitas@yahoo.gr

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) και οι διαβητικοί ασθενείς που αναπτύσσουν ΚΑ έχουν χειρότερη πρόγνωση από τους μη διαβητικούς. Διαρκώς αυξανόμενα στοιχεία υποστηρίζουν την παρουσία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας (ΔΜ) ως μιας ξεχωριστής νοσολογικής οντότητας ανεξάρτητης της παρουσίας αρτηριακής υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου ή άλλων παραγόντων κινδύνου, ικανής να συνεισφέρει καθοριστικά στην παρατηρηθείσα κακή πρόγνωση των διαβητικών ασθενών. Οι εμπλεκόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί προοδευτικά ξεδιαλύνονται, μένει όμως ακόμη να αποσαφηνισθούν πλήρως. Αδιάσειστη είναι πάντως η παρουσία μυοκυτταρικής βλάβης, αντιδραστικής υπερτροφίας και διάμεσης ίνωσης, δομικής και λειτουργικής νόσου των μικρών στεφανιαίων αγγείων, διαταραχών διαχείρισης του μεταβολικού υποστρώματος από τη διαβητική καρδιά καθώς και αυτόνομης καρδιακής νευροπάθειας. Οι αλλοιώσεις αυτές κάνουν το μυοκάρδιο περισσότερο ευαίσθητο στην ισχαιμία και λιγότερο ικανό να ανακάμψει μετά από ισχαιμικά συμβάματα. Η επιπρόσθετη παρουσία αρτηριακής υπέρτασης ή/και άλλων παραγόντων κινδύνου με την προϊούσα ενεργοποίηση νευροορμονικών μηχανισμών, οδηγεί σε περαιτέρω επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας και πρωιμότερη εμφάνιση ΚΑ. Για την ώρα ειδικές θεραπευτικές οδηγίες για τη ΔΜ δεν μπορούν να συστηθούν. Καταβάλλονται προσπάθειες μέσω της κατανόησης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, να αναπτυχθούν και οι ανάλογες θεραπευτικές κατευθύνσεις κυρίως όσον αφορά την πρόληψη ή και τη θεραπεία της νόσου σε πρωταρχικά στάδια. Η ανίχνευση της αρχόμενης ΔΜ επιτυγχάνεται με τη χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας και ιδίως με την εφαρμογή των νέων υπερηχοκαρδιογραφικών τεχνικών. Άπαξ και η ΔΜ οδηγηθεί σε έκδηλη ΚΑ, ακολουθούνται οι τελευταίες κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες και μάλιστα πολύ αυστηρά, σε μια προσπάθεια κατά το δυνατόν βελτίωσης, της ούτως ή άλλως κακής πρόγνωσης του συνδρόμου της ΚΑ στους διαβητικούς ασθενείς.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί ένα από τα μείζονα προβλήματα δημόσιας υγείας του σύγχρονου κόσμου. Ο επιπολασμός του στο γενικό πληθυσμό ήταν περίπου 2,8% το 2000 και βαίνει συνεχώς αυξανόμενος, υπολογιζόμενος να ανέλθει στο 4,4% το έτος 2030.¹ Έτσι οι πλέον πρόσφατα ενημερωμένες μελέτες αναφέρουν ότι 195 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν τώρα από ΣΔ και αυτοί θα αυξηθούν στα 330

έως 500 εκατομμύρια έως το έτος 2030.²

Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές αποτελούν τις πρωταρχικές αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών με ΣΔ. Υπολογίζεται ότι η θνητότητα των διαβητικών ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο είναι διπλάσια έως τετραπλάσια σε σχέση με τους μη διαβητικούς και η πτωχή πρόγνωση τους οφείλεται κατά κύριο λόγο στην ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ).³ Ο επιπολασμός της ΚΑ μεταξύ των διαβητι-

κών ασθενών ανέρχεται σε υψηλά επίπεδα και υπολογίζεται ότι κυμαίνεται στο 12%, ενώ αντίθετως αφορά μόνο το 3% των ατόμων χωρίς ΣΔ.⁴ Επιπλέον, σύμφωνα με στοιχεία από τη μελέτη Framingham, η επίπτωση της ΚΑ είναι διπλάσια στους διαβητικούς άνδρες και πενταπλάσια στις γυναίκες έναντι των μη διαβητικών ατόμων, σε διάρκεια παρακολούθησης 18 ετών.⁵

Η ανάπτυξη της ΚΑ σχετίζεται αιτιολογικά με τον ΣΔ με τρεις κυρίως μηχανισμούς: α) την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης και την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου, β) τη συνύπαρξη και τη συνέργια με την αρτηριακή υπέρταση και τους άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και τέλος γ) την ανεξάρτητη παρουσία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας. Οι δυο πρώτοι αποτελούν πλέον καθιερωμένους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της ιατρικής σκέψης, ενώ ο τρίτος βαίνει προοδευτικά τα τελευταία χρόνια από την υπόθεση στην τεκμηρίωση.

Είναι γνωστό ότι ο ΣΔ προσδιορίζεται ως μείζων παράγοντας κινδύνου αθηρωμάτωσης.² Ευνοεί τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, την ενίσχυση της φλεγμονώδους διεργασίας και του προθρομβωτικού περιβάλλοντος της αθηρωματικής πλάκας, οδηγεί σε ρήξη αυτής και εμφάνιση οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων. Είναι ευρέως αποδεκτό το γεγονός ότι η συχνότητα του εμφράγματος σε ασθενείς με ΣΔ παρουσιάζεται αυξημένη και η έκβαση του είναι γενικώς χειρότερη, με συνολικά μεγαλύτερη θνητότητα. Η εμφάνιση επιπλοκών είναι συχνότερη, το μέγεθος εμφράγματος μεγαλύτερο, το κλάσμα εξώθησης είναι μειωμένο μετεμφραγματικά και προοδευτικά εγκαθίσταται καρδιακή ανεπάρκεια στα πλαίσια ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας.⁶

Αναφερόμενοι στο δεύτερο μηχανισμό που οδηγεί τους διαβητικούς ασθενείς σε ΚΑ θα πρέπει να επισημάνουμε τον θεμελιώδη ρόλο που διαδραματίζει εδώ η αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτή αποτελεί την κύρια παθοφυσιολογική διαταραχή που οδηγεί προοδευτικά σε υπερινσουλιναιμία και υπεργλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία και αρτηριακή υπέρταση. Έτσι ο ΣΔ, συνδυαζόμενος συχνά και με κεντρικού τύπου παχυσαρκία, αποτελεί βασικό στοιχείο του μεταβολικού συνδρόμου. Στα πλαίσια του συνδρόμου αυτού παρατηρούνται ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, διαταραχές του μηχανισμών θρόμβωσης-ινωδύλωσης και αυξημένη φλεγμονώδης διεργασία. Τελικά ο διαβητικός, σε συνάρτηση με τις άλλες διαταραγμένες μεταβολικές παραμέτρους, δύναται να οδηγήσει σταδιακά στις χρόνιες επιπλοκές αυτού: νεφροπάθεια, νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια και εν προκειμένω σε καρδιακή ανεπάρκεια.

Ο όρος διαβητική μυοκαρδιοπάθεια (ΔΜ) χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά το 1972 για να περιγράψει την ανεξάρτητη άλλων παραγόντων δομική και λειτουργική καρδιακή δυσλειτουργία που προκαλείται από τον σακχαρώδη διαβήτη.⁷ Ακόμη και τώρα όμως αντιμετωπίζεται με σκεπτικισμό και αποτελεί πεδίο διχογνωμίας το γεγονός ότι ο ΣΔ επηρεάζει την αρχιτεκτονική και τη λειτουργικότητα της καρδιάς, ανεξάρτητα από την παρουσία της στεφανιαίας νόσου, της αρτηριακής υπέρτασης και των άλλων παραγόντων κινδύνου. Εντούτοις, μια σειρά δημοσιεύσεων με πειραματικά, επιδημιολογικά, εργαστηριακά και κλινικά δεδομένα τείνουν να καθιερώσουν τη ΔΜ ως αυτοτελή νοσολογική οντότητα που μπορεί να οδηγήσει σε προοδευτική ανάπτυξη ΚΑ.^{8,9} Έχει δειχθεί ότι ακόμα και ασυμπτωματικά, φαινομενικά υγιή διαβητικά άτομα, με φυσιολογική μάζα αριστεράς κοιλίας και με διαπιστωμένη την απουσία αρτηριακής υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου και μεταβολικού συνδρόμου εμφανίζουν διαταραχές της διαστολικής αλλά και της συστολικής μυοκαρδιακής λειτουργίας.¹⁰⁻¹³

Στη συνέχεια του παρόντος άρθρου θα παρατεθούν και αναλυθούν όλα τα σύγχρονα δεδομένα που αφορούν την παθογένεια, τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της καρδιακής ανεπάρκειας που οφείλεται στον ΣΔ απουσία στεφανιαίας νόσου, υπέρτασης ή άλλων συνυπαρχουσών νόσων και ο όρος **διαβητική μυοκαρδιοπάθεια** πρόκειται να χρησιμοποιηθεί αποκλειστικά και μόνο με την έννοια αυτή.

Ανιχνεύοντας κατ' αρχήν τα **παθολογοανατομικά ευρήματα** της ΔΜ όπως αυτά καταγράφονται από βιοψίες καρδιάς ασθενών με ΣΔ παρατηρούμε: προοδευτική καταστροφή των μυϊκών ινιδίων, αντιδραστική μυοκαρδιακή υπερτροφία, αυξημένη σύνθεση μεσοκυττάριας ουσίας και κολλαγόνου συνδετικού ιστού και εν τέλει διάμεση ίνωση. Επιπλέον επισημαίνεται η εμφάνιση μικροαγγειοπάθειας με την παρουσία πεπαχυσμένων και σκληρυντικών μικρών στεφανιαίων αγγείων.⁸

Οι σημαντικότεροι **παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί** που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη της ΔΜ είναι οι ακόλουθοι: (Πίνακας 1)

α) *Οι μεταβολικές διαταραχές* οι οποίες πυροδοτούνται άμεσα από την υπεργλυκαιμία.¹⁴ Η καρδιά των διαβητικών ασθενών εμφανίζει ένα πρωταρχικό ελάττωμα στη διέγερση της γλυκόλυσης και οξειδωσης της γλυκόζης. Υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία που υποστηρίζουν ότι πρωταρχική αιτία της παθογένειας της ΔΜ αποτελεί αυτή η εκτροπή διαχείρισης του μεταβολικού υποστρώματος της γλυκόζης από τα

Πίνακας 1. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας

1. Μεταβολικές διαταραχές
 - εκτροπή διαχείρισης του μεταβολικού υποστρώματος γλυκόζης από το μυοκάρδιο
 - διαταραχές ομοιόστασης του ασβεστίου
2. Μυοκαρδιακή ίνωση, απόπτωση, νέκρωση
 - ενεργοποίηση του νευροορμονικού άξονα
 - υπερέκφραση της φλεγμονώδους διεργασίας
 - οξειδωτικό stress
3. Νόσος των μικρών αγγείων της καρδιάς
 - μικροαγγειακή αναδιαμόρφωση
 - ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
4. Διαταραχές του αυτονόμου νευρικού συστήματος
 - συμπαθητική καρδιακή απονεύρωση
 - υπερκατεχολαμιναιμία
5. Αντίσταση στην ινσουλίνη
 - μειωμένη ινσουλινοευαισθησία
 - υπερινσουλιναιμία

μυοκαρδιακά κύτταρα είτε λόγω της ανεπάρκειας των μεταφορέων γλυκόζης (GLUTs) 1 και 4 της κυτταρικής μεμβράνης,¹⁵ είτε λόγω της ανασταλτικής δράσης των υπέρμετρα αυξημένων οξειδωμένων ελευθέρων λιπαρών οξέων,¹⁶ και της συνοδού ένδειας καρνιτίνης.¹⁷ Έχει δειχθεί πειραματικά ότι αυτή η ανωμαλία χρήσης του μεταβολικού υποστρώματος οδηγεί σε δυσλειτουργία της συσταλτικής συσκευής της καρδιάς η οποία ενισχύεται και από τις συνυπάρχουσες διαταραχές ομοιόστασης του ασβεστίου.^{18,19}

β) Η *μυοκαρδιακή ίνωση* που σχετίζεται άμεσα με την ενεργοποίηση του νευροορμονικού άξονα (αγγειοτασίνη II, ενδοθηλίνη),^{20,21} των προφλεγμονωδών κυτοκινών και την παρουσία οξειδωτικού stress,^{22,23} ως αντίδραση στη μυοκυτταρική νέκρωση και απόπτωση.²⁴

γ) Η *νόσος των μικρών αγγείων της καρδιάς* με δομικές αλλά και λειτουργικές διαταραχές αυτών. Οι μεν πρώτες παρουσιάζονται ως μικροαγγειακό remodeling με υαλοειδή εκφύλιση, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, σχηματισμό τριχοειδικών μικροανευρυσμάτων και μείωση της εγκάρσιας διατομής του καρδιακού αγγειακού δικτύου.²⁵ Οι δεύτερες οφείλονται σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.²⁶ Η τελική έκβαση και των δυο είναι η ανεπάρκεια της στεφανιαίας εφεδρείας που οδηγεί σε απώλεια συσταλών πρωτεϊνών και νέκρωση μυοκαρδιακών κυττάρων, με αντιδραστική δημιουργία περιαγγειακής εστιακής διάμεσης ίνωσης και υπερτροφίας, αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου και ανάπτυξη ΔΜ.²⁷

δ) Οι *διαταραχές του αυτονόμου νευρικού συστήματος της καρδιάς* οδηγούν σε καρδιακή συμπαθητι-

κή απονεύρωση και αντιρροπιστική αύξηση των επιπέδων των κατεχολαμινών στον καρδιακό ιστό. Αυτό έχει σαν συνέπεια την ενεργοποίηση και υπερενίσχυση της διαδικασίας της απόπτωσης και του οξειδωτικού στρες.^{28,29} Οι τοξικές συνέπειες στο μυοκάρδιο είναι άμεσες με προαγωγή της υπερτροφίας, της διάμεσης ίνωσης και καταστολή της συσταλτικότητας σε μυοκυτταρικό επίπεδο.

ε) Η *αντίσταση στην ινσουλίνη* εκφραζόμενη ως μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία, συνδέεται άμεσα αιτιολογικά με αύξηση της μυϊκής μάζας και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας με επακόλουθο τη διαταραχή της διαστολικής της λειτουργίας.³⁰

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι στις περιπτώσεις που στο διαβητικό ασθενή εμφανισθεί και αρτηριακή υπέρταση ή μυοκαρδιακή ισχαιμία, η καταρχήν «υποκλινική» ΔΜ έρχεται ταχύτερα στην επιφάνεια, εκφραζόμενη σαφώς κλινικά ως διαστολική ή/και συστολική καρδιακή δυσλειτουργία. Έχει προταθεί ότι η μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία λόγω της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας, με την επιπρόσθετη παρουσία στεφανιαίων επικαρδιακών στενώσεων οδηγεί σε μείωση του ουδού μυοκαρδιακής ισχαιμίας.^{8,31} Έτσι τα προκύπτοντα επανειλημμένα επεισόδια ισχαιμίας οδηγούν σε εστιακή μυοκυτταρική νέκρωση και αντιδραστική ανάπτυξη ίνωσης και υπερτροφίας, γεγονός που πυροδοτεί την περαιτέρω ταχεία εξέλιξη της ΔΜ. Από την άλλη πλευρά η συνύπαρξη της αρτηριακής υπέρτασης με τον ΣΔ οδηγεί σε σαφώς σοβαρότερες δομικές και λειτουργικές καρδιακές αλλοιώσεις προάγοντας την καταστροφή των μυοκαρδιακών κυττάρων και τη διάμεση ίνωση κυρίως λόγω της εκσεσημασμένης νευροορμονικής ενεργοποίησης, της φλεγμονώδους απάντησης και του οξειδωτικού στρες.^{24,32} Πάντως, στην καθημερινή κλινική πράξη, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της «αμιγούς» ΔΜ και να αποκλεισθεί η τυχόν συνύπαρξη σιωπηρής ισχαιμίας ή/και αρτηριακής υπέρτασης.

Στάδια της ΔΜ

Στο πρώτο στάδιο η ΔΜ δεν προκαλεί εμφανείς αλλαγές στη δομική αρχιτεκτονική του μυοκαρδίου και επομένως η μάζα της αριστερής κοιλίας, το πάχος των τοιχωμάτων και οι εσωτερικές διαστάσεις των καρδιακών κοιλοτήτων ελέγχονται φυσιολογικές με το υπερηχοκαρδιογράφημα. Συμβαίνουν όμως αλλοιώσεις σε μυοκυτταρικό επίπεδο που εκφράζονται λειτουργικά και δύναται να ανιχνευθούν με τις νεώ-

τερες ευαίσθητες υπερηχοκαρδιογραφικές τεχνικές (Tissue Doppler Imaging, Strain, Strain Rate).

Σε ένα δεύτερο στάδιο γίνεται εμφανής η μυοκαρδιακή βλάβη εκφραζόμενη ως απώλεια μυοκαρδιακών κυττάρων, υπερτροφία και διάμεση ίνωση. Εδώ αρχίζουν να γίνονται ορατές με το κλασσικό υπερηχοκαρδιογράφημα οι αλλαγές στη δομή του μυοκαρδίου (μάζα, πάχος τοιχωμάτων και διαστάσεις κοιλοτήτων), κυρίως όμως ανιχνεύεται διαστολική δυσλειτουργία (ανώμαλο pattern διαμυτροειδικής ροής) και πιθανόν συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (έκπτωση των συστολικών δεικτών αυτής).

Στο τελικό στάδιο της νόσου οι δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις της καρδιάς είναι πια κλινικά έκδηλες με τη μορφή της διαστολικής ή της συστολικής ΚΑ και ανιχνεύονται εύκολα με όλες τις απεικονιστικές μεθόδους της καρδιάς.

Εργαστηριακή διερεύνηση και πρόωμη ανίχνευση

Όπως γίνεται εύκολα αντιληπτό από τα ανωτέρω ανα-

φερόμενα, όλες οι προσπάθειες επικεντρώνονται στην πρόωμη ανίχνευση της ΔΜ στα αρχικά στάδια της, αφού από τη στιγμή που ο ΣΔ επιπλακεί με καρδιαγγειακή νόσο η πρόγνωση γίνεται δυσμενέστατη. Σε αυτά τα πρώιμα στάδια, η καρδιά βρίσκεται ακόμη σε προσαρμοστική φάση στις νεοεμφανιζόμενες μεταβολικές διαταραχές που οφείλονται στον ΣΔ και διατηρεί την ικανότητα να αντιρροπεί. Πιθανολογείται λοιπόν, ότι με τις κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις, υπάρχει η δυνατότητα αναστολής της προόδου της νόσου ή ακόμα και υποστρόφης των μυοκυτταρικών βλαβών της καρδιάς.

Η πρόωμη ανίχνευση της ΔΜ γίνεται με την **υπερηχοκαρδιογραφία**, καθώς αυτή αποτελεί διαγνωστική μέθοδο ικανή να ανιχνεύσει αφενός μεν τις δομικές μυοκαρδιακές διαταραχές, αφετέρου δε τη διαστολική και συστολική καρδιακή δυσλειτουργία (Πίνακας 2).

Οι δομικές αλλοιώσεις που ανευρίσκονται από το υπερηχοκαρδιογράφημα είναι η υπερτροφία και η αυξημένη καρδιακή μάζα. Η υπερενίσχυση της ανακλαστικότητας του μυοκαρδίου που παρατηρείται

Πίνακας 2. Υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας

1. Δομικές αλλοιώσεις
 - I. Κλασσικό υπερηχοκαρδιογράφημα
 - υπερτροφία
 - αυξημένη καρδιακή μάζα
 - υπερενίσχυση της ανακλαστικότητας του μυοκαρδίου
 2. Διαστολική δυσλειτουργία
 - I. Κλασσικό υπερηχοκαρδιογράφημα, παλμικό Doppler
 - ελάττωση του πρώιμου διαστολικού κύματος E
 - αύξηση του όψιμου διαστολικού κύματος A
 - ελάττωση του λόγου E/A
 - παράταση του χρόνου επιβράδυνσης του κύματος E (deceleration time-DT) και του χρόνου ισοογκωτικής χάλασης (isovolumic relaxation time-IVRT)
 - παράταση του ρυθμού πλήρωσης της αριστερής κοιλίας(velocity flow propagation) στο έγχρωμο M-mode της διαμυτροειδικής ροής
 - II. Ιστικό Doppler
 - μείωση του πρώιμου ιστικού διαστολικού κύματος Em
 - αύξηση του όψιμου ιστικού διαστολικού κύματος Am
 - μείωση του λόγου Em/Am
 - αυξημένος λόγος E/Em
3. Συστολική δυσλειτουργία
 - I. Κλασσικό υπερηχοκαρδιογράφημα, παλμικό Doppler
 - αρχικά: παράταση του χρόνου ισοογκωτικής συστολής(isovolumic contraction time-IVCT) και μείωση του χρόνου εξώθησης αριστερής κοιλίας(ejection time-ET)
 - μεταγενέστερα: μείωση του κλάσματος εξωθήσεως(EF) και της κλασματικής βράχυνσης(FS), αύξηση της τελοσυστολικής διαμέτρου και του τελοσυστολικού όγκου
 - II. Ιστικό Doppler
 - μείωση του συστολικού κύματος Sm, στο TDI
 - μείωση της μέγιστης παραμόρφωσης, στο Strain
 - μείωση του ρυθμού παραμόρφωσης, στο Strain rate

οφείλεται στην αυξημένη εναπόθεση διάμεσου ιστού και παθολογικού κολλαγόνου.^{9,33}

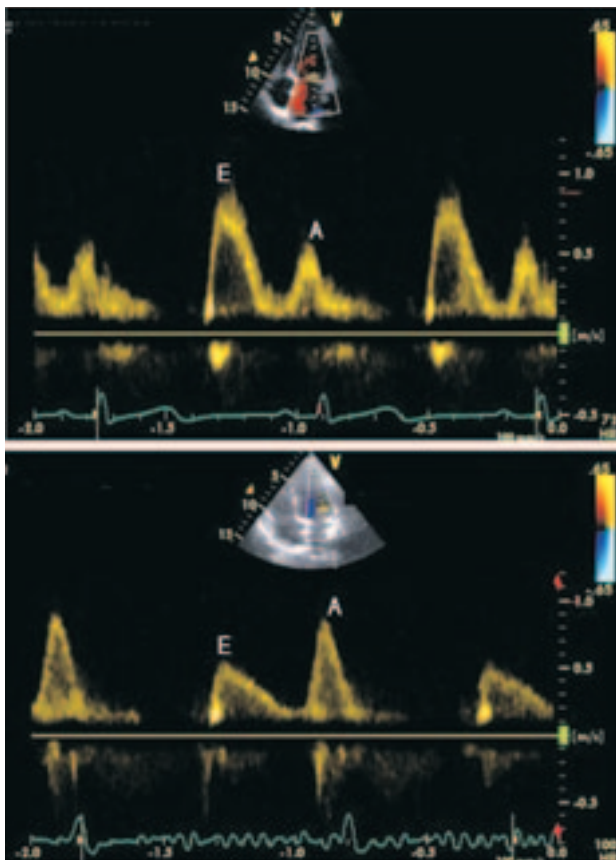
Η διαστολική δυσλειτουργία είναι η πρωιμότερη επιπλοκή που παρατηρείται επί ΔΜ.^{12,13,34} Με το διαμυτροειδικό παλμικό Doppler ανευρίσκεται χαρακτηριστική ελάττωση του πρώιμου διαστολικού κύματος E, αύξηση του όψιμου διαστολικού κύματος A, ελάττωση του λόγου E/A, παράταση του χρόνου επιβράδυνσης του κύματος E (deceleration time-DT) και του χρόνου ισοογκωτικής χάλασης (isovolumic relaxation time-IVRT) (Εικόνα 1). Τα ανωτέρω ευρήματα επιτείνονται με τη δοκιμασία Valsalva και επιβεβαιώνονται από το έγχρωμο M-mode της διαμυτροειδικής ροής, που εμφανίζει παράταση του ρυθμού πλήρωσης της αριστερής κοιλίας (velocity flow propagation).

Το κλασσικό Doppler όμως έχει αποδειχθεί ότι είναι επιρρεπές στις μεταβολές των συνθηκών φόρτισης της καρδιάς (προφόρτιο, μεταφόρτιο). Το γεγονός αυτό φαίνεται πως συμβαίνει σε πολύ μικρότερο βαθμό με το ιστικό Doppler (TDI) και σχεδόν καθόλου με τις εφαρμογές του, Strain και Strain rate. Επιπλέον το ιστικό Doppler αποδεικνύεται περισσότερο ικανή μέθοδος

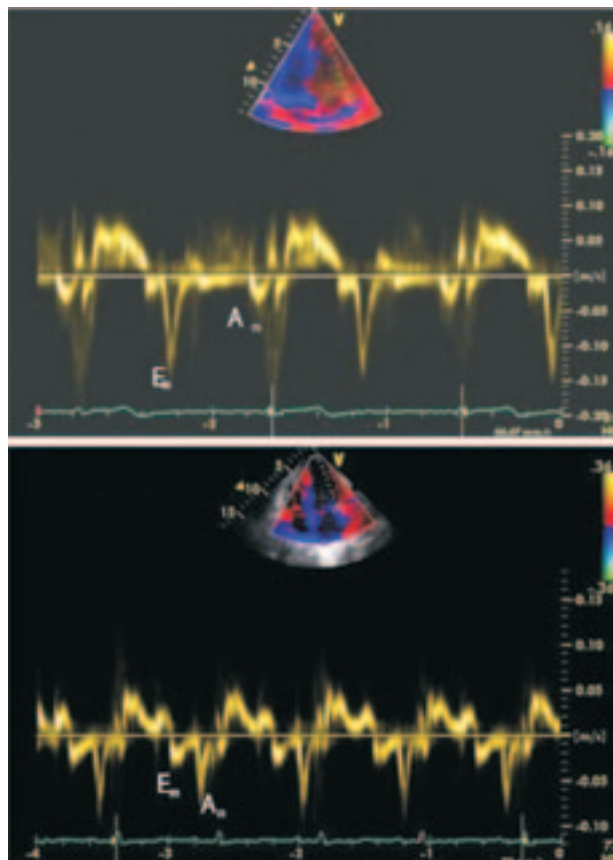
στην πιστοποίηση της διαστολικής δυσλειτουργίας με ευαισθησία 63% έναντι 50% του παλμικού Doppler.¹¹ Τα TDI ευρήματα είναι: μείωση του πρώιμου ιστικού διαστολικού κύματος Em, αύξηση του όψιμου ιστικού διαστολικού κύματος Am και μείωση του λόγου Em/Am. (Εικόνα 2) Ο λόγος E/Em εμφανίζεται και αυτός αυξημένος υποδηλώνοντας αύξηση των ενδοκοιλιοτικών καρδιακών πιέσεων. Η διαστολική δυσλειτουργία ανιχνεύεται με το TDI τόσο στον επιμήκη όσο και στον εγκάρσιο άξονα της καρδιάς και θεωρείται υπεύθυνη για τη μειωμένη ανοχή στην κόπωση των διαβητικών ασθενών.^{35,36}

Η συστολική δυσλειτουργία ανιχνεύεται με το κλασσικό υπερηχοκαρδιογράφημα σε σχετικά πρώιμα στάδια ως παράταση του χρόνου ισοογκωτικής συστολής και μείωση του χρόνου εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας.³⁷ Μεταγενέστερα παρατηρείται μείωση του κλάσματος εξωθήσεως (EF) και της κλασματικής βράχυνσης (FS), με παράλληλη αύξηση της τελοσυστολικής διαμέτρου και του τελοσυστολικού όγκου.

Το ιστικό Doppler όμως έχει την ικανότητα να πιστοποιεί την παρουσία της συστολικής δυσλειτουργίας



Εικόνα 1. Διαμυτροειδικό Παλμικό Doppler
I. Φυσιολογικό pattern, II. Παράταση χάλασης



Εικόνα 2. Ιστική Doppler Απεικόνιση του μιτροειδικού δακτυλίου
I. Φυσιολογικό pattern, II. Παράταση χάλασης

ταυτόχρονα με τη διαστολική στα αρχικά στάδια της ΔΜ, όταν ακόμα το κλάσμα εξώθησης και οι άλλοι συστολικοί δείκτες είναι φυσιολογικοί.^{38,39} Παρατηρείται μείωση του συστολικού κύματος Sm στο TDI, μείωση της μέγιστης παραμόρφωσης στο Strain και μείωση του ρυθμού παραμόρφωσης στο Strain rate.^{13,40}

Έχει διαπιστωθεί ότι η πρόωμη διαταραχή της συστολικής λειτουργίας αφορά μόνο τον επιμήκη καρδιακό άξονα και μάλιστα διαπιστώνεται αντισταθμιστική αύξηση της συσταλτικότητας κατά τον εγκάρσιο άξονα.^{41,42} Το εύρημα αυτό εξηγείται μάλλον από τη συμμετοχή της ισχαιμούσας υπενδοκαρδίας μυϊκής στιβάδας στην παθογένεια της νόσου. Η συσταλτική λειτουργία κατά τον εγκάρσιο άξονα επηρεάζεται όψιμα, επειδή συμμετέχουν σε αυτή οι μυϊκές ίνες του εν τω βάθει μυοκαρδίου που είναι ανθεκτικότερες στην ισχαιμία.

Ο TEI index, ηχοκαρδιογραφικός δείκτης που αξιολογεί τη συνολική απόδοση της καρδιάς ως αντλίας, λαμβάνοντας υπόψη τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική λειτουργία, ανευρίσκεται σταθερά παρατεταμένος επί ΔΜ, τόσο στην αριστερά όσο και στη δεξιά κοιλία. Αυτό οφείλεται κατά κύριο λόγο στην παράταση της ισοογκωτικής χάλασης (IVRT) και δευτερευόντως στην παράταση της ισοογκωτικής συστολής (IVCT), συσχετίζεται δε ισχυρά με τη συνυπάρχουσα διαστολική δυσλειτουργία.⁴³

Αντικρουόμενα είναι τα στοιχεία όσον αφορά την ινότροπη εφεδρεία της διαβητικής καρδιάς στα αρχικά στάδια. Από τη μια πλευρά, υπάρχουν στοιχεία από μελέτες που υποστηρίζουν ότι παραμένει ανεπηρέαστη, καθώς ανιχνεύεται φυσιολογική αύξηση της ιστικής συστολικής ταχύτητας Sm κατά τη δοκιμασία φόρτισης με δοβουταμίνη.⁴⁴ Από την άλλη, όμως υπάρχουν δεδομένα, που καταδεικνύουν υπολειπόμενη συστολική εφεδρεία και μάλιστα θεωρούν ότι η δοκιμασία φόρτισης αποκαλύπτει διαταραχές της συστολικής λειτουργίας που δεν ανιχνεύονταν στη μελέτη ηρεμίας.^{42,45}

Περαιτέρω δεδομένα όσον αφορά τη συμμετοχή της μικροαγγειοπάθειας στην παθογένεια της ΔΜ, προκύπτουν τόσο από την ανιχνευόμενη μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία ροής που παρατηρείται κατά τη δοκιμασία αδενοσίνης και την ανίχνευση της στεφανιαίας ροής στον πρόσθιο κατιόντα από το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα όσο και από την υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης (contrast echo) όπου διαπιστώνονται ελλείμματα σκιαγράφησης του μυοκαρδίου από το υλικό ηχοαντίθεσης, γεγονός που αντικατοπτρίζει τμηματικώς υπολειπόμενη μυοκαρδιακή αιμάτωση.⁴⁰

Οι διαταραχές τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής λειτουργίας συσχετίζονται ισχυρά με την ύπαρξη αυτόνομης νευροπάθειας, μικροαλβουμουρίας, διαβητικής νεφροπάθειας και αμφιβληστροειδοπάθειας.³⁷ Επίσης έκδηλη εμφανίζεται να είναι η συσχέτιση των υπερηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων με τη διάρκεια του ΣΔ και τα επίπεδα της HbA_{1c} στους ενήλικες διαβητικούς ασθενείς,^{46,47} κάτι που δεν φαίνεται να ισχύει στα παιδιά και τους εφήβους με ΣΔ τύπου I.⁴³ Άρα πιθανολογείται ότι μικρή μόνο αύξηση της γλυκόζης του αίματος που επιμένει όμως για μεγάλο χρονικό διάστημα είναι ικανή να διαταράξει την καρδιακή δομή και λειτουργία. Επιπλέον, σημαίνοντα ρόλο φαίνεται ότι κατέχει η παρουσία της ινσουλινοαντίστασης στον ΣΔ τύπου II, η οποία βέβαια είναι απύσχα στον τύπου I. Αυτή υφίσταται για αρκετά χρόνια προ της κλινικής εκδήλωσης του διαβήτη και είναι ικανή είτε αφ' εαυτής είτε δια μέσου πολλαπλών διαταραχών του μεταβολισμού να προκαλέσει πολύ μεγαλύτερες μυοκαρδιακές αλλοιώσεις επί ΣΔ τύπου II οδηγώντας προωμότερα σε ΚΑ. Ιδιαίτερη μνείας εξάλλου χρήζει η διαπίστωση ότι, στα διαβητικά παιδιά προκύπτουν επιπλέον παθολογικά ευρήματα από τη μελέτη των αγγείων, εκφραζόμενα ως διαταραχή της δομής και της λειτουργίας των καρωτίδων και μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής, τα οποία μάλιστα προηγούνται των μετέπειτα εμφανιζομένων διαταραχών της καρδιακής λειτουργίας.⁴⁸

Με το υπερηχοκαρδιογράφημα τέλος, επιβεβαιώνεται η υπόθεση ότι οι επιδράσεις του ΣΔ και της αρτηριακής υπέρτασης στη δομική και λειτουργική αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου είναι ισοδύναμες. Η συνύπαρξη τους δε, οδηγεί σε ακόμη πιο έκδηλες διαταραχές κάνοντας εμφανή επιπλέον την παρουσία ενδοκοιλιακού δυσυγχρονισμού.^{13,35}

Οι προσπάθειες που έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια για τη χρησιμοποίηση του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) ως εργαλείο πρόωμης διάγνωσης (screening test) της ΔΜ σε ασυμπτωματικούς διαβητικούς ασθενείς, μάλλον έχουν αποτύχει. Οι μέχρι τώρα ανακοινώσεις συμφωνούν ότι το BNP έχει περιορισμένη διαγνωστική αξία στην ανίχνευση της ΔΜ στα πρώιμα στάδια και ότι δεν δύναται να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη για τον σκοπό αυτό.^{12,34} Επιπλέον δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του BNP και των ανιχνευόμενων ηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων από το TDI, το Strain και το Strain Rate. Φαίνεται ότι τα παραπάνω αιτιολογούνται από το γεγονός ότι η έκκριση του BNP πυροδοτείται από την αυξημένη τοιχωματική τάση και

τις αυξημένες ενδοκοιλοτικές πιέσεις τις αριστερής κοιλίας, κάτι το οποίο δεν συμβαίνει στα υποκλινικά, ασυμπτωματικά στάδια της νόσου.

Θεραπεία

Δεν υπάρχουν καθιερωμένες ειδικές θεραπευτικές στρατηγικές που να μπορούν να συστηθούν για τη ΔΜ. Οι παραπάνω όμως αναφερθέντες παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που θεωρούνται υπεύθυνοι για την ανάπτυξη της ΔΜ, υποδηλώνουν ότι διαφορετικές θεραπευτικές κατευθύνσεις πιθανόν να είναι αποτελεσματικές στην πρόληψη, στην καθυστέρηση της εξέλιξης και εν τέλει τη θεραπεία της εκδηλωθείσας καρδιακής ανεπάρκειας.

Καθώς η υπεργλυκαιμία αυξάνει τα επίπεδα των ελευθέρων λιπαρών οξέων, διεγείρει το οξειδωτικό στρες, ενεργοποιεί τους αυξητικούς παράγοντες, διαταράσσει την ομοιόσταση του ασβεστίου και τον μεταβολισμό των λιπιδίων, καθίσταται προφανές για ποιον λόγο θεωρείται ότι η *σωστή ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης αίματος* είναι πρωταρχικής σημασίας. Έχει δειχθεί ότι ο αυστηρός έλεγχος του Σ.Δ με εντατική ινσουλινοθεραπεία είναι ικανός να αναστείλει μέχρι ενός σημείου την εξέλιξη της ΔΜ.⁴⁹ Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία που προκύπτουν από έναν συνδυασμό περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων δύναται να αντιμετωπισθούν με την αλλαγή του τρόπου ζωής, την άσκηση, τη ρύθμιση του σωματικού βάρους και με φάρμακα που αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη όπως είναι η μετφορμίνη, οι θειαζολινεδιόνες και οι ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ένζυμου της αγγειοτασίνης (α-MEA).

Πολύ ελκυστική παρουσιάζεται η προοπτική της *τροποποίησης χρήσης του μεταβολικού υποστρώματος της διαβητικής καρδιάς*. Ειδικά μεταβολικά ενεργά φάρμακα υπόσχονται την αναστολή της οξειδωσης των ελευθέρων λιπαρών οξέων και τη διέγερση της χρησιμοποίησης της γλυκόζης ως κύριο μεταβολική πηγή ενέργειας από το μυοκάρδιο. Τέτοιες φαρμακευτικές ουσίες είναι το trimetazidine (διεγέρτης της γαλακτικής αφυδρογονάσης),⁵⁰ το sulindac (αναστολέας αναγωγής της αλδόξης),⁵¹ το zopolrestat (αναστολέας της ρεδουκτάσης),⁵² το etomoxir (αναστολέας της παλμιτικής τρανσφεράσης της καρνιτίνης)⁵³ και το dichloroacetate (διεγέρτης της πυρουβικής διυδρογονάσης).⁵⁴ Τα πρώτα στοιχεία από πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι ανωτέρω ουσίες φαίνεται να αναστέλλουν την εξέλιξη της ΔΜ βελτιώνοντας την κοιλιακή λειτουργία της διαβητικής καρδιάς, έχοντας ευνοϊκή δράση στην εν-

δοθηλιακή δυσλειτουργία και προλαμβάνοντας την αυτόνομη νευροπάθεια.

Σε πειραματικό επίπεδο βρίσκονται επίσης ουσίες με καταβολική δράση έναντι του υπέρμετρα αναπτυγμένου ινώδους συνδετικού ιστού που ανευρίσκεται στο μυοκάρδιο ασθενών με ΔΜ. Μάλιστα, υπόσχονται ότι βελτιώνουν τη δυσκαμψία της ΑΚ, μειώνουν την αορτική σκληρία και αναστέλλουν την εξέλιξη της ΔΜ σε έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια.⁵⁵

Η *ρύθμιση του λιπιδαιμικού προφίλ* με τροποποίηση των συνηθειών ζωής αλλά κυρίως με τη χρήση στατινών αποτελεί καθοριστικό όπλο της θεραπευτικής φαρέτρας. Είναι γνωστή η δυσμενέστατη επίδραση της συνύπαρξης ΣΔ και δυσλιπιδαιμίας στην εξέλιξη και την παθολογία της αθηρωμάτωσης. Το γεγονός αυτό έχει οδηγήσει τα τελευταία χρόνια στην αναγνώριση του ΣΔ ως ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου και την καθιέρωση των ανάλογων κατευθυντήριων οδηγιών για την επιθετική αντιμετώπιση της συνυπάρχουσας δυσλιπιδαιμίας. Επί ΔΜ, η θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας πρέπει να αρχίζει σε αρχόμενα στάδια γιατί η διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ και η συνυπάρχουσα αθηροσκλήρυνση είναι πολύ πρόωγα παρούσες και δυνητικά μέσω μικροαγγειοπάθειας και επαναλαμβανόμενων ισχαιμικών επεισοδίων επιδεινώνουν σαφώς την εξέλιξη της. Η προστατευτική δράση των στατινών οφείλεται τόσο στη μείωση των επιπέδων των λιπιδίων αίματος, όσο και στις καλά μελετημένες πλέον πλειοτροπικές δράσεις τους (προστατευτική δράση στο ενδοθήλιο, σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας, αντιφλεγμονώδης δράση).

Η *αντιμετώπιση της υπέρτασης* είναι αποδεδειγμένα μια πολύ σημαντική παράμετρος της θεραπείας των διαβητικών ασθενών καθώς έχει δειχθεί ότι για κάθε 10mmHg μείωσης αυτής παρατηρείται 15% μείωση της συνολικής θνητότητας.⁵⁶ Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν ειδικά δεδομένα που να αφορούν τις αλλαγές που επιφέρει στη μυοκαρδιακή λειτουργία ο άριστος έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, ελάχιστες θα πρέπει να είναι οι αμφιβολίες ότι θα πρέπει να αποτελεί πρωταρχικό στόχο της θεραπείας των διαβητικών ασθενών.

Η *άσκηση* πέραν της προηγούμενα αναφερόμενης ρύθμισης της ομοιόστασης του μεταβολισμού (γλυκόζη, λιπίδια, υπέρταση), φαίνεται ότι έχει και πρόσθετα ευνοϊκά αποτελέσματα: βελτιώνει τη δυσλειτουργία του ενδοθελίου, τη λειτουργικότητα του καρδιακού και των περιφερικών σκελετικών μυών, μειώνει τη δραστηριότητα των υπέρμετρα διεγερμένων νευροορμονικών συστημάτων, αναστέλλει το προθρομβωτικό περιβάλλον και προάγει την ινωδύληση.⁵⁷

Όπως επισημάνθηκε ανωτέρω, το οξειδωτικό στρες δηλαδή η ανισορροπία μεταξύ των ενδογενώς παραγόμενων προϊόντων οξειδωσης και της εξουδετέρωσης τους από ενδογενή αντιοξειδωτικά, δύναται να πυροδοτήσει την έναρξη και να προάγει την εξέλιξη της ΔΜ. Επόμενο είναι λοιπόν το ερευνητικό ενδιαφέρον να στρέφεται έντονο στην εφαρμογή *αντιοξειδωτικής θεραπείας* στα πρώιμα στάδια της νόσου. Οι μέχρι τώρα ανακοινώσεις επισημαίνουν ότι τα αντιοξειδωτικά (βιταμίνη Ε, καρνιτίνη, α-λιποϊκό οξύ) αφήνουν πολλές υποσχέσεις, κυρίως όσον αφορά την επιβράδυνση της εξέλιξης της αυτόνομης καρδιακής νευροπάθειας αλλά και της εμφάνισης επιπλοκών της διαβητικής καρδιάς.⁵⁸⁻⁶⁰

Από τη στιγμή που η ΔΜ εξελιχθεί σε δομική δυσλειτουργία της ΑΚ ανιχνευθείσα ηχοκαρδιογραφικά ή κλινικά έκδηλη ΚΑ, ενδείκνυται η θεραπευτική παρέμβαση και η προσπάθεια επίτευξης των ιδίων στόχων που ισχύουν για τους μη διαβητικούς ασθενείς: ανακούφιση από τη συμφόρηση, επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και τελικά βελτίωση της πρόγνωσης. Ούτως ή άλλως δεν υπάρχουν ειδικά δεδομένα για τη θεραπεία των ασθενών με ΚΑ και ΣΔ και έτσι χρησιμοποιούνται τα στοιχεία των μεγάλων κλινικών μελετών της ΚΑ που αναφέρονται στην υποομάδα των διαβητικών ασθενών. Φαίνεται όμως ότι η ανταπόκριση των διαβητικών ασθενών στη φαρμακευτική θεραπεία της ΚΑ είναι ίδια ή και ανώτερη από αυτή των μη διαβητικών.⁶¹

Η χορήγηση των *α-MEA* σε διαβητικούς ασθενείς με ΚΑ έχει αποδείξει ότι όχι μόνο επιβραδύνει την εξέλιξη σε σοβαρότερα στάδια και μειώνει τη θνητότητα αλλά και ότι δύνανται να χρησιμοποιούνται για την πρωτοπαθή πρόληψη επικείμενης ανάπτυξης ΚΑ. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην ικανότητα των *α-MEA* να διευκολύνουν την αιματική ροή δια μέσου της μικροκυκλοφορίας τόσο στους σκελετικούς όσο και στον καρδιακό μυ, να βελτιώνουν τη δράση της ινσουλίνης και τη χρήση του μεταβολικού υποστρώματος της γλυκόζης σε μυοκυτταρικό επίπεδο, να αναστέλλουν την άκρατη νευροορμονική ενεργοποίηση, και εν τέλει να καθυστερούν ή να προλαμβάνουν την ανάπτυξη διάμεσης μυοκαρδιακής ίνωσης και καρδιαγγειακής αναδιαμόρφωσης.

Εναλλακτική επιλογή και εξίσου αξιόπιστη επιπρόσθετη λύση στους ΑΜΕΑ αποτελούν ως γνωστόν οι *ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II* που επίσης μπλοκάρουν αποτελεσματικά περαιτέρω τον άξονα ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης.⁶²

Οι *ανταγωνιστές των υποδοχέων της αλδοστερόνης* αποτελούν φάρμακα με ισχυρή δράση έναντι της

διάμεσης ίνωσης και του καρδιαγγειακής αναδιαμόρφωσης, βελτιώνουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και προάγουν την ισορροπία του αυτονόμου νευρικού συστήματος. Άρα εκτός της ήδη τεκμηριωμένης θέσης που κατέχουν στη θεραπεία των προχωρημένων σταδίων της ΚΑ θα πρέπει μάλλον να δοκιμάζονται και σε προωμότερα στάδια της ΔΜ, με σεβασμό πάντα στην κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας καθώς οι διαταραχές αυτής δεν είναι σπάνιες στους διαβητικούς ασθενείς.^{2,62}

Οι *β-αδρενεργικοί αναστολείς* παρά τις αδιάσειστες αποδείξεις της ωφέλειας χορήγησης τους στην ΚΑ από τις μεγάλες σύγχρονες μελέτες, παραμένουν μη επαρκώς συνταγογραφούμενοι σε διαβητικούς ασθενείς με ΚΑ (πιθανώς λόγω του ότι αμβλύνουν την απάντηση σε πιθανά υπογλυκαιμικά επεισόδια, επηρεάζουν το λιπιδαιμικό προφίλ και αναστέλλουν την απελευθέρωση ινσουλίνης στον ΣΔ τύπου 2).⁶¹ Η καρβεδιλόλη ίσως πρέπει να αποτελεί το β-αναστολέα εκλογής για τους διαβητικούς επειδή έχει ευεργετική επίδραση στην ινσουλινοαντοχή, ουδέτερη στάση στο λιπιδαιμικό προφίλ, προκαλεί περιφερική αγγειοδιαστολή και επιπλέον εξασκεί αντιοξειδωτική, αντιαποπρωτική δράση, ευνοώντας την ανάστροφη καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση. Άλλοι β-αναστολείς που ενδείκνυται στην ΚΑ είναι η βισοπρολόλη και η μετοπρολόλη. Η νεμπιβολόλη, όντας δραστητική έναντι της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που σαφώς παρατηρείται επί ΔΜ, πιθανόν κατέχει και αυτή τη δική της θέση στη θεραπεία. Από τα προηγούμενα αναφερόμενα και από το γεγονός ότι οι διαβητικοί ασθενείς χρειάζονται προφανώς πιο επιθετική αντιμετώπιση, συνάγεται ότι θα πρέπει σαφώς να ενθαρρύνεται με κάθε τρόπο η χρήση των β-αναστολέων στη ΔΜ, εκτός βέβαια από τις περιπτώσεις που αντενδείκνυται.

Συμπεράσματα

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας και οι διαβητικοί ασθενείς που αναπτύσσουν ΚΑ έχουν χειρότερη πρόγνωση από τους μη διαβητικούς. Διαρκώς αυξανόμενα στοιχεία υποστηρίζουν την παρουσία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας ως μιας ξεχωριστής νοσολογικής οντότητας ανεξάρτητης της παρουσίας στεφανιαίας νόσου, αρτηριακής υπέρτασης και άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, ικανής να συνεισφέρει καθοριστικά στην παρατηρηθείσα κακή πρόγνωση των διαβητικών ασθενών. Οι εμπλεκόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί προοδευτικά ξεδιαλύ-

νονται, μένει όμως ακόμη να αποσαφηνισθούν πλήρως. Αδιάσειστη είναι πάντως η παρουσία μυοκυτταρικής βλάβης, αντιδραστικής υπερτροφίας και διάμεσης ίνωσης, δομικής και λειτουργικής νόσου των μικρών στεφανιαίων αγγείων, διαταραχών διαχείρισης από τη διαβητική καρδιά του μεταβολικού υποστρώματος και αυτόνομης καρδιακής νευροπάθειας. Οι αλλοιώσεις αυτές κάνουν το μυοκάρδιο περισσότερο ευαίσθητο στην ισχαιμία και λιγότερο ικανό να ανακάμψει μετά από ισχαιμικά συμβάματα. Η επιπρόσθετη παρουσία αρτηριακής υπέρτασης με την προϊούσα ενεργοποίηση νευροορμονικών μηχανισμών, οδηγεί σε περαιτέρω επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας και πρωιμότερη εμφάνιση ΚΑ. Για την ώρα ειδικές θεραπευτικές οδηγίες για τη ΔΜ δεν μπορούν να συστηθούν. Καταβάλλονται προσπάθειες μέσω της κατανόησης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, να αναπτυχθούν και οι ανάλογες θεραπευτικές κατευθύνσεις κυρίως όσον αφορά την πρόληψη ή και τη θεραπεία της νόσου σε πρωταρχικά στάδια. Η ανίχνευση της αρχόμενης ΔΜ επιτυγχάνεται με τη χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας και ιδίως με την εφαρμογή των νέων υπερηχοκαρδιογραφικών τεχνικών. Άπαξ και η ΔΜ οδηγηθεί σε έκδηλη ΚΑ, ακολουθούνται αυστηρά οι τελευταίες κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες αντιμετώπισης της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, σε μια προσπάθεια κατά το δυνατόν βελτίωσης, της ούτως ή άλλως κακής πρόγνωσης του συνδρόμου της ΚΑ των διαβητικών ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. (2004) Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-1053.
2. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD): Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *European Heart Journal* 2007; 28: 88-136.
3. Self-reported heart disease and stroke among adults with and without diabetes-United States, 1999-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 1065-1070.
4. 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.
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. Zairis MN, Lyras AG, Makrygiannis SS, et al: Type 2 diabetes and intravenous thrombolysis outcome in the setting of ST elevation myocardial infarction. *Diabetes Care* 2004 Apr; 27: 967-971.
7. 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.
8. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH: Diabetic cardiomyopathy: Evidence, Mechanisms and Therapeutic Implications. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 543-567.
9. T.H. Marwick: Diabetic heart disease. *Heart* 2006; 92: 296-300.
10. Zabalgoitia M, Ismaeil MF, Anderson L, et al: Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 87: 320-323.
11. Boyer JK, Shihari T, Schechtman KB, Perez JE: Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004; 93: 870-875.
12. Fang ZY, Schull-Meade R, Leano R, et al: Screening for heart disease in diabetic subjects. *Am Heart J* 2005; 149: 349-354.
13. Fang ZY, Yuda S, Anderson V, et al: Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 611-617.
14. Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH: Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998; 180: 53-57.
15. 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.
16. 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: 535-542.
17. Malone JJ, Schocken DD, Morrison AD, Gilbert-Barnes E: Diabetic cardiomyopathy and carnitine deficiency. *J Diabetes Complications* 1999; 13: 86-90.
18. Belke DD, Larsen TS, Gibbs EM, Severson DL: Altered metabolism causes cardiac dysfunction in perfused hearts from diabetic (db/db) mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E1104-E1113.
19. Malhotra A, Sanghi V: Regulation of contractile proteins in diabetic heart. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 34-40.
20. Fiordaliso F, Li B, Latini R, et al: Myocyte death in streptozotocin-induced diabetes in rats angiotensin II-dependent. *Lab Invest* 2000; 80: 513-527.
21. 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: 1621-1629.
22. Diamant M, Lamb HJ, Smit JW, de Roos A, Heine RJ: Diabetic cardiomyopathy in uncomplicated type 2 diabetes is associated with the metabolic syndrome and systemic inflammation. *Diabetologia* 2005; 48: 1669-1670.
23. Wold LE, Ceylan-Isik AF, Ren J: Oxidative stress and stress signaling: menace of diabetic cardiomyopathy. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26: 908-917.
24. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C: Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 2000; 87: 1123-1132.
25. Gherasim L, Tasca C, Havriliuc C, Vasilescu C: A morphological quantitative study of small vessels in diabetic cardiomyopathy. *Morphol Embryol (Bucur)* 1985; 31: 191-195.
26. Calles-Escandon J, Cipolla M: Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev* 2001; 22: 36-52.
27. Strauer BE, Motz W, Vogt M, Schwartzkopf B: Impaired coronary flow reserve in NIDDM: a possible role for diabetic cardiomyopathy in humans. *Diabetes* 1997; 46: S119-S124.
28. Iwai-Kanai E, Hasegawa K, Araki M, Kakita T, Morimoto T,

- Sasayama S: α - and β -adrenergic pathways differentially regulate cell type-specific apoptosis in rat cardiac myocytes. *Circulation* 1999; 100: 305-311.
29. Von Harsdorf R, Li PF, Dietz R: Signaling pathways in reactive oxygen species-induced cardiomyocyte apoptosis. *Circulation* 1999; 99: 2934-2941.
 30. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, et al: Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 448-454.
 31. Bauters CH, Lamblin N, Mc Fadden EP, Van Belle E, Mil-laire A, De Groote P: Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol* 2003 Jan 8; 2:1. doi:10.1186/1475-2840-2-1.
 32. Van Hoeven KH, Factor SM: A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 1990; 82: 848-855.
 33. Perez JE, Mc Gill JB, Santiago JV, et al: Abnormal myocardial acoustic properties in diabetic patients and their correlation with the severity of disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1154-1162.
 34. Valle R, Bagolin E, Canali C, et al: The BNP assay does not identify mild left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic diabetic patients. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 40-44.
 35. 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.
 36. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG: Diastolic dysfunction in normotensive men with well controlled type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2001; 24: 5-10.
 37. Otto CM: The practice of clinical echocardiography, 2nd edition. WB Saunders, Philadelphia, 2002; 780.
 38. Yip G, Wang M, Zhang H, et al: Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart* 2002; 87: 121-125.
 39. Marwick TH: Tissue Doppler imaging for evaluation of myocardial function in patients with diabetes mellitus. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 442-446.
 40. S. Moir, L Hanekom, ZY Fang, et al: Relationship between myocardial perfusion and dysfunction in diabetic cardiomyopathy: a study of quantitative contrast echocardiography and strain rate imaging. *Heart* 2006; 92: 1414-1419.
 41. Fang ZY, Leano R, Marwick TH: Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2004; 106: 53-60.
 42. 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.
 43. Suys BE, Katier N, Raoul PA, et al: Female Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Have More Pronounced Early Echocardiographic Signs of Diabetic Cardiomyopathy *Diabetes Care* 2004; 27: 1947-1953.
 44. Fang ZY, Najos-Valencia O, Leano R, Marwick TH: Patients with early diabetic heart disease demonstrate a normal myocardial response to dobutamine. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 446-453.
 45. Govind S, Brodin LA, Nowak J, et al: Isolated type 2 diabetes mellitus causes myocardial dysfunction that becomes worse in the presence of cardiovascular diseases: results of the myocardial doppler in diabetes (MYDID) study 1. *Cardiology* 2005; 103: 189-195.
 46. Shishehbor MH, Hoogwerf BJ, Schoenhagen P, et al: Relation of hemoglobin A1c to left ventricular relaxation in patients with type 1 diabetes mellitus and without overt heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1514-1517.
 47. Fang ZY, Schull-Meade R, Downey M, Prins J, Marwick TH: Determinants of subclinical diabetic heart disease. *Diabetologia* 2005; 48: 394-402.
 48. Stakos DA, Schuster DP, Sparks EA, Wooley CF, Osei K, Boudoulas H: Cardiovascular effects of type 1 diabetes mellitus in children. *Angiology* 2005; 56: 311-317.
 49. Von Bibra H, Hansen A, Dounis V, et al: Augmented metabolic control improves myocardial diastolic function and perfusion in patients with non-insulin dependent diabetes. *Heart* 2004; 90: 1483-1484.
 50. Monti LD, Setola E, Fragasso G, et al: Metabolic and Endothelial Effects of Trimetazidine on Forearm Muscle in Patients with Type 2 Diabetes and Ischemic Cardiomyopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab. Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006 Jan; 290: E54-E59.
 51. Krishna KM, Gopal GS, Chalam CR, et al: The influence of sulindac on diabetic cardiomyopathy: a non-invasive evaluation by Doppler echocardiography in streptozotocin-induced diabetic rats. *Vascul Pharmacol* 2005; 43: 91-100.
 52. Johnson BF, Nesto RW, Pfeifer MA, et al: Cardiac Abnormalities in Diabetic Patients With Neuropathy Effects of aldose reductase inhibitor administration. *Diabetes Care* 2004; 27: 448-454.
 53. Schmidt-Schweda S, Holubarsch C: First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure. *Clin Sci* 2000; 99: 27-35.
 54. Lewis JF, DaCosta M, Wargowich T, Stacpoole P: Effects of dichloroacetate in patients with congestive heart failure. *Clin Cardiol* 1998; 21: 888-889.
 55. Liu J, Masurekar MR, Vatner DE, et al: Glycation end-product cross-link breaker reduces collagen and improves cardiac function in aging diabetic heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H2587-2591.
 56. Anon: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK prospective diabetes study group. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
 57. Τρίτσιος Α: Καρδιολογικά θέματα 2002, Διαλέξεις Ιπποκράτειου Νοσοκομείου, Αθήνα 2002; 74-86.
 58. Manzella D, Barbieri M, Ragno E, Paolisso G: Chronic administration of pharmacologic doses of vitamin E improves the cardiac autonomic nervous system in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1052-1057.
 59. Lo GP, Careddu A, Magni G, Quagliata T, Pacifici L, Carminati P: Autonomic neuropathy in streptozotocin diabetic rats: effect of acetyl-L-carnitine. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 56: 173-180.
 60. Wold LE, Ceylan-Isik AF, Ren J: Oxidative stress and stress signalling: menace of diabetic cardiomyopathy. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26: 908-917.
 61. Nesto RW: Pharmacological treatment and prevention of heart failure in the diabetic patient. *Reviews in cardiovascular medicine* 2004; 5: 1-8.
 62. ESC Task force for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure. Guidelines for the diagnosis and treatment of CHF. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-1140.