

### 3. Διαβητική Μυοκαρδιοπάθεια:

#### Από το Μυοκαρδιακό Κύτταρο στη Διάγνωση και τη Θεραπεία

Χριστίνα Βούλγαρη, Νικόλαος Κατσιλάμπρος, Νικόλαος Τεντολούρης

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Ειδική Νοσολογία Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. Λαϊκό

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί μια κλινική οντότητα που εμφανίζεται σε άτομα με διαβήτη ανεξάρτητα από την συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου, αρτηριακής υπέρτασης ή άλλων μακροαγγειοπαθητικών επιπλοκών. Χαρακτηρίζεται παθολογοανατομικά από μυοκαρδιακή βλάβη, αντιδραστική υπερτροφία και διάμεση ίνωση και από δομική και λειτουργική νόσο των μικρών στεφανιαίων αγγείων, διαταραχή της διαχείρισης του μεταβολικού καρδιαγγειακού φορτίου και από νευροπάθεια του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος. Οι αλλοιώσεις αυτές καθιστούν τη διαβητική καρδιά περισσότερο επιρρεπή σε ισχαιμία και λιγότερο ικανή να ανακάμψει μετά από ισχαιμικά συμβάματα. Πολλές φορές, η αρτηριακή υπέρταση που συνυπάρχει επιδεινώνει περαιτέρω την καρδιακή λειτουργία και οδηγεί στην πρωιμότερη εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας. Σημαντική είναι η συμβολή των κλασικών και νεότερων υπερηχοκαρδιογραφικών μεθόδων για την έγκαιρη διάγνωση της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας. Η θεραπευτική αντιμετώπιση στο αρχικό ασυμπτωματικό στάδιο περιλαμβάνει παρεμβάσεις που στοχεύουν στο παθοφυσιολογικό της υπόβαθρο, ενώ σε προχωρημένα στάδια η θεραπεία είναι αυτή της καρδιακής ανεπάρκειας. Η καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεια αυτής της επιπλοκής αναμένεται ότι θα συμβάλλει στην καλύτερη αντιμετώπισή της με τη χρήση νέων φαρμάκων.

**Λέξεις-κλειδιά:** Διαβητική μυοκαρδιοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιακή ανεπάρκεια, αντίσταση στην ινσουλίνη

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η συχνότερη και η πιο σοβαρή επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), δεδομένου ότι ευθύνεται περίπου για το 80% των θανάτων στο διαβητικό πληθυσμό [1]. Κύρια αιτία της αυξημένης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας αποτελεί η στεφανιαία νόσος με πρωταρχική, παθογενετική διεργασία την αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων. Ανεξάρτητα όμως από τη βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου, τα άτομα με ΣΔ παρουσιάζουν συχνότερα καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με τα άτομα χωρίς ΣΔ [1].

Το 1972 περιγράφηκαν για πρώτη φορά τέσσερις περιπτώσεις ατόμων με ΣΔ και καρδιακή κάμψη χωρίς ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης. Κατά τη νεκροτομή ανεδείχθη ότι παρουσίαζαν υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και ίνωση, χωρίς ενδείξεις στεφανιαίας νόσου ή άλλης παθολογοανατομικής βλάβης που να δικαιολογεί τα συγκεκριμένα ευρήματα. Η κλινική αυτή οντότητα θεωρήθηκε ότι αποτελεί ανεξάρτητη παθολογική διεργασία και ονομάστηκε: *διαβητική μυοκαρδιοπάθεια* (ΔΜ) [2].

#### ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Τα επιδημιολογικά στοιχεία απ' όλο τον κόσμο επιβεβαιώνουν ότι οι μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές είναι κατά 2-4 φορές συχνότερες στα άτομα με ΣΔ σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Αυτό παρατηρείται ακόμη και όταν ληφθούν υπ' όψιν άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία, η ηλικία και το φύλο [1].

Η μελέτη Framingham έδειξε ότι η συχνότητα της στεφανιαίας νόσου είναι διπλάσια στα άτομα με ΣΔ (άνδρες και γυναίκες), ενώ οι θάνατοι από στεφανιαία νόσο είναι τρεις φορές συχνότεροι στα άτομα με ΣΔ σε σχέση με απόλυτα συγκρίσιμη ομάδα υγιών ατόμων. Με άλλα λόγια, ένα άτομο με ΣΔ είναι όχι μόνο υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, αλλά και η νόσος έχει χειρότερη πρόγνωση [1].

Ανησυχητική είναι η παρατήρηση ότι τα τελευταία τριάντα χρόνια η μείωση της θνητότητας από καρδιαγγειακή νόσο στους άνδρες με ΣΔ (της τάξης του 13,1%) δεν ακολούθησε την πτωτική πορεία της θνητότητας σε άνδρες χωρίς ΣΔ (της

τάξης του 36,4%). Ακόμη πιο αρνητικά ήταν τα αποτελέσματα στις γυναίκες. Ενώ στις γυναίκες χωρίς ΣΔ υπήρξε μείωση της θνητότητας κατά 27,0%, σε γυναίκες με ΣΔ παρατηρήθηκε αύξηση κατά 23,0% [3,4].

Τα αυξημένα ποσοστά καρδιακής ανεπάρκειας των ατόμων με ΣΔ σε πολυκεντρικές μελέτες έρχονται σε αντίθεση με τον επιπολασμό του ΣΔ στην κοινότητα (6,0-8,0%). Συγκεκριμένα, στη μελέτη SOLVD το ποσοστό των ατόμων με ΣΔ που είχαν καρδιακή ανεπάρκεια ήταν της τάξης του 26,0% [5], στη μελέτη ATLAS ήταν 19,0% [6] και στη μελέτη V-HeFT II το ποσοστό ανερχόταν στο 20,0% [7]. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης στο διαβητικό μυοκάρδιο ενός επιπρόσθετου επιβαρυντικού παράγοντα που το προδιαθέτει για εκτεταμένη βλάβη και επακόλουθη καρδιακή κάμψη.

#### ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑΣ

Η ΔΜ είναι η καρδιακή βλάβη που εμφανίζεται σε άτομα με ΣΔ, χαρακτηρίζεται από μυοκαρδιακή διάταση και υπερτροφία, μείωση της διαστολικής και της συστολικής λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας και η οποία τελικά μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή κάμψη. Η διαταραχή αυτή δεν σχετίζεται με την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου, την ισχαιμία του μυοκαρδίου ή τη αρτηριακή υπέρταση. Η ΔΜ μπορεί να είναι υποκλινική για μεγάλο χρονικό διάστημα, πριν την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων και σημείων.

Σύμφωνα με τη μοριακή θεωρία της ΔΜ ο ΣΔ είναι ο κύριος παθογενετικός παράγοντας που προκαλεί ανωμαλίες στο μυοκαρδιακό κύτταρο, οι οποίες τελικά οδηγούν σε διαταραχές της μυοκαρδιακής δομής και λειτουργίας [8].

#### ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

Οι παθολογοανατομικές βλάβες που έχουν περιγραφεί στη ΔΜ χαρακτηρίζονται κυρίως από μεταβολές του μικροαγγειακού δικτύου και της διάμεσης ουσίας του μυοκαρδίου [8]. Στα αρχικά στάδια της νόσου επικρατούν οι μεταβολές της δομής της διάμεσης ουσίας, ενώ διατηρείται η μορφολογία των καρδιακών μυοκυττάρων και του μικροαγγειακού στεφανιαίου δικτύου, με συνέπεια την ελάττωση της ενδοτικότητας του μυοκαρδίου [8,9]. Με τη πρόοδο της νόσου εμφανίζεται υπερτροφία της αριστερής κοιλίας λόγω της υπερτροφίας των μυοκαρδιακών κυττάρων,

περιαγγειακή και διάμεση ίνωση, πάχυνση της βασικής μεμβράνης των μυοκαρδιακών τριχοειδών και μικροανευρύσματα.

Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας έχει συνδεθεί με την αύξηση των δεικτών συστηματικής φλεγμονής, όπως του ινωδογόνου, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και της μικρολευκωματινουρίας. Σε μελέτη 1,299 ατόμων με ΣΔ τύπου 1, η μικρολευκωματινουρία όχι μόνο αποτελούσε δείκτη ενδοθηλιακής βλάβης και αυξημένου αθηροθρομβωτικού κινδύνου αλλά σχετιζόταν θετικά και με τη μάζα της αριστερής κοιλίας [10].

#### ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

Η αρχική βλάβη στην πορεία της ΔΜ είναι η ελάττωση της διαστολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου με διατήρηση της συστολικής λειτουργίας [8]. Η διαστολική δυσλειτουργία χαρακτηρίζεται από παράταση της ενεργού χάλασης και από αύξηση της παθητικής δυσκαμψίας της αριστερής κοιλίας (παθολογική διαστολική κοιλιακή ενδοτικότητα) [8,9]. Η ελαττωμένη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας εμφανίζεται στο 27,0 έως 69,0% των ασυμπτωματικών ασθενών με ΣΔ και ευθύνεται για το 30,0% των ασθενών με ΣΔ που θα εμφανίσουν καρδιακή κάμψη [8].

Παρά την απουσία συστολικής δυσλειτουργίας, πολλές κλινικές μελέτες έδειξαν ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης, που υποδηλώνει ελαττωμένη λειτουργική εφεδρεία σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΣΔ [8]. Η υποκλινική ΔΜ με ελαττωμένη καρδιακή εφεδρεία μπορεί να καταστεί κλινικά σημαντική, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει μυοκαρδιακή ισχαιμία.

Στη ΔΜ, η μείωση της συστολικής λειτουργίας εμφανίζεται αργά, συχνά όταν οι ασθενείς έχουν αναπτύξει σημαντική ελάττωση της διαστολικής λειτουργίας. Η πρόγνωση σε ασθενείς με συστολική μυοκαρδιακή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι δυσμενής και τα ποσοστά της ετήσιας θνητότητας είναι της τάξης του 15,0 έως 20,0% [8].

Η διαστολική λειτουργία μπορεί να αξιολογηθεί με καρδιακό καθετηριασμό για τον προσδιορισμό του ρυθμού της ισοογκικής χάλασης της αριστερής κοιλίας και του χρόνου της διαστολικής πλήρωσης [9]. Η μέθοδος όμως αυτή είναι επεμβατική. Οι εναλλακτικές μη επεμβατικές τεχνικές συμπεριλαμβάνουν την κλασική υπερηχοκαρδιογραφία και την υπερηχοκαρδιογραφία M-mode με χρήση

Doppler. Η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας μπορεί να προσδιοριστεί με τον έλεγχο της διαμυτροειδικής και της διαπνευμονικής αιματικής ροής [9].

Τα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα της μεμονωμένης, ασυμπτωματικής διαστολικής δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου αποτελούν αξιόπιστους προγνωστικούς δείκτες επακόλουθης χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας [9]. Επιπλέον, οι ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία έχουν αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα (της τάξης του 5,0 έως 8,0%) σε σχέση με υγιείς αναλόγου φύλου και ηλικίας (1,0%) [8,9].

Η βαρύτητα της διαστολικής δυσλειτουργίας έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Πιθανότατα, η κύρια αιτία αυτής της συσχέτισης είναι η αύξηση των προϊόντων της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης και ο σχηματισμός ελευθέρων ριζών οξυγόνου, με αποτέλεσμα την αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου στο μυοκάρδιο και τη μυοκαρδιακή ίνωση [8].

#### ΤΟ ΜΟΡΙΑΚΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑΣ

Η υπεργλυκαιμία προκαλεί σημαντική διαταραχή στη λειτουργία της αντλίας ανταλλαγής ιόντων  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ , με αποτέλεσμα την ελάττωση της αποβολής και την αύξηση του ενδοκυττάρου  $\text{Ca}^{2+}$ . Επιπρόσθετα, στο ΣΔ εμφανίζεται δυσλειτουργία της αντλίας ιόντων  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ , η οποία προκαλεί αύξηση του ενδοκυττάρου  $\text{Na}^+$  και δευτεροπαθή αύξηση του ενδοκυττάρου  $\text{Ca}^{2+}$ , που επίσης συμβάλλει στη συσσώρευση του  $\text{Ca}^{2+}$  στο διαβητικό κύτταρο [11].

Η υπερλιπιδαιμία και η αύξηση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου προκαλούν μεταβολές σε γενετικούς μεταφραστικούς παράγοντες. Αποτέλεσμα αυτών των διαταραχών είναι η πρόκληση αλλαγών στην έκφραση των νουκλεϊϊδικών γονιδίων (RAS και IGF-1), που είναι υπεύθυνα για τη δομή του μυοκαρδιακού υποστρώματος και των μυοκαρδιακών ινιδίων, καθώς και για τη διατήρηση της φυσιολογικής μυοκαρδιακής ενδοτικότητας [11]. Συγκεκριμένα, η υπερέκφραση του καρδιακού γονιδίου RAS προδιαθέτει σε αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, ενώ ο IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) αυξάνει τη συστατικότητα του μυοκαρδίου μέσω αύξησης του ενδοκυττάρου  $\text{Ca}^{2+}$  και της ευαισθησίας των καρδιακών μυοϊνιδίων στο ασβέστιο. Ο IGF-1 συντίθεται στα καρδιακά μυοκύτταρα και η έκφρασή του επάγεται

από την ινσουλίνη, το μηχανικό stress και τις αυξημένες περιφερειακές αντιστάσεις. Αυτός και δρα συνεργικά με την αγγειοσπαστική II στην προαγωγή της κυτταρικής ανάπτυξης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της μυοκαρδιακής μάζας της διαβητικής καρδιάς ακόμα και όταν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης είναι φυσιολογικά [11].

#### Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑΣ

Η νευροπάθεια του καρδιακού αυτονόμου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) συμβάλλει στην ελάττωση της διαστολικής μυοκαρδιακής λειτουργίας. Οι ανωμαλίες της διαστολικής πλήρωσης της αριστερής κοιλίας προεξέχουν στα άτομα με ΣΔ και με νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ σε σχέση με τα μη έχοντα νευροπάθεια [12]. Οι Kahn et al [12] έδειξαν ότι σε ποσοστό 21,0% των ατόμων με ΣΔ τύπου 1 χωρίς ενδείξεις στεφανιαίας νόσου, εμφάνιζε διαστολική δυσλειτουργία, που σχετιζόταν με τη βαρύτητα της νευροπάθειας του καρδιακού ΑΝΣ. Επιπλέον, μια άλλη μελέτη έδειξε συσχέτιση μεταξύ της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού ΑΝΣ και της διαστολικής δυσλειτουργίας σε άτομα με ΣΔ τύπου 1.

Η δυσλειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος έχει συσχετισθεί με την ελάττωση τόσο της συστολικής, όσο και της διαστολικής λειτουργίας στα άτομα με ΣΔ τύπου 2 [13,14]. Ορισμένες μελέτες έδειξαν συσχέτιση μεταξύ της ελάττωσης της σχέσης E/A της διαμυτροειδικής ροής (ratio of early to late peak mitral filling wave velocities) και της μυοκαρδιακής συμπαθητικής νεύρωσης, αποδεικνύοντας ότι στη ΔΜ η παθολογική καρδιακή συμπαθητική νεύρωση συμβάλλει στην παθολογική αριστερή κοιλιακή πλήρωση [13]. Η σχέση E/A έχει επίσης συσχετισθεί με την ορθοστατική υπόταση [13].

#### ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑΣ

Η υπερηχοκαρδιογραφία αποτελεί αξιόπιστη, μη επεμβατική τεχνική για τον προσδιορισμό της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και την ελάττωση της συστολικής και της διαστολικής μυοκαρδιακής λειτουργίας. Επίσης έχει προγνωστική αξία για την έγκαιρη διάγνωση της ΔΜ. Οι πρώιμες μεταβολές της μυοκαρδιακής

λειτουργίας χαρακτηρίζονται από φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης και ελάττωση της πλήρωσης των κοιλιών στη διάρκεια της αρχικής φάσης της διαστολής [8].

Μια μελέτη έδειξε ότι σε γυναίκες με ΣΔ τύπου 2, η μάζα της αριστερής κοιλίας είναι αυξημένη κατά 22,0% σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες εξομοιωμένες ως προς την ηλικία [8]. Πρόσφατες μελέτες τεκμηρίωσαν την παρουσία της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας στο 1/3 του πληθυσμού των ατόμων με ΣΔ τύπου 2, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και τη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II [8]. Επίσης, σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 η αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας έχει συσχετισθεί με τα επίπεδα της μικρολευκωματινουργίας [8]. Η μελέτη Framingham έδειξε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο ΣΔ και στην αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας στο γυναικείο, αλλά όχι στο ανδρικό φύλο [1].

Η ελάττωση της μυοκαρδιακής λειτουργίας βρέθηκε να είναι ανεξάρτητη της αύξησης της μάζας της αριστερής κοιλίας σε μια πολυκεντρική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη ατόμων με ΣΔ στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής [8]. Παρόλα αυτά, πρώιμες υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες έδειξαν ότι σε ποσοστό της τάξης του 50,0% τα άτομα με διαστολική δυσλειτουργία παραμένουν αδιάγνωστα με τις κλασικές υπερηχοκαρδιογραφικές μεθόδους. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην υποτίμηση του βαθμού ελάττωσης της διαστολικής λειτουργίας στα άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση που αγγίζει το όριο της τάξης του 60% [8].

Ο δείκτης μυοκαρδιακής λειτουργίας (Tei index) είναι μια μέθοδος εκτίμησης της συνολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας, δεδομένου ότι συνδυάζει την εκτίμηση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής μυοκαρδιακής λειτουργίας [8,15]. Σε αντίθεση με τη σχέση E/A, ο Tei index δεν επηρεάζεται από την αυξημένη πίεση του αριστερού κόλπου η οποία παρατηρείται κατά την ελάττωση του ρυθμού πλήρωσης της αριστερής κοιλίας σε αρκετά προχωρημένα στάδια διαστολικής ανεπάρκειας. Αυτό αποτελεί πλεονέκτημα σε σχέση με τις κλασικές υπερηχοκαρδιογραφικές μεθόδους εκτίμησης της καρδιακής λειτουργίας, δεδομένου ότι αποφεύγεται η ψευδο-φυσιολογική απεικόνιση της ενδομιτροειδικής ροής και η υποτίμηση του βαθμού της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας.

Η μεμονωμένη εκτίμηση της διαστολικής

δυσλειτουργίας έχει πρόσφατα αμφισβητηθεί λόγω της παρουσίας μυοκαρδιακών περιοχών με μειωμένη συστολική λειτουργία σε ασθενείς με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης. Επομένως, η εκτίμηση του Tei index μπορεί να αποτελέσει χρησιμότερο κλινικό εργαλείο για την έγκαιρη διάγνωση επερχόμενης καρδιακής ισχαιμίας σε σύγκριση με την εκτίμηση απεικονιστικών παραμέτρων των κοιλιακών τοιχωμάτων και της κοιλιακής κίνησης.

Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι αυξημένες τιμές του Tei index σχετίζονται με αυξημένη κοιλιακή αρρυθμογενετικότητα σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 χωρίς μακροαγγειοπάθεια σε σχέση με υγιείς μάρτυρες [15]. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής ανέδειξαν μια υποκείμενη συσχέτιση ανάμεσα στη διαστολική δυσλειτουργία και την ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα της αριστερής κοιλίας και υποστήριξαν τη θεωρία ότι το κύριο παθογενετικό υπόστρωμα στην πορεία της διαβητικής μυοκαρδιαπάθειας είναι η υποκλινική διαταραχή της κοιλιακής εκπόλωσης και της επαναπόλωσης.

Αυξημένες (παθολογικές) τιμές του Tei index βρέθηκαν επίσης να σχετίζονται με αυξημένη κοιλιακή αρρυθμογενετικότητα σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο [16]. Σημαντικό ρόλο στις αυξημένες τιμές του δείκτη μυοκαρδιακής λειτουργίας και της ύπαρξης κοιλιακής αρρυθμογενετικότητας διαδραμάτιζε τόσο το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα του μεταβολικού συνδρόμου, όσο και οι συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις (συστηματική φλεγμονή και αθηρωμάτωση).

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ

### ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑΣ

Ένα σημαντικός παράγοντας στη θεραπεία της ΔΜ είναι η επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων. Η υπεργλυκαιμία αυξάνει τα επίπεδα των ελευθέρων λιπαρών οξέων, διεγείρει την οξειδωτική καταπόνηση, ενεργοποιεί τους αυξητικούς παράγοντες, διαταράσσει την ομοιόσταση του ασβεστίου και το μεταβολισμό των λιπιδίων και τελικά οδηγεί σε μυοκαρδιακή υπερφόρτιση. Μια μελέτη έδειξε ότι η εντατική ινσουλινοθεραπεία μπορεί να αναστείλει την εξέλιξη της ΔΜ [8]. Η αλλαγή του τρόπου ζωής, η άσκηση και η ρύθμιση του σωματικού βάρους βελτιώνουν επίσης σημαντικά την αντίσταση στην ινσουλίνη. Χρήσιμα είναι τα φάρμακα που αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, όπως η μετφορμίνη, οι

θειαζολιδινεδιόνες και οι ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης). Όμως οι θειαζολιδινεδιόνες, σύμφωνα με τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες, πρέπει να αποφεύγονται όταν η ΔΜ έχει προκαλέσει καρδιακή ανεπάρκεια[8].

Στη ΔΜ, η θεραπεία της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας είναι σημαντικό να ξεκινά σε πρώιμο στάδιο, γιατί η διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ σε συνδυασμό με τη συνυπάρχουσα αθηρωμάτωση εμφανίζονται νωρίς και επιδεινώνουν προοδευτικά την εξέλιξη της.

Ανάμεσα στα πολλά υποσχόμενα μεταβολικά φάρμακα που πιθανόν να τροποποιήσουν τη χρήση του μεταβολικού υποστρώματος της διαβητικής καρδιάς, ενδιαφέρον παρουσιάζει η τριμεταζιδίνη που έχει δείχθει ότι βελτιώνει τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας [17]. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και οι μελέτες που χρησιμοποίησαν τη ρανολαζίνη, ένα ανάλογο φάρμακο [18]. Επίσης, η ζοπολρεστάτη [8] σε πειραματικά μοντέλα έδειξε ότι αναστέλλει την εξέλιξη της ΔΜ.

Η αντιοξειδωτική θεραπεία αποτελεί σημαντικό ερευνητικό πεδίο, ενώ πρόσφατα έχει δείχθει ότι αντιοξειδωτικά σκευάσματα βιταμίνης Ε, καρνιτίνης ή α-λιποϊκού οξέος ίσως επιβραδύνουν την εξέλιξη ΔΜ [8]. Παρόλα αυτά, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την τεκμηρίωση της αποτελε-

σματικότητας των ανωτέρω θεραπευτικών επιλογών.

Όταν πλέον η ΔΜ οδηγήσει σε κλινικά έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια, η θεραπευτική της προσέγγιση δεν διαφέρει από αυτή των άλλων μορφών καρδιακής ανεπάρκειας.

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο ΣΔ αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και τα άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια και ΣΔ έχουν χειρότερη πρόγνωση από τα μη διαβητικά άτομα. Η ΔΜ αποτελεί μια αρκετά συχνή και ύπουλη επιπλοκή του ΣΔ και στα αρχικά στάδια χαρακτηρίζεται από διαστολική μόνο δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Η ΔΜ έχει πλέον τεκμηριωθεί ως ξεχωριστή νοσολογική οντότητα. Κλασικές και νεότερες υπερηχοκαρδιογραφικές τεχνικές συμβάλλουν σημαντικά στην έγκαιρη ανίχνευσή της. Απαραίτητος είναι ο αυστηρός μεταβολικός έλεγχος και σε στάδιο κλινικής καρδιακής ανεπάρκειας, η επιθετική της αντιμετώπιση με φαρμακευτική αγωγή που είναι ανάλογη της καρδιακής ανεπάρκειας που προκαλείται από άλλα αίτια. Η κατανόηση των παθοφυσιολογικών της μηχανισμών και η προσπάθεια ανάπτυξης νεότερων θεραπειών ίσως συμβάλλει τόσο στην πρόληψη όσο και στη στοχευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση.

#### SUMMARY

Diabetic cardiomyopathy is an independent clinical entity-disease. It is independent of the co-existence of ischemic heart disease, arterial hypertension or other macrovascular complications. Its pathologic substrate is characterized anatomically by the presence of myocardial damage, reactive hypertrophy, and intermediary fibrosis, structural and functional disease of the small coronary vessels, disturbance of the management of the metabolic cardiovascular load and cardiac autonomic neuropathy. These alterations make the diabetic heart susceptible to ischemia and less able to revive from an ischemic attack. Arterial hypertension frequently co-exists and deteriorates even more cardiac functioning, leading to the premature appearance of heart failure. Classical and newer echocardiographic methods are important for the early diagnosis of diabetic cardiomyopathy. There are no specific treatment guidelines for diabetic cardiomyopathy. Trying to understand its pathophysiologic mechanisms may contribute in the present and the future to the adaptation of therapeutic guidelines and new drugs for the management of diabetic cardiomyopathy from its early stages.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA* 1979; 241:2035-2038.
2. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595–602.
3. Haffner SM, Lehto S, Roenemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 Jul 23; 339:229-234.
4. Malmberg K, Ryden L. Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 1988; 9: 256–264.
5. 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; 77:1017-1020.
6. 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: 1967–1978.
7. 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; 325:303–310.
8. Hayat SA, Patel B, Khattar RS et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. *Clinical Science* 2004; 107: 539-557.
9. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure: abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350:1953–1959.
10. Raev DC. Which left ventricular dysfunction is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1994; 17:633-639.
11. Monkemann H, De Vriese AS, Blom HJ. Early molecular events in the development of the diabetic cardiomyopathy. *Amino Acids* 2002; 23: 331–336.
12. Kahn K, Zola B, Juni JE et al. Radionuclide assessment of LV diastolic filling pressures in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1303–1309.
13. Uusitupa M, Mustonen J, Laakso M. Impairment of diastolic function in middle aged type 1 and type 2 diabetic patients free of cardiovascular disease. *Diabetologia* 1988; 31:783–791.
14. Monteagudo PT, Moises VA, Kohlmann Jr O et al. Influence of autonomic neuropathy upon LV dysfunction in insulin-dependent diabetic patients. *Clin Cardiol* 2000; 23:371–375.
15. Voulgari C, Tentolouris N, Moyssakis I et al. The spatial QRS-T angle: association with diabetes and left ventricular performance. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 608-613.
16. Voulgari C, Papadogiannis D, Moyssakis I et al. Increased left ventricular arrhythmogenicity in metabolic syndrome and relationship with myocardial performance, risk factors for atherosclerosis and low-grade inflammation. *Metabolism* 2010; 59:159–165.
17. Fragasso G, Piatti PM, Monti LD. Myocardial, metabolic and endothelial effects of trimetazidine in diabetic patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:154A.
18. Chaitman BR, Skettino S, DeQuattro V. Improved exercise performance on ranolazine in patients with chronic angina and a history of heart failure: the MARISA trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:26-29.