

СУБКЛИНИЧНА ЛЕВОКАМЕРНА ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРЕДИАБЕТ

Ж. ЧЕРНЕВА¹, М. ГОСПОДИНОВА¹, С. ДЕНЧЕВ¹, Р. ЧЕРНЕВА²¹Кардиологична клиника, Медицински институт на МВР – София²Специализирана болница за активно лечение на белодробни болести „Св. София” – София

SUBCLINICAL LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PREDIABETES

ZH. CHERNEVA¹, M. GOSPODINOVA¹, S. DENCHEV¹, R. CHERNEVA²¹Clinic of Cardiology, Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs – Sofia²Clinic for Active Treatment of Respiratory Diseases “Sv. Sofia” – Sofia

Резюме. Диабетната кардиомиопатия (ДКМП) предшества изявата на захарния диабет и не е негово усложнение. Основните патоморфологични промени се изразяват в левокамерна хипертрофия, мастна дегенерация, натрупване на гликолизирани белтъчни продукти с последваща апоптоза на кардиомиоцитите и интерстициална фиброза. Левокамерната диастолна дисфункция е първата клинична изява на диабетната кардиомиопатия, преди появата на систолна дисфункция, и корелира със степента на нарушение на глюкозния метаболизъм. Целта на обзора е да се покаже, че засягането на сърдечната функция започва на по-ранен етап, предшестващ изявата на захарния диабет, и постепенно прогресира с нарастване тежестта на дисгликемията. Адекватното лечение на предиабета може да доведе до обратно развитие на метаболитните нарушения и значимо клинично подобрене, ако терапията стартира в ранна фаза, още в началото на левокамерната диастолна дисфункция.

Ключови думи: субклинична левокамерна дисфункция, предиабет, захарен диабет, диабетна кардиомиопатия

Abstract. Diabetic cardiomyopathy (DCMP) precedes the clinical presentation of diabetes mellitus and is not its complication. The main morphological features observed are left-ventricular hypertrophy, lipid dystrophy, interstitial accumulation of advanced glycosylation end products, fibrosis and progressive apoptosis of cardiomyocytes. Left ventricular diastolic dysfunction is the first clinical manifestation of diabetic cardiomyopathy, before systolic dysfunction, and correlates with the severity of the impairments of glucose metabolism. The aim of this summary is to show that the affect of cardiac function starts in an earlier stage, before the clinical manifestation of diabetes mellitus and slowly progresses with the progression of the severity of dysglycaemia. The adequate treatment of prediabetes may result in reversible changes of metabolic disturbances and regression of clinical features in cases where the therapeutic measures start in the early stage of diastolic myocardial dysfunction.

Key words: subclinical left ventricular dysfunction, prediabetes, diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy

ВЪВЕДЕНИЕ

За разлика от захарния диабет, който е утвърден като важен сърдечно-съдов рисков фактор, ролята на предиабета върху сърдечната функция е все още ненапълно изяснена. През 2025 г. около 419 млн. души в света ще бъдат с предиабет [4]. Смъртността

при миокарден инфаркт при болни с ДКМП е два пъти по-висока в сравнение с тази при пациенти с изолирана ИБС [9, 12]. Ето защо ранното откриване на предиабета е важно за превенцията както за равнието на захарен диабет, така и за сърдечно-съдови усложнения.

ДИАБЕТНА КАРДИОМИОПАТИЯ

Понятието диабетна кардиомиопатия (ДКМП) е въведено за първи път преди 40 г. от S. Rubler и сътр. Състоянието се характеризира с метаболитни, структурни и функционални промени в миокарда, които водят до развитие на диастолна и систолна дисфункция с последваща сърдечна недостатъчност, несвързана с коронарна болест и артериална хипертония [1, 11].

Захарният диабет е високорисков фактор за развитие на сърдечна недостатъчност. Тя е 2,4 пъти по-висока при мъжете и 5 пъти по-висока при жените в сравнение с лицата без диабет, като тези съотношения са два пъти по-високи при младите диабетици. Смъртността от остър миокарден инфаркт е двукратно по-висока при едновременно съчетание на коронарната болест с ДКМП, в сравнение с тази при диабетно болни с изолирана ИБС [6, 7].

При предиабет по подобен механизъм хроничната хипергликемия влияе върху сърдечната функция. Vajraktari et al. [9] установяват, че инсулиновата резистентност сама по себе си корелира с левокамерната диастолна дисфункция при пациенти с нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет тип 2 в сравнение с такива без нарушения на гликемията. Хиперинсулинемията е причина за хронична активация на симпатиковата нервна система, която е свързана с повишаване на миокардната маса [18]. Инсулиновата резистентност намалява ендотел-зависимата вазодилатация, води до пролиферация на гладкомускулни клетки, миграция на клетки и е по-важна за развитие на диастолна дисфункция в сравнение с крайните гликирани продукти [16].

ПАТОМОРФОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ДИАБЕТНАТА КАРДИОМИОПАТИЯ

Основните патоморфологични характеристики на ДКМП се изразяват в левокамерна хипертрофия, мастна дегенерация и фиброза. Установено е, че натрупването на гликолизирани белтъчни продукти (AGEs) активира протеин-киназа С и индуцира продукцията на проинфламаторни цитокини (TNF-alpha, IL-6), обуславя хронично възпа-

ление, нарушена експресия на миозин и апоптоза на кардиомиофибрилите. Екстрацелуларните промени се изразяват с повишен съдов пермеабилитет поради засягане на базалната съдова мембрана, подобно на промените, наблюдавани при диабетна нефропатия, както и с неоангиогенеза. Тези нарушения водят до намаление на миокардния контрактилитет с последваща диастолна и систолна дисфункция [7, 10, 11, 32].

ПАТОГЕНЕЗА НА ДИАБЕТНАТА КАРДИОМИОПАТИЯ

Патогенезата на ДКМП е мултифакторна: 1) нарушения в метаболизма на субстратите; 2) повишен оксидативен стрес; 3) митохондриална дисфункция; 4) нарушена калциева хомеостаза; 5) нарушена регулация на ренин-ангиотензиновата система.

Нарушен глюкозен метаболизъм. Установена е редуция на глюкозния и лактатния метаболизъм в миокардните структури за сметка на повишено ниво и утилизация на свободни мастни киселини с последваща липотоксичност и апоптоза на кардиомиоцитите. При експериментални животни с диабет тип 1 е доказано, че инсулиновото лечение стимулира глюкозната оксидация, възстановява много от метаболитните нарушения и съществено подобрява миокардната дисфункция [11].

Нарушена калциева хомеостаза. На лице са редуциране на нивата на клетъчната аденозин-трифосфатаза и промени в поглъщането/ефлукса на Ca⁺⁺ от саркоплазматичния ретикулум, водещи до нарушено свързване на калциевите йони с тропонин С. Този процес пряко повлиява контрактилитета на интрацелуларните миофиламенти и води до съответни функционални промени, обуславящи миокардна дисфункция. Витамин D оказва влияние върху инсулиновата секреция чрез повишаване на калциевите клетъчни нива [6].

Митохондриална дисфункция. Диабетът предизвиква функционални и структурни промени в митохондриите, които водят до редуциране процесите на фосфорилиране и синтез на АТФ – основния енергетичен резерв, осигуряващ миокардния контрактилитет [7].

Оксидативен стрес. Продължителната експозиция на хипергликемията води до повишена продукция на свободни реактивни радикали (ROS), чиито основни източници са митохондриите в миокарда и ендотелните клетки. От друга страна, защитните антиоксидантни системи (глутатион-пероксидазата, каталазата, мед-цинк-супероксидната дисмутаза) при захарен диабет са значително потиснати. Потискане продукцията на RAS и/или засилване на антиоксидантните защитни механизми подобрява миокардната функция при диабетците [6, 7].

Нарушена регулация на ренин-ангиотензиновата система. Експресията на на ангиотензин II рецептори и mRNA в диабетното сърце е активирана. Това обуславя повишен оксидативен стрес, апоптоза/некроза на кардиомиоцитите и ендотелните клетки, увеличение на колаген тип 3 и проколаген тип 1, които са свързани с развитието на периваскуларна фиброза и намален миокарден контрактилитет. Блокирането на ренин-ангиотензиновата система при експериментални условия оказва кардиопротективен ефект [10, 11].

СТРУКТУРНИ И ФУНКЦИОНАЛНИ ПРОМЕНИ ПРИ ДИАБЕТНА КАРДИОМИОПАТИЯ

Еволюцията на ДКМП преминава през няколко стадия. В началния стадий липсват функционални и доловими структурни нарушения. Следващият стадий се характеризира с диастолна дисфункция, умерена хипертрофия на лявата камера, развитие на фиброза. При добре контролиран захарен диабет тип 2 честотата на диастолната дисфункция, изследвана със стрес-ехокардиография и тъканен доплер при липса на коронарна болест и на изявена сърдечна симптоматика, е неочаквано висока, достигайки 40-75%. При млади нормотензивни, асимптомни пациенти с диабет тип 1 същата е около 26% [7, 32]. Фракцията на изтласкване в този стадий е нормална или показва леко снижение със съответни отклонения при функционалните тестове с натоварване. Следващият, напреднал стадий в еволюцията на ДКМП е систолна дисфункция, характеризираща се с нарушения в контрактилитета,

пълненето и обема на сърдечните кухини, изразена камерна хипертрофия и намалена фракция на изтласкване [11, 15, 19, 20].

Преодоляването на инсулиновата резистентност и оптималният гликемичен контрол при липса на хипогликемии са от основно значение в лечението на ДКМП. Метформинът повлиява микроциркулацията в миокарда и фиброзата, което не е доказано за сулфанилурейните препарати и инсулина [5].

Постигането на добър гликемичен контрол има не само лечебна, но и превантивна роля по отношение на усложненията. Същият може да доведе до обратно развитие на ДКМП, подобряване на сърдечната недостатъчност, превенция и благоприятен изход на остри коронарни инциденти. Лечението трябва да бъде коригирано още в ранните стадии от развитие на диастолната дисфункция, като се избегнат хипогликемични инциденти [6, 32, 34]. Всичко това изисква тясна колаборация между ендокринологи и кардиолози.

ПРЕДИАБЕТ – ФУНКЦИОНАЛНИ И СТРУКТУРНИ ПРОМЕНИ НА ЛЯВАТА КАМЕРА

Едно от последните проучвания KORA (Cooperative Health Research in the Region of Augsburg) включва 400 пациенти (от тях 103 с предиабет; 54 със захарен диабет) без преживян инсулт, коронарна или периферна артериална болест, при които е проведен ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) за оценка на различни параметри: церебрални (лезии в бялото вещество, микрокръвоизливи), сърдечни (плаки на каротидните артерии, левокамерна функция), метаболитни (степен на чернодробната стеатоза, субкутанна и висцерална мастна тъкан). При лицата с предиабет са установени повишен риск за образуване на плаки в каротидните артерии и влошени функционални сърдечни показатели, включващи нарушено ранно диастолно пълнене, както и увеличена обща и чернодробна мастна тъкан в сравнение със здрави контроли. Тези резултати потвърждават, че предиабетът е независим рисков фактор за сърдечни, съдови и метаболитни промени, установени чрез ЯМР, които показват субклинично полиорганно засягане.

Оттук може да се направи извод, че ранната оценка на тези субклинични патофизиологични промени е важна за своевременна превенция и лечение както по отношение на развитието на захарен диабет, така и на сърдечните усложнения [16].

ARIC (Atherosclerosis Risk In the Community) е едно от най-големите проучвания. В него участват 4419 пациенти на възраст 75 ± 6 години, 61% от които жени и 23% чернокожи, без сърдечна недостатъчност или коронарна болест. Според глюкозния метаболизъм те са разделени на следните групи: 31% с предиабет, 30% със захарен диабет, 39% без нарушения на гликемията. Установява се, че тежестта на дисгликемия корелира с левокамерната маса, степента на диастолна дисфункция и субклиничната левокамерна систолна дисфункция ($p \leq 0.01$). Повишаването на гликирания хемоглобин с 1% води до увеличаване на левокамерната маса с около 3.0 г, $E/E' - 0.5$ и намаляване на глобалния лонгитудинален стрейн – 0.3%. При пациенти с предиабет се установява хипертрофия на междукамерната преграда и деснокамерната стена, а при тези със захарен диабет са налице левокамерна хипертрофия и увеличаване на левокамерната маса. Тези резултати потвърждават, че хипергликемията допринася за субклинични и клинични нарушения на сърдечната структура и функция и е рисков фактор за развитие на сърдечна недостатъчност, независимо от наличието на коронарна болест [19].

Подобни са резултатите и в проучването ECHO-SOL (Echocardiographic Study of Latinos), което включва 1818 испанци (43% мъже и 57% жени) на възраст ≥ 45 години, като честотата на предиабета е 42%, а на диабета – 28%. Резултатите показват, че нарушенията на гликемията корелират с увеличена дебелина на левокамерната задна стена и септум ($p < 0.05$), намалена фракция на изтласкване ($p < 0.01$), намален ударен и теледиастолен обем ($p < 0.001$), намалена пикова E' скорост и повишено отношение E/E' ($p < 0.01$). Инсулиновата резистентност корелира с увеличено съотношение E/E' ($p < 0.001$), повишена дебелина на лявата камера, по-нисък ударен обем и по-ниски скорости E' на септума и латералната стена ($p < 0.01$) [14].

В друго голямо проучване с 200 пациенти (48 с нарушена гликемия на гладно, 44 с комбинирана нарушена гликемия на гладно и глюкозен толеранс, 48 със захарен диабет и 60 без нарушения), без придружаваща артериална хипертония и коронарна болест е изследвана левокамерната систолна и диастолна функция чрез конвенционален и тъканен доплер. Според него средните диастолни и систолни тъканни скорости ($p = 0,02/0,01$), средният стрейн ($p = 0,004$) и степените на стрейн ($p = 0,001/0,002$) са значимо по-ниски при пациентите със захарен диабет в сравнение със здравите контроли. Не е установена значима разлика по отношение на посочените ехокардиографски показатели между групата пациенти с нарушена гликемия на гладно и здравите контроли. За разлика от тях, тези с комбинирана нарушена гликемия на гладно и глюкозен толеранс са с по-ниски стойности на ранната диастолна тъканна скорост, среден стрейн и стрейн рейт в сравнение със здравите контроли ($p < .05$). Описаните данни сочат, че пациентите с нарушена гликемия на гладно нямат нарушена левокамерна функция; тези с нарушена гликемия на гладно и въглехидратен толеранс са с левокамерна систолна и диастолна дисфункция. Ранните промени на левокамерната функция, свързани с нарушения в глюкозния метаболизъм, обясняват повишената сърдечно-съдова смъртност и заболяемост [20].

Подобни са резултатите и в друго проучване, в което участват 94 пациенти с предиабет на възраст 50.8 ± 6.9 год. – 78 жени, без известно сърдечно-съдово заболяване, и 70 здрави контроли, при които е оценена левокамерната функция чрез тъканен доплер. Резултатите сочат, че миокардната ранна диастолна скорост (E_m) и съотношението миокардна ранна диастолна скорост/предсърдна миокардна скорост (E_m/A_m) са сигнификантно по-ниски, докато съотношението на ранната диастолна скорост през митрална клапа (E) към миокардната ранна диастолна скорост (E/E_m), времето за изоволуметрична релаксация ($IVRT_m$), времето за изоволуметрична контракция ($IVCT_m$) и миокардният индекс на представяне (myocardial performance index – MPI) са сигнифи-

кантно по-високи при пациенти с предиабет. Средните размери на лявото предсърдие са по-големи при пациенти с предиабет в сравнение със здравите контроли. Това потвърждава, че предиабетът се асоциира със субклинична левокамерна систолна и диастолна дисфункция, установени с тъканен доплер [23].

При деца със затлъстяване и предиабет също е налице левокамерна дисфункция.

Shah et al. [29] показват, че предиабет при подрастващи се асоциира с артериална ригидност. De Marco et al. [13] установяват ранна преклинична систолна и диастолна дисфункция и ранни сърдечно-съдови промени при деца със затлъстяване и предиабет. При тях са налице повишен индекс на левокамерната маса и нарушена левокамерна функция – по-ниска миокардна скорост по време на ранната диастола (Em) и високо съотношение E/Em в сравнение с тези без предиабет.

Противоречиви са данните относно корелацията между тежестта на дисгликемията и левокамерната фракция на изтласкване. Според The Cardiovascular Health Study [22] такава липсва, докато Framingham Heart Study [17] установява, че влошаването на глюкозния метаболитен статус води до леко понижение на фракцията на изтласкване при мъжете. Последното проучване показва хипертрофия и увеличаване на левокамерната маса, което е по-силно проявено при жените.

За разлика от предходното проучване, Framingham Study Offspring, проведено чрез магнитен резонанс, не открива корелация между захарния диабет и левокамерната фракция на изтласкване при 1603 участници [32]. То установява, че глобалният лонгитудинален стрейн е по-сензитивен показател за систолна функция в сравнение с фракцията на изтласкване. Той намалява с увеличаване на гликирания хемоглобин както при мъжете, така и при жените [24, 28], което е по-силно изразено при жените. Субклиничното намаляване на левокамерната систолна функция вероятно корелира с продължителността на захарния диабет и тежестта на диабетната нефропатия [27].

От друга старна, пациентите със захарен диабет развиват два пъти по-често сърдечна

недостатъчност в резултат на миокарден инфаркт в сравнение с тези без захарен диабет с подобни размери и систолна функция [31]. Влошаването на диастолната функция в резултат на дисгликемията е механизъм, който повишава риска от развитие на сърдечна недостатъчност [22].

Съществуват противоречиви данни относно влиянието на антихипергликемичната терапия върху миокардните структурни и функционални промени. Pogátsa et al. [25] установяват, че гликемичният контрол намалява миокардната ригидност и левокамерното теледиастолично налягане и сърдечния дебит при животни. В друго проучване (при кучета) Regan et al. [26] откриват, че няма ефективно лечение за диабетната кардиомиопатия, която е водеща причина за смъртност и заболяемост [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушенията в глюкозния метаболизъм са продължителен и постепенен процес. Засягането на сърдечната функция започва на по-ранен етап, предшестваш изявата на захарния диабет, и постепенно прогресира с нарастване тежестта на дисгликемията. Определянето на клиничното значение на ранните субклинични промени на левокамерната функция е все още ненапълно изяснено и вземането на превантивни мерки при тези пациенти предстои.

Библиография

1. Лозанов Б. Диабетна кардиомиопатия – клинично значение. *Ендокринология*. 2012; 17(3): 167-173.
2. Гочева Н, Танкова Ц, Георгиев Б. Диабетна кардиомиопатия: механизми и терапия. *Наука Ендокринология*, 2008 (2):63-67.
3. Чакърова Н., Ц. Танкова, Б. Георгиев. Сърдечно-съдов риск и възможности за превенция при нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс. *Наука Ендокринология*, 2011 (1):4-12.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2012. *Diabetes Care*, 2012;35(1):11-63.
5. Andersson Ch, Soogaard P, Hoffmann S et al. Metformin is associated with improved left ventricular function measured by tissue Doppler imaging in patients with diabetes. *Europ J Endocrinol*, 2012, 1, 1-17.
6. Ng AC, Auger D, Delgado V, van Elderen SG et al. Association between diffuse myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T₁ mapping and sub-clinical myocardial dysfunction in diabetic patients: a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Jan;5(1):51-9.

7. Asghar et al. Diabetic Cardiomyopathy, Clin Sci, 2009, 116(Pt10):741-760.
8. Alberti KG. Screening and diagnosis of prediabetes: where are we headed? Diabetes Obes Metab 2007;9(Suppl. 1):12-16.
9. Bajraktari G, Koltai MS, Ademaj F, et al. Relationship between insulin resistance and left ventricular diastolic dysfunction in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. Int J Cardiol, 2006;110(2):206-11.
10. Barr EL, Boyko EJ, Zimmet PZ, et al. Continuous relationships between non-diabetic hyperglycaemia and both cardiovascular disease and all-cause mortality: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle (AusDiab) study. Diabetologia, 2009;52(3):415-24.
11. Budina S. Clinical manifestation of diabetic cardiomyopathy, Heart Metab, 2009, 45(1), 10-14.
12. Chandra S, Skali H, Blankstein R. Novel techniques for assessment of left ventricular systolic function. Heart Fail Rev. 2011;16:327-337.
13. De Marco M, De Simone G, Roman MJ, et al. Cardiac geometry and function in diabetic or prediabetic adolescents and young adults: the Strong Heart Study. Diabetes Care 2011;34:2300- 2305.
14. Demmer R., Allison M., Cai J, et al. Association of Impaired Glucose Regulation and Insulin Resistance With Cardiac Structure and Function Results From ECHO-SOL (Echocardiographic Study of Latinos); Circ Cardiovasc Imaging. 2016;9:e005032.
15. Edelmann F, Mende M, Kockskamper A, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. Diabetologia 2010;53:1331-40.
16. Fabian B, Holger H, Susanne R, et al. Subclinical Disease Burden as Assessed by Whole-Body MRI in Subjects With Prediabetes, Subjects With Diabetes, and Normal Control Subjects From the General Population: The KORA-MRI Study Diabetes 2017;66:158-169
17. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, et al. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol. 1991;68:85-89.
18. Hamdy Sliem, Gamela Nasrl. Left ventricular structure and function in prediabetic adults: Relationship with insulin resistance. J Card Dis Res, 2(1): 23-28.
19. Hicham Skali, Amil Shah. Cardiac Structure and Function Across the Glycemic Spectrum in Elderly Men and Women Free of Prevalent Heart Disease The Atherosclerosis Risk In the Community Study Deepak K. Circ Heart Fail. 2015;8:448-454.
20. Ceyhan K, Kadi H, Koç F. Et al. Longitudinal left ventricular function in normotensive prediabetics: a tissue Doppler and strain/strain rate echocardiography study. 2012;25(3):349-356.
21. Kanat M, Vardi S, Arinc H. Evaluation of Cardiac Functions with Tissue Doppler Imaging in Prediabetic Subjects. Korean Circ J, 2013;43:82-86.
22. Lee M, Gardin JM, Lynch JC, et al. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: The Cardiovascular Health Study. Am Heart J, 1997;133:36-43.
23. Murat Akzay, Abdullah N, Aslan I, et al. Assessment of the left ventricular function in normotensive prediabetics: a tissue Doppler echocardiography study Arch Endocrinol Metab, 2016;60(4):341-7.
24. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. Eur J Echocardiogr, 2009;10:926-932.
25. Pogátsa G, Bihari-Varga M, Szinay G. Effect of diabetes therapy on the myocardium in experimental diabetes. Acta Diabetol Lat, 1979;16: 129-38.
26. Regan TJ, Wu CF, Yeh CK, et al. Myocardial composition and function in diabetes: the effects of chronic insulin use. Circ Res, 1981;49:1268-77.
27. Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH. Metabolic disturbances in diabeticMetab, 2007;9(Suppl. 1):12-16.
28. Shah AM, Solomon SD. Myocardial deformation imaging: current status and future directions. Circulation, 2012;125:e244-e248.
29. Shah AS, Gao Z, Urbina EM, et al. Prediabetes: the effects on arterial thickness and stiffness in obese youth. J Clin Endocrinol Metab, 2014;99:1037-1043.
30. Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, et al. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, underlies left ventricular diastolic dysfunction. Diabetes Care, 2011;34(3):686-90.
31. Solomon SD, St John Sutton M, Lamas GA, et al. Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) Investigators. Ventricular remodeling does not accompany the development of heart failure in diabetic patients after myocardial infarction. Circulation, 2002;106:1251-1255.
32. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. Diabetologia. 2010;53(7):1331-40.
33. 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.
34. Zabalgaitia M, Ismaeli M, Anderson L et al. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2001 Feb 1;87(3):320-323.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
 Д-р Жейна Влаева Чернева
 Кардиологична клиника
 Медицински институт на МВР
 бул. „Ген. Скобелев” № 79
 1606 София
 e-mail: jenicherneva@yahoo.com