

# Rassegne

## Diabete mellito, disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco

Luigi Tarantini, Andrea Di Lenarda\*, Mario Velussi\*\*, Pompilio Faggiano\*\*\*, Marco Comaschi<sup>§</sup>, Ezio Faglia<sup>§§</sup>, Aldo Pietro Maggioni<sup>§§§</sup>

*Divisione di Cardiologia, Ospedale San Martino, Belluno, \*Divisione di Cardiologia, Ospedali Riuniti, Trieste, \*\*Centro Diabetologico, Casa di Cura "Pineta del Carso", Aurisina (TS), \*\*\*Divisione di Cardiologia, Università degli Studi, Brescia, §Dipartimento di Medicina Interna, Presidio Ospedaliero, Genova Ponente ASL 3, Genova, §§Unità di Medicina Interna, Centro Diabetologico, Policlinico Multimedica, Sesto San Giovanni (MI), §§§Centro Studi ANMCO, Firenze*

### Key words:

Diabetes mellitus; Heart failure; Prevention.

Diabetes is a well known risk factor for the development of congestive heart failure. Epidemiological evidence in the community underscores the prevalence of left ventricular systolic dysfunction in diabetic patients as 2-fold with respect to non-diabetic ones, with half of them completely asymptomatic. Diastolic dysfunction in diabetic hearts, in comparison with non-diabetic, is even more frequent. The high prevalence has been explained by the frequent coexistence of an underlying diabetic cardiomyopathy, hypertension and ischemic heart disease. In these patients, the diabetic metabolic derangement, together with the early activation of sympathetic nervous system, induce a decrease of myocardial function. The activation of renin-angiotensin system results in an unfavorable cardiac remodeling. The progression from myocardial damage to overt dysfunction and heart failure is often asymptomatic for a long time and frequently undiagnosed and untreated. Currently, the widespread availability of echocardiography and possibly the use of cardiac natriuretic peptides, may allow for an earlier recognition of most of such patients. In heart failure, diabetic patients have a worse prognosis than non-diabetics. The available pharmacological treatments, such as ACE-inhibitors, beta-blockers and possibly angiotensin receptor blockers, together with a tight glycemic control, may be effective to reverse the remodeling process and prevent cardiovascular events. In order to identify most of the diabetic patients at risk of development of left ventricular dysfunction and to prevent its progression to overt heart failure, it seems important to elaborate a screening strategy in order to diagnose and treat most of diabetic patients with myocardial damage.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (8): 605-615)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 27 gennaio 2004; nuova stesura il 4 maggio 2004; accettato il 7 maggio 2004.

### Per la corrispondenza:

Dr. Luigi Tarantini

Divisione di Cardiologia  
Ospedale San Martino  
Viale Europa, 10  
32100 Belluno  
E-mail:  
gitarant@yahoo.com

Stime condotte dall'Organizzazione Mondiale della Sanità indicano che, nel periodo compreso dal 1995 al 2025, la prevalenza del diabete mellito degli adulti (età  $\geq 20$  anni) nel mondo aumenterà del 35% passando dal 4.0 al 5.4%<sup>1</sup>. La malattia, ancora per i prossimi due decenni, avrà una maggiore prevalenza nei paesi come il nostro ad economia sviluppata, a causa del progressivo invecchiamento della popolazione generale, e per l'aumento della sedentarietà e dell'obesità. In tali nazioni si prevede un consistente e preoccupante incremento dei costi socio-sanitari legati alla cura del diabete sia perché aumenteranno i pazienti anziani e quelli con diabete complicato, sia perché diminuirà la fascia economicamente attiva della popolazione<sup>2,3</sup>. Tra le complicanze diabetiche più onerose per morbilità, mortalità e costi sanitari, figurano le malattie cardiovascolari e tra queste lo scompenso cardiaco: condizione morbosa che, al pari del diabete, è in conti-

nua espansione epidemiologica. Anche per tali motivi le ultime linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association<sup>4</sup> riconoscono nel diabete una condizione ad alto rischio per lo sviluppo dello scompenso cardiaco, e sottolineano l'importanza di un'azione preventiva di tipo farmacologico e non farmacologico.

### Epidemiologia

La stretta relazione tra diabete e scompenso cardiaco è nota da molto tempo: sono trascorsi ormai 30 anni da quando vi è stata la prima evidenza epidemiologica che il diabete mellito rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco<sup>5</sup> (Tab. I). Nella coorte dei 5209 soggetti di mezza età nella comunità Framingham seguiti per 10 anni, il rischio di sviluppare scompenso cardiaco nei soggetti diabetici, rispetto ai non diabetici, era doppio negli

**Tabella I.** Epidemiologia dello scompenso cardiaco nel diabete mellito.

- Nei pazienti diabetici rispetto ai controlli non diabetici il rischio di sviluppare scompenso cardiaco è 2 volte superiore negli uomini e 5 volte superiore nelle donne.
- Il 12% circa dei pazienti con diabete di tipo 2 è affetto da scompenso cardiaco clinicamente manifesto.
- Lo scompenso cardiaco manifesto nei pazienti con diabete di tipo 2 ha un'incidenza annuale del 3.3%.
- Negli anziani affetti da diabete il rischio di sviluppare scompenso cardiaco è 1.3 volte maggiore rispetto agli anziani non diabetici.
- La prevalenza dello scompenso cardiaco negli anziani diabetici è del 39%.
- Nei pazienti anziani con diabete di tipo 2 ad un aumento dell'1% dell'HbA<sub>1c</sub> corrisponde un aumento del 15% del rischio di sviluppare scompenso cardiaco.
- I pazienti con diabete mellito sono responsabili del 30% dei ricoveri ospedalieri legati allo scompenso cardiaco.

HbA<sub>1c</sub> = emoglobina glicosilata.

uomini e quintuplo nelle donne. L'associazione era ancora più forte nei soggetti più giovani (età < 65 anni): in tale fascia di età i soggetti diabetici presentavano, rispetto ai controlli, un rischio 4 volte maggiore nei maschi e ben 8 volte superiore nelle donne<sup>6</sup>. Tale rischio elevato persisteva dopo l'aggiustamento per altre variabili quali la cardiopatia ischemica, l'età, la pressione arteriosa e la colesterolemia. Successivi studi di comunità<sup>7-10</sup> eseguiti prevalentemente nei soggetti anziani, cioè la fascia di età in cui l'insufficienza cardiaca ha la maggiore incidenza e prevalenza, hanno confermato che il diabete è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di scompenso cardiaco. Nello studio NHANES I (National Health and Nutrition Survey)<sup>7</sup> condotto su 13 643 uomini e donne statunitensi esenti da scompenso cardiaco e finalizzato ad identificarne i fattori di rischio, i soggetti con diabete mellito nel successivo follow-up (media 19 anni) hanno presentato, rispetto ai non diabetici, una significativa maggiore incidenza di insufficienza cardiaca, con un rischio relativo (RR) pari ad 1.85 (intervallo di confidenza-IC 95% 1.51-2.28). In uno studio analogo condotto dai ricercatori dell'Università di Yale<sup>8</sup> su un campione di 1749 anziani esenti da malattie cardiovascolari della comunità di New Heaven nel Connecticut, i pazienti diabetici presentavano un RR di 2.9 (IC 95% 2.0-4.3) rispetto ai non diabetici. Nella coorte di 1621 anziani arruolati nell'East Boston Senior Health Project, Chae et al.<sup>9</sup> riferiscono nei pazienti diabetici un RR di 1.66 (IC 95% 1.24-2.23) per lo sviluppo di scompenso cardiaco rispetto ai non diabetici. Gottdiener et al.<sup>10</sup>, nei 5888 anziani arruolati nel Cardiovascular Health Study e seguiti per 5.5 anni di follow-up, riportano, nei pazienti con storia di diabete mellito esenti da malattia coronarica, un RR di sviluppare insufficienza cardiaca pari ad 1.68 (IC 95% 1.25-2.24). La prevalenza e l'incidenza di scompenso cardiaco nei soggetti diabetici anziani è quindi elevata. In un recente report con-

dotto su un ampio database amministrativo statunitense<sup>11</sup>, lo scompenso cardiaco era presente, al momento dell'arruolamento, nel 12% circa di un campione di 9591 diabetici, mentre nel gruppo di 9516 pazienti di controllo non diabetici, di età e sesso comparabili, la prevalenza della malattia cardiaca era del 4.5%. Nei successivi 30 mesi di follow-up, negli 8460 pazienti diabetici esenti da scompenso cardiaco all'ammissione nello studio, la malattia è insorta in 650 soggetti con un'incidenza del 7.7% ed un tasso di incidenza di 3.33 eventi per 100 pazienti/anno, valori doppi rispetto a quelli riscontrati nei pazienti non diabetici (incidenza 3.4%, tasso di incidenza 1.52 eventi per 100 pazienti/anno). In uno studio condotto in una casa di riposo<sup>12</sup>, il 39% degli anziani diabetici inizialmente esenti da scompenso cardiaco sviluppavano la malattia nel corso dei 43 mesi di follow-up con un RR, rispetto ai non diabetici, di 1.3 (IC 95% 1.143-1.563). Nello studio UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)<sup>13,14</sup>, un gruppo, di circa 4000 diabetici di tipo 2 di mezza età in comunità, è stato esaminato per un arco temporale di circa 10 anni. In questi pazienti il rischio assoluto di ammissione ospedaliera per scompenso cardiaco, secondo il tipo di trattamento assegnato, è stato di 3.0-8.1 eventi per 1000 pazienti/anno. Il pesante onere imposto ai sistemi sanitari dallo scompenso cardiaco che complica il diabete, è stato confermato anche da recenti studi<sup>15-17</sup>, in cui è stato riscontrato che i soggetti diabetici rappresentano oltre il 30% dei pazienti ricoverati in ospedale per scompenso cardiaco.

Si deve rimarcare, infine, che sebbene la cardiopatia ischemica rappresenti la principale causa di morte nei soggetti con diabete di tipo 2 di lunga durata<sup>18</sup>, i diabetici con infarto miocardico hanno, rispetto ai non diabetici, un eccesso di mortalità, in larga parte dovuta a scompenso cardiaco<sup>19-22</sup>.

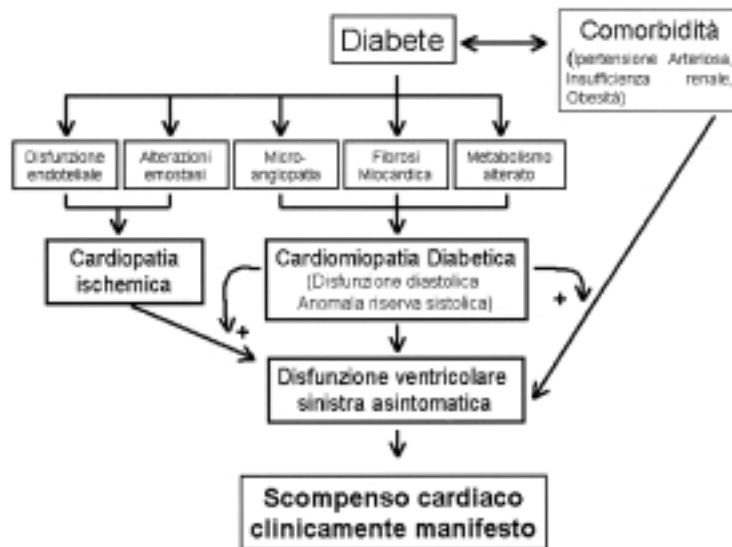
## Eziologia

I meccanismi principali mediante i quali il diabete può determinare lo sviluppo di scompenso cardiaco (Fig. 1)<sup>23</sup> sono sostanzialmente di tre tipi:

- lo sviluppo precoce di una malattia coronarica a livello macro e microvascolare;
- lo sviluppo di una disfunzione sistolica e/o diastolica (cardiomiopatia diabetica);
- lo sviluppo di ipertrofia miocardica indipendentemente dalla presenza o meno di ipertensione arteriosa, peraltro spesso presente nel paziente diabetico.

A tali meccanismi fondamentali si sovrappongono frequentemente, l'insufficienza renale e l'obesità, che possono ulteriormente contribuire allo sviluppo dello scompenso cardiaco<sup>24</sup>, e la disautonomia, la quale, mediante la riduzione del tono parasimpatico cardiaco, può predisporre all'ischemia, alle aritmie ed alla morte improvvisa<sup>25</sup>.

L'iperinsulinemia, l'iperglicemia e l'iperlipemia, tipiche del diabete mellito di tipo 2, hanno effetti diretti



**Figura 1.** Meccanismi patogenetici che associano il diabete allo scompenso cardiaco. Il diabete determina numerose modificazioni nel sistema cardiovascolare. Per lo sviluppo dello scompenso cardiaco, particolare rilevanza assumono le anomalie del metabolismo cellulare delle miocellule cardiache, la fibrosi miocardica e la microangiopatia, implicate nella patogenesi della specifica forma di “cardiomiopatia diabetica”. La disfunzione endoteliale, frequente nei pazienti diabetici ed associata alla tendenza alla trombosi per anomalie dell’equilibrio emostatico, favorisce l’insorgenza della cardiopatia ischemica a sua volta responsabile di danno miocardico. Altre possibili cause determinanti la disfunzione miocardica nel diabete sono rappresentate dalle “comorbidità” frequentemente associate alla malattia, quali ad esempio l’ipertensione, l’obesità ed una ridotta funzione renale. Da Bauers et al.<sup>23</sup>, modificata.

sui cardiomiociti, sull’interstizio cardiaco, e sui sistemi neuroendocrini quali il sistema nervoso simpatico ed il sistema renina-angiotensina<sup>26-31</sup>. La resistenza insulinica è caratterizzata inoltre dalla tendenza al precoce sviluppo di aterosclerosi, alla comparsa dell’ipertensione arteriosa ed alla compromissione del microcircolo<sup>32,33</sup>. L’ischemia, l’ipertensione, la cardiomiopatia diabetica, molto spesso intimamente connesse l’una all’altra, concorrono allo sviluppo di alterazioni cardiache morfologiche caratterizzate da ipertrofia miocellulare e fibrosi miocardica<sup>34-36</sup>, ridotta riserva contrattile<sup>34,37-40</sup> ed alterata funzione diastolica<sup>41,42</sup>. Tali alterazioni amplificano ulteriormente l’attivazione dei sistemi neuroendocrini, inducendo così uno stato di “disfunzione autonoma”<sup>43,44</sup>.

I cardiomiociti degli animali diabetici presentano molte analogie con le miocellule degli animali sottoposti a sovraccarico cardiaco<sup>45</sup>. In entrambe le condizioni, infatti, si documenta la riattivazione dei programmi genetici fetali e la repressione di quelli dell’animale adulto. Tali modificazioni dell’espressione genica si contraddistinguono fenotipicamente con una variazione della composizione delle proteine contrattili (aumento della sintesi della catena miosinica pesante- $\beta$ , aumento della sintesi della  $\alpha$ -actina scheletrica, riduzione della sintesi della catena miosinica pesante- $\alpha$  e della  $\alpha$ -actina cardiaca) ed un alterato metabolismo del calcio intracellulare (riduzione della sintesi della  $Ca^{++}$ -ATPasi del reticolo sarcoplasmatico). Si suppone che tali variazioni rappresentino la risposta adattativa della miocellula cardiaca per tentare di preservare la funzione contrattile in condizioni di stress<sup>45</sup>. Nel caso del diabete mellito, lo stress è rappresentato dalle modificazioni del *milieu* me-

tabolico intracellulare. Nel diabete, infatti, il metabolismo dei cardiomiociti è dipendente, in misura maggiore rispetto al normale, dai grassi, i quali, per effetto della frequente iperlipemia, tendono ad accumularsi all’interno delle cellule. In accordo con la teoria di Randle<sup>45,46</sup> la lipolisi e l’accumulo di lipidi intracellulari nei soggetti diabetici, determinano una maggiore inibizione dell’ossidazione del glucosio attraverso il ciclo di Krebs (da un punto di vista energetico la via metabolica in assoluto più efficiente per produzione di ATP rispetto all’ossigeno utilizzato) rispetto alla glicolisi, mentre influiscono relativamente poco sull’uptake intracellulare del glucosio. Nelle cellule dei diabetici, a causa dell’iperglicemia, la concentrazione intracellulare di glucosio è usualmente normale, nonostante il ridotto uptake glucidico conseguente alla ridotta azione insulinica. L’effetto finale indotto dall’inibizione prevalente dell’ossidazione glucidica, pertanto, sarà quello di determinare un aumento intracellulare dei prodotti intermedi della glicolisi e di spingere il glucosio verso le vie alternative del metabolismo glucidico (via del pentosio fosfato, dell’esosamina, glicosilazione delle proteine). Ciò determinerà innumerevoli effetti: a) l’attivazione della trascrizione dei geni fetali per la sintesi delle proteine coinvolte nel consumo di energia (shift delle isoforme delle proteine contrattili e modulazione della sintesi della  $Ca^{++}$ -ATPasi del reticolo sarcoplasmatico)<sup>45</sup>; b) il peggioramento della resistenza insulinica<sup>47,48</sup>; c) la formazione di radicali liberi e attraverso questi, lo sviluppo di ipertrofia patologica, apoptosi e rimodellamento<sup>49-54</sup>. La “disfunzione autonoma”, il sovraccarico legato all’ipertensione e l’ipertrofia cardiaca, alterano in senso “maladattativo” il precario equilibrio metabolico dei

cardiomiociti diabetici, probabilmente accelerando l'accumulo intracellulare di lipidi<sup>45,55</sup>. L'eccessivo aumento intracellulare degli acidi grassi, infatti, saturerà il sistema del loro trasporto dal citoplasma ai mitocondri (dove avviene la lipolisi) con conseguente accumulo intracitoplasmatico di acil-coenzima A. La maggior disponibilità di acil-coenzima A intracitoplasmatica attiverà vie metaboliche alternative quali la sintesi di diacilglicerolo (DAG) e ceramide, ed aumenterà la probabilità di formazione dei lipoperossidi. Tali molecole, assieme al DAG e ceramide sono in grado di attivare sperimentalmente la risposta ipertrofica e l'apoptosi<sup>45,51,55-57</sup>. Nel diabete, infine, la "disfunzione autonoma" caratterizzata dalla cronica attivazione dei sistemi neuroormonali, determina un'elevata esposizione del tessuto cardiaco all'angiotensina, alle endoteline, alle citochine e catecolamine, cioè a molecole a loro volta (ed indipendentemente dalle modificazioni metaboliche intracellulari) in grado di determinare lo sviluppo di ipertrofia, rimodellamento e morte miocellulare<sup>49,52,58</sup>.

L'ipertensione arteriosa è presente nel 40-60% dei pazienti diabetici, ed in particolare in coloro affetti da diabete di tipo 2, condizione in cui il riscontro di una pressione arteriosa elevata, può avere una prevalenza del 75% nei soggetti con età > 50 anni<sup>59,60</sup>. L'associazione ipertensione-diabete aumenta l'incidenza dell'ipertrofia ventricolare sinistra e dello scompenso<sup>61,62</sup>. Nel paziente iperteso con diabete, rispetto agli ipertesi non diabetici, il rischio di sviluppare scompenso è aumentato di 2.8 volte<sup>63</sup>. L'ipertrofia nei pazienti ipertesi con diabete senza evidenza clinica di scompenso cardiaco, è spesso inappropriata rispetto al carico emodinamico e si associa ad un rimodellamento ventricolare sfavorevole e ad una disfunzione sisto-diastolica<sup>39,40,45,62-64</sup>.

### La disfunzione ventricolare nel diabete

La disfunzione diastolica, precoce anomalia cardiaca nel paziente diabetico, può associarsi o precedere la disfunzione sistolica<sup>65-69</sup>. Nei soggetti diabetici, indipendentemente dal valore della pressione arteriosa, è molto frequente riscontrare all'eco-Doppler cardiaco

alterazioni del flusso transmitralico suggestive di un anomalo riempimento ventricolare. Nei differenti studi infatti, a seconda del metodo utilizzato, alterazioni del flusso transmitralico compatibili per disfunzione diastolica, erano presenti nel 30-50% dei soggetti diabetici<sup>70-76</sup>. La disfunzione diastolica si associa alla durata della malattia, alla presenza di retinopatia o neuropatia<sup>67,73,77,78</sup> ma non all'esistenza di malattia coronarica. I pazienti con disfunzione diastolica manifestano una ridotta capacità funzionale ed un'anomala risposta emodinamica allo sforzo, una maggiore predisposizione allo sviluppo di scompenso e ad una più elevata mortalità indipendentemente dall'età, sesso e severità della disfunzione ventricolare sinistra<sup>76,79-81</sup>.

La compromissione della funzione contrattile cardiaca è precoce nel paziente diabetico e può essere indipendente dalla presenza di malattia coronarica<sup>37,38,82,83</sup>. Tuttavia la prevalenza della disfunzione sistolica del ventricolo sinistro tra i pazienti diabetici senza cardiopatia nota è stata poco studiata in letteratura. Secondo Redfield et al.<sup>76</sup> la prevalenza di una disfunzione sistolica varia dal 4 al 13.9% in relazione al cut-off di frazione di eiezione utilizzato (40 o 50%). Più della metà di questi pazienti sono asintomatici. I criteri di selezione dei pazienti e dei parametri ecocardiografici utilizzati per definire la disfunzione ventricolare sinistra, sono molto importanti quando si tenta di valutarne la prevalenza in comunità. Se si confrontano i dati dei più recenti studi epidemiologici apparsi in letteratura sull'argomento (Tab. II)<sup>76,84-87</sup>, si può notare una notevole eterogeneità dei risultati a seconda dell'età dei pazienti arruolati, ed al criterio ecocardiografico adottato per stabilire la disfunzione ventricolare (valutazione "qualitativa" della cinetica da parte dell'osservatore, calcolo di un punteggio di cinetica, calcolo della frazione di eiezione, differenti cut-off di frazione di eiezione). Tuttavia dalla stessa tabella II emerge il dato incontrovertibile, relativo al fatto che, qualunque sia la stima assoluta della prevalenza della disfunzione ventricolare riscontrata nella popolazione studiata e qualunque sia il metodo ecocardiografico adottato, in tutti gli studi il sottogruppo dei diabetici ha presentato una prevalenza di disfunzione ventricolare sinistra almeno doppia rispetto a quella dell'intera coorte<sup>76,84-87</sup>.

**Tabella II.** Prevalenza della disfunzione ventricolare sinistra (LVSD) nei pazienti diabetici arruolati negli studi di comunità.

Studio	N. pazienti	Prevalenza di diabete (%)	Età media (anni)	Criterio ecocardiografico	Prevalenza di LVSD	
					Nella popolazione	Nei diabetici
Redfield et al. <sup>76</sup>	2042	4.5	62.8	LVEF ≤ 50%	6.0	13.9
Barzilay et al. <sup>84</sup>	5712	8.6	73.3	Qualitativo	3.5	5.26
Davies et al. <sup>85</sup>	3960	4	61	LVEF ≤ 40%	0.86	6
Hedberg et al. <sup>86</sup>	412	7.9	75	WMI < 1.7	6.8	22
Wang et al. <sup>87</sup>	4257	8.4	-	LVEF ≤ 50%	8	19

LVEF = frazione di eiezione ventricolare sinistra; WMI = indice di cinesi parietale.

### La necessità di uno screening della disfunzione ventricolare nel diabetico

Il riconoscimento di una disfunzione ventricolare sinistra è di grande rilevanza pratica, essendo condizione preliminare a qualsiasi programma di approfondimento diagnostico ed intervento terapeutico<sup>34,43,87</sup> (Tab. III). Gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore-1 dell'angiotensina ed i betabloccanti hanno dimostrato in numerosi trial una buona tollerabilità ed efficacia per la prevenzione e trattamento di pazienti con scompenso cardiaco manifesto o con alto rischio di sviluppare la malattia, una quota significativa dei quali affetti da diabete mellito<sup>88-101</sup>. Nella metanalisi condotta da Shekelle et al.<sup>91</sup> i 2398 pazienti diabetici arruolati nei sei studi con ACE-inibitori (CONSENSUS-Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study, SAVE-Survival and Ventricular Enlargement, i due studi SOLVD-Study of Left Ventricular Dysfunction, SMILE-Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation, TRACE-Trandolapril Cardiac Evaluation) hanno presentato un RR di mortalità dello 0.84 (IC 95% 0.70-1.00), comparabile a quello riscontrato nei 10 188 pazienti non diabetici (RR 0.84, IC 95% 0.78-0.93). Per quanto riguarda i betabloccanti, nella stessa metanalisi, i 1883 pazienti diabetici arruolati nel braccio trattamento dei trial COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival), MERIT-HF (Metoprolol Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure) e CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol), hanno esibito un RR di morte dello 0.77 rispetto al placebo (IC 95% 0.91-0.96), non statisticamente differente da quello dei 7042 pazienti non diabetici (RR 0.65, IC 95% 0.57-0.74). L'associazione ACE-inibitori + betabloccanti è efficace nella riduzione della mortalità dei pazienti diabetici con scompenso cardiaco lieve. In un'analisi *post-hoc* dello studio SOLD Prevenzione<sup>90</sup>, infatti, i soggetti con storia di diabete, arruolati ad enalapril e che assumevano anche betabloccanti, presentavano una consistente riduzione della mortalità cardiovascolare (RR

0.72, IC 95% 0.53-0.97), non significativamente differente da quella dell'intero gruppo (RR 0.67, IC 95% 0.48-0.94). L'efficacia dei betabloccanti nei pazienti diabetici con scompenso cardiaco è confermata anche nei pazienti di comunità. Pur con i limiti derivanti dalla natura osservazionale e dalla non randomizzazione dei pazienti, nello studio BRING-UP (Beta-Blockers in Patients with Congestive Heart Failure: Guided Use in Clinical Practice)<sup>17</sup> i soggetti diabetici che assumevano betabloccanti, rispetto ai diabetici non in terapia con betablocco, presentavano ad 1 anno di follow-up una significativa e consistente riduzione della mortalità (RR 0.54, IC 95% 0.37-0.78), delle ospedalizzazioni (RR 0.87, IC 95% 0.68-1.10) e dell'endpoint combinato (morte od ospedalizzazione) (RR 0.80, IC 95% 0.65-0.97). Per quanto riguarda gli antagonisti del recettore AT1 dell'angiotensina, è consistente il dato riportato nello studio di Lewis et al.<sup>102</sup> condotto su 1715 pazienti ipertesi e diabetici con nefropatia diabetica, in cui l'irbesartan ha ridotto, rispetto al placebo, del 23% l'insorgenza dei nuovi casi di scompenso cardiaco. Tale risultato è stato confermato anche in uno studio analogo, lo studio RENAAAL<sup>98</sup> (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan), condotto con losartan, nel quale il trattamento attivo ha ridotto del 32%, rispetto al placebo, i nuovi casi di scompenso cardiaco.

Lo sviluppo di una disfunzione ventricolare sinistra è un importante fattore di rischio cardiovascolare, sia in quanto potenziale espressione di una severa malattia coronarica sia, di per sé, perché correlata ad un più elevato rischio di scompenso cardiaco e morte<sup>76,87</sup>. Nello Strong Heart Study la presenza di diabete si associava, indipendentemente dalla presenza di ipertensione, ad una maggiore ipertrofia e disfunzione del ventricolo sinistro<sup>39</sup>. Nello studio DAI l'incidenza annuale di eventi cardiovascolari totali nei soggetti con diabete di tipo 2 senza cardiopatia nota è risultata del 4%, mentre nei soggetti con preesistente patologia cardiovascolare era del 13.9%<sup>103</sup>. Nei 1343 soggetti diabetici con età > 65 anni del Cardiovascular Health Study, un'alterazione cardiovascolare subclinica al momento dell'arruolamento nello studio, era presente nel 40% dei casi e si associava nel successivo follow-up di 6.4 anni, ad un RR di morte dell'1.5, rispetto ai diabetici senza cardiopatia<sup>104</sup>.

È noto dagli studi di comunità, che circa la metà dei pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra non presenta sintomi o segni di scompenso alla valutazione clinica iniziale<sup>76,84-87,105-108</sup>. È risaputo inoltre che la diagnosi di scompenso cardiaco basata solo sugli elementi clinici (anamnesi ed esame obiettivo) soprattutto negli anziani, spesso non è attendibile<sup>109-114</sup>. L'ECG e la radiografia del torace sebbene possano essere di aiuto, hanno tuttavia valore limitato per lo "screening" della disfunzione ventricolare nel contesto di una popolazione come quella rappresentata dai diabetici soprattutto se anziani, in cui sono frequenti comorbidità (broncopneumopatia cronica ostruttiva, obesità, ipertensione arteriosa) che ne riducono l'accuratezza diagnostica<sup>109,112,115,116</sup>.

**Tabella III.** Trattamento e prevenzione dello scompenso cardiaco nel diabetico.

Controllo glicemico
ACE-inibitori, inibitori del recettore AT1
Blocco del sistema renina-angiotensina
Prevenzione del rimodellamento cardiaco
Miglioramento della funzione ventricolare sinistra
Riduzione del rischio di morte
Betabloccanti
Blocco della stimolazione del sistema beta-adrenergico
Prevenzione del rimodellamento ventricolare
Rimodellamento inverso del ventricolo sinistro
Miglioramento della funzione ventricolare sinistra
Riduzione del rischio di morte

Gli ACE-inibitori, gli inibitori del recettore AT1 ed i betabloccanti possono prevenire lo scompenso cardiaco nei pazienti diabetici ad alto rischio.

Lo studio ecocardiografico per identificare la presenza di disfunzione ventricolare sinistra, eseguito solo su indicazione clinica nei pazienti con qualche sintomo e/o segno suggestivi per scompenso sottostima quindi grandemente il problema, in quanto sfuggirebbe il 50% circa dei pazienti con disfunzione cardiaca asintomatica. L'utilizzo dell'ecocardiografia per lo "screening" della disfunzione ventricolare sinistra e dell'ipertrofia ventricolare sinistra del paziente diabetico ha un forte razionale. Tuttavia, pur essendo tale metodica di facile esecuzione e a costi relativamente contenuti, la frequente difficoltà di un accesso diretto all'esame e le talora lunghe liste d'attesa limitano la possibilità di utilizzo della metodica da parte degli internisti e medici di medicina generale.

Vi è la necessità quindi di identificare per i pazienti diabetici un percorso di screening razionale, praticabile e con buon profilo di costo-efficacia con il fine di selezionare precocemente i pazienti a maggiore rischio di disfunzione ventricolare sinistra da inviare ad un approfondimento cardiologico strumentale non invasivo (ecocardiografia) ed eventualmente invasivo ed in cui iniziare un appropriato programma terapeutico.

L'impiego di nuove metodiche di laboratorio, come il dosaggio del peptide natriuretico di tipo B, potrebbe fornire un rilevante contributo nei pazienti diabetici, in quanto dimostra una buona sensibilità e specificità nell'identificare l'ipertrofia ventricolare sinistra e la disfunzione ventricolare sisto-diastolica con o senza sintomi e segni di scompenso cardiaco<sup>116-122</sup>. Il dosaggio degli ormoni natriuretici, negli ambulatori di medicina generale e di diabetologia, potrebbe pertanto rappresentare un valido strumento di screening, in aggiunta agli usuali metodi di valutazione del rischio cardiovascolare tradizionali, per l'identificazione precoce e la selezione dei pazienti diabetici con disfunzione cardiaca iniziale, da avviare alla successiva valutazione cardiologica, senza gravare sulle liste d'attesa dei laboratori di ecocardiografia ed i servizi di cardiologia in generale. Tale ipotesi, tuttavia, richiede la validazione "sul campo" mediante un opportuno studio multicentrico che metta in stretta collaborazione i diabetologi, ed i cardiologi in un gruppo di pazienti, cioè i soggetti con diabete di tipo 2 senza evidenza clinica di cardiopatia, usualmente esclusi da una gestione "condivisa". Lo studio è reso possibile dall'elevata prevalenza della disfunzione sisto-diastolica presente nei pazienti diabetici. Dai dati della letteratura<sup>67-74,76,84,86,87</sup>, infatti, si può presumere che il dato atteso di una disfunzione ventricolare (sistolica e/o diastolica) nei pazienti diabetici senza evidenza di cardiopatia clinicamente nota è relativamente elevata rispetto ai non diabetici. Se si assume che la prevalenza di disfunzione sistolica e/o diastolica ventricolare in tale gruppo di pazienti, arruolati nello studio, sia del 25% (5% dei pazienti con frazione di eiezione ridotta e 20-25% con alterazione isolata della diastole), nel caso questa assunzione si confermi su un campione di 1000 pazienti diabetici, l'affidabilità della stima si potrà considerare molto elevata, essendo gli IC di tale stima uguali al 22-27%.

La tabella IV riporta l'affidabilità delle stime secondo diversi livelli di prevalenza della disfunzione sistolica e/o diastolica del ventricolo sinistro nel caso 1000 pazienti venissero arruolati nello studio.

## Conclusioni

La vasta letteratura disponibile sullo scompenso cardiaco nel diabetico (preferenzialmente nella coorte dei diabetici di tipo 2) ci conferma che questa patologia rappresenta una complicanza sottostimata o sconosciuta, anche se ad alto rischio di mortalità.

L'importanza della precoce identificazione e del rapido inizio della terapia per prevenire la mortalità legata alla disfunzione ventricolare, è stata rimarcata dalla recente pubblicazione dei dati del follow-up a 12 anni dello studio SOLVD<sup>88</sup>, in cui il beneficio della terapia con ACE-inibitori sulla mortalità e morbilità cardiovascolare, manteneva la significatività statistica e per così lungo tempo proprio nei pazienti con la malattia allo stato più lieve, cioè i pazienti con disfunzione cardiaca asintomatici arruolati nel braccio "prevenzione". Effettuare una valutazione cardiologica completa con ecocardiogramma indiscriminatamente a tutti i pazienti diabetici è attualmente più un sogno di difficile realizzazione che una proposta reale. Siamo infatti, costretti ad operare in una dimensione della pratica medica, in cui il contenimento delle liste d'attesa ed il rispetto del budget, rappresentano variabili importanti nel condizionare "l'agire" medico quotidiano. Tuttavia si può tentare di stabilire dei protocolli mirati all'identificazione dei soggetti diabetici che non hanno ancora sviluppato una cardiopatia clinicamente manifesta e che siano a maggior rischio per lo sviluppo di scompenso. Tale progetto non è irrealizzabile, è stato già effettuato nella popolazione generale<sup>109,123</sup> ed in altri gruppi ad alto rischio di scompenso cardiaco quali i pazienti con insufficienza renale terminale<sup>124-126</sup> ed i pazienti con infarto miocardico acuto<sup>127-129</sup>. Manca una tale analisi nei pazienti diabetici ed ora abbiamo anche a disposizione un promettente parametro biochimico, cioè il dosaggio degli ormoni natriuretici, di semplice esecuzione e di costo contenuto, che potrebbe migliorare la selezione

**Tabella IV.** Stima dell'intervallo di confidenza (IC) del 95% percentile secondo diversi livelli di prevalenza della disfunzione sistolica e/o diastolica del ventricolo sinistro nel caso 1000 pazienti diabetici, senza evidenza di cardiopatia clinicamente nota alla valutazione basale tradizionale, venissero arruolati nello studio sullo screening della disfunzione ventricolare.

Prevalenza (%)	IC 95%
15	13-17
20	18-23
25	22-27
30	27-32

dei pazienti diabetici che il diabetologo, l'internista o il medico di medicina generale dovrebbe inviare dal cardiologo per approfondire la valutazione cardiologica. Un tale progetto di studio, è a nostro avviso, da favorire anche per un ulteriore motivo non meno importante: favorirebbe, infatti, lo sviluppo della collaborazione tra figure mediche molto importanti per la salute dei diabetici, cioè i diabetologi, i medici di famiglia ed i cardiologi, in un contesto clinico (quando cioè il danno cardiaco non è ancora clinicamente manifesto) in cui la collaborazione tra le varie figure mediche coinvolte nella cura dei pazienti, non è usualmente ottimale ed in cui si può e soprattutto, si deve, fare tanto.

## Riassunto

Il diabete mellito è un noto fattore di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco congestizio. Le evidenze epidemiologiche emerse dagli studi di comunità sottolineano che i soggetti diabetici presentano una prevalenza di disfunzione sistolica ventricolare sinistra 2 volte superiore rispetto a quella dei non diabetici, la metà di essi è inoltre, completamente asintomatica. La disfunzione diastolica nei cuori diabetici, rispetto ai non diabetici, è anche più frequente di quella sistolica. L'elevata prevalenza della disfunzione ventricolare nel diabete è determinata dalla frequente coesistenza di una sottostante cardiomiopatia diabetica con l'ipertensione e l'ischemia miocardica. In questi pazienti, le alterazioni metaboliche tipiche del diabete, assieme alla precoce attivazione del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina inducono uno sfavorevole rimodellamento cardiaco ed una riduzione della funzione miocardica. La progressione dal danno cardiaco fino alla disfunzione e lo scompenso cardiaco clinicamente manifesto, è spesso asintomatica per un lungo periodo di tempo e quindi frequentemente non diagnosticata e inadeguatamente curata. L'integrazione tra dosaggio degli ormoni natriuretici e metodi ecocardiografici, potrebbe consentire un più precoce riconoscimento di tali pazienti. I pazienti diabetici con scompenso cardiaco conclamato presentano una prognosi peggiore rispetto ai non diabetici. I trattamenti farmacologici oggi disponibili, cioè gli ACE-inibitori, i betabloccanti e i bloccanti del recettore dell'angiotensina, assieme ad un più stretto controllo glicemico, possono essere in grado di determinare un rimodellamento favorevole del ventricolo sinistro e prevenire in tal modo i futuri eventi cardiovascolari. Al fine di identificare la maggior parte dei pazienti diabetici ad alto rischio di sviluppo di disfunzione ventricolare e per prevenire la sua progressione verso lo scompenso cardiaco clinicamente manifesto, è importante elaborare una strategia di screening efficace nella diagnosi e nel trattamento della maggior parte dei pazienti diabetici con danno cardiaco precoce.

*Parole chiave:* Diabete mellito; Prevenzione; Scompenso cardiaco.

## Bibliografia

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
2. Bagust A, Hopkinson PK, Maslove L, Currie CJ. The projected health care burden of type 2 diabetes in the UK from 2000 to 2060. *Diabet Med* 2002; 19 (Suppl 4): 1-5.
3. Clarke P, Gray A, Legood R, Briggs A, Holman R. The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: results from the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS Study No. 65). *Diabet Med* 2003; 20: 442-50.
4. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al, for the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure); International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Failure Society of America. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.
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. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035-8.
7. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factor for congestive heart failure in US men and woman: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 996-1002.
8. Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med* 1999; 106: 605-12.
9. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999; 281: 634-9.
10. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1628-37.
11. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001; 24: 1614-9.
12. Aronow WS, Ahn C. Incidence of heart failure in 2737 older persons with and without diabetes mellitus. *Chest* 1999; 115: 867-8.
13. 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: 703-13.
14. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
15. Reis SE, Holubkov R, Edmundowicz D, et al. Treatment of patients admitted to the hospital with congestive heart failure: specialty-related disparities in practice patterns and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 733-8.
16. Bell DSH. Frequency of diabetes in patients admitted to hospital because of congestive heart failure. (abstr) *Diabetes* 2001; 50: A456.

17. Bobbio M, Ferrua S, Opasich C, et al, for the BRING-UP Investigators. Survival and hospitalization in heart failure patients with or without diabetes treated with beta-blockers. *J Card Fail* 2003; 9: 192-202.
18. Comaschi MA, De Micheli A. Note di epidemiologia. In: Comaschi MA, De Micheli A, eds. *Clinica delle malattie cardiovascolari nel diabetico*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2003: 7.
19. Jaffe AS, Spadaro JJ, Schechtman K, Roberts R, Geltman EM, Sobel BE. Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1984; 108: 31-7.
20. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 49-57.
21. Hellermann JP, Jacobsen SJ, Gersh BJ, Rodeheffer RJ, Reeder GS, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction: a review. *Am J Med* 2002; 113: 324-30.
22. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER, for the Second National Registry of Myocardial Infarction. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMII-2). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1389-94.
23. Bauters C, Lamblin N, Mc Fadden EP, Van Belle E, Millaire A, De Groote P. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2: 1.
24. Young HY, Russel RR, Chyun D, Ramahi T. Heart failure in diabetic patients. In: Johnstone MT, Veves A, eds. *Diabetes and cardiovascular disease*. Totowa, NJ: Humana Press, 2001: 282.
25. Aronson D, Rayfield EJ. Diabetes. In: Topol EJ, ed. *Textbook of cardiovascular medicine*. 2nd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 156.
26. Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. *Circulation* 2002; 105: 1727-33.
27. Chatham JC. The impact of type 2 diabetes on the regulation of cardiac energy metabolism and function. (abstr) *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: A153.
28. Hardin NJ. The myocardial and vascular pathology of diabetic cardiomyopathy. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 99-108.
29. Dhalla NS, Liu X, Panagia V, Takeda N. Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 239-47.
30. Esler M, Rumantir M, Wiesner G, Kaye D, Hastings J, Lambert G. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens* 2001; 14 (Part 2): 304S-309S.
31. Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10: 287-94.
32. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
33. Yokoyama I, Momomura S, Ohtake T, et al. Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1472-7.
34. Watts GF, Marwick TH. Ventricular dysfunction in early diabetic heart disease: detection, mechanisms, significance. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105: 591-9.
35. Factor SM, Minase T, Sonnenblick EH. Clinical and morphological features of human hypertensive-diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1980; 99: 446-58.
36. van Hoeven KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 1990; 82: 848-55.
37. 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: 446-53.
38. Vinereanu D, Nicolaides E, Tweddel AC, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus, related to serum lipids and glycosylated haemoglobin. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105: 591-9.
39. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000; 101: 2271-6.
40. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation* 2001; 103: 102-7.
41. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1943-9.
42. Mizushige K, Yao L, Noma T, et al. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen in insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. *Circulation* 2000; 101: 899-907.
43. Bell DS. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2433-41.
44. Bristow MR. Why does the myocardium fail? Insights from basic science. *Lancet* 1998; 352 (Suppl 1): S18-S114.
45. Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part II: potential mechanisms. *Circulation* 2002; 105: 1861-70.
46. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1: 785-9.
47. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987; 79: 1510-5.
48. Ling ZC, Hong-Lie C, Ostenson CG, Efendic S, Khan A. Hyperglycemia contributes to impaired insulin response in GK rat islets. *Diabetes* 2001; 50 (Suppl 1): S108-S112.
49. Ye G, Metreveli NS, Ren J, Epstein PN. Metallothionein prevents diabetes-induced deficits in cardiomyocytes by inhibiting reactive oxygen species production. *Diabetes* 2003; 52: 777-83.
50. Cai L, Li W, Wang G, Guo L, Jiang Y, Kang YJ. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway. *Diabetes* 2002; 51: 1938-48.
51. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23: 599-622.
52. Sawyer DB, Colucci WS. Oxidative stress in heart failure. In: Mann DL, ed. *Heart failure. A companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia, PA: Saunders 2004: 185-6.
53. Shiomi T, Tsutsui H, Ikeuchi M, et al. Streptozotocin-induced hyperglycemia exacerbates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 165-72.
54. Fiordaliso F, Leri A, Cesselli D, et al. Hyperglycemia activates p53 and p53-regulated genes leading to myocyte cell death. *Diabetes* 2001; 50: 2363-75.



55. Taegtmeier H, Razeghi P, Young ME. Alterations in cardiac metabolism in heart failure. In: Mann DL, ed. Heart failure. A companion to Braunwald's heart disease. Philadelphia, PA: Saunders, 2004: 323-7.
56. Wakasaki H, Koya D, Schoen FJ, et al. Targeted overexpression of protein kinase C beta2 isoform in myocardium causes cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 9320-5.
57. Takeishi Y, Ping P, Bolli R, Kirkpatrick DL, Hoit BD, Walsh RA. Transgenic overexpression of constitutively active protein kinase C epsilon causes concentric cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2000; 86: 1218-23.
58. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 2000; 87: 1123-32.
59. Hypertension in Diabetes Study Group. HDS 1: prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors or cardiovascular disease. *J Hypertens* 1993; 11: 309-17.
60. Marques-Vidal P, Tuomilehto J. Hypertension awareness, treatment and control in the community: is the "rule of halves" still valid? *J Hum Hypertens* 1997; 11: 213-20.
61. Mosterd A, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N Engl J Med* 1999; 340: 1221-7.
62. Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996; 125: 304-10.
63. Verdecchia P, Carini G, Circo A, et al, for the MAVI (Masa Ventricolare Sinistra nell'Iperensione) Study Group. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1829-35.
64. 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: 448-54.
65. Poirier P, Bogaty P, Philippon F, Garneau C, Fortin C, Dumesnil JG. Preclinical diabetic cardiomyopathy: relation of left ventricular diastolic dysfunction to cardiac autonomic neuropathy in men with uncomplicated well-controlled type 2 diabetes. *Metabolism* 2003; 52: 1056-61.
66. Okura H, Inoue H, Tomon M, et al. Impaired glucose tolerance as a determinant of early deterioration of left ventricular diastolic function in middle-aged healthy subjects. *Am J Cardiol* 2000; 85: 790-2.
67. Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 633-9.
68. Uusitupa M, Mustonen J, Laakso M, et al. Impairment of diastolic function in middle-aged type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients free of cardiovascular disease. *Diabetologia* 1988; 31: 783-91.
69. Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y, et al. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 328-35.
70. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 5-10.
71. Zabalgotia M, Ismael MF, Anderson L, Maklady FA. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 87: 320-3.
72. Whalley GA, Bagg W, Doughty RN, Gamble G, Braatvedt G, Sharpe N. Pseudonormal diastolic filling unmasked with glyceryl trinitrate in patients with type 2 diabetes with poor metabolic control. *Diabetes Care* 2001; 24: 1307-8.
73. Annonu AK, Fattah AA, Mokhtar MS, Ghareeb S, Elhendy A. Left ventricular systolic and diastolic functional abnormalities in asymptomatic patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 885-91.
74. Astorri E, Fiorina P, Contini GA, et al. Isolated and preclinical impairment of left ventricular filling in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients. *Clin Cardiol* 1997; 20: 536-40.
75. Fischer M, Baessler A, Hense HW, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 2003; 24: 320-8.
76. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194-202.
77. Takahashi N, Iwasaka T, Sugiura T, Hasegawa T, Tarumi N, Inada M. Diastolic time in diabetes. Impairment of diastolic time during dynamic exercise in type 2 diabetes with retinopathy. *Chest* 1991; 100: 748-53.
78. Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Karatzas ND. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy: a radionuclide ventriculography study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1955-60.
79. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 2002; 288: 2144-50.
80. Kitzman DW. Diastolic heart failure in the elderly. *Heart Fail Rev* 2002; 7: 17-27.
81. Poirier P, Garneau C, Bogaty P, et al. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on maximal treadmill performance in normotensive subjects with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2000; 85: 473-7.
82. Picano E. Diabetic cardiomyopathy. The importance of being earliest. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 454-7.
83. Dwyer EM, Asif M, Ippolito T, Gillespie M. Role of hypertension, diabetes, obesity, and race in the development of symptomatic myocardial dysfunction in a predominantly minority population with normal coronary arteries. *Am Heart J* 2000; 139 (Part 1): 297-304.
84. Barzilay JI, Spiekerman CF, Kuller LH, et al, for the Cardiovascular Health Study. Prevalence of clinical and isolated subclinical cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1233-9.
85. Davies M, Hobbs F, Davis R, et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 2001; 358: 439-44.
86. Hedberg P, Lonnberg I, Jonason T, Nilsson G, Pehrsson K, Ringqvist I. Left ventricular systolic dysfunction in 75-year-old men and women; a population-based study. *Eur Heart J* 2001; 22: 676-83.
87. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2003; 108: 977-82.
88. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003; 361: 1843-8.
89. Parker AB, Yusuf S, Naylor CD. The relevance of subgroup-

- specific treatment effects: the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) revisited. *Am Heart J* 2002; 144: 941-7.
90. Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA, Shelton B, Domanski MJ. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 916-23.
91. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1529-38.
92. Yancy CW. Clinical trials of beta-blockers in heart failure: a class review. *Am J Med* 2001; 110 (Suppl 5A): 7S-10S.
93. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. Beta-blocker therapy in heart failure: scientific review. *JAMA* 2002; 287: 883-9.
94. Coletta AP, Louis AA, Clark AL, Nikitin N, Cleland JG, for the European Society of Cardiology. Clinical trials update from the European Society of Cardiology: CARMEN, EARTH, OPTIMAAL, ACE, TEN-HMS, MAGIC, SOLVD-X and PATH-CHF II. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 661-6.
95. Cohn JN. Prevention of heart failure. *Cardiology* 1999; 92 (Suppl 1): 22-5.
96. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
97. Arnold JM, Yusuf S, Young J, et al, for the HOPE Investigators. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2003; 107: 1284-90.
98. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al, for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
99. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al, for the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. Collaborative Study Group. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 542-9.
100. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al, for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-10.
101. Herman WH, Shahinfar S, Carides GW, et al. Losartan reduces the costs associated with diabetic end-stage renal disease: the RENAAL study economic evaluation. *Diabetes Care* 2003; 26: 683-7.
102. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
103. Maggini M, Spila-Alegiani S, Raschetti R, et al, on behalf of the DAI Study Italy: the Italian DAI Study on macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. (abstr) In: Abstracts of the 8th Congress of the International Diabetes Federation, 2003: 1045.
104. Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J, Beauchamp NJ, O'Leary DH, Savage PJ. Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 823-9.
105. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829-33.
106. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 447-55.
107. Morgan S, Smith H, Simpson I, et al. Prevalence and clinical characteristics of left ventricular dysfunction among elderly patients in general practice setting: cross sectional survey. *BMJ* 1999; 318: 368-72.
108. Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. The epidemiology of "asymptomatic" left ventricular systolic dysfunction: implications for screening. *Ann Intern Med* 2003; 138: 907-16.
109. Nielsen OW, Hansen JF, Hilden J, Larsen CT, Svanegaard J. Risk assessment of left ventricular systolic dysfunction in primary care: cross sectional study evaluating a range of diagnostic tests. *BMJ* 2000; 320: 220-4.
110. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Bermudez EA, Jougasaki M, Bailey KR, Redfield MM. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail* 2000; 6: 194-200.
111. Badgett RG, Lucey CR, Mulrow CD. Can the clinical examination diagnose left-sided heart failure in adults? *JAMA* 1997; 277: 1712-9.
112. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002; 112: 437-45.
113. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988; 77: 607-12.
114. Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI, et al. Natural history and patterns of current practice in heart failure. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Suppl A): 14A-19A.
115. Tresch DD. Clinical manifestations, diagnostic assessment, and etiology of heart failure in elderly patients. *Clin Geriatr Med* 2000; 16: 445-56.
116. Struthers AD, Morris AD. Screening for and treating left-ventricular abnormalities in diabetes mellitus: a new way of reducing cardiac deaths. *Lancet* 2002; 359: 1430-2.
117. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2081-7.
118. Yano Y, Katsuki A, Gabazza EC, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive noninsulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2353-6.
119. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921-9.
120. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141: 367-74.
121. Luchner A, Burnett JC Jr, Jougasaki M, et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens* 2000; 18: 1121-8.

122. Nielsen OW, McDonagh TA, Robb SD, Dargie HJ. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 113-20.
123. Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PW, Levy D. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1197-204.
124. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, et al. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 912-6.
125. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, et al. The outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1277-85.
126. Goto T, Takase H, Toriyama T, et al. Increased circulating levels of natriuretic peptides predict future cardiac event in patients with chronic hemodialysis. *Nephron* 2002; 92: 610-5.
127. Lewis EF, Moye LA, Rouleau JL, et al, for the CARE Study. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction: the CARE Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1446-53.
128. Richards AM, Nicholls MG, Troughton RW, et al. Antecedent hypertension and heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1182-8.
129. Ali AS, Rybicki BA, Alam M, et al. Clinical predictors of heart failure in patients with first acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138 (Part 1): 1133-9.