

Diyabetik Kardiyomiyopati ve Moleküler Temeli: Derleme

Derya GÜZEL

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyoloji ABD, Sakarya, Turkey



Corr. Author:
Derya Güzel
Sakarya Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı,
Korucuk Mahallesi,
Konuralp Bulvarı,
No:81/1
Korucuk Kampüsü,
Adapazarı/Sakarya
Tel: 0 (264) 295 66 30
Fax: 0 (264) 295 66 29
ankara.medicine@gmail.com

Abstract

Diabetes is a problem of public health that increases due to changes of life and eating habits. One of the most important complications of this disease is cardiomyopathy. Reasons that bring out diabetic cardiomyopathy include hyperglycemia, reaktive oksigen species (ROS), activation of DAG/PKC (diachyl glicerol/protein kinase C) pathway, upregulation of renin-angiotensin-aldosteron system, fail of response to hypoxia , endothelial disfunction and otonomic neuropathy. This review aims to develop new treatment steps analyzing the pathophysiology of diabetic cardiomyopathy

Keywords: Diabetic cardiomyopathy, DAG / PKC, reactive oxygen species

Özet

Diyabet sedanter yaşam ve beslenme alışkanlıklarının değişimi sonucu insidansı artan bir toplum sağlığı problemidir. Bu hastalığın en önemli komplikasyonlarından biri diyabetik kardiyomiyopati. Diyabetik kardiyomiyopatinin meydana gelmesinde hiperglisemi, reaktif oksijen türevleri (ROS), DAG/PKC (diacil gliserol/protein kinaz C) sinyal yolunun aktivasyonu, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin upregülasyonu, hipoksiye yanıtın bozulması, endotel disfonksiyonu ve otonomik nöropati gibi birçok sebep yer almaktadır. Bu derleme ile diyabetik kardiyomiyopatinin patofizyolojisine ışık tutarak yeni tedavi basamakları geliştirilebilmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diabetic cardiomyopathy, DAG / PKC, reactive oxygen species

Giriş

Dünyadaki önemli sağlık problemlerinden biri olan DM; hiperglisemi ile karakterize, insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisinde de defekt olan metabolik hastalıklar grubudur. WHO'ya göre 2000 yılında DM hasta sayısı dünyada 171.000.000, Türkiye'de 2.920.000 iken 2030 yılında dünyada 366.000.000, Türkiye'de 6.422.000 olması beklenmektedir^{1, 2}.

Türkiye'de yapılan TURDEP-I (Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması) çalışmasına göre 2002 yılında 2 milyon 600 bini tip 1 olmak üzere 5 milyon DM hastası mevcut olup projeksiyon verilere göre ise DM hasta sayısı yaklaşık 10 milyondur³. TURDEP-II çalışması sonuçlarına göre, Türkiye'deki DM oranları 2002'de % 7,8'den 2010'da % 13,7'ye yükselmiştir. Türkiye'deki DM hasta sayısında son 10 yılda % 100'e yakın oranda artış olduğundan⁴ DM; önemli bir toplum sağlığı problemidir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA); DM için tanı kriterlerini (Tablo1) ve sınıflamasını aşağıdaki şekilde (Tablo2) belirtmiştir^{5,6}.

Tablo 1: Tablo 1.Diyabetes Mellitus tanı kriterleri

1. HbA1c \geq % 6,5 (DCTT testi ile standardize edilmiş, NGSP ile sertifikalandırılan laboratuvar yöntemi ile test edilebilir).
2. Açlık Plazma Glukozu \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/l) (son sekiz saat boyunca kalori alınmaması, açlık olarak tanımlanmaktadır).
3. OGTT sonrası 2.saat plazma glukozu \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) Test Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı şekilde 75 g anhidroz glukoz suda çözülerek yapılır.
4. Hiperglisemi klasik semptomları veya hiperglisemik kriz semptomu olan ve anlık plazma glukozu \geq 200 mg/dl olan hastalar

DCTT: Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Testi
NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı

Diyabetik Kardiyomiopati

Ateroskleroz, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, se-rebrovasküler hastalık, hipertansiyon ve diyabetik kardiyomi-yopati (DKMP) gibi kardiyovasküler komplikasyonlar diyabete bağlı morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir^{7,8}. Nondiyabetik hastalar ile karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda kalp yetmezliği gelişme riski artmakta ve pompa yetersizliği ile ilişkili mortalite (% 6'a % 11) ve kardiyovaskü-ler mortalite (% 19'a % 28) daha yüksek olmaktadır⁹. DKMP; koroner arter hastalığı veya hipertansiyondan bağımsız olarak gelişen ventriküler disfonksiyondan kaynaklanır. Bu disfonksi-

yon; sistolik disfonksiyon gelişiminden önce oluşan diyastolik disfonksiyon ile karakterizedir^{7,10}. DKMP'de temel olarak meydana gelen yapısal değişiklik; sol ventrikül hipertrofisidir (LVH). Avrupa Kardiyoloji Birliği'nin kabul ettiği sol ventrikül hipertrofisi; ekokardiyografide LV kütlelerinin erkekler için 125 g/m² kadınlar için 110 g/m² üzerinde olmasıdır.

Tablo 2.Glisemik bozukluğun etiyolojik sınıflaması

Tip 1 Diabetes Mellitus

Sıklıkla insülin yokluğuna neden olan Beta-hücre destrüksiyonu vardır.
A. İmmün aracılı
B. İdiyopatik

Tip 2 Diabetes Mellitus

Rölatif olarak insülin yetmezliğinin görüldüğü insülin direncinin olduğu durumlar ile insülin direncinden bağımsız insülin sekresyonunun bozulduğu durum

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.

Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

Beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti
12. Kromozom, HNF-1Alfa (MODY3)
7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
20. Kromozom, HNF-4Alfa (MODY1)
13.Kromozom, insülin promotör faktör-1(IPF-1; MODY4)
17. Kromozom, HNF-1Beta (MODY5)
2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
Mitokondriyal DNA
Diğerleri
İnsülinin etkisindeki genetik defektler
Tip A İnsülin Direnci
Leprechaunism
Rabson-Mendenhall Sendromu
Lipoatrofik Diyabet
Diğerleri

Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

Pankreatit
Travma/Pankreatektomi
Neoplazi
Kistikfibroz
Hemokromatoz
Fibrokalkülöz Pankreatopati
Diğerleri
Endokrinopatiler
Akromegali
Cushing Sendromu
Glukagonoma
Feokromositoma
Hipertiroidi
Somatostatinoma
Aldosteronoma
Diğerleri

İlaç veya kimyasal ajanlar

Vacor
Pentamidin
Nikotik Asit
Glukokortikoidler
Tiroid Hormonu
Diazoksid
Beta-Adrenerjik Agonistler
Tiyazid grubu diüretikler
Dilantin
Gama-İnterferon
Diğerleri (post transplant diyabet)

Enfeksiyonlar

Konjenital kızamıkçık
Sitomegalovirüs
Diğerleri

İmmün aracılı nadir diyabet formları

"Stiff-man" Sendromu
Anti-İnsülin Reseptör Antikorları
Diğerleri
Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (monogenik diyabet formları)
Down Sendromu
Klinefelter Sendromu
Turner Sendromu
Wolfram (DIDMOAD) Sendromu
Friedreich Tipi Ataksi
Huntington Koresi
Laurence-Moon-Biedl Sendromu
Miyotonik distrofi
Porfiria
Prader-Willi Sendromu

HNF4Alfa, hepatik nükleer faktör 4Alfa; MODY, gençlerin erişkin tipi diyabeti; HNF1Alfa, hepatik nükleer faktör 1Alfa; IPF1, insülin-yükselten faktör 1; HNF 3Beta, hepatik nükleer faktör 3Beta

2000 yılında Malberg ve arkadaşlarının OASİS (İskemik Sendrom Strateji Değerlendirme Örgütü) verilerine dayanarak 8013 hasta (% 21 oranı DM olan) bilgilerinden yararlanarak yaptığı çalışmaya göre; non-Q MI veya kararsız anjina nedeniyle hastanede yatan hastalar karşılaştırıldığında, diyabetik hastalarda, nondiyabetik hastalara göre koroner bypass cerrahi oranı daha yüksek (% 23 ile % 20) bulunmuştur. Diyabetin mortalite, kardiyovasküler ölüm, yeni miyokardiyal infarkt, inme, yeni konjestif kalp yetmezliği oluşumunu bağımsız olarak arttıran bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Kararsız anjina veya non-Q MI sonrası hastanede kalım diyabetli hastalarda daha yüksek olmak üzere 2 yıl yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. KVH geçirmemiş diyabetik hastalar, vasküler hastalık öyküsü olup diyabetli olmayan hastalara göre unstabil koroner hastalık kaynaklı hospitalizasyon sonrası aynı morbidite ve mortaliteye sahiptir¹¹.

Diyabetik Kardiyomiyopati'de Fonksiyonel Değişiklikler Sistolik Disfonksiyon:

Sistolik disfonksiyon kalbin kanı pompalama yeteneğinin bozulması olarak tanımlanır. Bu durum sistolik kalp yetmezliğinden farklıdır. Kalp yetmezliği semptom ve bulguları gelişirse sistolik disfonksiyona sekonder gelişir. Sistolik disfonksiyonda esas olarak LV ejeksiyon fraksiyonu deprese olur.

Diyabetik kardiyomiyopatide; sistolik disfonksiyon geç oluşur. Genelde sistolik disfonksiyon oluşmuş hastalarda belirgin bir diastolik disfonksiyon daha çok önceden oluşmuştur. Sistolik disfonksiyonu bastırılmış hastalarda mortalite % 15-20 daha kötüdür.

Diyastolik Disfonksiyon:

Klasik olarak diastolik; kardiyak siklusa aortik ejeksiyon sonundan ventriküler gerime kadar olan dönem olarak tanımlanır. Diyastolik disfonksiyon bu süreçte uzama veya yavaşlama olduğunda oluşur^{12,13}. Diyastolik disfonksiyon aktif gevşemede ve sol ventrikül pasif gerimindeki (stiffness) defektif durumdan kaynaklanır¹⁴.

Diyabetik Kardiyomiyopatinin Patofizyolojisi

Hiperglisemi: Hiperglisemi AGE'lerin (ileri glikasyon son ürünleri) üretimine neden olur. Bu da NO'yu deaktive eder ve koroner dilatasyonu bozar. Hiperglisemi transkripsiyonu etki-

ler, kontraktıl disfonksiyona neden olan mitokondriyal ROS üretimine neden olur. Hipergliseminin diğer etkisi de miyokardiyal kollajen birikimi ve fibrozise neden olmasıdır¹⁵⁻²¹.

Yağ asitleri: Hiperglisemi; koroner arter endotel fonksiyonuna olumsuz etkisinden bağımsız olarak; birçok hücrel bozukluğa da neden olur. Bozulan glikoliz, pirüvat oksidasyonu, miyokard enerji eldesi ve eksitasyon kontraksiyon çiftleniminin bozulmasına neden olur²²⁻²⁴.

PKC: DAG/PKC sinyal iletim yolunun aktivasyonu doku kan akımının azalması, vasküler permeabilite artışı, neovaskülarizasyonda olumsuz değişiklikler, kapiller bazal membranın kalınlaşması ve ekstrasellüler matriks birikimi gibi patolojik durumlara neden olur²⁵. LY333531, PKC- β 'nin farmakolojik inhibitörüdür. Faz II klinik çalışmalarda nefropati, retinopati, nöropati ve kardiyak disfonksiyona yararlı olduğu gösterilmiştir.

RAS (renin anjiyotensin sistemi): Kalpte gerim reseptörlerinin uyarılması; miyokardiyal yapıda yeniden şekillenmeye yol açarak kardiyak performansı bozan RAS ve sempatik sistem aktivasyonuna yol açar. Anjiyotensin II'nin kardiyak dokuda artışı kardiyomiyosit hipertrofisi ve apoptoz ile ilişkilidir²⁶⁻²⁸.

Aldosterona bağlı fibrozis: Anjiyotensin II ve aldosteronun; kardiyak fibrozisi indüklediği, kollajen birikimi ve fibroblast proliferasyon artışına neden olduğu bilinmektedir. Kollajenin interstisyel ve fokal perivasküler birikimi miyofibroblast büyümesine neden olur²⁹⁻³¹.

HIF-1/VEGF: Hipoksi ve serbest radikaller aracılığıyla oluşan HIF-1Beta aktivasyonu; anjiyopietin, PGF (Plasental büyüme faktörü), PDGF-Beta (Trombosit kaynaklı büyüme faktörü-Beta) ve VEGF'yi indükler ancak; diyabetik durumda VEGF ve onun reseptörleri olan VEGF-R1 ve VEGF-R2, önemli ölçüde azalmıştır. Bu durum bozulmuş anjiyogeneze neden olur^{32,33-35}.

Endotel disfonksiyonu: Kronik hiperglisemi ve dislipidemi endotel disfonksiyona katkıda bulunur. Bozulmuş endotel NO üretimi ve vazokonstriktör prostaglandinler, glikoproteinler, endotel adezyon molekülleri, plateletler ve vasküler büyüme faktörlerinin artışı vazomotor tonusu ve vasküler geçirgenliği artırır ve endotel büyümesini ve yeniden şekillenmesini sınırlar. Hiperglisemi endotel hücrelerinde matriks üretimini

de arttırır. Bu da bazal membran kalınlığını arttırır³⁶⁻³⁸.

Arteriyel sertlik: Hipertansiyon ve diyabet endotelial disfonksiyon aracılı fibrozis yaparak arteriyel sertliği arttırır. Merkezi aortik basınç ve sol ventrikül art yükünün artması ile merkezi diyastolik ve koroner perfüzyon basınçlarının azalması subendokardial iskemi ve interstisyel fibrozise yol açar³⁹⁻⁴¹.

Otonomik nöropati: KON (kardiyak otonomik nöropati) bozuk diyastolik fonksiyona ve kardiyovasküler risk artışına katkıda bulunur. Parasempatik/semptomatik miyokard inervasyonunun azalması ve bozulmuş koroner direnç damar vazodilatör yanıtı nedeniyle ventriküler diyastolik dolun bozulur⁴²⁻⁴⁸.

Kaynaklar

1. http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/index4.html (11.03.2013).
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, Hara H. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1047–1053.
3. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002; 25: 1551–1556.
4. Keskin Ö, Balci B. Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar. *Kafkas J Med Sci*. 2011; 1(2): 81–85.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35: 11–63.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012; 35: 64–71.
7. Sihem B, Dale AE. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007; 115: 3213–3223.
8. Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: Understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev*. 2012; 17: 325–344.
9. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38(2): 421–428.
10. Jennifer E, Palmieri V, Mary J, Jonathan N, Fabsitz R, Barbara V, Thomas K, Elisa T, Richard B. The Impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: The strong heart study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001; 37: 1943–1949.
11. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long term prognosis in patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. Results of the OASIS registry. *Circulation*. 2000; 102: 1014–1019.
12. Hayat SJ, Patel B, Khattar RJ, Malik RA. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. *Clinical Science*. 2004; 107: 539–557.
13. Wiggers, CJ. Studies on the duration of the consecutive phases of the cardiac cycle. 1 The duration of the consecutive phases of the cardiac cycle and criteria for their precise definition. *Am. J. Physiol*. 1921; 56: 415–438.
14. 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.
15. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end products: a review. *Diabetologia* 2001; 44: 129–146.
16. Rosen P, Du X, Tschope D. Role of oxygen derived free radicals for vascular dysfunction in the diabetic heart: prevention by D-tocopherol? *Mol. Cell Biochem*. 1998; 188: 103–111.
17. Soriano FG, Pacher P, Mabley J, Liaudet L, Szabo C. Rapid reversal of the diabetic endothelial dysfunction by pharmacological inhibition of poly(ADP ribose) polymerase. *Circ. Res*. 2001; 89: 684–691.
18. Iribarren C, Karter AJ, Go AS. Glycaemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001; 103: 2668–2673.
19. Avendano GF, Agarwal RK, Bashey RI. Effects of glucose intolerance on myocardial function and collagen-linked glycation. *Diabetes*. 1999; 48: 1443–1447.
20. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M. Impact of diabetes on cardiac structure and function: The Strong Heart Study. *Circulation*. 2000; 101(19): 2271–2276.
21. Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in Diabetes: part II Potential mechanisms. *Circulation*. 2000; 105: 1861–1870.
22. Stanley WC, Lopaschuk GD, McCormack JG. Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. *Cardiovasc. Res*. 1997; 34: 25–33.
23. Zhou Y, Grayburn P, Karim A. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000; 97: 1794–1799.
24. Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol. Cell. Biochem*. 1998; 180: 53–57.
25. Way KJ, Katai N, King GL. Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabet. Med*. 2001; 18: 945–959.
26. Kajstura J, Fioraliso F, Andreoli AM. IGF-1 overexpression inhibits the development of diabetic cardiomyopathy and angiotensin II-mediated oxidative stress. *Diabetes*. 2001; 50: 1414–1424.
27. Leri A, Liu Y, Wang X. Overexpression of insulin like growth factor-1 attenuates the myocyte renin angiotensin system in transgenic mice. *Circ. Res*. 1999; 84: 752–762.
28. Fioraliso F, Li B, Latini R. Myocyte death in streptozotocin-induced diabetes in rats is angiotensin II-dependent. *Lab. Invest*. 2000; 80: 513–527.
29. Brilla CG, Weber KT. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis. *J. Lab. Clin. Med*. 1992; 120: 893–901.
30. McEwan PE, Gray GA, Sherry L, Webb DJ, Kenyon CJ. Differential effects of angiotensin II on cardiac cell proliferation and intramyocardial perivascular fibrosis in vivo. *Circulation*. 1998; 98: 2765–2773.
31. Young M, Head G, Funder JW. Determinants of cardiac fibrosis in experimental hypermineralocorticoid states. *Am. J. Physiol*. 1995; 269: E657–E662.
32. Chou E, Suzuma I, Way KJ, Opland D, Clermont AC, Naruse K, Suzuma K, Bowling NL, Vlahos CJ, Aiello LP, King GL. Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic States: a possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue. *Circulation*. 2002; 105(3): 373–379.
33. Ke Q, Costa M. Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol* 2006; 70: 1469–1480.
34. Yamakawa M, Liu LX, Date T. Hypoxia-inducible factor-1 mediates activation of cultured vascular endothelial cells by inducing multiple angiogenic factors. *Circ. Res*. 2003; 93: 664–673.
35. Rivard A, Silver M, Chen D, Kearney M, Magner M, Annex B, Peters K, Isner JM. Rescue of Diabetes-related impairment of angiogenesis by intramuscular gene therapy with Adeno-VEGF. *American Journal of Pathology*. 1999; 154: 355–363.
36. Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impaired endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. *J. Clin. Invest*. 1991; 87: 1643–1648.
37. Tooke JE. Microvascular function in human diabetes. *Diabetes*. 1995; 44: 721–726.
38. Cagliero E, Roth T, Roy S, Lorenzi M. Characteristics and mechanisms of high-glucose-induced over-expression of basement membrane components in cultured human endothelial cells. *Diabetes*. 1991; 40: 102–110.
39. Vinereanu D, Nicolaidis E, Boden L, Payne N, Jones CJH, Fraser AG. Conduit arterial stiffness is associated with impaired left ventricular subendocardial function. *Heart*. 2003; 89: 449–45.
40. London GM, Guerin A. Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. *Am. Heart J*. 1999; 138: 220–222.
41. Ohtsuka S, Kakiyama M, Watanabe H. Alterations in left ventricular wall stress and coronary circulation in patients with isolated systolic hypertension. *J. Hypertens*. 1996; 14: 1349–1355.
42. Di Carli MF, Bianco-Battles D, Landa M. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999; 100: 813–819.
43. Kahn K, Zola B, Juni JE, Vinik AI. Radionuclide assessment of LV diastolic filling pressures in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1986; 7: 1303–1309.
44. Airaksinen K, Kostinen J, Akaheimo M, Huikuri H. Augmentation of atrial contraction to LV filling in IDDM subjects as assessed by Doppler echocardiograph. *Diabetes Care* 1989; 12: 159–161.
45. Mustonen J, Mantysaari M, Kuikka J. Decreased myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine uptake is associated with disturbed LV diastolic filling in diabetes. *Am. Heart J*. 1992; 123: 804–805.
46. Annonu AK, Fattah AA, Mokhtar MS, Ghareeb S, Elhendy A. LV systolic and diastolic functional abnormalities in asymptomatic patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2001; 14: 885–889.
47. 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.
48. Monteagudo PT, Moises VA, Kohlmann JO, Ribeiro AB, Lima VC, Zanella MT. Influence of autonomic neuropathy upon LV dysfunction in insulin-dependent diabetic patients. *Clin. Cardiol*. 2000; 23: 371–375.