

UNIVERSITETI MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I MORFOLOGJISË KLINIKE

NDRYSHIMET ANATOMIKE DHE FUNKSIONALE TË
VENTRIKULIT TË MAJTË NË PACIENTËT ME DIABET
MELLITUS TIP 2

Disertacion
Për Marrjen e Gradës Shkencore

DOKTOR

Kandidati

Eduard Spahiu

Udhëheqës Shkencor

Prof. Dr. Xheladin Draçini

TIRANË 2023

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
FAKULTETI I MJEKËSISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË**



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

**DISERTACION
I PARAQITUR NGA**

Z. Eduard SPAHIU

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: ENDOKRINOLOGJI

TEMA: “NDRYSHIMET ANATOMIKE DHE FUNKSIONALE TË VENTRIKULIT TË MAJTË NË PACIENTËT ME DIABET MELLITUS TIP 2”

MBROHET NË DATË: / / 2023. PARA JURISË:

- | | |
|-------------------------------|------------------|
| 1. Prof. Dr. Xheladin Çeka | KRYETAR |
| 2. Prof. Asc. Dr. Dorina Ylli | ANËTAR (OPONENT) |
| 3. Prof. Dr. Idriz Balla | ANËTAR (OPONENT) |
| 4. Prof. Dr. Margarita Gjata | ANËTAR |
| 5. Prof. Dr. Vera Ostreni | ANËTAR |

Parathënie

Evidentimi i hershëm i ndryshimeve anatomo-morfologjike dhe më pas funksionale, në personat me diabet mellitus tip 2, do të shërbente si paralajmërim për përmirësimin e kontrollit të diabetit dhe prevenirimin e kardiomiopatisë diabetike insuficiencës kardiake dhe eventeve të tjerë kardiovaskulare, komplikacione që i shohim në praktikën e përditshme më shumë kosto për jetën e diabetikut dhe shoqërinë në përgjithësi.

Identifikimi i problemit dhe rëndësia e zgjidhjes së tij:

-Masa e ventrikulit të majtë është një prekursor i rëndësishëm për evente kardiovaskulare.

-Rritja e masës së ventrikulit të majtë është një faktor risku independent për morbiditetin dhe mortalitetin kardiak.

-Të dhënat nga studimet e kryera konfirmojnë shoqërimin e DMT2 me ndryshime anatomike si trashja e septumit, trashja e murit posterior të ventrikulit të majtë independente nga faktorë si hipertensioni arterial, sëmundja e koronareve, apo sëmundje të tjera të zemrës.

-Studimet postmortum nëpërmjet autopsive të kryera në personat me diabet të vdekur nga insuficienca kardiake kanë treguar rritje të masës së ventrikulit të majtë dhe fibrozën perivaskulare.

-Çrregullimet metabolike, fibroza e miokardit, insulino rezistenca mund të gjithë së bashku të kontribuojnë në ndryshimet anatomike dhe sëmundjen e zemrës tek diabetiku.

-Disfunksioni diastolik i ventrikulit të majtë është konsideruar si paraprirës i disfunksionit sistolik dhe insuficiencës kardiake dhe mund të diagnostikohet në mënyrë joinvazive nëpërmjet ekokardiografisë doppler.

Shpresojmë që studimi ynë të ndihmojë në diagnozën dhe trajtimin e hershëm të kësaj patologjie.

Falenderim

Falenderoj udhëheqësin shkencor Prof. Dr. Xheladin Draçini për ndihmën në të gjitha etapat e studimit duke më ofruar eksperiencën dhe ekspertizën e tij në fushën e mjeksisë.

Falenderoj Prof. Dr. Xheladin Çeka për mbështetjen e vazhdueshme.

Falenderoj familjen time për mbështetjen dhe kurajon që më dhanë për të përfunduar me sukses këtë projekt shkencor.

Shkurtesa

OBSH	Organizata Botërore e Shëndetësisë
KMPD	Kardiomiopatia Diabetike
DM	Diabet Mellitus
HbA1c	Hemoglobina e Gkukozuar
SAK	Sëmundje Arteriale Koronare
NKA	Neuropati Kardiake Autonome
VM	Ventrikuli i majtë
AM	Atriumi i majtë
IK	Insuficienca Kardiake
DTD	Diametri telediastolik i ventrikulit të majtë
VTD	Volumi i telediastolik i ventrikulit të majtë
TS	Trashësia e septumit interventrikular
TMP	Trashësia e murit posterior të ventrikulit të majtë
DTS	Diametri telesistolik i ventrikulit të majtë
FE	Fraksioni i ejeksionit
FS	Fraksioni i shkurtimit
MVM I	Indeksi i masës së ventrikulit të majtë
ROC	Receiver Operator Characteristic Curve

Përmbajtja

<i>Parathënie</i>	iii
I HYRJE	x
1.0 Epidemiologjia e kardiomiopatisë diabetike	x
2.0 Metabolizmi normal i miokardit. Energjia kardiake	xi
2.1 Metabolizmi i miokardit në DMT2.....	xii
3.0 Mekanizmi fizpatologjik i kardiomiopatisë diabetike	xii
4.0 Roli i insulinorezistencës dhe hiperinsulinemia	xiii
5.0 Dëmtimi i mikroqarkullimit të miokardit	xiv
6.0 Steatoza	xiv
7.0 Neuropatia kardiake autonome në kardiomiopatinë diabetike	xv
8.0 Aktivizimi i renin-angiotensin-aldosteron	xvi
9.0 Përgjigja e keqadaptuar imune	xvi
10.0 Alterimet funksionale dhe strukturore dhe diagnostikimi i KMPD	xvi
10.1 Ndryshimet e strukturës së zemrës në diabet mellitus	xvii
10.2 Ndryshimet funksionale të zemrës në diabet	xvii
11.0 Vlerësimi diagnostik i kardiomepatisë diabetike	xviii
11.1 Markuesit serike.....	xviii
12.0 Parandalimi dhe Strategjitë Terapeutike	xix
12.1 Modifikimet e stilit të jetesës.....	xix
13.0 Medikamentet antidiabetike	xix
II METODOLOGJIA	22
2.1 Qëllimi.....	22
2.2 Objektivat	22
2.3 Protokolli i studimit	22
2.4 Metodologjia e analizës statistikore.....	27
III REZULTATE	28
IV DISKUTIM	59
V PËRFUNDIME	66
VI REKOMANDIME	67
VII BIBLIOGRAFIA	68

Lista e tabelave

Tabela 3. 1 Karakteristikat demografike, klinike dhe laboratorike të grupeve.....	28
Tabela 3. 2 Parametrat ekokardiografike të grupeve	29
Tabela 3. 3 Rimodelimi i ventrikulit të majtë në të dy grupet	30
Tabela 3. 4 Shoqërimi i Rimodelimit me HbA1c (%), kohëzgjatjen e DM dhe grupmoshën	32
Tabela 3. 5 Hipertrofia e ventrikulit të majtë (HVM).....	34
Tabela 3. 6 Shoqërimi i HVM me HbA1c (%), kohëzgjatjen e DM dhe grupmoshën	36
Tabela 3. 7 Krahasimi ndërmjet dy grupeve: Dilatacioni i Atriumit të majtë(DAM)	38
Tabela 3. 8 Shoqërimi i DAM me HbA1c (%), kohëzgjatjen e DM dhe grupmoshën	40
Tabela 3. 9 Krahasimi ndërmjet dy grupeve: Disfunksioni Diastolik i Ventrikulit të Majtë	41
Tabela 3. 10 Shoqërimi i DDVM me HbA1c (%), kohëzgjatjen e DM dhe grupmoshën.....	44
Tabela 3. 11 Krahasimi ndërmjet dy grupeve: Presionet e mbushjes së VM	45
Tabela 3. 12 Shoqërimi i Presionit të mbushjes së VM me HbA1c (%),kohëzgjatjen e DM dhe grupmoshën.....	47
Tabela 3. 13 Krahasimi ndërmjet dy grupeve: Disfunksioni Diastolik i Ventrikulit të Majtë	48
Tabela 3. 14 Shoqërimi i DSVM me HbA1c (%), kohëzgjatjen e DM dhe grupmoshën.....	51
Tabela 3. 15 Të dhënat mbi strukturën dhe funksionin e zemrës në lidhje me mjekimin me medikamente hipoglicemike	54
Tabela 3. 16 Faktorët prediktore të riskut për Disfunksionin e VM. Regresioni logjistik multivariate	58

Lista e figurave

Figura 3. 1 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet pa rimodelim dhe me rimodelim.....	30
Figura 3. 2 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet dhe Kontrolleve merimodelim të VM.....	32
Figura 3. 3 Prevalenca e rimodelimit sipas vlerave të HbA1c (%) kohëzgjatjes së DM dhe grupmoshës.....	33
Figura 3. 4 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet pa HVM dhe me HVM	34
Figura 3. 5 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet dhe Kontrolleve meHVM.....	36
Figura 3. 6 Prevalenca e HVM sipas vlerave të HbA1c (%) kohëzgjatjes së DM dhe grupmoshës	37
Figura 3. 7 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet pa DAM dhe me DAM	39
Figura 3. 8 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet dhe Kontrolleve meDAM.....	40
Figura 3. 9 Prevalenca e Dilatacionit te AM sipas vlerave të HbA1c (%) kohëzgjatjes së DM dhe grupmoshës.....	41
Figura 3. 10 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet pa DDVM dhe me DDVM	42
Figura 3. 11 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet dhe Kontrolleve me DDVM.....	43
Figura 3. 12 Prevalenca e DDVM sipas vlerave të HbA1c (%) kohëzgjatjes së DM dhe grupmoshës	44
Figura 3. 13 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet ne lidhje me presionet mbushëse të VM.....	46
Figura 3. 14 Prevalenca e Presioneve të rritura mbushëse të VM (E/E' lateral) sipas vlerave të HbA1c (%) kohëzgjatjes se DM dhe grupmoshës	47
Figura 3. 15 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet pa DSVM dhe me DSVM.....	49
Figura 3. 16 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet dhe Kontrolleve meDSVM	50
Figura 3. 17 Prevalenca e DSVM sipas vlerave të HbA1c (%) kohëzgjatjes së DM dhe grupmoshës.....	51
Figura 3. 18 Korrelacioni i Kohëzgjatjes së DM me shpejtësinë miokardiale (SM)	52
Figura 3. 19 Korrelacioni i HbA1c me shpejtësinë miokardiale (SM) sipasmoshës.....	52
Figura 3. 20 Korrelacioni i HbA1c me indeksin e masës së VM	53
Figura 3. 21 Korrelacioni i shpejtësisë miokardiale (Sm) me volumin e AM (ml)	53
Figura 3. 22 Krahasimi i E/E` tek pacientët e trajtuar e ADO dhe Insulinë.....	55
Figura 3. 23 Krahasimi i Sm lateral tek pacientët e trajtuar e ADO dhe Insulinë.....	55
Figura 3. 24 Krahasimi i Vëllimit të AM tek pacientët e trajtuar e ADO dhe Insulinë.....	56
Figura 3. 25 Krahasimi i rimodelimit VM dhe HVM tek pacientët e trajtuar eADO dhe Insulinë.....	56
Figura 3. 26 Kurba ROC e parashikimit të disfunkcionit kardiak nga vlerat e HbA1c	57
Figura 3. 27 Faktorët e pavarur të riskut për disfunkcionin e miokardit.....	58

Abstrakt

Hyrje: Funkzioni diastolik i dëmtuar është një gjetje e raportuar gjerësisht në pacientët diabetikë pa dëshmi të sëmundjeve të zemrës të shkaktuara nga faktorë të tjerë. **Qëllimi:** Të vlerësohet ndryshimi anatomik dhe funksional i ventrikulave të majtë në pacientët me diabet mellitus (DM) tip 2.

Materiali dhe metodat: Njëqind pacientë me DM 2 te paraqitur në Departamentin e Endokrinologjisë në Spitalin Rajonal, Durrës, nga viti 2015 deri në vitin 2017 dhe 100 u krahasuan me kontrollet jo-diabetikë të përshtatur për gjininë, të evidentuara nga një test normal i tolerancës ndaj glukozës të marrë nga goja. Pjesëmarrësit u shtresuan në tre grupe të moshave: <46 vjeç, 46-60 vjeç dhe > 60 vjeç dhe iu nënshtuan ekzaminimit të plotë ekokardiografik.

Rezultatet: Diabeti shoqërohet me hipertrofi ($p < 0.01$) dhe me rimodelim të VM (40% e subjekteve) ($p < 0.01$), ku dominon fenotipi me rimodelim koncentrik (28%). Volumi i atriumit të majtë rritet me moshën dhe është përfillshëm më i lartë tek diabetikët krahasuar me kontrollet. Diabeti shoqërohet me dëmtim si të funksionit sistolik (vlerësuar nga Sm) ($p = 0.03$), ashtu të funksionit diastolik (të vlerësuar nga E/E') ($p = 0.03$).

HbA1c ka korrelacion pozitiv me disfunkcionin diastolik të VM (Raporti E/E') dhe volumin e AM, si edhe me dëmtimin e funksionit sistolik longitudinal të VM (Sm). HbA1c > 5.6% predikon disfunkcionin kardial asimptomatik (dëmtimin e funksionit sistolik dhe/ose diastolik të VM) me sensitivitet 89.4% (95%CI 80.8 - 95.0) dhe Specificitet 79.1% (95%CI 70.6 - 86.1).

Terapia me antidiabetikë orale (ADO) ku në 90% të rasteve medikamenti është metformina, shoqërohet me më pak ndryshime morfologjike dhe funksionale të zemrës krahasuar me terapinë me insulinë ($p = 0.03$).

Në modelin e regresionit logjistik multivariat, faktorë prediktore sinjifikante dhe të pavarur për disfunkcionin e VM rezultuan mosha ($p < 0.01$), HbA1c(%) ($p < 0.01$), obeziteti ($p < 0.01$), duhanpirja ($p < 0.01$), rimodelimi i VM ($p < 0.01$).

Përfundim: Pacientët me diabet mellitus tip 2 demonstrojnë prekje të hershme të strukturës së zemrës me pasojë dëmtimin shoqërues të funksionit sistolik dhe diastolik si shfaqje preklinike e kardiomiopatisë diabetike. Zgjedhja e terapisë hipoglicemike mund të ndikojë në parandalimin ose ngadalësimin e dëmtimit të zemrës nga diabeti dhe shfaqjen e insuficiencës kardiake klinike.

Fjalë kyç: kardiomiopati diabetike, echocardiografi, mosfunkcionim systolik, diastolik

I HYRJE

1.0 Epidemiologjia e kardiomiopatisë diabetike

Diabeti mellitus është patologjia me përhapje më të shpejtë në botë me nivel të lartë sëmundshmërie dhe vdekshmërie, kryesisht si pasojë e komplikacioneve kardiovaskulare. Incidenca në rritje, sidomos e diabetit të tipit 2, është alarmante sidomos duke pasur parasysh rritjen e niveleve të rezistencës së insulinës dhe diabetit tek të rriturit dhe fëmijët. Prevalenca e diabetit po rritet me shpejtësi, si në vendet në zhvillim ashtu edhe në vendet e zhvilluara. Çdo vit, 7 milion njerëz diagnostikohen rishitas me diabet mellitus në botë dhe më shumë se 3.8 milion vdekje ndodhin si pasojë e komplikacioneve që lidhen me sëmundjen (1).

Të dhënat e mbledhura nga Organizata Botërore e Shëndetësisë (OBSH) tregojnë që prevalenca e DM ishte 2.8% në vitin 2000, ekuivalente me 171 milion persona. Ajo parashikoi për vitin 2030 një prevalencë prej 4.4% në popullsinë mbarëbotërore, që do të thotë se rreth 366 milionë persona do të preken nga kjo sëmundje (2).

Kjo rritje dramatike do të jetë pothuajse tërësisht për shkak të rasteve të reja të diabetit të tipit 2 (3).

Prevalenca e insuficiencës kardiake në pacientët diabetikë varion nga 19% deri në 26% në studimet e ndryshme klinike dhe kjo prevalencë është më e lartë në pacientët me DM \geq 60 vjec (4-8).

Këto dy patologji të ndryshme kanë tendencë të bashkëjetojnë dhe ndikimi i secilit prej tyre në tjetrin ka ndikime bidireksionale në aspektin e shkakut dhe pasojës.

Framingham Heart Study raportoi se 19% e pacientëve me insuficiencë kardiake vuajnë nga diabeti mellitus tip 2 (DMT2) dhe se rreziku i insuficiencës kardiake rritet 2 deri në 8 herë në praninë e DMT2 (9).

Për më tepër, një rritje prej 1% në nivelet e hemoglobinës së glukozuar (HbA1c) lidhet me një rritje prej 8% në rrezikun e shfaqjes së insuficiencës kardiake, pavarësisht nga mosha, indeksi i masës trupore, presioni i arterial dhe prania e SAK, 10 dhe në studime të tjera ky rrezik shkon deri 36 % (11-14).

Në anën tjetër, një reduktim prej 1% në nivelet HbA1c lidhet me ulje të rrezikut deri në 16% të zhvillimit të insuficiencës kardiake (10).

Ky ndërveprim bidireksional na jep të dhëna të fuqishme për të pranuar kardiomiopatinë diabetike (KMPD) si një sëmundje të veçantë dhe sugjeron se prania e diabetit mellitus mund të rritë në mënyrë të pavarur rrezikun e insuficiencës kardiake (15).

Prevalenca e KMPD nuk është ende e qartë për shkak të mungesës së të dhënave të sakta në studimet që janë kryer në popuj të ndryshëm me diabet mellitus.

Prevalenca e insuficiencës diastolike në pacientët me DMT2 arrin deri në 30% në disa studime. Megjithatë, ka edhe studime të tjera që kanë raportuar një normë prevalence nga 40% deri në 60% (16-20).

Të dhënat nga studimet DCCT/EDIC kanë parë që kontrolli i glicemisë i përfaqësuar nga HbA1c ishte faktori më i fuqishëm i modifikueshëm për IKK pas 29 vjetësh

ndjekje në 1441 pacientë me DM T1(21-22).

Studime observacionale raportojnë mortalitet KV dhe nga të gjitha shkaqet 3-4 herë më të lartë në pacientët me DM krahasuar me ata pa DM (23-26).

Vdekshmëria kardiovaskulare e lidhur me Diabetin Mellitus është rreth 65 %. Për këtë arsye diabeti konsiderohet tashmë si një rrezik i barabartë me sëmundjen koronare të zemrës. Diabeti mellitus ndikon në zemër në tri mënyra: neuropati kardiake autonome (NKA), sëmundje të arterie koronare (SAK) për shkak të aterosklerozës dhe kardiomiopatisë diabetike (KMPD) (27).

KMPD karakterizohet nga: akumulimi i lipideve në qelizat kardiake, riaktivizimi i geneve fetale dhe hipertrofia e ventrikulit të majtë (VM), të cilat së bashku rezultojnë në çrregullimin e kontraktilitetit të miokardit (28).

Në vitin 1881 ishte Leyden i pari dhe në 1888 Mayer, që pohuan se DM mund të shkaktojë sëmundje të zemrës. Termi "kardiomiopatia diabetike" u propozua nga Rubler në vitin 1972 pas studimeve të kryera pas vdekjes së pacientëve me diabet mellitus në të cilët sëmundjet koronare dhe sëmundjet e tjera strukturore të zemrës, hipertensioni dhe alkooli ishin përjashtuar si shkaqe të mundshme të vdekjes (29).

Aktualisht, KMPD përkufizohet si mosfunksionim i miokardit (MD) në pacientët me diabet mellitus në mungesë të hipertensionit dhe sëmundjeve të tjera të zemrës si për shembull: sëmundjet valvulare e zemrës ose SAK (30,31). Ajo i referohet një procesi sëmundjeje që ndikon në miokardin në pacientët diabetikë duke shkaktuar një gamë të gjerë të anomalive strukturore që përfundimisht çojnë në hipertrofinë ventrikulare të majtë dhe disfunksionin diastolik ose sistolik, ose një kombinim i tyre.

Kështu, si diagnoza e shpejtë dhe menaxhimi i hershëm i këtyre pacientëve kanë një rëndësi të madhe. Megjithatë, KMPD kuptohet me vështirësi nga shumica e mjekëve të përgjithshëm, madje edhe nga kardiologët dhe endokrinologët. Prandaj, në këtë rishikim ne do të fokusohemi në mekanizmin patofiziologjik të KMPD dhe strategjitë e menaxhimit duke përfshirë gjithashtu terapitë e reja dhe vlerësimin diagnostik.

2.0 Metabolizmi normal i miokardit. Energjia kardiake

Zemra është një organ mahnitës. Në jetëgjatësinë mesatare të një njeriu, ajo rreth ~ 2-3 miliardë herë dhe qarkullon ~ 200 milion litra gjak. Për të ruajtur një ngarkesë kaq të madhe, zemra mund të konsumojë deri në 30 kg adenzinë trifosfat (ATP) në ditë (~75-100 herë peshën e vet) e cila është ekuivalente me energjinë e nevojshme për të ngjitur një ndërtesë 100 katëshe. Prodhimi i pandërprerë i ATP-së varet nga furnizimi i vazhdueshëm me oksigjen, lëndët e substratit dhe fosforilimi oksidativ i cili prodhon pothuajse të gjithë ATP –në që i nevojitet zemrës. Dy substancat kryesore energjetike për zemrën janë AY dhe glukozja. AY dhe produktet e metabolizmit të tyre janë substratet kryesore në prodhimin e energjisë, madje prodhojnë 70%-90% të ATP-së së miokardit. Nga oksidimi i glukozës prodhohet 10% -30% e ATP-së kardiake (19).

2.1 Metabolizmi i miokardit në DMT2

Miokardi preferon acidet yndyrore (AY) si substrate energjike në mënyrë të ekzagjeruar në DMT2. Kjo vjen për shkak të rritjes së niveleve të AY në qarkullim si rezultat i rritjes së lipolizës nga veprimi i pamjaftueshëm i insulinës, rritjes së prodhimit hepatic të TG dhe ruajtjes joefikase të TG në adipocit. Shpërndarja e gjerë e AY në sarkolem rrit shfrytëzimin nga ana e miokardit të AY dhe TG duke frenuar perdorimin e glukozës. Në pacientët me DMT2 është përshkruar një dyfishim në oksidimin e AY në miokard dhe në metabolizmin e tyre gjë që shkakton dhe ndryshimet kardiace të sipërpërmendura (21). Depozitimi i tepërt i AY konsiderohet citotoksik për miokardin dhe akuzohen për steatozën miokardiale që çon në dëmtim të funksionit kardiak në personat me DMT2.

3.0 Mekanizmi fizpatologjik i kardiomiopatisë diabetike

Mekanizmat fizpatologjik të KMPD nuk janë ende të qartë. Shfaqja e KMPD është multifaktoriale kështu që janë propozuar mekanizma të ndryshëm që mund ta shkaktojnë atë si: rezistenca e insulinës, dëmtimet mikrovaskular, anomalitë e komponenteve qelizor, çrregullimet metabolike, mosfunksionimi i sistemit autonom kardiak, ndryshime në sistemin renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) dhe përgjigjja imunitare jo normale (27, 32, 33).

Një hipotezë që ka qëndruar për një kohë të gjatë është se hiperglicemia luan një rol të rëndësishëm në zhvillimin e KMPD, edhe pse në patogjenezën e kësaj sëmundjeje kontribuojnë mekanizmat të shumëfishtë kompleks, ndërveprimi i shumë ngjarjeve metabolike dhe molekulare ndërmjet miokardit dhe plazmës. Anomalitë kryesore metabolike në diabet mellitus janë hiperglicemia, inflamacioni dhe hiperlipidemia, të gjitha keto nxisin prodhimin e molekulave të azotit ose molekulave reaktive të oksigjenit (ROS) që shkaktojnë shumicën e komplikacioneve, përfshirë KMPD dhe nefropatinë diabetike (27, 34).

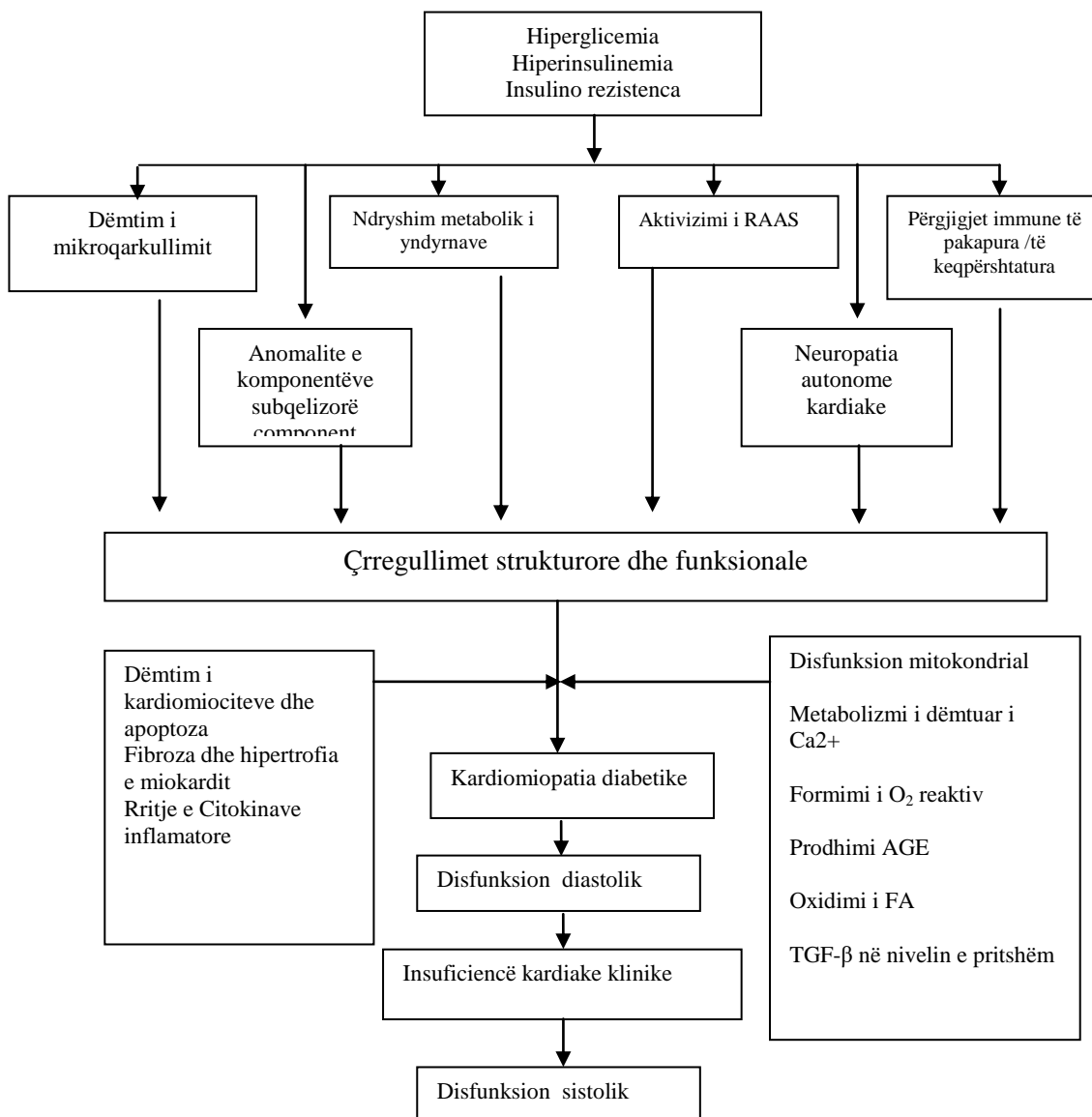


Figura 1. Mekanizmat fizpatologjike të kardiomiopatisë diabetike. RAAS, sistemi renin-angiotensin-aldosteron; AGE, produkti perfundimtar i glikacionit; AY, acid yndyror; TGF-β, faktorin e rritjes-β i transformuar

4.0 Roli i insulinorezistencës dhe hiperinsulinemia

Rezistenca e insulinës dhe hiperinsulinemia janë anomali tipike prediabetike dhe në DMT2. Hiperinsulinemia çon në hipertrofinë e kardiomiocitit nëpërmjet mekanizmave të ndryshëm. Hipertrofia e kardiomiocitit në diabet mellitus është e rregulluar në nivel të transkriptimit (35). Aktivizimi i faktorëve të transkriptimit shkakton depozitimin e proteinave të matricës ekstraqelizore dhe hipertrofie e kardiomiociteve, duke rezultuar në fibrozë fokale te miokardit në diabet mellitus (31).

5.0 Dëmtimi i mikroqarkullimit të miokardit

Patologjitë karakteristike të komplikacioneve vaskulare të lidhura me diabetin vijnë si pasojë e dëmtimit të mikroqarkullimit në të gjithë trupin. Shembuj tipike të këtyre komplikacioneve mikrovaskulare përfshijnë nefropatinë, neuropati dhe retinopatinë (27). Dëmtimi i mikroqarkullimit koronar vërehet shpesh tek pacientët me DMT2, rezistencë të insulinës dhe KMPD (36,37). Ky dëmtim shkaktohet nga nivelet e reduktuara në qarkullim të oksidit nitrik (38). Furnizimi i reduktuar me gjak në vaza vazorum në diabet mellitus si pasojë e dëmtimit të mikroqarkullimit, dëmton më tej arteriet e mesme dhe të vogla të zemrës në një person diabetik. Fibroza perivaskulare dhe ndryshimet intersticiale, formimi i mikroaneurizmave në enët e vogla dhe trashja e membranës bazale të kapilareve janë çrregullime të tjera të enëve të gjakut që shkaktojnë isheminë mikrovaskulare kardiake në diabet mellitus. Ishemia nga ana e saj kontribuon në fibrozën, ngurtësimin dhe mosfunksionimin e miokardit në KMPD Hiperinsulinemia dhe rezistenca e insulinës shkaktojnë ngurtësimin e enëve të mëdha dhe të vogla të gjakut (41).

6.0 Steatoza

Kohët e fundit, steatoza kardiake është përmendur si një faktor i rëndësishëm i KMPD. Kontributi që jep oksidimi i glukozës në energjinë kardiake është më pak sesa normalja në pacientët me DMT2 dhe obezitet, kështu që metabolizmi AY plotëson nevojat e energjisë së miokardit. Nivelet e rritura të acideve yndyrore të lira në plazmën e pacientëve obezë dhe me DMT2 shkaktojnë akumulim të shtuar të triglicerideve kardiake dhe absorbimin e AY. Prania e një sasive të lartë të acideve yndyror në kardiomiocitë nxit rritjen e kapacitetit oksidativ të mitokondrit dhe sjell dëmtim lipotoksik të miokardit. Disa nga AY të tepërt hyjnë në rrugët jooksidative, duke çuar në formimin e metaboliteve toksike të AY si ceramidi. Këto substanca toksike ndërhyjnë më pas me sinjalizimin normal qelizor dhe shkaktojnë apoptozën, dëmtim qelizor, mosfunksionim e mitokondrit dhe si përfundim mosfunksionim të kontraktimit dhe fibrozë te miokardit. Rritja e oksidimit të AY në mitokondri është i lidhur me rritjen e prodhimit të MRO, i cili oksidon lipidet citoplazmatike në peroksidet (42,43).

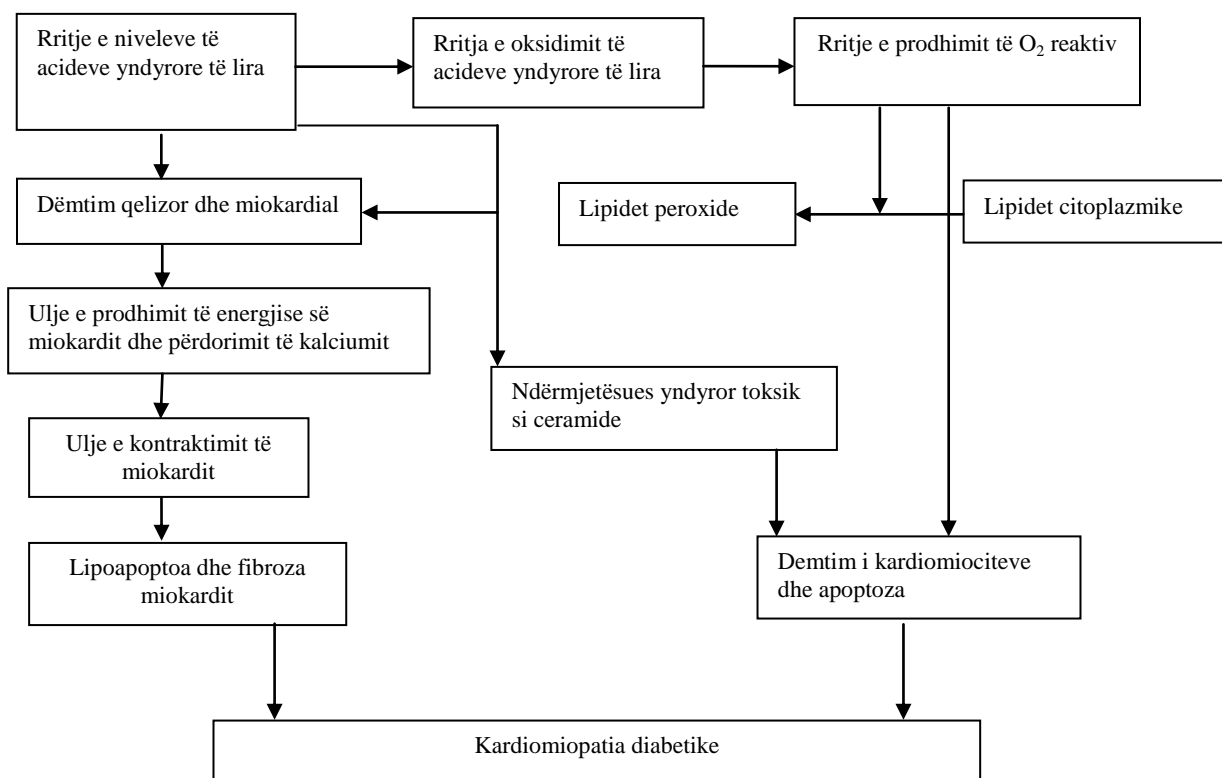


Figura 2 Dëmtimi kardiak lipotoksik në kardiomiopatinë diabetike

7.0 Neuropatia kardiake autonome në kardiomiopatinë diabetike

Studime të ndryshme raportojnë një marrëdhënie midis zhvillimit të KMPD dhe aktivizimit të sistemit nervor (44). Aktivizimi i sistemit nervor simpatik rrit sinjalizimin dhe shprehjen e receptorëve β_1 -adrenergike, të cilët favorizojnë fibrozën intersticiale, hipertrofinë e kardiomiociteve dhe dëmtim të kontraktilitetit, të shoqëruar me apoptozë të rritur të kardiomiociteve (33,45).

Në insuficiencën kardiake është vënë re se është i reduktuar aktivizimi i sistemit nervor parasimpatik. Stimulimi i tërthortë ose i drejtpërdrejtë i nervit vagus mund të ketë efekte të drejtpërdrejta në rimodelimin kardiak dhe rezultatet klinike (46).

NKA (neuropatia kardiake autonome) është një ndërlikim kronik i diabetit mellitus që çon në çrregullime në hemodinamik dhe ritmin e zemrës. Prevalenca e staveve të ndryshme të NKA mund të jetë deri në 60% në individët me diabetit mellitus (47).

Pacientët me NKA për shkak të nxitjes së sistemit nervor simpatik mund të shfaqen me rezistencë vaskulare periferike të rritur, elasticitet vaskular të reduktuar dhe është raportuar edhe reduktim i fluksit të gjakut në miokard (48,49).

Insuficiencia kardiake është e zakonshme në pacientët diabetikë me NKA.

Janë raportuar edhe korelacione midis prevalencës së insuficiences kardiake diastolike dhe gravitetit të NKA (50). Ndryshime në përgjigjet e kontraktilitetit të miokardit të lidhura me stresin, janë vënë re tek pacientët diabetikë me NKA (51).

8.0 Aktivizimi i renin-angiotensin-aldosteron

Të dhënat aktuale nga eksperimentet e kryera tek njerzit dhe kafshët kanë mbështetur idenë së RAA luan një rol të rëndësishëm në insuficiencen kardiak tek personat diabetikë (52,53).

Hiperglicemia aktivizon RAA intrakardiake, e cila shfaq efekte të ndryshme në qelizat kardiake. Niveli i angiotensinës (AGT) II intraqelizore ishte 3.4 herë më i lartë në qelizat e miokardit të pacientëve diabetikë krahasuar me jo-diabetikët (54).

9.0 Përgjigja e keqadaptuar imune

KMPD mund të ndikohet nga ndryshimet në sistemin imunitar të fituar dhe të lindur (55, 56). Aktivizimi i makrofagëve në fenotipet klasike (M1) ose alternative (M2) dhe qelizat ndihmëse proinflamatorë T ndodhin shpesh në rastet e rezistencës së insulinës ose obezitetit (57). Aktivizimi i vazhdueshëm i tyre shkakton një përgjigje imune që kontribuon në inflamacion të indit të bardhë dhjamor (58).

Makrofagët M1 sekretojnë citokina inflamatorë, të cilat ulin aktivizimin e insulinës kardiake dhe sistematike dhe lehtësojnë zhvillimin e KMPD. Në të kundërt, makrofagët M2 sekretojnë receptorin e manozës makrofag-1 dhe interleukinen 10, të cilat frenojnë formimin e fibrozës së miokardit dhe hipertrofinë e qelizave kardiake (57,59).

Një popullatë tjetër e qelizave imune (limfocite T helper) është vënë re në pacientët me KMPD (60).

Shtimi i sekretimit të kemokineve, faktorëve të rritjes dhe citokinave proinflamatorë nga limfocitet T helper rezulton në relaksim diastolik të dobësuar dhe fibrozë kardiake (61).

10.0 Alterimet funksionale dhe strukturore dhe diagnostikimi i KMPD

Si pasojë e KMPD ndodhin ndryshime të rëndësishme në funksionin dhe strukturën e miokardit, duke çuar në shfaqjen klinike të sëmundjes. Ndryshimet patologjike ndodhin kryesisht në intersticiumin e miokardit në fazat e hershme të sëmundjes, më vonë vërehet disfunkcion i mikroqarkullimit kardiak, fibrozë intersticiale dhe perivaskulare dhe hipertrofi ventrikulare (62).

Funksioni diastolik i dëmtuar është çrregullimi më i hershëm në KMPD ndërsa dëmtimi i funksionit sistolik zhvillohet vetëm në fazat e vonshme të sëmundjes. Fibroza dhe hipertrofia ventrikulare e shkaktuar nga KMPD, janë dy shkaqet kryesore të disfunkcionit diastolik. Kur shfaqet disfunkcionit sistolik, fraksioni i ejectionit zvogëlohet progresivisht (62,63).

10.1 Ndryshimet e strukturës së zembrës në diabet mellitus

Gjatë dy dekadave të fundit, ka pasur një shfrytëzim maksimal të teknologjive joinvazive të cilat janë të afta për të siguruar informacion të detajuar rreth strukturës së zembrës. Janë demonstruar disa ndryshime në gjeometrinë VM të pacientëve me diabet. Megjithatë një masë e shtuar e VM nuk është e lidhur gjithmonë me diabetin, ndërsa rimodelimi i VM është parë të jetë karakteristika kryesore strukturore e sëmundjes së zembrës nga diabeti mellitus që paraprin shfaqjen klinike të insuficiencës kardiake.

Udhërrëfyesit e Kolegjit Amerikan të Kardiologjisë / Shoqatës Amerikane të Zembrës (ACC/AHA), i kategorizojnë pacientët me sëmundje strukturore të zembrës duke përfshirë LVH, por pa simptoma aktuale ose të mëparshme të HF si stadi B i IK (64). Për të parandaluar përparimin në HF simptomatike (Faza C HF), është e rëndësishme të identifikohet prania e KMPD në fazat e hershme të zhvillimit të saj. Ndërsa elektrokardiogrami (EKG) është një metodë e përdorur gjerësisht për të diagnostikuar LVH, saktësia e tij diagnostike është e kufizuar për shkak të ndjeshmërisë së tij të dobët në zbulimin e LVH (64, 66). Ekokardiografia ka ndjeshmëri dukshëm më e lartë se EKG në zbulimin e LVH (68). Ajo është konsideruar në mënyrë konvencionale një test i zgjedhur për të vlerësuar praninë e mosfunksionimit kardiak dhe ndryshimeve të hershme strukturore të zembrës duke përfshirë LVH (67), pasi rezonanca magnetike e zembrës (RMZ) konsiderohet standardi i artë për vlerësimin e masës së LV (69) dhe anomalive të tjera strukturore kardiake, por ka kosto të lartë dhe disponueshmëri të kufizuar.

10.2 Ndryshimet funksionale të zembrës në diabet

Pavarësisht lidhjes midis insuficiencës kardiake në raport me popullsinë, shumica e studimeve raportojnë se diabeti ka pak ose aspak ndikim në fraksionin e ejeksionit të VM (FEVM), përjashtim bën vetëm studimi i kryer nga The Strong Heart Study, e cila ka treguar praninë e një reduktimi të lehtë të FEVM (70).

Megjithatë, diabeti tradicionalisht ka qenë i lidhur me insuficiencën kardiake diastolike, kryesisht bazuar në ekokardiografi. Si pasojë disfunksioni diastolik është sugjeruar si një nga efektet më të hershme funksionale të kardiomiopatisë diabetike. Prevalenca e raportuar në pacientët asimptomatik, normotensive me Diabet Mellitus tip 2 varion nga 15 deri në 75% (71,73).

Studimi Strong Heart tregoi se prevalenca e disfunksionit diastolik ishte në proporcion të drejtë me vlerat e HbA1c (74).

Raporti midis shpejtësisë së fluksit medial të anulushit mitral (e') me shpejtësinë e fluksit lateral (E) të matura këto me eko Doppler, është një indeks i besueshëm i presionit të mbushjes së ventrikulit të majtë (75,76).

Raporti (E/e') është një biomarkues prognostik në pacientët diabetikë (77). Ky raport (E/e') është parë të ketë një impakt prognostik mbi mortalitetin nga të gjitha shkaqet vdekjen kardiovaskulare dhe hospitalizimet për IK në studime të ndryshme, të pavarura këto nga hipertensioni, sëmundja koronare ose parametra të tjerë ekokardiografike në pacientët diabetikë (78,79). Në një studim longitudinal 4 vjeçar u pa se keqësimi progresiv i këtij raporti u shoqërua me rritje të incidencës së IK (80). Përdorimi së fundmi i ekokardiografise dhe RMZ, ka vënë në pah se disfunzioni sistolik është një markues i sëmundjes subklinike të zemrës, në pacientët diabetikë. Në diabetikët është vënë re si reduktimi i kontraktilitetit longitudinal dhe disfunzioni sistolik. Megjithëse këto çrregullime subklinike të kontraktilitetit konsiderohen gjerësisht si pararendës të fillimit të insuficiencës kardiake në diabet, do të duhen studime të tjera për të qenë më të saktë nëse lidhen midis diabetit dhe sëmundjeve të zemrës (81-87).

11.0 Vlerësimi diagnostik i kardiomiopatisë diabetike

Shumica e rasteve me KMPD mund të mos kenë ndonjë simptomë të dukshme ose shenja të sëmundjes, por e shfaqin një formë subklinike të saj. Metodatat diagnostike të tilla si ekokardiografia mund të zbulojnë disfunzionin diastolik dhe / ose sistolik në këtë fazë. Ndryshime e mëdha mikrovaskulare dhe fibroza ndodhin në miokard në fazat e avancuara të KMPD dhe kjo fazë zakonisht lidhet me hipertensionin, insuficiencën kardiake dhe sëmundjen ishemike të zemrës (33).

11.1 Markuesit serike

Ndryshimet në nivelet plazmatike të markuesve kardiake tregojnë për ndryshimet në strukturën e miokardit dhe funksionin metabolik. Në studime të ndryshme janë raportuar korrelacione të rëndësishme midis rimodelimit kardiak (88, 89) dhe metaloproteinazave të matriksit (MMP) të cilat janë enzimat që degradojnë matriksin jashtëqelizor, rrisin qarkullimin e matriksit dhe ndryshojnë reflektimin e disa acideve mikro-ribonukleike që nxisin disfunzionin kontraktues të miokardit (90).

Propetidi aminoterminal i tipit III në serum, një tregues i qarkullimit të kolagenit tip III është propozuar si një indeks i hershëm i disfunzionit të VM në subjektet obezë me insulinorezistencë (91).

Peptidet atriale natriuretike (BNP), shërbejnë si një biomarker i vlefshëm për identifikimin e disfunzionit diastolik të VM që në stad preklinik në pacientët me diabetikë të pakontrolluar (92,93).

Epshteyn et al. (79) tregoi një parashikueshmëri pozitive të lartë (96%) të vlerës së BNP >90 pg/mL në pacientët diabetikë që kanë disfunzion diastolik të VM të vlerësuar ekografikisht (94).

Troponinat kardiake (T, N, and I) janë biomarkerat që çlirohen në qarkullim prej miokardit të dëmtuar me natyrë inflamatore ose ishemike. Vlera të larta të troponinës u gjetën në neonate me disfunzion kardiak dhe KMPD të lindur nga nëna diabetike

(95), megjithatë roli i troponinave për identifikimin e pacientëve diabetikë me KMPD është i paqartë. Biomarkerat e rinj shërbejnë si metoda prognostike dhe diagnostike për përcaktimin e KMPD.

12.0 Parandalimi dhe Strategjitë Terapeutike

Kohët e fundit, përmirësimi i njohurive të patofiziologjisë dhe patogjenezës në pacientët me kardiomiopati diabetike ka ofruar opsione të përmirësuara në menaxhimin e tyre. Këto përfshijnë, modifikimet e stilit të jetesës, përmirësimin e kontrollit të diabetit, menaxhimin e hipertensionit dhe SAK bashkë-ekzistuese, terapitë e uljes së lipideve dhe menaxhimin e insuficiencës kardiake.

12.1 Modifikimet e stilit të jetesës

Humbja e peshës, kufizimi i marrjes së yndyrnave dhe energjisë së përgjithshme dhe aktiviteti fizik i rregullt mund të përmirësojnë pozitivisht anomalitë metabolike dhe të përmirësojnë rezistencën e indeve dhe rezistencën sistematike të insulinës (96,97).

Në shumë studime klinike, aktiviteti fizik u shoqërua me një reduktim të ndjeshëm të sëmundjeve kardiovaskulare dhe vdekshmërisë nga të gjithë shkaktarët në pacientët me diabet mellitus (98). Në mungesë të studimeve klinike të kontrolluara është e vështirë të parashikohet përfitimi i aktivitetit fizik në këto subjekte.

Kontrulli i mirë i diabetit, aktiviteti i rregullt fizik dhe dieta e shëndetshme do të kishin efekte përfituese në ecurinë e sëmundjes (27, 99,100).

13.0 Medikamentet antidiabetike

Në shumë studime klinike është vënë re që kontrulli më i mirë i glicemisë shoqërohet me rezultate më të mira në ndërlikimet mikroqarkulluese diabetike. Për shkak se sëmundja mikrovaskulare luan një rol të rëndësishëm në zhvillimin e KMPD, pritet që kontrulli strikt glicemik të ketë përfitime në këta pacientë (27).

Në një studim të gjerë prospektiv në pacientë diabetikë jo mirë të kontrolluar, pa SAK, u vu re se kontrulli strikt i glicemisë përmirësoi disfunktionin ventrikular të shkaktuar nga stresi (101,102).

Një objektiv i rëndësishëm i diagnozës dhe terapisë në kardiomiopatinë diabetike është hipertrofia e ventrikulit të majtë. Para zhvillimit të IK simptomatike të zemrës, deri në 50% e pacientëve me diabet mellitus të tipit 2 (T2DM) zhvillojnë dëmtim asimptomatik të ventrikulit të majtë, duke përfshirë hipertrofinë e ventrikulit të majtë (LVH). Hipertrofia e ventrikulit të majtë (LVH) është shumë e përhapur në pacientët me T2DM (70,103) dhe është një parashikues i fortë i ngjarjeve të pafavorshme kardiovaskulare, duke përfshirë dhe insuficiencen kardiake (104,105). Ka një numër në rritje të provave që mbështesin rolin e inflamacionit, stresit oksidativ, kinazës së aktivizuar nga AMP (AMPK) dhe rezistencës ndaj insulinës në ndërmjetësimin e

zhvillimit të LVH (106,109). Njohja e LVH asimptomatike mund të ofrojë një objektiv të përshtatshëm për ndërhyrje me terapi kardio-protektive në këta pacientë në rrezik.

Klasa e frenuesve të kotransportuesit 2 të glukozës dhe natriumit (SGLT2) u zhvillua si një klasë e re antidiabetike që vepron pavarësisht nga rruga insulinë-inkretinë për të ulur sheqerin në gjak. Empagliflozina, canagliflozina dhe dapagliflozin janë treguar se reduktojnë vdekshmërinë kardiovaskulare në pacientët me diabet mellitus, (110,113), por gjithashtu ulin rrezikun e përkeqësimit të insuficiences kardiake ose vdekshmërisë CV, edhe në popullatën jo diabetike (114, 115).

Efektete e tjera të kësaj klasë përfshijnë humbjen e peshës, përmirësimin e profilit të glicemisë/lipideve, ngurtësimin arterial, zvogëlimin e ngarkesës dhe pas ngarkesës (presionin e gjakut) dhe diurezën (116, 117) të cilat janë faktorë rreziku për zhvillimin e LVH (118).

Studimi DAPA-LVH ishte studimi i parë klinik i randomizuar, i kontrolluar me placebo që pa efikasitetin e dapagliflozinës në regresimin e LVH në pacientët normotensive me T2DM, pa CVD para-ekzistuese (119). Një gjetje e ngjashme u vu re në studimin EMPA-HEART, që raportoi efektin antihipertrofik të empagliflozinës (120). Këto rezultate sugjerojnë bindshëm se SGLT2 ka potencialin për të nxitur rimodelimin e kundërt të LV-së në pacientët me diabet.

Metformina është një agjent antihiperglicemik oral që është përdorur gjerësisht për trajtimin e T2DM për më shumë se shumë dekada. Përtej efekteve të saj antihiperglicemike, tani ka prova të grumbulluara që sugjerojnë se metformina është kardioprotektive (121). Rezistenca ndaj insulinës, inflamacioni, stresi oksidativ, mosfunksionimi i endotelit dhe obeziteti kontribuojnë në zhvillimin e LVH, (122-128). Metformina është treguar se redukton rezistencën ndaj insulinës (129), inflamacionin (130), stresin oksidativ (130-135) obezitetin qendror (136) dhe mosfunksionim endotelial (137), megjithëse ky i fundit nuk është një gjetje e qëndrueshme (138).

Studimi MET-REMODEL, ka hetuar në mënyrë eksplicite efektin e metforminës në LVH në pacientët jo-diabetikë CAD të identifikuar të kenë IR dhe/ose diabet. Ky studim tregoi se trajtimi 12 muajsh me metforminë (2 g/ditë) uli ndjeshëm LVMI (diferenca mesatare absolute -1,37 (95% CI: -2,63 në -0,12, P = 0,033 (139). Në këtë studim metformina gjithashtu reduktoi ndjeshëm LVM, presionin sistolik të gjakut dhe stresin oksidativ. Në përputhje me këto gjetje, disa studime të tjera klinike dhe një analizë rrjeti gjithashtu raportuan efekte anti-hipertrofike të metforminës (140-142).

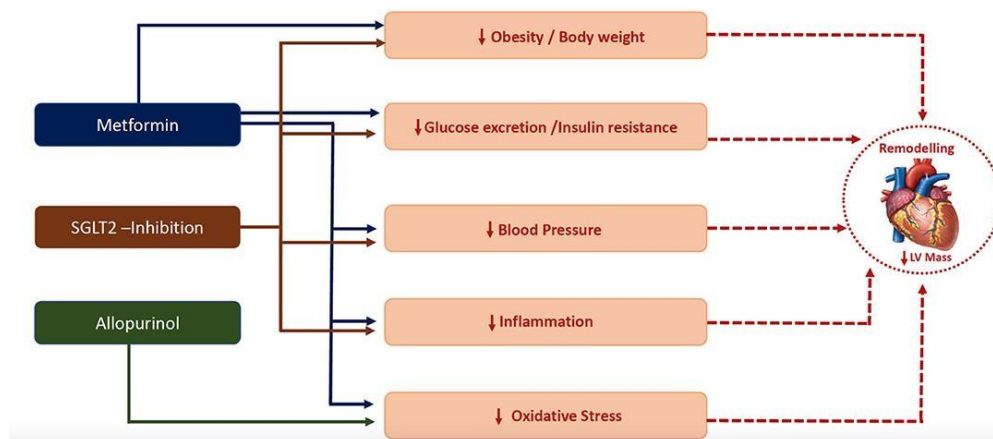


Figura 3. Mekanizma të mundshëm të medikamenteve hipoglicemike në regresionin e hipertrofisë së VM (143).

Tiazolidinedionet, të cilat janë sensibilizues të insulinës, përmirësojnë mosfunksionimin e kontraktimit dhe marrjen e glukozës miokardike duke aktivizuar PPAR- γ . Sidoqoftë, terapia e tiazolidinedionit mund të shkaktojë simptoma kronike që i ngjajnë infarktit të zemrës, duke rritur reabsorbimin e ujit dhe natriumit në tubulat mbledhëse të veshkave dhe përshkueshmërinë vasculare, e cila shkakton edemë të përgjithësuar (144).

Prandaj, në përgjithësi nuk rekomandohet ky medikament në pacientët me probleme të zemrës. Sidoqoftë, pioglitazoni kishte efekte anti-inflamatore që përmirësuan fibrozën e miokardit në modelet e kafshëve pra potencialisht mund të parandalojë zhvillimin e KMPD (145).

Glukagoni natyral-si peptidi 1 (GLP-1) ka një gjysmë jetë biologjike, të shkurtër. Agjentët mimetikë sintetikë GLP-1 me jetëgjatësi më të gjatë, të tilla si egzenatidet dhe liraglutidet, janë agjentë të rinj anti-diabetikë që përdoren gjerësisht. Përdorimi i tyre në pacientët obezë me DM T2 shoqërohet me përmirësime të rëndësishme në humbjen e peshës dhe kontrollin e glicemisë. Agonistët e GLP-1 gjithashtu zbutin apoptozën e kardiomiociteve. Në modelet e testuara tek minjtë e laboratorit GLP-1 inkurajon sekretimin e insulinës, rrit vazodilimin e oksiduar nga nitrogjeni dhe lehtëson përdorimin e glukozës në miokard. Ky grup i ri i barnave mund të shfaqet si një strategji premtuese e menaxhimit në pacientët obezë DM T2 me KD (146).

Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) është një enzimë që metabolizon GLP-1 endogjene. Frenuesit DPP-4 zgjasin efektet e GLP-1 endogjene. Agjentët në këtë grup, të tilla si sitagliptin, linagliptin, saxagliptin dhe vildagliptin, janë barna efektive anti-diabetike. Ato janë neutrale ndaj peshës dhe janë veçanërisht të dobishme në pacientët diabetikë me mbipeshë dhe obezë të kombinuara me agjentë konvencionalë anti-diabetikë siç janë metformina. Përdorimi i sitagliptin nxit marrjen e glukozës miokardi në pacientët me kardiomiopati joishemike (147). Frenuesit DPP-4 mund të parandalojnë disfunksionin diastolik dhe hipertrofinë kardiace duke penguar fibrozën dhe stresin oksidativ, në testimet e miut të laboratorit me rezistencë nga insulina dhe me obezitet (148). Roli i mundshëm terapeutik i inhibitorëve DPP-4 në pacientët me KD ende duhet të sqarohet.

II METODOLOGJIA

2.1 Qëllimi

Vlerësimi i ndryshimeve anatomo-morfologjike të ventrikulit të majtë, me pasojë ndryshimet funksionale të tij, si fenomene paraklinike të kardiomiopatisë diabetike që paraprijnë insuficiencën kardiake klinike, në pacientë diabetikë asimptomatikë.

2.2 Objektivat

Studimi i korrelacionit midis fenotipeve të rimodelimit anatomik të ventrikulit të majtë dhe pranisë së anomalive të funksionit sistolik e diastolik nëpërmjet ekzaminimit joinvaziv.

Studimi i korrelacionit midis kohëzgjatjes, ekuilibrit të diabetit, dhe tipit të terapisë (insulinë *vs.* hipoglicemiantë oralë) në ndryshimet anatomo-morfologjike dhe funksionale të ventrikulit të majtë.

2.3 Protokoli i studimit

- Materiali dhe Metoda

Për një periudhë 3 vjeçare 2010-2013 u përfshinë në studim 200 persona pa shenja klinike të insuficiencës kardiake nga të cilët:

- 100 persona me diabet mellitus tip 2
- 100 persona jodiabetikë pa patologji të tjera të cilët shërbyen si grup kontrolli.

Pjesëmarrësit në studim u ndanë në 3 grupe të lidhur me moshën:

- Grupi I mosha < 46 vjeç
- Grupi II mosha 46 - 60 vjeç
- Grupi III mosha > 60-vjeç

Pacientët në çdo grupmoshë u ndanë në bazë të terapisë së përdorur
-insulin vs hipoglicemiate orale

Pacientët në çdo grupmoshë u ndanë në bazë të kohëzgjatjes së diabetit

- < 5 vjet
- 5-10 vjet
- > 10 vjet

Në studim janë përfshirë:

Pacientët me funksion sistolik normal të ventrikulit të majtë me FEVM (fraksioni i ejectionit të ventrikulit të majtë) $\geq 50\%$, pa sëmundje koronare dhe pa hipertension. Si kriter për mungesën e sëmundjes koronare shërbeu anamneza negative për dhimbje gjoksi, prova ushtrimore (PUEKG) normale, ose koronarografia normale e cila duhet të jetë kryer jo më larg se një vit më parë.

Kriteret e përjashtimit:

Përjashtohen nga studimi pacientët me:

- insuficiencë kardiake klinike (shkallë të ndryshme të NYHA-s),
- me FEVM $<50\%$,
- HTA,
- sëmundje valvulare,
- çrregullime të ritmit dhe të përcimit,
- sëmundje kongenitale të zemrës,
- anemi,
- patologji të tiroides,
- nefropati.

-Të gjithë personave të përfshirë në studim iu morën:

Anamneza e sëmundjes,

Ekzaminimi fizik dhe klinik

EKG

Ekokardiograma

Testet Laboratorike

-Në karakteristikat klinike të personave me diabet dhe grupit të kontrollit u përfshinë:

- mosha,
- gjinia,
- pesha,
- indeksi i masës trupore (IMT),
- presioni arterial sistolik,
- presioni arterial diastolik,
- frekuenca kardiake,
- duhanpirja,
- konsumi i alkoolit,
- trashegimia për sëmundje koronare,
- terapia që përdorin për diabetin.

-Testet laboratorike që u kryhen për të gjithë pacientët përfshinë:

Gliceminë esëll dhe 2 orë pas buke, HbA1C, kolesterolin total, trigliceridet, HDL, LDL, azoteminë, kreatininë, gjakun komplet.

Definicione

IMT u konderua normal kur është $< 24 \text{ kg/m}^2$; mbipeshë; $24\text{-}29 \text{ kg/m}^2$ dhe obezitet $> 29 \text{ kg/m}^2$ (149).

Diagnoza e DM u vendos sipas kriterëve të WHO. Glicemia plazmatike esëll $>125 \text{ mg/dl}$ dhe glicemia plazmatike mbas 2 orë të OGT (testi i tolerancës së glukozës orale) $\geq 200 \text{ mg/dl}$. (150).

HTA u përkufizua si presion arterial sistolik $\geq 140 \text{ mmHg}$, dhe/ose presion arterial diastolik $\geq 90 \text{ mmHg}$. Çdo pacient që në momentin e rekrutimit ka shifra të normalizuara të presionit arterial nën mjekim me antihipertensive përjashtohet nga studimi (151).

Dislipidemi u përcaktua si Hiperkolesterolemi (kolesteral total $> 200 \text{ mg/dl}$) dhe/ose Hhipertrigliceridemi (TG $> 150 \text{ mg/dl}$), (152).

Matjet antropometrike

Për të gjithë subjektet u kryen në gjendje esëll matjet antropometrike:

- pesha e trupit (matur deri në kg më të përafërt) – kg;
- gjatësia (deri në centimetrin më të përafërt) – cm;
- IMT u kalkulua në varësi të peshës dhe gjatësisë së individit;
- $\text{IMT} = \text{Pesha trupore (në kg)} / \text{Gjatësia në katror (m}^2\text{)}$.
- Për matjen e presionit të gjakut u përdorën sfigmomanometra të kontrolluar, duke zbatuar procedurat e matjes, pacienti i qetë, shtrirë ose ulur me bërrylin e majtë mbështetur në tavolinë dhe mansheta e vendosur në nivelin e zemrës. Pacientët iu nënshtruan tre matjeve të TA me intervale 5 min nga njëra-tjetra. U konsideruan subjektet me shifra normale të presionit arterial për vlerat $<140 / 90 \text{ mm Hg}$.

Analiza biokimike

U kryen në të njëjtin laborator të standardizuar në gjendjen esëll, dhe konsistuan në: lipidograma e fraksionuar, funksioni renal, glicemia esëll, fibrinogjeni, proteina C reaktive (PCR), TSH.

Të dhënat ekokardiografike

Studimi ekokardiografik Ekzaminimi *ekokardiografik* u realizua në një kabinet *ekografik* me aparat të tipit Esaote MY Lab 50, dhe sondë 2,5 MHz.

Fraksioni i hedhjes dhe i shkurtimit u analizuan nëpërmjet metodes Teichholz. U përjashtuan nga studimi pacientët me funksion sistolik të ulur të VM (FE $<50\%$). Studimi i funksionit diastolik përfshiu analizën e fluksit transmitral, dhe doppler-in

indor të anulusit mitral, matjen e volumit të AM me metodën biplan area-length. Paterni i mbushjes së VM u vlerësua në bazë të kriterëve të rekomandimeve të ASE (153).

Në **M-mode** u vlerësuan përmasat dhe masa e VM: diametri telediastolik i VM (DTd mm), diametri telesistolik i VM (DTs mm), trashësia e septumit interventrikular, (TS mm), trashësia e murit të pasëm (TMP mm) dhe me metodën e Teichholz u kalkulua fraksioni i ejectionit i VM (FE %). Diametrat telediastolikë dhe telesistolikë u matën, ndërsa volumet dhe hedhja kardiake u llogaritën sipas formulës Teicholz.

Masa e VM u llogarit sipas formulës së Devereux: $MVM = 0.8 \times (1.04(DTD + TS + TMP)^3 - DTD^3) + 0.6 \text{ gr}$. MVM e indeksuar (MVMi) u përcaktua si masa e VM e pjesëtuar me sipërfaqjen trupore ($MVM/ST \text{ gr/m}^2$). Sipërfaqja trupore (ST) u llogarit nga formula: $ST = 0.6 \times \text{gjatesi (m)} + 0.0128 \times \text{peshën (kg)} - 0.1529$. (154)

Trashësia murore relative (TMR) u llogarit si: $(2 \times TMP) / DTd \text{ VM}$ dhe u konsiderua e rritur kur ishte > 0.42 . Një ventrikul i majtë me indeks të rritur të masës dhe/ose trashësi murore relative të rritur u konsiderua si gjeometrikisht i rimoderuar.

Hipertrofi e VM u konsiderua kur Indeksi i masës ishte $> 115 \text{ g/m}^2$ tek meshkujt dhe $> 95 \text{ g/m}^2$ tek femrat (6).

Gjeometri normale e VM u përcaktuar si masa e indeksuar e VM $\leq 95 \text{ gr/m}^2$ për femra/ $\leq 115 \text{ gr/m}^2$ për meshkuj me TRM ≤ 0.42 (154).

Rimodelim gjeometrik i VM u përcaktua si :

- 1. Rimodelim koncentrik – (pa hipertrofi te VM por TRM jonormale)**
Masa e indeksuar e VM $\leq 95 \text{ gr/m}^2$ për femra/ $\leq 115 \text{ gr/m}^2$ për meshkuj dhe TRM > 0.42
- 2. Hipertrofi koncentrike e VM (Hipertrofi e VM me TRM normale)**
Masa e indeksuar e VM $> 95 \text{ gr/m}^2$ për femra/ $> 115 \text{ gr/m}^2$ për meshkuj dhe TRM < 0.42
- 3. Hipertrofi ekscentrike e VM (Hipertrofi e VM me TRM jonormale)**
Masa e indeksuar e VM $> 95 \text{ gr/m}^2$ për femra/ $> 115 \text{ gr/m}^2$ për meshkuj dhe TRM > 0.42

Volumi i atriumit të majtë (VAM) u vlerësua me metodën area length në dy plane duke përdorur matjet në pamjen apikal 2 dhe 4 dhomësh në fund të sistolës (maksimumi i përmasave të AM) nga formula $\text{Vol AM (ml)} = (0.85 \times \text{Sipërfaqe A4} \times \text{Sipërfaqe A2}) / L$ (gjatësi). Volumi i AM i indeksuar (VAMi) u llogarit si VAM pjesëtuar nga sipërfaqja trupore (ml/m^2). AM u konsiderua i dilatuar kur volumi i indeksuar $> 29 \text{ ml/m}^2$

Studimi i funksionit diastolik u bazua mbi analizën e fluksit transmitral konvencional dhe analizën e dopplerit indor të unazës mitrale. Në pamjen apikal 4

dhomësh u vendos volumi kampion 1-3 mm në majën e hapjes së fletëve mitrale në diastol, me shpejtësi regjistrimi 50-100 mm/s në fund të ekspirimit, si mesatare e 3 cikleve të njëpasnjëshme. Parametrat e matur përfshinë: pikun e shpejtësisë së hershme (E m/s) dhe të vonë (A m/s) diastolike, kohën e decelerimit të valës E (DTe ms), kohën e relaksimit izovolumetrik (IVRT ms). Doppleri indor u përftua nga dritarja apikale në 4 dhomësh për vlerësimin e shpejtësive të unazës mitrale në murin lateral dhe septal duke vendosur volumin kampion 1 cm në unazën mitrale në vendet e inserimit të fletëve mitrale me shpejtësi regjistrimi 50-100 mm/s, në fund të ekspirimit si mesatare e 3 cikleve të njëpasnjëshëm. Për ti dalluar nga shpejtësitë e doplerit konvencional u përdor simboli $\dot{}$ (prim). U matën shpejtësia kulmore në fillim të diastolës (E $\dot{}$), shpejtësia kulmore në fund të diastolës (A $\dot{}$), shpejtësia kulmore sistolike gjatë kontraksionit longitudinal (S).

Modeli i mbushjes së VM u vlerësua në bazë të rekomandimeve të ASE si: - normal dhe disfunkcion i lehtë (çrregullim i relaksimit, stadi I), disfunkcion mesatar (model pseudonormal, stadi II), disfunkcion i rëndë (model restriktiv, stadi III), (153).

Disfunksioni diastolik u përcaktua si:

Vlera e raportit $E/A < 0.8$

Raporti $E/E\dot{}$ > 12 u përcaktua si vlerë prag për presione të rritura të mbushjes së VM.

Funksioni sistolik i VM u vlerësua nga FE të VM (normal $> 50\%$) dhe nga Sa – shpejtësia sistolike miokardiale e matur me TDI e cila u konsiderua normale kur Sa mesatar (vlera mesatare e S_m medial+ S_m lateral) > 9 cm/s (153).

2.4 Metodologjia e analizës statistikore

- Informacionet klinike dhe demografike u regjistruan në databazën e mbledhjes së informacionit të para formatuar. I gjithë informacioni u kontrollua dhe u kodua manualisht, më pas u hodh në kompjuter. Analiza e të dhënave është kryer me anë të paketës statistikore SPSS 20.0. Për të testuar shpërndarjen e variablave të vazhduar është përdorur testi Kolmogorov-Smirnov. Është paraqitur statistika deskriptive e variablave të vazhduar të cilët janë përmbledhur si mesatare \pm deviacion standard (SD). Variablat kategorikë janë paraqitur si frekuencë absolute dhe përqindje. Është përdorur testi hi-katror dhe Fisher's exact test për krahasimin e proporcioneve ndërmjet variablave kategorike.
- Është përdorur analiza e variancës ANOVA dhe testi i studentit t për krahasimin e e mesatareve të variablave të vazhduar. Korrelacionet univariate duke përdorur koeficientin e korrelacionit Pearson (r) u kryen për të vlerësuar marrëdhëniet potenciale midis variablave të ndryshëm klinikë.
- Është përdorur metoda e regresionit logjistik multivariat që kontrollon për të gjithë konfunduesit e mundshëm për vlerësimin e faktorëve të pavarur parashikues të disfunksionit kardiak.
- Në studim janë përdorur kurbat ROC për parashikimin e disfunksionit kardiak.
- Sinjifikanca statistikore është përcaktuar për $p \leq 0.05$. Testet statistikore janë të dyanshme.

III REZULTATE

Tabela 3. 1 Karakteristikat demografike, klinike dhe laboratorike të grupeve

Variablat	Diabet (n=100)	Kontroll (n=100)	P
Mosha (vite)	57.1 (±8.0)	57.4 (±5.8)	0.8
Gjinia			0.08
Femra	36 (36.0)	48 (48.0)	
Meshkuj	64 (64.0)	52 (52.0)	
IMT (kg/m ²)	27.7 (±4.8)	25.6 (±2.0)	<0.01
Fc (rrahje/min)	70.9 (±5.2)	67.8 (±4.5)	<0.01
TAS (mmHg)	123.0 (±12.7)	119.1 (±9.9)	0.01
TAD (mmHg)	78.0 (±6.3)	76.4 (±5.3)	0.05
Vite_DM	7.9 (±4.5)	0	
Glicemi esëll (mg/dl)	216.3 (±68.0)	83.7 (±6.3)	<0.01
HbA1c %	9.1 (±1.8)	5.3 (±0.2)	<0.01
Dislipidemi	92 (92.0)	44 (44.0)	<0.01
Duhanpirje	49 (49.0)	34 (34.0)	0.04
Hb (gr%)	13.9 (±1.0)	13.7 (±0.9)	0.1
Azotemi (mg/dl)	35.2 (±7.5)	30.3 (±3.7)	<0.01
Kreatinemi (mg/dl)	0.9 (±0.2)	0.8 (±0.1)	<0.01
Kolesterol (mg/dl)	213.8 (±43.2)	193.2 (±28.1)	<0.01
TG (mg/dl)	218.2 (±89.8)	135.1 (±33.3)	<0.01
Mjekimi			
ADO	65 (65.0)		
Insulinë	35 (35.0)		

Vihet re se nuk ka diferencë të rëndësishme statistikore përsa i përket moshës dhe gjinisë midis grupeve.

Prevalenca e faktorëve të riskut si dislipidemia, duhanpirja ishin në mënyrë të përfillshme më të larta në grupin e pacientëve me diabet kundrejtë grupit të kontrollit. Po ashtu, pavarësisht se vlerat e tensionit arterial si sistolik dhe diastolik, frekuenca kardiake, indeksi i masës trupore, azotemia dhe kreatinemia ishin brenda normës për të dy grupet, këto parametra janë përfillshëm më të larta në grupin e pacientëve me diabet kundrejt grupit të kontrollit. (tabela 3.1),

Tabela 3. 2 Parametrat ekokardiografike të grupeve

Variablat	Diabet (n=100)	Kontroll (n=100)	P
DTE (msec)	221.7 (±56.7)	183.4 (±24.1)	<0.01
E`E`lateral	8.3 (±2.3)	6.9 (±1.1)	<0.01
E`mesatar (cm/s)	8.3 (±2.0)	10.7 (±1.3)	<0.01
EF (%)	63.1 (±7.6)	64.6 (±7.4)	0.1
IVRT (msec)	99.1 (±20.2)	87.7 (±9.4)	<0.01
M_VM (gr)	180.5 (±39.8)	166.1 (±39.7)	0.01
M_VM indeksuar (gr/m ²)	95.9 (±19.3)	89.8 (±18.9)	0.02
Raporti E-A	1.0 (±0.3)	1.2 (±0.2)	<0.01
RĒT	0.4 (±0.1)	0.4 (±0)	<0.01
Sm lateral (cm/s)	9.1 (±1.6)	11.0 (±1.2)	<0.01
Sm medial (cm/s)	8.4 (±1.5)	10.8 (±8.2)	<0.01
T_m_posterior_VM (mm)	9.6 (±1.2)	8.8 (±1.1)	<0.01
T_septumit_VM (mm)	10.9 (±1.3)	10.0 (±1.2)	<0.01
TD_VM (mm)	48.5 (±4.6)	49.0 (±3.5)	0.4
TS_VM (mm)	31.6 (±3.6)	31.4 (±2.9)	0.7
Vol_AM_ind (ml/m ²)	28.1 (±5.0)	24.5 (±2.8)	<0.01
Rimodelim_VM (nr,%)	40 (40.0)	7 (7.0)	<0.01
HVM (nr, %)	14 (14.0)	7 (7.0)	0.01
Dilatacion AM (nr, %)	43 (43.0)	3 (3.0)	<0.01
DD_VM (nr,%)	65 (65.0)	7 (7.0)	<0.01
Raporti E/E' (nr,%)	9 (9.0)	0	<0.01
DS_VM (nr, %)	63 (63.0)	8 (8.0)	<0.01

Vihet re se nuk ka diferencë të rëndësishme statistikore midis diametrave telediastolike dhe telesistolike të VM, por ka difference të rëndësishme midis grupeve përsa i përket trashësisë së mureve, masës së VM, volumit të AM dhe parametrave të rimodelimit të ventrikulit të majtë, të cilat janë përfillshëm më të rritura në pacientët diabetike. Funkzioni sistolik i VM i vlerësuar nga FE është normal dhe nuk ka diferenca të rëndësishme midis grupeve, por kur vlerësojnë shpejtësitë miokardiale (Sa) ato janë më të ulura në pacientët diabetikë që flet për prekje të funksionit sistolik longitudinal në këta pacientë.

Parametrat e funksionit diastolik (E/A, E/E') kanë diferencë të rëndësishme statistikore midis grupit me diabet dhe grupit të kontrollit, të cilat flasin për

dëmtim të funksionit diastolik të VM në këta pacientë, si dhe për presione më të rritura mbushëse të VM. (tabela 3.2),

Rimodelimi i ventrikulit të majtë

Tabela 3. 3 Rimodelimi i ventrikulit të majtë në të dy grupet

Variablat	Grupi me Diabet		Grupi i Kontrollit	
	Rimodelim -	Rimodelim +	Rimodelim -	Rimodelim +
Mosha†	55.6 (8.2)	59.5 (6.9)	56.9 (5.7)	64.1 (3.1)
Gjinia				
Femra	18 (50.0)	18 (50.0)	44 (91.7)	4 (8.3)
Meshkuj	42 (65.6)	22 (34.4)	49 (94.2)	3 (5.8)
Obezitet	11 (45.8)	13 (54.2)	2 (100.0)	0
Duhanpirje†	13 (26.5)	36 (73.5)	29 (85.3)	5 (14.7)
Dislipidemi†	56 (60.9)	36 (39.1)	42 (95.5)	2 (4.5)
Mjekimi				
ADO	46 (70.8)	19(29.2)		
Insulinë†	14 (40.0)	21 (60.0)		

†ndryshim sinjifikant

Me rimodelim të ventrikulit të majtë u gjetën 40 (40%) e pacientëve me Diabet dhe 7 (7%) e kontrolleve, ($p < 0.01$). (tab 3.2)

❖ Pacientët Diabetikë

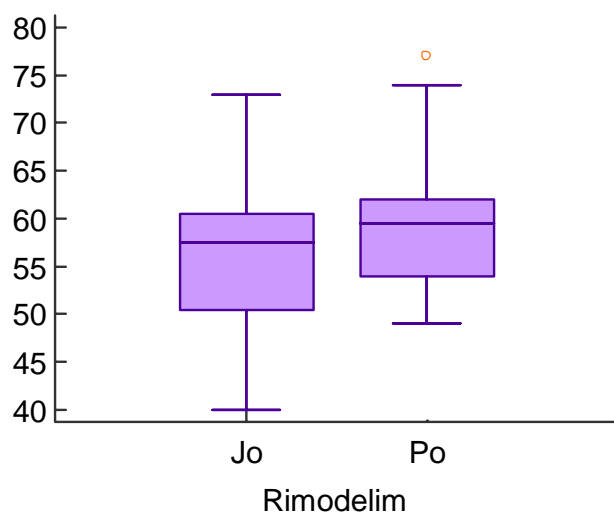


Figura 3. 1 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet pa rimodelim dhe merimodelim

Tek pacientët me diabet moshë mesatare e pacientëve me rimodelim është më e lartë ($M=59.5\pm 6.9$) vjeç me ndryshim sinjifikant krahasuar me moshën e pacientëve pa rimodelim ($M=55.6\pm 8.2$) vjeç, ($p=0.01$).

-Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i prevalencës së rimodelimit sipas gjinisë ($p=0.1$).

Në shpërndarjen sipas gjinisë u gjet që me rimodelim janë 50% e femrave dhe 34.4% e meshkujve pa ndryshim sinjifikant.

-Nuk u gjet ndryshim sinjifikant prevalencës së rimodelimit sipas obezitetit ($p=0.2$).

Pa rimodelim janë 45.8% e pacientëve obezë ndërsa me rimodelim janë 54.2% e tyre pa ndryshim sinjifikant.

-U gjet ndryshim sinjifikant përsa i përket duhanpirjes ($p<0.01$). Nga pacientët duhanpirës 26.5% nuk kanë rimodelim ndërsa shumica e tyre (73.5%) kanë rimodelim, me ndryshim sinjifikant.

-Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i prevalencës së rimodelimit sipas prezencës së dislipidemisë ($p=0.5$).

60.9% e pacientëve me dislipidemi nuk kanë rimodelim ndërsa 39.1% e tyre kanë rimodelim pa ndryshim sinjifikant.

U gjet ndryshim sinjifikant sipas mjekimit.

-Shumica e pacientëve me rimodelim mjekohen me Insulinë (60%) krahasuar me 29.2% që mjekohen me antidiabetikë oralë (ADO).

❖ Grupi i Kontrollit

Moshë mesatare e pacientëve pa rimodelim është 56.9 (5.7) vjeç ndërsa moshë mesatare e pacientëve me rimodelim është më e lartë 64.1 (3.1) vjeç, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p<0.01$).

Duke krahasuar moshën mesatare të pacientëve diabetikë me rimodelim dhe grupit të kontrollit me rimodelim u gjet ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.04$). Tek pacientët diabetikë rimodelimi fillon në moshë më të hershme krahasuar me grupin e kontrollit.

- Tek grupi i kontrollit u gjet një prevalencë shumë e ulët e rimodelimit sipas gjinisë. Rimodelim kanë 8.3% e femrave dhe 5.8% e meshkujve, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.8$).

-Gjithashtu, nuk ka pacientë obezë me rimodelim ndërsa vetëm 4.5% e pacientëve me dislipidemi kanë rimodelim.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant përsa i përket duhanpirjes. Nga pacientët duhanpirës 85.3% nuk kanë rimodelim ndërsa (14.7%) kanë rimodelim, pa ndryshim sinjifikant midis tyre.

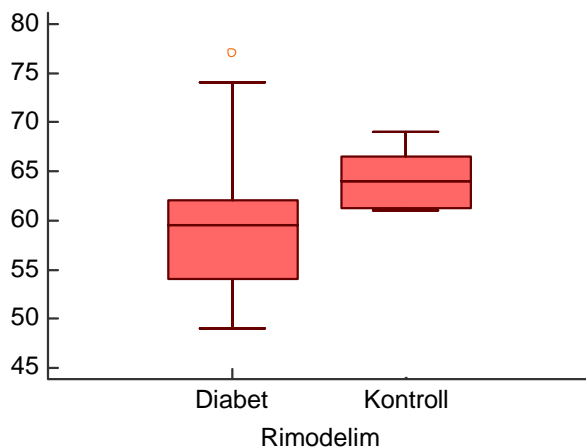


Figura 3.2 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet dhe Kontrolleve merimodelim të VM

Tabela 3.4 Shoqërimi i Rimodelimit me HbA1c (%), kohëzgjatjen e DM dhe grupmoshën

Variablat	Rimodelim -	Rimodelim +	P
HbA1c ≤7	10 (83.3)	2 (16.7)	<0.01
HbA1c >7	50 (56.8)	38 (43.2)	
Kohezgjatja e DM, vite			<0.01
0-5	15 (83.3)	3 (16.7)	
6-10	35 (61.4)	22 (38.6)	
>10	10 (40.0)	15 (60.0)	
Grupmosha, vite			0.01
<46	9 (100.0)	0	
46-60	36 (60.0)	24 (40.0)	
>60	15 (48.4)	16 (51.6)	

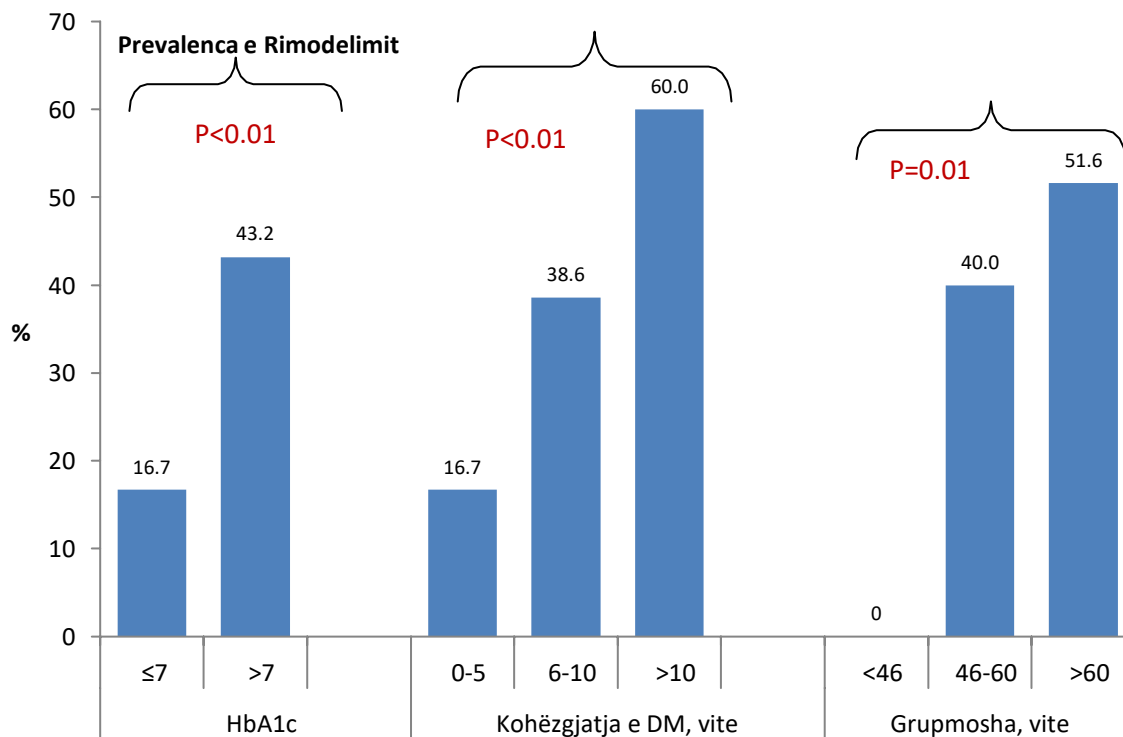


Figura 3. 3 Prevalenca e rimodelimit sipas vlerave të HbA1c (%) kohëzgjatjes së DM dhe grupmoshës

Në studim u gjet një shoqërim sinjifikant i Rimodelimit me vlerën e HbA1c (%) dhe kohëzgjatjen e DM. Prevalenca e rimodelimit është më e lartë tek pacientët me HbA1c >7 (43.2%) krahasuar me 16.7% që është tek pacientët me HbA1c ≤7 (p<0.01).

Në studim u gjet një trend sinjifikant i rritjes së prevalencës së rimodelimit me rritjen e kohëzgjatjes së DM: tek pacientët me kohëzgjatje 0-5 vjet prevalenca e rimodelimit është 16.7%, tek pacientët me kohëzgjatje 6-10 vite prevalenca e rimodelimit është 38.6% dhe tek pacientët me kohëzgjatje të DM >10 vjet prevalenca e rimodelimit është 60%, (p<0.01).

Gjithashtu, në studim u gjet një trend sinjifikant i rritjes së prevalencës së rimodelimit me rritjen e moshës: rimodelim kanë 40% e pacientëve në grupmoshën 40-60 vjeç dhe 51.6% e pacientëve në grupmoshën >60 vjeç, (p=0.01). (tabela 3.4, grafiku 3.3).

Hipertrofia e VM

Tabela 3. 5 Hipertrofia e ventrikulit të majtë (HVM)

Variablat	Grupi me Diabet		Grupi i Kontrollit	
	HVM -	HVM +	HVM -	HVM +
Mosha	57.0 (8.2)	58.0 (6.1)	56.9 (5.7)	63.2 (3.9)
Gjinia				
Femra†	25 (69.4)	11 (30.6)	44 (91.7)	4 (8.3)
Meshkuj	61 (95.3)	3 (4.7)	49 (94.2)	3 (5.8)
Obezitet	18 (75.0)	6 (25.0)	2 (100.0)	0
Duhanpirje	39 (79.6)	10 (20.4)	30 (88.2)	4 (11.8)
Dislipidemi	79 (85.9)	13 (14.1)	42 (95.5)	2 (4.5)
Mjekimi				
ADO	59 (90.8)	6 (9.2)		
Insulinë†	27 (77.1)	8 (22.9)		

†ndryshim sinjifikant

Me HVM u gjetën 14 (14%) e pacientëve me Diabet dhe 7 (7%) e kontrolleve, (p<0.01).

❖ Pacientët Diabetikë

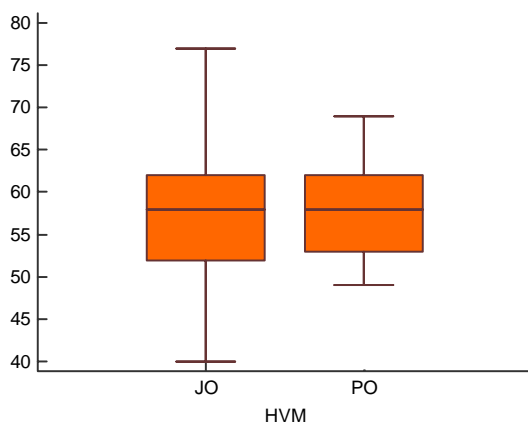


Figura 3. 4 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet pa HVM dhe me HVM

Tek pacientët me diabet moshja mesatare e pacientëve me HVM është (M=58.0 ±6.1) vjeç pa ndryshim sinjifikant krahasuar me moshën e pacientëve pa HVM (M=57.0±8.2) vjeç, (p=0.5).

-U gjet ndryshim sinjifikant i prevalencës së HVM sipas gjinisë (p<0.01).

HVM mbizotëron tek femrat (30.6%) me ndryshim sinjifikant me meshkujt (4.7%).

-Obeziteti nuk ka ndikuar në prevalencën e HVM.

Pa HVM janë shumica (75%) e pacientëve obezë ndërsa me HVM janë 25% e tyre, pa ndryshim sinjifikant.

-Nuk u gjet ndryshim sinjifikant përsa i përket duhanpirjes ($p=0.07$). Nga pacientët duhanpirës 79.6% nuk kanë HVM ndërsa (20.4%) kanë HVM, pa ndryshim sinjifikant.

-Dislipidemia nuk ka ndikuar në prevalencën e HVM.

Pa HVM janë shumica (85.9%) e pacientëve me dislipidemi ndërsa me HVM janë 14.1% e tyre, pa ndryshim sinjifikant.

U gjet ndryshim sinjifikant sipas mjekimit.

-Shumica e pacientëve me HVM mjekohen me Insulinë (22.9%) krahasuar me 9.2% që mjekohen me antidiabetikë oralë (ADO).

❖ **Grupi i Kontrollit**

Mosha mesatare e pacientëve pa HVM është 56.9 (5.7) vjeç ndërsa mosha mesatare e pacientëve me HVM është më e lartë 63.2 (3.9) vjeç, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p<0.01$).

Duke krahasuar moshën mesatare të pacientëve diabetikë me HVM ($M=58.0 \pm 6.1$) vjeç dhe grupit të kontrollit me HVM ($M=63.2 \pm 3.9$) vjeç u gjet ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.03$). Tek pacientët diabetikë HVM fillon në moshë më të hershme krahasuar me grupin e kontrollit.

- Tek grupi i kontrollit u gjet një prevalencë shumë e ulët e HVM sipas gjinisë. HVM kanë 8.3% e femrave dhe 5.8% e meshkujve, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.6$).

-Gjithashtu, nuk ka pacientë obezë me HVM ndërsa vetëm 4.5% e pacientëve me dislipidemi kanë HVM.

-Nuk u gjet ndryshim sinjifikant përsa i përket duhanpirjes. Nga pacientët duhanpirës 88.2% nuk kanë HVM ndërsa (11.8%) kanë HVM, pa ndryshim sinjifikant.

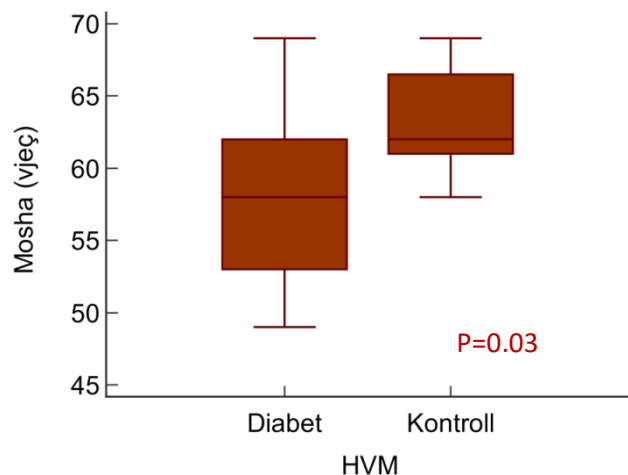


Figura 3. 5 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet dhe Kontrolleve me HVM

Tabela 3. 6 Shoqërimi i HVM me HbA1c (%), kohëzgjatjen e DM dhe grupmoshën

Variablat	HVM -	HVM +	P
HbA1c ≤7	12 (100.0)	0	<0.01
HbA1c >7	74 (84.1)	14 (15.9)	
Kohëzgjatja e DM, vite			0.02
0-5	22 (84.6)	4 (15.4)	
6-10	46 (93.9)	3 (6.1)	
>10	18 (72.0)	7 (28.0)	
Grupmosha, vite			0.4
<46	9 (100.0)	0	
46-60	50 (83.3)	10 (16.7)	
>60	27 (87.1)	4 (12.9)	

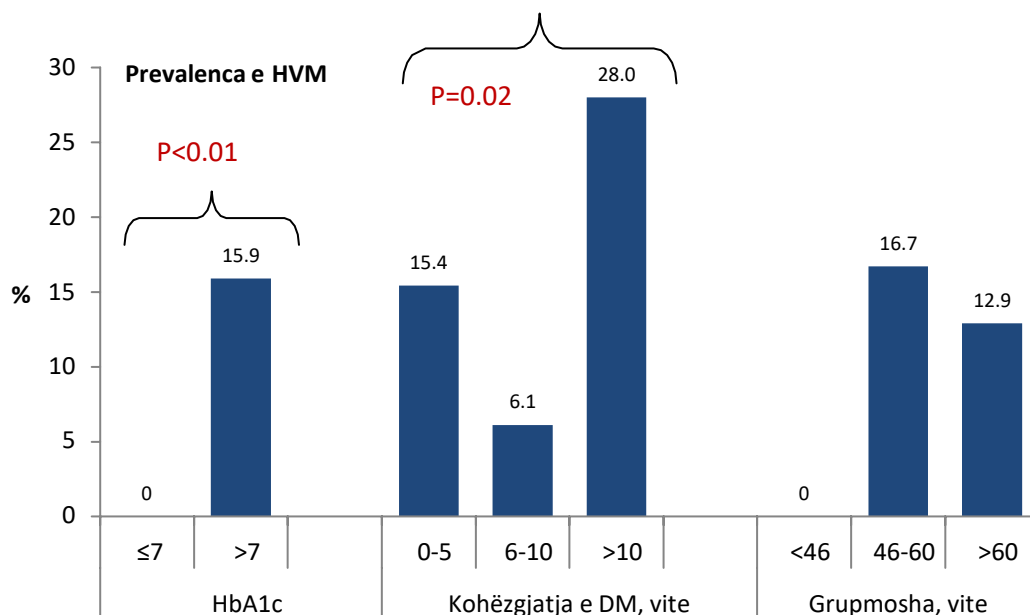


Figura 3. 6 Prevalenca e HVM sipas vlerave të HbA1c (%) kohëzgjatjes së DM dhe grupmoshës

Në studim u gjet një shoqërim sinjifikant i HVM me vlerën e HbA1c (%) dhe kohëzgjatjen e DM. Prevalenca e HVM është më e lartë tek pacientët me HbA1c >7 (15.9%) krahasuar me 0% që është tek pacientët me HbA1c ≤7 (p<0.01).

Në studim u gjet një trend sinjifikant i rritjes së prevalencës së HVM me rritjen e kohëzgjatjes së DM: tek pacientët me kohëzgjatje 0-5 vjet prevalenca e HVM është 15.4%, tek pacientët me kohëzgjatje 6-10 vite, prevalenca e HVM është 6.1% dhe tek pacientët me kohëzgjatje të DM >10 vjet, prevalenca e HVM është 28%, (p=0.02).

Nuk u gjet marrëdhënie sinjifikante e prevalencës së HVM me rritjen e moshës: HVM kanë 16.7% e pacientëve në grupmoshën 40-60 vjeç dhe 12.9% e pacientëve në grupmoshën >60 vjeç, (p=0.4).

Dilatacioni i Atriumit të majtë (DAM)

Tabela 3. 7 Krahasimi ndërmjet dy grupeve: Dilatacioni i Atriumit të majtë(DAM)

Variablat	Grupi me Diabet		Grupi i Kontrollit	
	DAM -	DAM+	DAM -	DAM+
Mosha	56.1 (8.0)	58.5 (7.7)	57.2 (5.8)	63.0 (5.3)
Gjinia				
Femra	18 (50.0)	18 (50.0)	46 (95.8)	2 (4.2)
Meshkuj	39 (60.9)	25 (39.1)	51 (98.1)	1 (1.9)
Obezitet	12 (50.0)	12 (50.0)	2 (100.0)	0
Duhanpirje†	12 (24.5)	37 (75.5)	31 (91.2)	3 (8.8)
Dislipidemi	52 (56.5)	40 (43.5)	42 (95.5)	2 (4.5)
Mjekimi				
ADO	40 (61.5)	25 (38.5)		
Insulinë	17 (48.6)	18 (51.4)		

†ndryshim sinjifikant

Me DAM u gjetën 43 (43%) e pacientëve me Diabet dhe 3 (3%) e kontrolleve, (p<0.01).

Pacientët Diabetikë

Tek pacientët me diabet mosha mesatare e pacientëve me DAM është më e lartë (M=58.5±7.7) vjeç pa ndryshim sinjifikant krahasuar me moshën e pacientëve pa DAM (M=56.1±8.2) vjeç, (p=0.1).

-Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i prevalencës së DAM sipas gjinisë (p=0.3).

Në shpërndarjen sipas gjinisë u gjet që me DAM janë 50% e femrave dhe 39.1% e meshkujve pa ndryshim sinjifikant.

-Nuk u gjet ndryshim sinjifikant prevalencës së DAM sipas obezitetit (p=0.9).

Pa DAM janë 50% e pacientëve obezë ndërsa me DAM janë 50% e tyre, pa ndryshim sinjifikant.

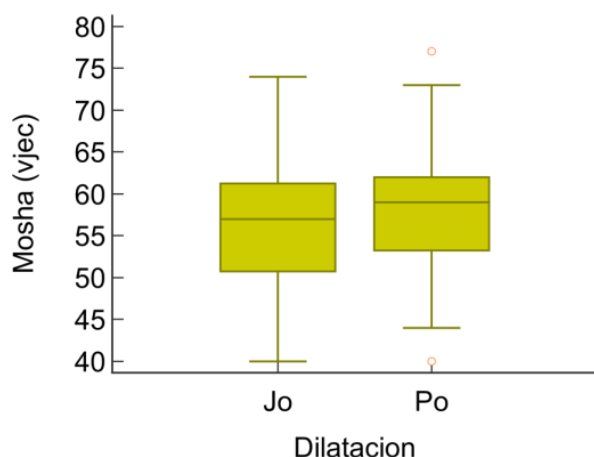


Figura 3. 7 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet pa DAM dhe me DAM

-U gjet ndryshim sinjifikant përsa i përket duhanpirjes ($p<0.01$). Nga pacientët duhanpirës 24.5% nuk kanë DAM, ndërsa shumica e tyre (75.5%) kanë DAM, me ndryshim sinjifikant.

-Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i prevalencës së DAM sipas prezencës së dislipidemisë ($p=0.7$). 56.5% e pacientëve me dislipidemi nuk kanë DAM, ndërsa 43.5% e tyre kanë DAM pa ndryshim sinjifikant.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant sipas mjekimit ($p=0.2$).

-Pothuajse gjysma e pacientëve me DAM mjekohen me Insulinë (51.4%) krahasuar me 38.5% që mjekohen me antidiabetikë oralë (ADO).

❖ Grupi i Kontrollit

Mosha mesatare e pacientëve pa DAM është 57.2 (5.8) vjeç, ndërsa mosha mesatare e pacientëve me DAM është më e lartë 63.0 (5.3) vjeç, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.3$).

Duke krahasuar moshën mesatare të pacientëve diabetikë me DAM dhe grupit të kontrollit me DAM nuk u gjet ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre, për arsye të numrit të vogël ($p=0.7$). Tek pacientët diabetikë DAM fillon në moshë më të hershme krahasuar me grupin e kontrollit.

- Tek grupi i kontrollit u gjet një prevalencë shumë e ulët e DAM sipas gjinisë. DAM kanë 4.2% e femrave dhe 1.9% e meshkujve, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.5$).

-Gjithashtu, nuk ka pacientë obezë me DAM ndërsa vetëm 4.5% e pacientëve me dislipidemi kanë DAM.

-Nuk u gjet ndryshim sinjifikant përsa i përket duhanpirjes. Nga pacientët duhanpirës 91.2% nuk kanë DAM ndërsa (8.8%) kanë DAM, pa ndryshim sinjifikant.

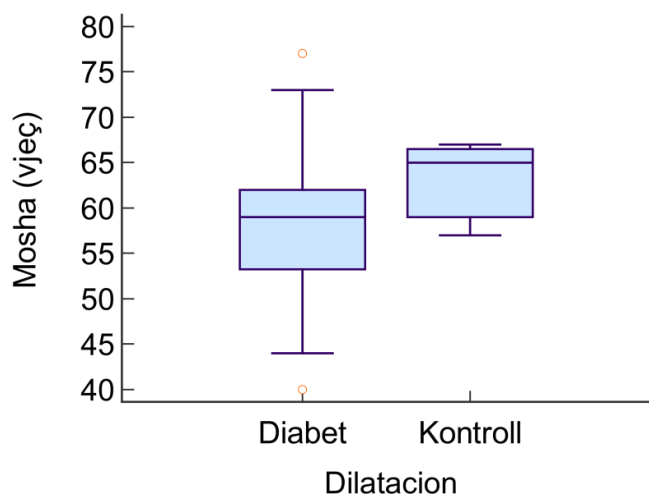


Figura 3. 8 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet dhe Kontrolleve meDAM

Tabela 3. 8 Shoqërimi i DAM me HbA1c (%), kohëzgjatjen e DM dhe grupmoshën

Variablat	DAM -	DAM +	P
HbA1c ≤7	9 (75)	3 (25.0)	0.2
HbA1c >7	47 (54.0)	40 (46.0)	
Kohëzgjatja e DM, vite			0.8
0-5	15 (57.7)	11 (42.3)	
6-10	29 (59.2)	20 (40.8)	
>10	13 (52.0)	12 (48.0)	
Grupmosha, vite			0.5
<46	6 (66.7)	3 (33.3)	
46-60	34 (56.7)	26 (43.3)	
>60	17 (54.8)	14 (45.2)	

Nuk u gjet një shoqërim sinjifikant i DAM me vlerën e HbA1c (%) dhe kohëzgjatjen e DM. Prevalenca e DAM është më e lartë tek pacientët me HbA1c >7 (46%) krahasuar me 25% që është tek pacientët me HbA1c ≤7 (p=0.2).

Nuk u gjet trend sinjifikant i rritjes së prevalencës së DAM me rritjen e kohëzgjatjes së DM: tek pacientët me kohëzgjatje 0-5 vjet, prevalenca e DAM është 42.3%, tek pacientët me kohëzgjatje 6-10 vite, prevalenca e DAM është 40.8% dhe tek pacientët me kohëzgjatje të DM >10 vjet, prevalenca e DAM është 48%, (p=0.8).

Gjithashtu, nuk u gjet trend sinjifikant i rritjes së prevalencës së DAM me rritjen e moshës: DAM kanë 33.3% e pacientëve në grupmoshën <46 vjeç, 43.3% e pacientëve në grupmoshën 40-60 vjeç dhe 45.2% e pacientëve në grupmoshën >60 vjeç, (p=0.5).

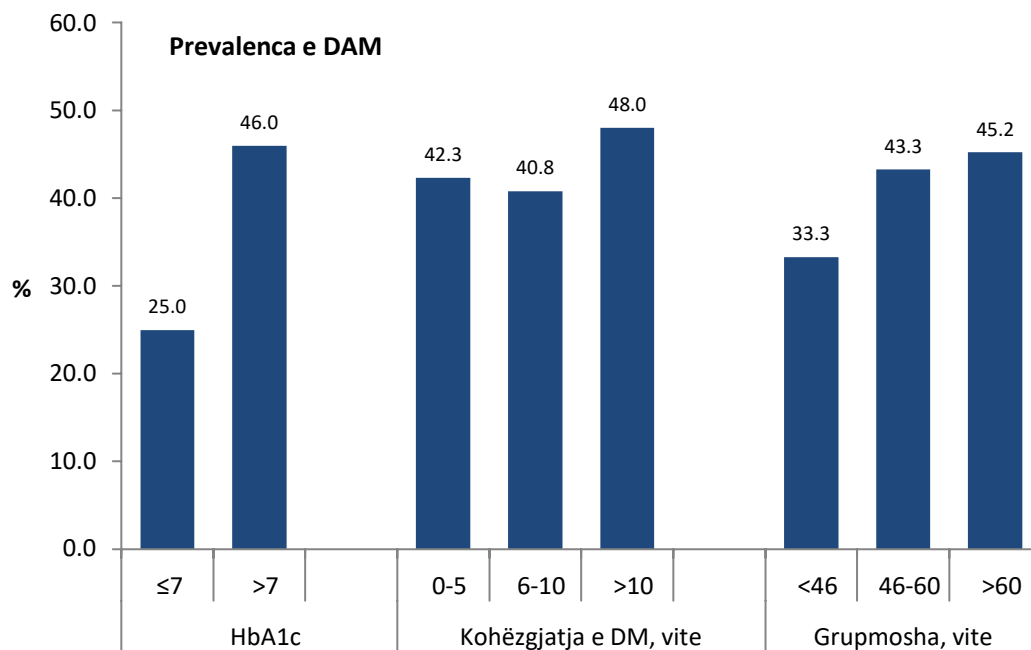


Figura 3.9 Prevalenca e Dilatacionit të AM sipas vlerave të HbA1c (%)kohëzgjatjes së DM dhe grupmoshës

❖ **Funksioni i Zembrës**

-Disfunksioni Diastolik i Ventrikulit të Majtë (DDVM)

Tabela 3.9 Krahasimi ndërmjet dy grupeve: Disfunksioni Diastolik i Ventrikulit të Majtë

Variablat	Grupi me Diabet		Grupi i Kontrollit	
	Pa DDVM	Me DDVM	Pa DDVM	Me DDVM
Mosha†	54.8 (8.6)	58.3 (7.4)	56.8 (5.7)	64.1 (3.1)
Gjinia				
Femra†	8 (22.2)	28 (77.8)	44 (91.7)	4 (8.3)
Meshkuj	27 (42.2)	37 (57.8)	49 (94.2)	3 (5.8)
Obezitet†	5 (20.8)	19 (79.2)	2 (100.0)	0
Duhanpirje†	10 (20.4)	39 (79.6)	28 (57.1)	6 (17.6)
Dislipidemi	32 (34.8)	60 (65.2)	42 (95.5)	2 (4.5)
Mjekimi				
ADO	26 (40.0)	39 (60.0)		
Insulinë	9 (25.7)	26 (74.3)		

†ndryshim sinjifikant

Me DDVM u gjetën 65 (65%) e pacientëve me Diabet dhe 7 (7%) e kontrolleve, ($p < 0.01$).

❖ Pacientet Diabetikë

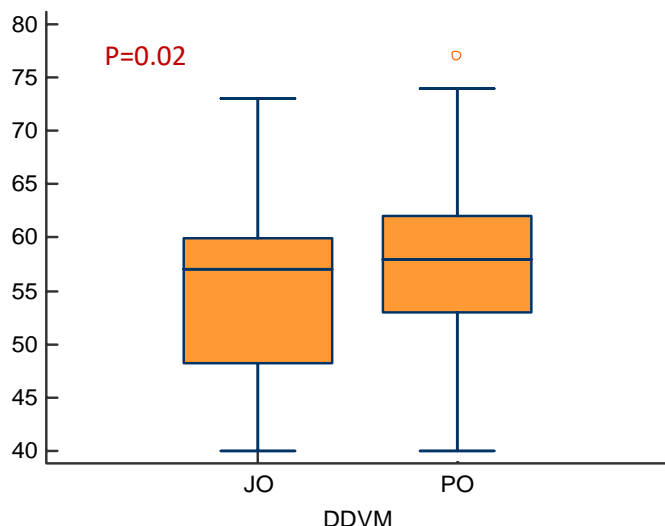


Figura 3. 10 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet pa DDVM dhe me DDVM

Tek pacientët me diabet moshë mesatare e pacientëve me DDVM është më e lartë ($M=58.3 \pm 7.4$) vjeç me ndryshim sinjifikant krahasuar me moshën e pacientëve pa DDVM ($M=54.8.6 \pm 8.6$) vjeç, ($p=0.02$).

-U gjet ndryshim sinjifikant i prevalencës së DDVM sipas gjinisë ($p=0.04$). Më të prekura nga DDVM janë femrat.

Në shpërndarjen sipas gjinisë u gjet që me DDVM janë 77.8% e femrave dhe 57.8% e meshkujve me ndryshim sinjifikant.

-Nuk u gjet ndryshim sinjifikant prevalencës së DDVM sipas obezitetit ($p=0.2$).

Pa DDVM janë 45.8% e pacientëve obezë ndërsa me DDVM janë 54.2% e tyre, pa ndryshim sinjifikant.

-U gjet ndryshim sinjifikant përsa i përket duhanpirjes ($p < 0.01$). Nga pacientët duhanpirës 20.4% nuk kanë DDVM ndërsa shumica e tyre (79.6%) kanë DDVM, me ndryshim sinjifikant.

-Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i prevalencës së DDVM sipas prezencës së dislipidemisë ($p=0.8$). 34.8% e pacientëve me dislipidemi nuk kanë DDVM ndërsa 65.2% e tyre kanë DDVM pa ndryshim sinjifikant.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant sipas mjekimit ($p=0.1$).

-Shumica e pacientëve me DDVM mjekohen me Insulinë (74.3%) krahasuar me 60% që mjekohen me antidiabetikë oralë (ADO).

❖ Grupi i Kontrollit

Mosha mesatare e pacientëve pa DDVM është 56.9 (5.7) vjeç, ndërsa mosha mesatare e pacientëve me DDVM është më e lartë 64.1 (3.1) vjeç, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p<0.01$).

Duke krahasuar moshën mesatare të pacientëve diabetikë me DDVM dhe grupit të kontrollit me DDVM u gjet ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.04$). Tek pacientët diabetikë DDVM ($M=58.3\pm 7.4$) fillon në moshë më të hershme krahasuar me grupin e kontrollit ($M=64.1\pm 3.1$).

- Tek grupi i kontrollit u gjet një prevalencë shumë e ulët e DDVM sipas gjinisë. DDVM kanë 8.3% e femrave dhe 5.8% e meshkujve, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.6$).

-Gjithashtu, nuk ka pacientë obezë me DDVM ndërsa vetëm 4.5% e pacientëve me dislipidemi kanë DDVM.

-Nuk u gjet ndryshim sinjifikant përsa i përket duhanpirjes. Nga pacientët duhanpirës 57.1% nuk kanë DDVM ndërsa (17.6%) kanë DDVM, pa ndryshim sinjifikant.

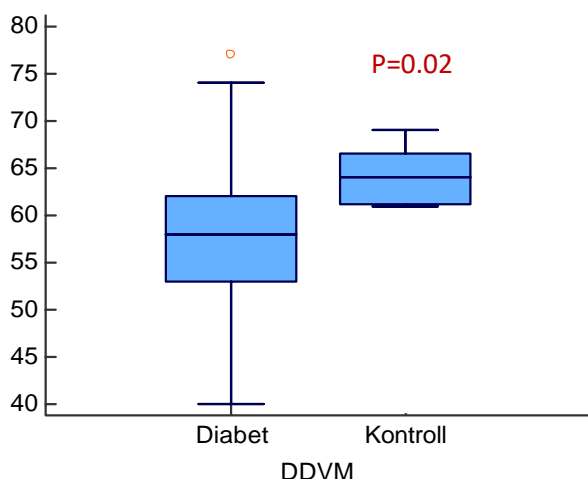


Figura 3. 11 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet dhe Kontrolleve me DDVM

Tabela 3. 10 Shoqërimi i DDVM me HbA1c (%), kohëzgjatjen e DM dhe grupmoshën

Variablat	DDVM -	DDVM +	P
HbA1c ≤7	7 (58.3)	5 (41.7)	0.07
HbA1c >7	28 (31.8)	60 (68.2)	
Kohëzgjatja e DM, vite			0.01
0-5	9 (34.6)	17 (65.4)	
6-10	23 (46.9)	26 (53.1)	
>10	3 (12.0)	22 (88.0)	
Grupmosha, vite			0.04
<46	6 (66.7)	3 (33.3)	
46-60	21 (35.0)	39 (65.0)	
>60	8 (25.8)	23 (74.2)	

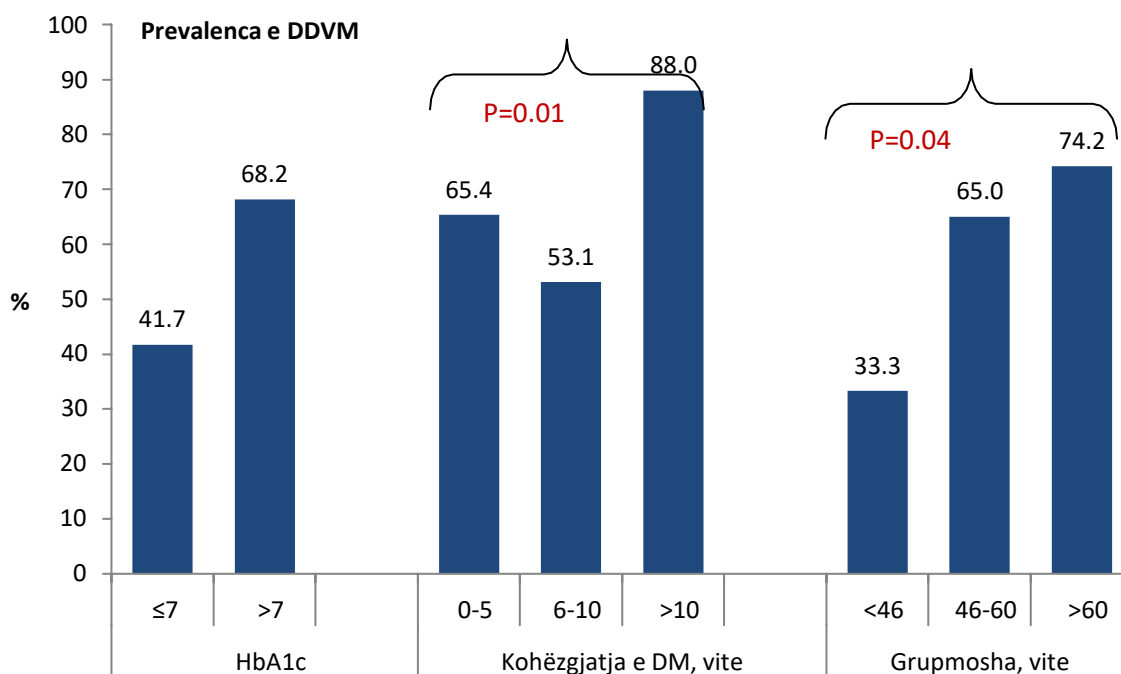


Figura 3. 12 Prevalenca e DDVM sipas vlerave të HbA1c (%) kohëzgjatjes së DM dhe grupmoshës

Me DDVM u gjetën 65 (65%) e pacientëve me Diabet dhe 7 (7%) e kontrolleve, ($p < 0.01$). Tek pacientët me diabet mosha mesatare e pacientëve me DDVM është më e lartë ($M = 58.3 \pm 7.4$) vjeç me ndryshim sinjifikant krahasuar me moshën e pacientëve pa DDVM ($M = 54.8.6 \pm 8.6$) vjeç, ($p = 0.02$).

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant sipas mjekimit ($p = 0.1$). Shumica e pacientëve me DDVM mjekohen me Insulinë (74.3%) krahasuar me 60% që mjekohen me antidiabetikë oralë (ADO).

Nuk u gjet shoqërim sinjifikant i DDVM me vlerën e HbA1c (%). Prevalenca e DDVM është më e lartë tek pacientët me HbA1c >7 (68.2%) krahasuar me 41.7% që është tek pacientët me HbA1c ≤7 por pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre, megjithëse shumë afër sinjifikancës (p=0.07).

Në studim u gjet një trend sinjifikant i rritjes së prevalencës së DDVM me rritjen e kohëzgjatjes së DM: tek pacientët me kohëzgjatje 0-5 vjet prevalenca e DDVM është 65.4%, tek pacientët me kohëzgjatje 6-10 vite prevalenca e DDVM është 53.1% dhe tek pacientët me kohëzgjatje të DM >10 vjet prevalenca e DDVM është 88%, (p=0.01).

Gjithashtu, në studim u gjet një trend sinjifikant i rritjes së prevalencës së DDVM me rritjen e moshës: DDVM kanë 33.3% e pacientëve në grupmoshën <46 vjeç, 65% e pacientëve në grupmoshën 40-60 vjeç dhe 74.2% e pacientëve në grupmoshën >60 vjeç (p=0.04).

Raporti E/E' lateral: Presion i ritur mbushës i VM (PrmVM)

Tabela 3. 11 Krahasimi ndërmjet dy grupeve: Presionet e mbushjes së VM

Variablat	Grupi me Diabet	
	Presione mbushëse N	Presione mbushëse ↑
Mosha	56.9 (7.9)	58.8 (8.0)
Gjinia		
Femra†	29 (80.6)	7 (19.4)
Meshkuj	61 (96.8)	2 (3.2)
Obezitet	20 (83.3)	4 (16.7)
Duhanpirje†	13 (26.5)	36 (73.5)
Dislipidemi	83 (91.2)	8 (8.8)
Mjekimi		
ADO	63 (96.9)	2 (3.1)
Insulinë†	27 (79.4)	7 (20.6)

†ndryshim sinjifikant

Me presione të rritura mbushëse të VM u gjetën vetëm 9 (9%) e pacientëve me Diabet dhe asnjë nga kontrollet.

❖ Pacientet Diabetikë

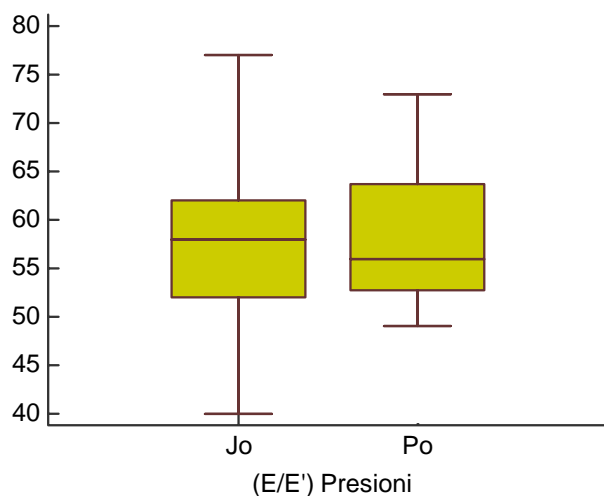


Figura 3. 13 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet ne lidhje me presionet mbushëse të VM

Tek pacientët me diabet moshë mesatare e pacientëve me presione të rritura mbushëse është më e lartë ($M=58.8\pm 8.0$) vjeç me ndryshim sinjifikant krahasuar me moshën e pacientëve pa PRESION ($M=56.9\pm 7.9$) vjeç, ($p=0.5$).

-U gjet ndryshim sinjifikant i prevalencës së PrmVM sipas gjinisë ($p<0.01$). Më të prekura nga Presion janë femrat.

Në shpërndarjen sipas gjinisë u gjet që me PrmVM mbushëse janë 19.4% e femrave dhe 3.2% e meshkujve me ndryshim sinjifikant.

-Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i prevalencës së PrmVM sipas obezitetit ($p=0.3$).

Pa PrmVM janë 83.3% e pacientëve obezë ndërsa me PrmVM janë 16.7% e tyre, pa ndryshim sinjifikant.

-U gjet ndryshim sinjifikant për sa i përket duhanpirjes ($p<0.01$). Nga pacientët duhanpirës 26.5% nuk kanë Presion të rritur ndërsa shumica e tyre (73.5%) kanë PrmVM, me ndryshim sinjifikant.

-Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i prevalencës së PrmVM sipas prezencës së dislipidemisë ($p=0.7$). 91.2% e pacientëve me dislipidemi nuk kanë PmVM ndërsa 8.8% e tyre kanë PPrmVM pa ndryshim sinjifikant.

U gjet ndryshim sinjifikant sipas mjekimit ($p<0.01$).

-Shumica e pacientëve me PrmVM mjekohen me Insulinë (20.6%) krahasuar me 3.1% që mjekohen me antidiabetikë oralë (ADO).

Tabela 3. 12 Shoqërimi i Presionit të mbushjes së VM me HbA1c (%), kohëzgjatjen e DM dhe grupmoshën

Variablat	Presione mbushëse N	Presione mbushëse të ↑	P
HbA1c ≤7	12 (100.0)	0	0.2
HbA1c >7	79 (89.9)	9 (10.2)	
Kohëzgjatja e DM, vite			0.2
0-5	23 (88.5)	3 (11.5)	
6-10	47 (95.9)	2 (4.1)	
>10	21 (84.0)	4 (16.0)	
Grupmosha, vite			0.6
<46	9 (100.0)	0	
46-60	54 (90.0)	6 (10.0)	
>60	28 (90.3)	3 (9.7)	

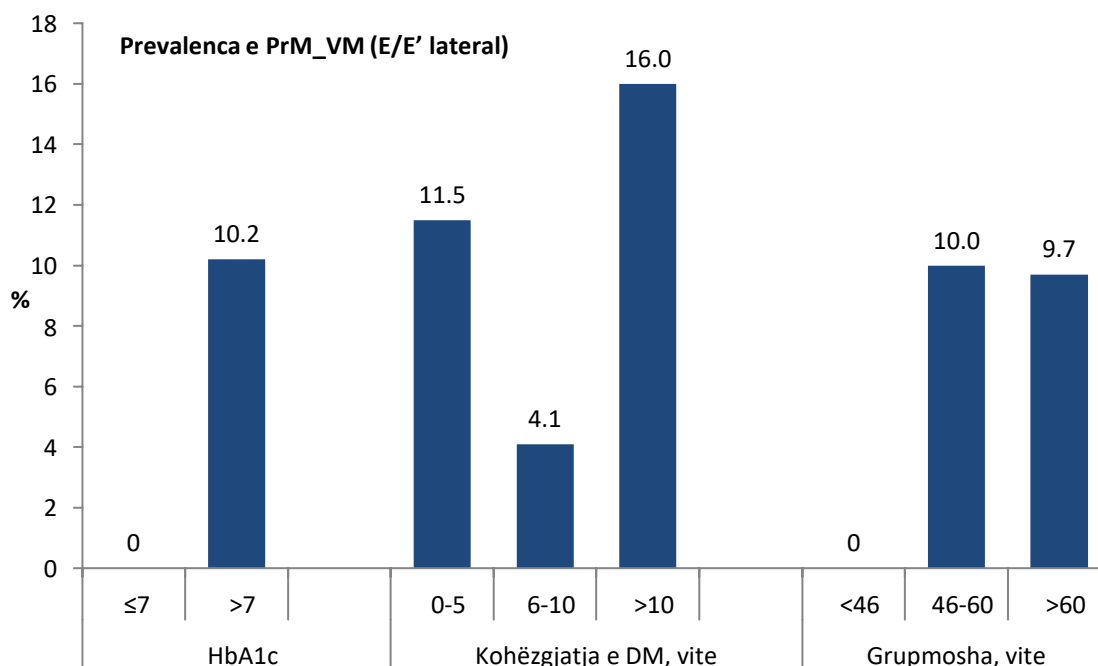


Figura 3. 14 Prevalenca e Presioneve të rritura mbushëse të VM (E/E' lateral) sipas vlerave të HbA1c (%) kohëzgjatjes së DM dhe grupmoshës

Nuk u gjet shoqërim sinjifikant i raportit E/E' me vlerën e HbA1c (%). Prevalenca e Presioneve të rritura mbushëse të VM (PrM_VM) është më e lartë tek pacientët me HbA1c >7 (10.2%) krahasuar me asnjë që është tek pacientët me HbA1c ≤7 por pa ndryshim sinjifikant ndermjet tyre, (p=0.2).

Nuk u gjet trend sinjifikant i rritjes së prevalencës së PrM_VM me rritjen e kohëzgjatjes së DM (p=0.2).

Nuk u gjet trend sinjifikant i rritjes së prevalencës së PrM_VM me rritjen e moshës (p=0.6).

Shumica e pacientëve me PrM_VM mjekohen me Insulinë (20.6%) krahasuar me 3.1% që mjekohen me antidiabetikë oralë (ADO). (p<0.01).

Disfunksioni Sistolik i Ventrikulit të Majtë (DSVM)

Tabela 3. 13 Krahasimi ndërmjet dy grupeve: Disfunksioni Diastolik i Ventrikulittë Majtë

Variablat	Grupi me Diabet		Grupi i Kontrollit	
	Pa DSVM	Me DSVM	Pa DSVM	Me DSVM
Mosha†	54.7 (8.4)	58.5 (7.3)	56.9 (5.6)	63.1 (3.2)
Gjinia				
Femra	12 (33.3)	24 (67.6)	43 (89.6)	5 (10.4)
Meshkuj	25 (39.1)	39 (60.9)	49 (94.2)	3 (5.8)
Obezitet	8 (33.3)	16 (66.7)	2 (100.0)	0
Duhanpirje†	10 (20.4)	39 (79.6)	28 (82.4)	6 (17.6)
Dislipidemi	35 (38.0)	57 (62.0)	40 (90.9)	4 (9.1)
Mjekimi				
ADO	24 (36.9)	41 (63.1)		
Insulinë	13 (37.1)	22 (62.9)		

†ndryshim sinjifikant

Me DSVM u gjetën 63 (63%) e pacientëve me Diabet dhe 8 (8%) e kontrolleve, (p<0.01).

❖ Pacientët Diabetikë

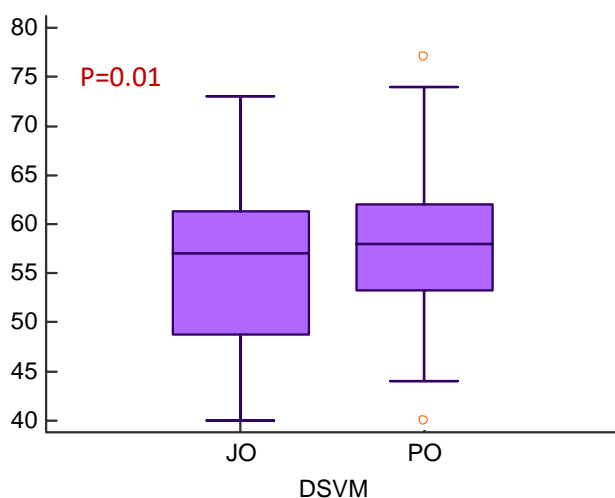


Figura 3. 15 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet pa DSVM dhe me DSVM

Tek pacientët me diabet moshë mesatare e pacientëve me DSVM është më e lartë ($M=58.5\pm 7.3$) vjeç me ndryshim sinjifikant krahasuar me moshën e pacientëve pa DSVM ($M=54.7.6\pm 8.4$) vjeç, ($p=0.01$).

-Nuk gjet ndryshim sinjifikant i prevalencës së DSVM sipas gjinisë ($p=0.6$). Në shpërndarjen sipas gjinisë u gjet që me DSVM janë 67.6% e femrave dhe 60.9% e meshkujve, pa ndryshim sinjifikant.

-Nuk u gjet ndryshim sinjifikant prevalencës së DSVM sipas obezitetit ($p=0.08$). Pa DSVM janë 33.3% e pacientëve obezë ndërsa me DSVM janë 66.7% e tyre, pa ndryshim sinjifikant.

-U gjet ndryshim sinjifikant përsa i përket duhanpirjes ($p<0.01$). Nga pacientët duhanpirës 20.4% nuk kanë DSVM ndërsa shumica e tyre (79.6%) kanë DSVM, me ndryshim sinjifikant.

-Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i prevalencës së DSVM sipas prezencës së dislipidemisë ($p=0.5$). 38% e pacientëve me dislipidemi nuk kanë DSVM ndërsa 62% e tyre kanë DSVM, pa ndryshim sinjifikant.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant sipas mjekimit ($p=0.9$)

-Nga pacientët me DSVM 62.9% e tyre mjekohen me Insulinë krahasuar me 63.1% që mjekohen me antidiabetikë oralë (ADO).

❖ Grupi i Kontrollit

Mosha mesatare e pacientëve pa DSVM është 56.9 (5.6) vjeç ndërsa mosha mesatare e pacientëve me DSVM është më e lartë 63.1 (3.2) vjeç, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p < 0.01$).

Duke krahasuar moshën mesatare të pacientëve diabetikë me DSVM dhe grupit të kontrollit me DSVM u gjet ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p = 0.02$). Tek pacientët diabetikë DSVM ($M = 54.7 \pm 8.4$) fillon në moshë më të hershme krahasuar me grupin e kontrollit ($M = 63.1 \pm 3.2$).

- Tek grupi i kontrollit u gjet një prevalencë e ulët e DSVM sipas gjinisë. DSVM kanë 10.4% e femrave dhe 5.8% e meshkujve, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p = 0.4$).

-Gjithashtu, nuk ka pacientë obezë me DSVM ndërsa vetëm 9.1% e pacientëve me dislipidemi kanë DSVM ($P = 0.4$).

-Nuk u gjet ndryshim sinjifikant për sa i përket duhanpirjes. Nga pacientët duhanpirës 82.4% nuk kanë DSVM ndërsa (17.6%) kanë DSVM, pa ndryshim sinjifikant.

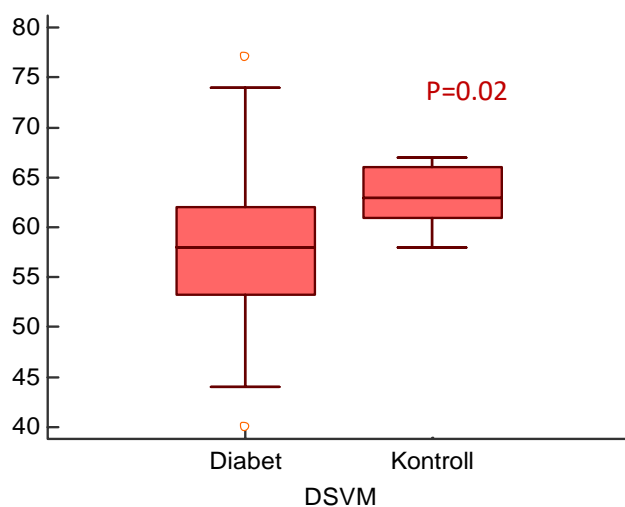


Figura 3. 16 Krahasimi i moshës së pacientëve me Diabet dhe Kontrolleve me DSVM

Tabela 3. 14 Shoqërimi i DSVM me HbA1c (%), kohëzgjatjen e DM dhe grupmoshën

Variablat	Pa DSVM	Me DSVM	P
HbA1c ≤7	7 (58.3)	5 (41.7)	0.1
HbA1c >7	30 (34.1)	58 (65.9)	
Kohëzgjatja e DM, vite			0.2
0-5	7 (26.9)	19 (73.1)	
6-10	22 (44.9)	27 (55.1)	
>10	8 (32.0)	17 (68.0)	
Grupmosha, vite			0.1
<46	6 (66.7)	3 (33.3)	
46-60	21 (35.0)	39 (65.0)	
>60	10 (32.3)	21 (67.7)	

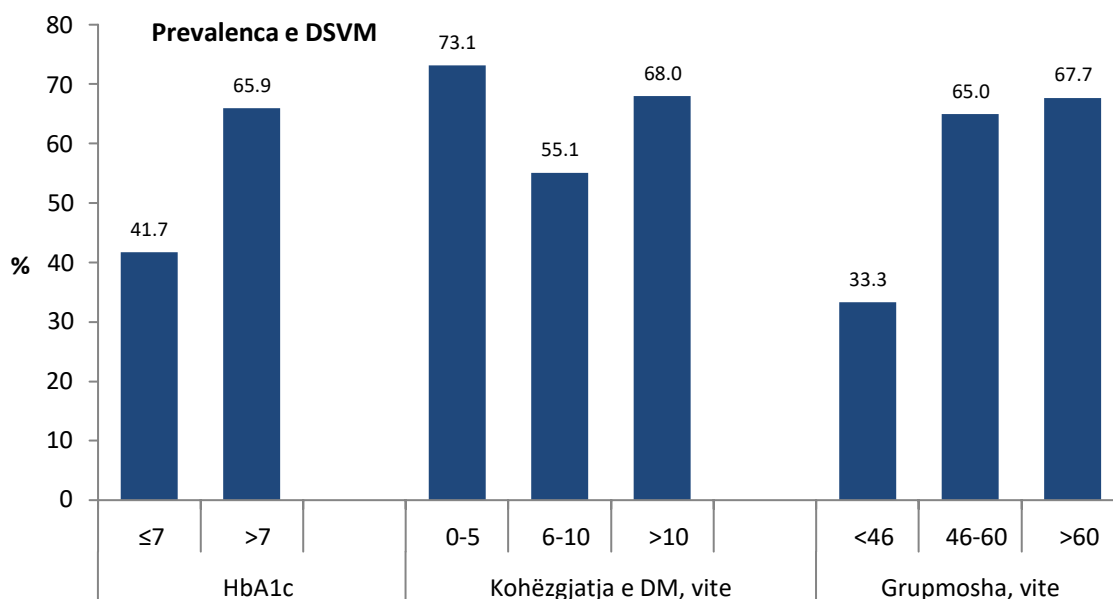


Figura 3. 17 Prevalenca e DSVM sipas vlerave të HbA1c (%) kohëzgjatjes së DM dhe grupmoshës

Nuk u gjet shoqërim sinjifikant i DSVM me vlerën e HbA1c (%). Prevalenca e DSVM është më e lartë tek pacientët me HbA1c >7 (65.9%) krahasuar me 41.7% që është tek pacientët me HbA1c ≤7, por pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre, (p=0.1).

Nuk u gjet trend sinjifikant i rritjes së prevalencës së DSVM me rritjen e kohëzgjatjes së DM: tek pacientët me kohëzgjatje 0-5 vjet, prevalenca e DSVM është 73.1%, tek pacientët me kohëzgjatje 6-10 vite, prevalenca e DSVM është 55.1% dhe tek pacientët me kohëzgjatje të DM >10 vjet, prevalenca e DSVM është 68%, ($p=0.2$).

Nuk u gjet trend sinjifikant i rritjes së prevalencës së DSVM me rritjen e moshës: DSVM kanë 33.3% e pacientëve në grupmoshën <46 vjeç, 65% e pacientëve në grupmoshën 40-60 vjeç dhe 67.7% e pacientëve në grupmoshën >60 vjeç, ($p=0.1$).

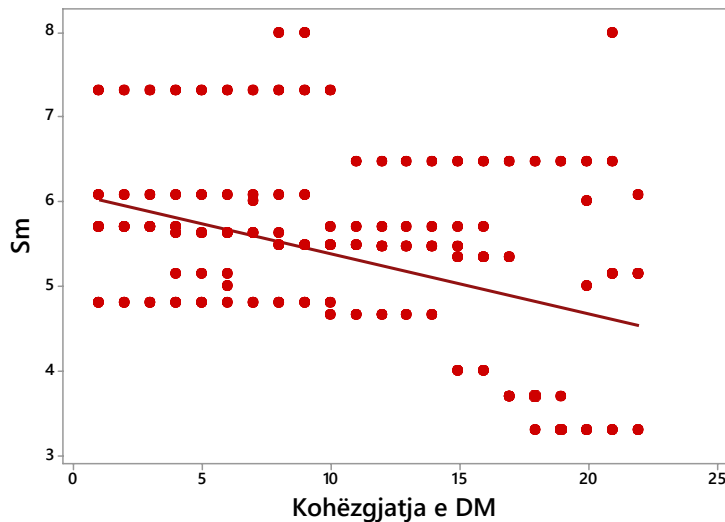


Figura 3. 18 Korrelacioni i Kohëzgjatjes së DM me shpejtësinë miokardiale(SM)

Vërehet korrelacion statistikisht i rëndësishëm i kohëzgjatjes së DM me uljen e shpejtësisë miokardiale (SM), ($r= - 0.25$ $p<0.001$).

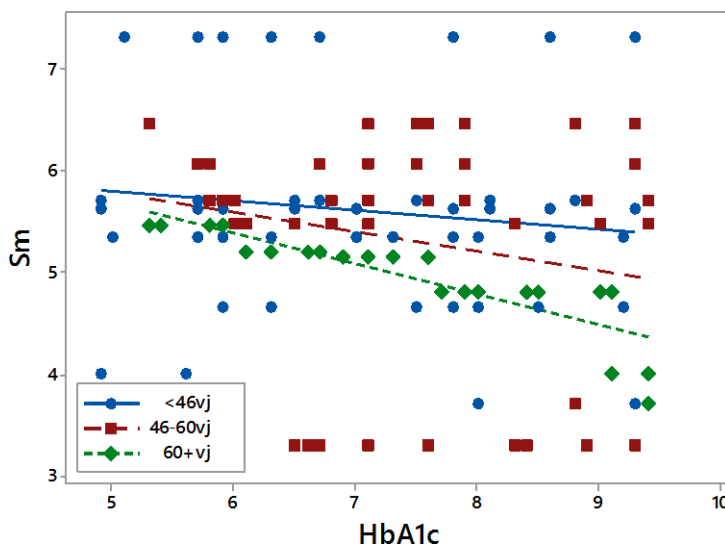


Figura 3. 19 Korrelacioni i HbA1c me shpejtësinë miokardiale (SM) sipasmoshës

Vërehet korrelacion statistikiisht i rëndësishëm i rritjes së vlerës së HbA1c (%), me uljen e shpejtësisë miokardiale (SM), ($r=-0.25$ $p<0.001$).

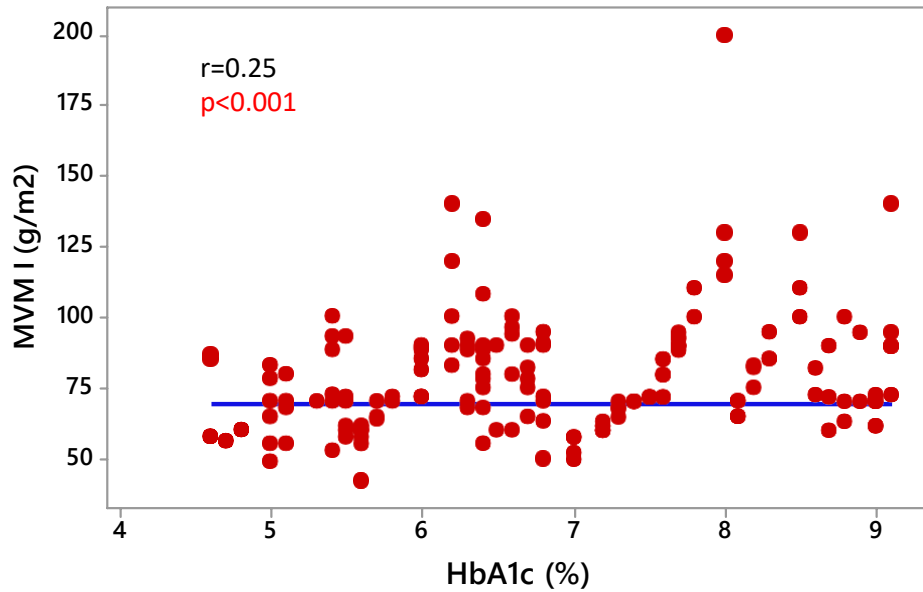


Figura 3. 20 Korrelacioni i HbA1c me indeksin e masës së VM

Vërehet korrelacion statistikiisht i rëndësishëm i rritjes së indeksit të masës së ventrikulit të majtë MVM I (g/m^2) me rritjen e nivelit të HbA1c (%), ($r=0.25$ $p<0.001$).

Nga korrelacioni negativ i shpejtësisë miokardiale (Sm) me volumin e AM (ml), vërehet që me uljen e shpejtësisë miokardiale rritet volumi i AM dhe marrëdhënia është statistikiisht e rëndësishme ($r=-0.29$ $p<0.001$).

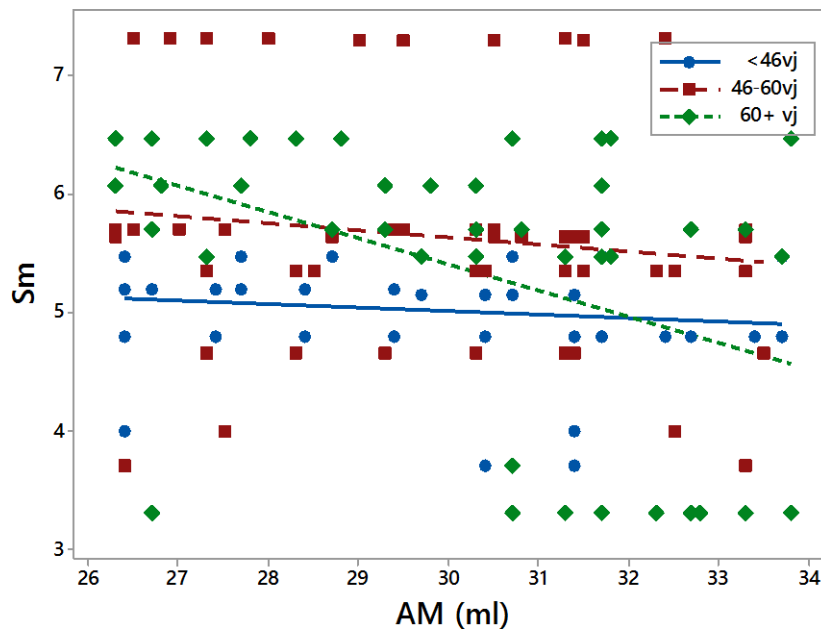


Figura 3. 21 Korrelacioni i shpejtësisë miokardiale (Sm) me volumin e AM (ml)

Tabela 3. 15 Të dhënat mbi strukturën dhe funksionin e zemrës në lidhje me mjekimin me medikamente hipoglicemike

Variablat	Terapia		Vlera P
	ADO (N 65)	Insulinë (N 35)	
	Mesatare ± DS	Mesatare ± DS	
DTD VM (mm)	49.15(±4.33)	53.64(±4.24)	0.1
DTS VM (mm)	32.43(±3.59)	34.67(±3.54)	0.2
FS VM (%)	34.10.(±3.66)	35.13(±3.21)	0.8
FE VM(%)	63.13(±6.10)	64.24(±4.10)	0.7
TS VM (mm)	10.7(±1.2)	11.9(±1.49)	0.3
TMP VM (mm)	9.2 (±1.12)	10.5 (±1.2)	0.5
TMR	0.39 (±2.37)	0.44 (±0.07)	0.09
MVM ind (gr/m2)	92.23(±17.87)	110.06(±25.87)	0.02
Vol AM ind (ml/m2)	26.55(±4.7)	29.90(±5.51)	0.04
E` septal (cm/s)	7.72 (±1.93)	6.73 (±1.86)	0.02
E` lateral (cm/s)	9.68 (±2.19)	8.13 (±1.95)	0.04
E` mesatar (cm/s)	8.70 (±1.95)	7.43 (±1.8)	0.04
E/E` (mes)	7.77 (±1.81)	9.03 (±2.56)	0.03
Sm septal (cm/s)	8.63 (±1.36)	8.24 (±1.38)	0.2
Sm lateral (cm/s)	9.80 (±1.61)	7.95 (±1.40)	0.03
Rimodelim VM (nr,%)	19 (25.3%)	21 (60%)	<0.001
HVM + (nr,%)	6 (9%)	8 (22.9%)	0.03

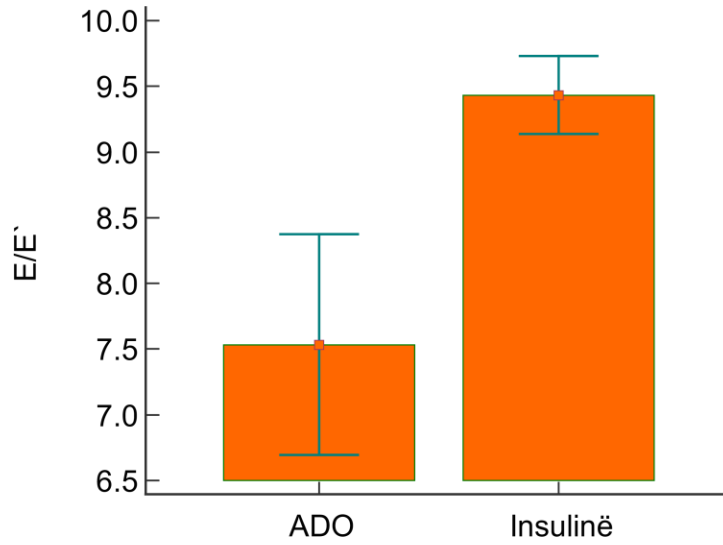


Figura 3. 22 Krahasimi i E/E\` tek pacientët e trajtuar e ADO dhe Insulinë

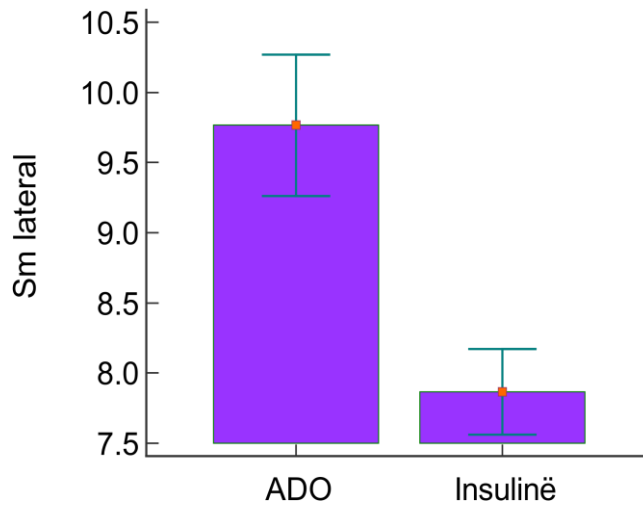


Figura 3. 23 Krahasimi i Sm lateral tek pacientët e trajtuar e ADO dhe Insulinë

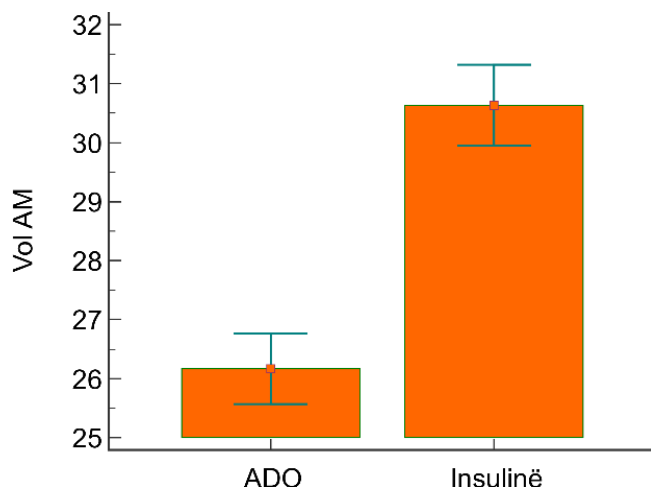


Figura 3. 24 Krahasimi i Vëllimit të AM tek pacientët e trajtuar e ADO dhe Insulinë

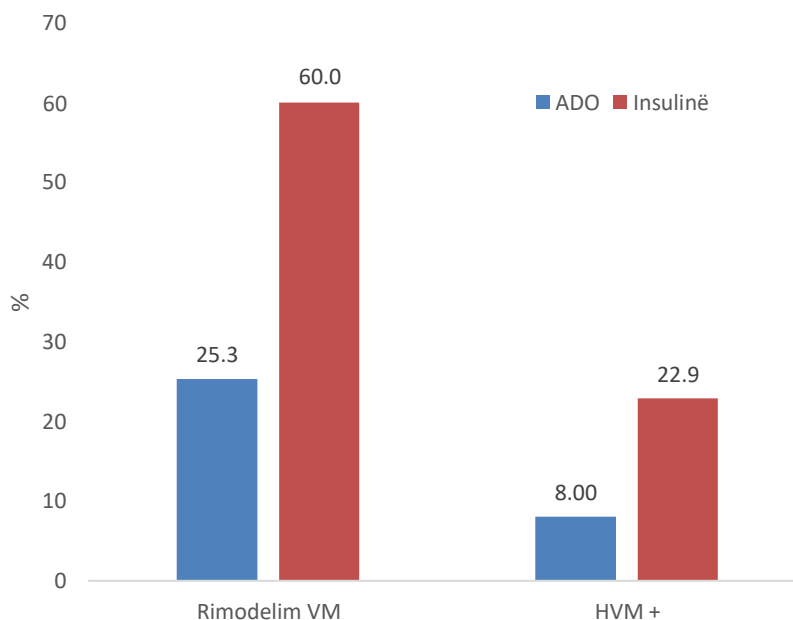


Figura 3. 25 Krahasimi i rimodelimit VM dhe HVM tek pacientët e trajtuar e ADO dhe Insulinë

Pacientet e trajtuar me antidiabetikë orale (ADO) ku në 90% të rasteve medikamenti është metformina, kane ndryshime morfologjike dhe funksionale më pak të shprehura sesa pacientët diabetikë që trajtohen me insulinë (tabela 3.8, grafikët 3.9-3.12). Vetëm 8% e pacientëve që trajtohen me ADO kanë HVM kundrejtë 22.9% të pacientëve me insulinë ($p < 0.03$).

Rimodelimi i VM është më i shpeshtë në grupin me insulinë kundrejt pacientëve me ADO (25% vs 60%, $p < 0.001$).

Vëllimi i AM është në mënyrë sinjifikante më i rritur në grupin me insulinë kundrejt pac me ADO ($p < 0.04$).

Pacientët që trajtohen me insulinë kanë presione mbushëse të VM (E/E') më të larta se pac që trajtohen me ADO ($p < 0.03$) dhe po ashtu funksioni sistolik longitudinal (i vlerësuar nga Sm lateral dhe septal) është më i prekur në pacientët me insulinë kundrejtë pacientëve me ADO.

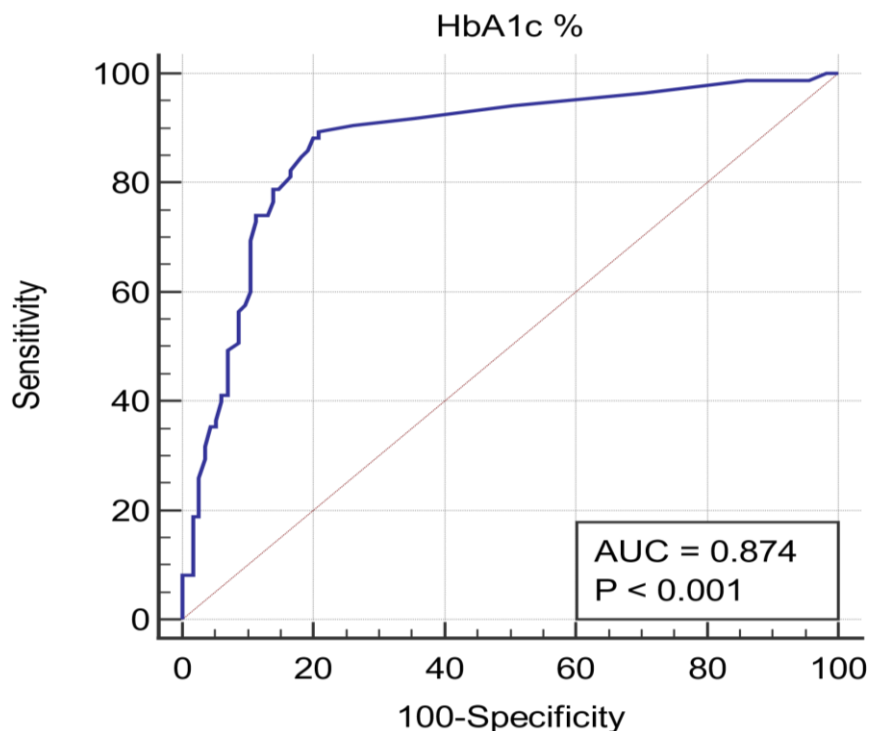


Figura 3. 26 Kurba ROC e parashikimit të disfunkcionit kardiak nga vlerat e HbA1c

Kriteri HbA1c > 5.6 %

Sensitiviteti 89.4% 95%CI 80.8 - 95.0

Specificiteti 79.1% 95%CI 70.6 - 86.1

Tabela 3. 16 Faktorët prediktore të riskut për Disfeksionin e VM. Regresioni logjistik multivariate

Variablat	Odds ratio	95% CI	P
Mosha_vite	1.11	1.0294 - 1.2049	<0.001
Gjinia/meshkkuj	0.98	0.3255 - 2.9647	0.9
HbA1c_%	1.96	1.4487 - 2.6517	<0.001
Obezitet	6.25	1.3997 - 27.944	0.01
Dislipidemi	3.20	0.7433 - 13.782	0.1
Vite_DM	1.10	0.9761 - 1.2413	0.1
Rimodelim	80.9	9.6875 - 107.00	<0.001
HVM	11.9	0.3169 - 49.230	0.2
TAS_mmHg_	1.01	0.9584- 1.1640	0.7

Në modelin e regresionit logjistik multivariat, faktorë prediktore sinjifikante dhe të pavarur për disfeksionin e VM rezultuan: Mosha, ekuilibri i diabetit (HbA1c%), obeziteti, duhanpirja, rimodelimi i VM (tabela 3.9, grafiku 3.14).

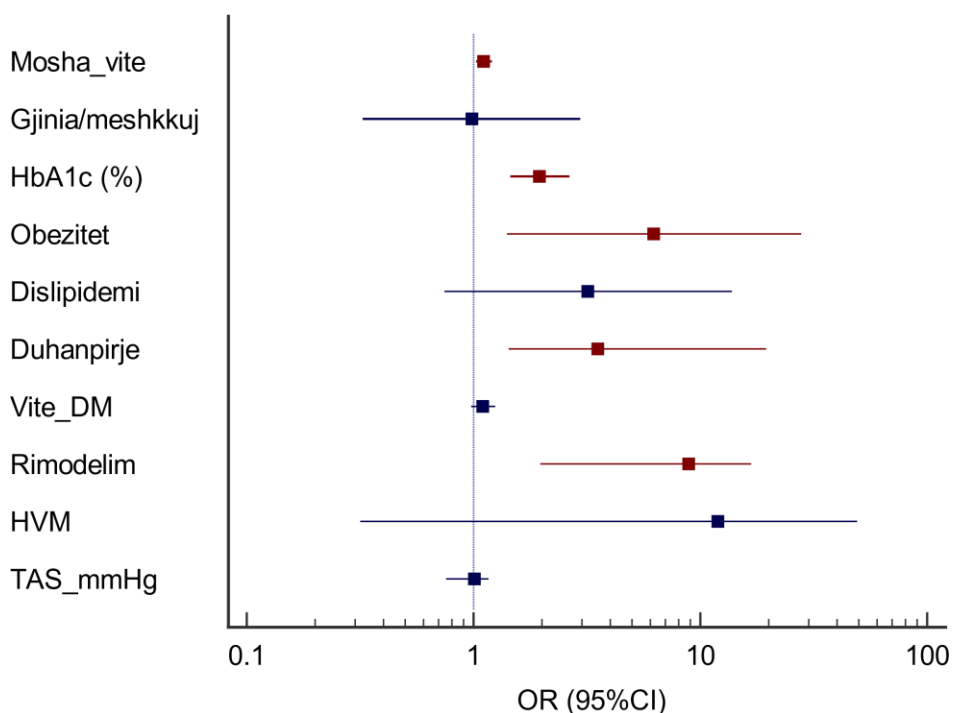


Figura 3. 27 Faktorët e pavarur të riskut për disfeksionin e miokardit

IV DISKUTIM

Ndryshimet anatomo-morfologjike në zemër

Të dhënat e studimit tonë treguan se diabeti mellitus ndikon në stukturën e zemrës duke mos ndikuar në diametrat e VM (telediastolik dhe telesistolik) dhe volumet e VM (telediastolike dhe telesistolike), por duke rritur trashësitë murore (TS dhe TMP) në mënyrë të përfillshme statistikore krahasuar me grupin e kontrollit.

Studime të ndryshme japin të dhëna të ndryshme përse ju përket diametrave dhe volumeve të VM në pacientët diabetikë në varësi të popullatës së zgjedhur dhe metodës së përdorur për matje (70, 155). Por, më shumë se diametrat dhe volume kardiake, ajo që preket është gjeometria ventrikulare për shkak të impaktit të DM në masën e VM, e cila është një temë e hetuar gjerësisht. Santra et al. raportoi se në 135 individë normotensiv gjysma e të cilëve me DM dhe gjysma të shëndoshë, u gjet VM me masë më të madhe në pacientët diabetikë krahasuar me grupin e kontrollit (156). Në Studimin Framingham Heart, rritja e masës së VM dhe trashësisë së murit të tij ishte e lidhur në mënyrë të pavarur me DM, ndonëse në analiza me multivariabla, sinjifikanca u arrit vetëm në femra (157). Në Studimin e Shëndetit Kardiovaskular, si në femra dhe në meshkuj, rritja e masës së VM lidhej në mënyrë të pavarur me DM pas përshtatjes sipas peshës trupore presionit të gjakut, frekuencës kardiake dhe sëmundjes koronare (158). Të dhëna të ngjashme u përfatuan nga pista edhe më të mëdha (70). *Masa e VM e indeksuar ($MVMi \text{ g/m}^2$) në studimin tonë ishte në mënyrë të përfillshme e rritur në pacientët diabetikë kundrejtë grupit të kontrollit (95.9 gr/m^2 vs 89.8 gr/m^2 , $p < 0.02$). Po ashtu u vu re një korrelacion pozitiv i vlerave të rritura të glicemive (HbA1c) me hipertrofinë e VM.*

Një studim ka raportuar se: një rritje prej 1% në vlerën e HbA1c shoqërohet me një rritje 3.0 g në masën e VM në personat e moshuar (159). Disa studime kanë treguar se një rritje prej 1% në nivelin e HbA1c rrit rreth 8% rrezikun e zhvillimit të insuficiencës kardiake (IK) (160). Rritja e masës së VM është një markues negativ i prognozës, një faktor risku i pavarur për vdekjen e papritur dhe aritmitë ventrikulare dhe mund të ndikojë në rritjen e riskut kardiovaskular në pacientët DM.

Studimi hyperGEN tregoi se pacientët hipertensivë diabetikë kanë gjeometri koncentrike të VM në mënyrë të pavarur nga gjinia, moshja, presioni arterial dhe kohëzgjatja e HTA. Një tjetër studim ka treguar se 37.1% e pacientëve me DM kanë rimodelim gjeometrik të VM ku modeli më i zakonshëm është rimodelimi koncentrik (17.8%) (161). *Në mënyrë të ngjashme në studimin tonë 40% e pacientëve diabetikë kanë rimodelim të VM, nga të cilët 28% të tipit të RK, 11% të tipit të HE dhe 1% të tipit HK.* Ka pak të dhëna që tregojnë se vetë diabeti, pa praninë e SAK, obezitetit dhe hipertensionit mund të shkaktojë dilatimin e VM dhe rimodelimin e tij. Është parë se rimodelimi koncentrik i MV është faktor predispozues më i fuqishëm se rimodelimi ekcentrik në vdekshmërinë kardiovaskulare (162).

Një studim i mëparshëm në popullatën shqiptare që pa fenotipin e remodelimit të VM në 380 pacientë me DM dhe PD, tregoi se rimodelimi i VM ishte i pranishëm në 27.9% të pacientëve me PD dhe më shpesh i tipit të rimodelimit koncentrik (18.6%), në 31% të pacientëve me DM ku gjithashtu modeli më i zakonshëm ishte i tipit

rimodelim koncentrik (RK 17.8%), dhe në 76.5% të pacientëve me HTA+DM ku modeli koncentrik dhe ekscentrik u shprehën në mënyrë të njëjtë (HE 30.1% dhe HK 29.3%) (163).

Në studimin VALIANT që përfshiu 153 diabetikë dhe 451 jodiabetikë, individët me DMT2 kishin një prevalencë të lartë për hipertofi ekscentrike dhe rimodelim koncentrik krahasuar me eugliceminë me prevalencë gati të barabartë të të dy modeleve të gjeometrisë së VM (24% and 23%) (164).

Studime të tjera kanë raportuar një prevalencë të rritur të hipertrofisë koncentrike në individët me DMT2 pa analizë të mëtejshme për format e ndryshme të HVM (21,22,23) (155,165,166).

Përveç hipertensionit edhe obeziteti është parë të ketë impakt të lartë në alterimin e gjeometrisë kardiake me prevalencë të ngjashme krahasuar me diabetin (167).

Një studim që vlerësoi gjeometrinë e VM në lidhje me çrregullimet e metabolizmi të glukozës në popullatën e përgjithshme në rreth 15 000 subjekte tregoi se rreziku për HVM u rrit me 22% në individët me DM T2 pavarësisht nga mosha dhe gjinia. Individët me TMT2 zbuluan një rrezik më të lartë për hipertrofinë ekscentrike prej 41%, ndërsa prediabeti nuk ishte faktor i pavarur pas rregullimit për moshën, gjininë, faktorët e riskut KV (përveç DMT2), inflamacionin, raportin E/E` dhe FE. Individët me prediabet u shoqëruan me një incidencë kumulative 5 vjeçare të HVM prej 25%, ndërsa rreziku u rrit me 78% në individët me DMT2 pas rregullimit për moshën dhe seksin (168).

Studime të ndryshme kanë parë që ndryshimet në madhësinë dhe funksionin e AM janë shoqëruar me ngjarje të pafavorshme klinike si fibrilacioni atrial (FA), insulti, disfunksioni diastolik (DD) i VM dhe insuficienca kardiake (IK), (169-172).

Në popullatën tonë numri i pacientëve me vëllim të rritur të atriumit të majtë paraqet një trend në rritje me rritjen e grupmoshës. Pacientët diabetikë kanë vëllime të AM përfillshëm më të larta krahasuar me kontrollet (28.1 ml/m² vs 24.5 ml/m², p < 0.01). Në grupin e pacientëve diabetikë prevalenca e dilatacionit të AM është më e lartë tek pacientët me HbA1c >7 krahasuar me pacientët me HbA1c ≤7 (46% vs 25%, p=0.2). Rezultatet tona, mbështesin vëzhgimet e Atas et al (173) të cilët gjetën në pacientët diabetikë normotensivë pa simptomatologji për sëmundje kardiovaskulare, vëllim më të madh të atriumit të majtë, dëmtim të compliancës dhe tkurrjes së atriumit të majtë, edhe kur gjeometria dhe funksioni sistolik i VM ishin brenda vlerave normale. Studime të ndryshme na japin të dhëna të ndryshme përsa i përket efektit të izoluar të diabetit mbi atriumin e majtë.

Në një studim, VAMi rritet në rastet me DM kundrejt kontrollit, dhe bashkëekzistenca eDM me HTA rrit edhe më tej volumet e AM (174).

Kadappu et al (175), demonstroi se pavarësisht të dhënave se dilatacioni dhe keqësimi i AM mund të jetë një marker i DD në pacientët me DMT2, dilatacioni i AM mund të jetë i pranishëm në këta pacientë pavarësisht DD dhe HTA. Zoppini et al. (176), raportoi që vetë diabeti mund të shkaktojë dilatacion të AM. Studime të fundit tregojnë se keqësimi i funksionit të AM mund të jetë i pranishëm edhe në pacientët me DM të diagnostikuar rishtaz. Mbipesha dhe mosha janë shkaktarë të zgjerimit të AM, dhe volumet e AM janë të pavarur nga efektet e HTA dhe DMT2 (177).

Shumë nga studimet që kanë vlerësuar volumin e AM dhe funksionin e tij në pacientët me DMT2 kanë parë që vëllimi i AM dhe funksioni i tij kanë qenë parakallzues të pavarur të ngjarjeve kardiovaskulare (173,175,178-181).

Së fundmi, raportohet që ka një lidhje të fortë pozitive të kohëzgjatjes së DMT2 me vëllime më të rritura të AM dhe keqësim të funksionit të AM të vlerësuara nga ekokardiografia (175). Pacientët me LAVi ≥ 32 ml/m² bëjnë më shumë ngjarje kardiale dhe vdekje, edhe kur të dhënat axhustohen për moshën dhe praninë e HTA (178).

Pas axhustimit për faktorët e riskut, DM u shoqërua me rritje të përfillshme të rrezikut për FA (HR 1.35, 95% CL 1.14-1.50). Po ashtu, autorët raportuan një lidhje pozitive lineare midis HbA1c dhe rrezikut për FA si për pacientët me dhe pa DM. Huxley et al (182).

Diabeti është parë të përkeqësojë fibrozën intersticiale në atrium si në kafshë dhe në njerëz (183,184, 185, 186). Fibroza atriale është demonstruar si në diabetin tip 1 dhe në atë tip 2. (183,185). Obeziteti i lidhur më shpesh me DM tip 2 shoqërohet me metaplazi lipomatoze të zemrës, një proces që përfshin transformimin e infiltat yndyror në ind fibrotic (187). Modelet në kafshë të obezitetit të induktuara nga dieta me kalori të larta në mungesë të diabetit kanë parë ndryshime të rëndësishme strukturore dhe remodelim elektrik të AM. (188, 189). Është e paqartë, në rastin e DM nëse fibroza intersticiale atriale dhe anomalite e përcimit janë edhe rezultat i diabetit kronik apo vetëm i sasisë së tepërt të yndyrave.

Ndryshimet funksionale të zemrës

Në studimin tonë për shkak të kriterëve të përfshirjes, fraksioni i ejeksionit të VM ishte normal për të gjithë pacientët (>50%) dhe nuk kishte diferencë të rëndësishme statistikore midis grupit me diabet dhe grupit të kontrollit (63% vs 64.6%, $p=0.1$). Gjithashtu nuk kishte diferencë të rëndësishme statistikore as brenda grupit me diabet në lidhje me terapinë ADO vs insulinë ($p=0.7$).

Të dhënat e literaturës, sa i përket kësaj çështje janë të ndryshme. Në studimin retrospektiv SOLVD që përfshinte 2821 pjesëmarrës me disfunkcion asimptomatik të VM, u raportua bashkëveprim i konsiderueshëm ndërmjet DM dhe kardiomiopatisë ishemike si rrezik për progredimin nga disfunkcion asimptomatik i VM në insuficiencë kardiake simptomatike (190). Megjithatë, *Ehl et al.* tregoi se DM redukton fraksionin e ejeksionit të VM, nëpërmjet vlerësimit me SPECT, pavarësisht pranisë dhe shtrirjes së SAK, dhe sugjeroi se kjo mund të shpjegojë pjesërisht mbijetesën kardiake më të ulët krahasuar me pacientët jo diabetikë (191).

Por kur u analizua funksioni sistolik i VM nëpërmjet teknikave të dopplerit indor (shpejtësitë sistolike miokardiake- Sm), studimi ynë gjeti një lidhje lineare negative të ekuilibrit të diabetit me shpejtësitë sistolike miokardiale. Vërehet korrelacion statistikisht i rëndësishëm i rritjes së vlerës së HbA1c (%), me uljen e shpejtësisë miokardiale (SM), ($r=-0.25$ $p<0.001$).

Në pacientët diabetikë normotensivë me arterie koronare normale dhe FE të ruajtur, Zoroufian (192) et al., gjithashtu gjetën reduktim të deformimit gjatësor (longitudinal) dhe dissinkroni të lartë në VM bazuar në deformimin e miokardit me teknikën e

speckle tracking. Erannde et al. (86), raportuan alterime të tendosjes gjatësore miokardiale të lidhur me rimodelimin e VM gjatë një ndjekje tre-vjeçare në 154 pacientë asimptomatikë me DM tip 2 dhe alterimi i deformimit sistolik të VM mund të ndodhë pavarësisht funksionit diastolik normal, duke treguar se disfunksioni diastolik nuk duhet të konsiderohet gjithmonë si treguesi i parë i një forme preklinike të kardiomiopatisë diabetike. Deformimi cirkumferencial (i fibrave rrethore) i VM është më pak i eksploruar në pacientët me DM, por në studimin tonë kjo analizë mungon.

Hu et al., raportoi se reduktimi i MAPSE është pasojë e dëmtimit të funksionit gjatësor fillimisht të shkaktuar nga ishemia, fibroza apo rritja e stresit muror, dy të fundit më shpesh të pranishme në kardiomiopatinë diabetike (193).

Cioffi et al. raportuan se disfunksioni i kombinuar i deformimit longitudinal dhe cirkumferencial ishte i pranishëm në 1/6 e pacientëve me DM pa ishemi miokardi (194).

Pattoneri et al., gjetën se indeksi i performancës së miokardit, një parametër i funksionit sistolik e diastolic (IMP) është dukshëm më i ulët në pacientët DM, krahasuar me kontrollet dhe sugjeruan që ky indeks të përdoret për të vlerësuar dëmtimin subklinik të funksionit sistolik e diastolik të VM (195).

Megjithëse disfunksioni sistolik zakonisht ndjek atë diastolik në një stad të mëvonshëm të KMP diabetikë, disa studime kanë zbuluar që disfunksioni diastolik nuk është domosdoshmërisht alterimi i parë funksional (85). Në një popullatë me DMT2 pa SAK të dokumentuar disfunksioni sistolik asimptomatik u zbulua në 262 pacientë nga të cilët 27% kishin DS të izoluar dhe 16% DD të izoluar (196).

Disfunksioni diastolik i VM për shkak të ngurtësisë së miokardit nga fibroz miokardiale dhe hipertrofia (197) paraqet deficitin funksional fillestar dhe më të shpeshtë të zemrës diabetike, përgjithësisht përpara shfaqjes së disfunksionit sistolik (198,199). Prevalenca e DD në pacientët me DMT2 asimptomatikë është rreth 40-75% e zbuluar nga ekokardiografia konvencionale dhe doppleri indor (200). Ndërsa teknika gold standarde për vlerësimin e funksionit kardiak në studime preklinike ose klinike është RM, ekokardiografia është mjeti me disponibël dhe ka një sërë avantazhesh madhore (teknika e dopplerit indor), që ka rritur aftësinë për të vlerësuar funksionin diastolic (201, 202). Udhërefyeshit e Shoqatës Europiane dhe Amerikane të Ekokardiografisë kanë ofruar standardizimin e metodës për përdorimin e TDI për vlerësimin e FD te VM (203). Parametrat e zakonshëm që vlerësojnë FD janë vala E dhe vala A të përfutuara nga Doppler-I konvencional dhe raporti E/A që zakonisht ulet në DD (201, 204). Kuantifikimi me TDI i shpejtësive E` dhe A` dhe raporti E`/A` është një metodë vërtetë e riprodhueshme për vlerësim e DD. Një parameter vërtetë real dhe i riprodhueshëm merret nga kombinimi i dopplerit konvencional me atë indor për kuantifikimin e E/E` që rritet me DD (204). Matja e deformimit (strain) diastolik global është e vlefshme, pasi nuk varet nga ngarkesa dhe përmasat e VM (205). DD i referuar nga IVRT varet nga frekuenca dhe kushtet e ngarkesës (203). Duke pasur parasysh definicionet e DD dhe IK dhe mungesën e DD si një kod diagnostik, matjet

ekzakte të prevalencës së DD janë të vështira. Aktualisht janë disa studime që kanë ndihmuar për kuptimin e epidemiologjisë së DDp (206, 207, 208). Prevalenca e DDp në popullatën e përgjithshme të rritur është afërsisht 20-30%. Faktorë të pavarur risku për zhvillimin e DDp janë moshë, SAK, ko-morbiditetet kardiovaskulare dhe diabeti (206-208). Në një studim nga *From et al.*, (209) probabiliteti kumulativ 5 vjeçar i zhvillimit të IK midis pacientëve me DDp me diabet ishte 36.9% krahasuar me 16.8% të atyre pa DDp. Tashmë ka evidenca që shikojnë një risk të rritur linear për zhvillimin e IK midis pacientëve diabetikë në bazën e E/E' (14, 209- 211).

Në studimin tonë raporti E/E' është dukshëm më i lartë në të gjithë pacientët DM, duke treguar për rritje të presioneve mbushëse të VM në këta subjekte. Prevalenca e Presioneve të rritura mbushëse të VM (PrM_VM) është më e lartë tek pacientët me HbA1c >7 (10.2%) krahasuar me asnjë që është tek pacientët me HbA1c ≤7 por pa arritur sinjifikancën statistikore (p=0.2). Shumica e pacientëve me PrM_VM mjekohen me Insulinë (20.6%) krahasuar me 3.1% që mjekohen me antidiabetikë oralë (ADO), (p<0.01).

Kardiomiopatia diabetike në pacientët DM tip 2 përshkruhet shpesh si insuficiencë kardiale tipike me FE të ruajtur, ku disfunksioni diastolik luan rolin kryesor (212-215, 20,209).

Studime të mëparshme kanë treguar një korrelacion midis HbA1c dhe funksionit diastolik në individë të moshuar me diabet tip 1, të cilat sugjerojnë që kontrolli i glicemisë mund të jetë një përcaktues i rëndësishëm i funksionit diastolik (216). Hiperglicemia influencon metabolizmin e zemrës, prodhimin e produkteve përfundimtare të glikolizimeve të avancuara, stresin oksidativ dhe aktivizimin e proteinë kinazes C (217, 218).

Nga studime të ndryshme, sugjerohet se funksioni diastolik i VM varet nga nivelet eHbA1c (219, 220).

Në studimin tonë për kriterin e HbA1c > 5.6 % u parashikua disfunksioni kardial (sistolik dhe diastolik) me specificitet 89.5% dhe sensitivitet 79.1% (AUC 0.874, p < 0.001).

Von Bibra et al (221), sugjeron se kontrolli metabolik i bazuar mbi insulinën mund të ketë efekte pozitive, dhe se normoglicemia dhe insulina përmirësojnë funksionin diastolik miokardial dhe perfuzionin në subjektet diabetikë jo-insulinovartëse.

Disa studime (198-223) mbështesin hipotezën që anomalitë e funksionit kardial të raportuara në DM përmbajnë një komponent rikthyeshmërie. Kjo gjë mund të ketë në të ardhmen implikime të rëndësishme klinike.

Vlerësimi i ndryshimeve strukturore dhe funksionale në lidhje me terapinë hipoglicemiantë

Në studimin tonë pacientët e trajtuar me antidiabetikë orale (ADO) ku në 90% të rasteve medikamenti është metformina, kanë ndryshime morfologjike dhe funksionale më pak të shprehura sesa pacientët diabetikë që trajtohen me insulinë. Pacientët e trajtuar me metforminë kanë më pak HVM, rimodelim të VM, presione të rritura

mbushëse të VM, funksion sistolik longitudinal më pak të dëmtuar sesa subjektet e trajtuara me insulinë.

Metformina është një agjent oral anti-diabetik, që i përket klasës së barnave biguanide dhe është terapia e linjës së parë të zgjedhur në menaxhimin e glicemisë në pacientët me T2DM (224).

Studimi UK Prospective Diabetes Study në 4,075 individë me T2DM të sapo diagnostikuar, tregoi se përdorimi i metforminës rezultoi në një rrezik 30% më të ulët se trajtimi konvencional për sëmundjet makrovaskulare (MI, vdekje e papritur, angina goditje në tru dhe sëmundje periferike) (225).

Një studim prospektiv në 1,519 pacientë me insuficiencë kardiake dhe T2DM të diagnostikuar rishtaz, vuri re, se trajtimi me metforminë rezultoi në një ulje të vdekshmërisë, kryesisht për shkak të një reduktimi të vdekshmërisë kardiovaskulare (226).

Një studim vëzhgues në 422 pacientë me T2DM dhe IK kronike tregoi se si monoterapia me metforminë ashtu edhe terapia me metforminë plus sulfonilurea rezultuan në një rrezik të reduktuar për vdekshmërinë nga të gjitha shkaqet gjatë ndjekjes 1-vjeçare dhe afatgjatë kundrejt terapisë vetëm me sulfonilurea (227).

Krahasuar me terapinë me sulfonilure ose insulinë, metformina u shoqërua me përmirësim të funksionit diastolik e vlerësuar nga një IVRT më e ulët në një studim vëzhgues të 242 pacientëve diabetikë që iu nënshtruan angiografisë koronare (228). Përdorimi i metforminës në sindromin metabolik (MET-DIME) (doza e synuar 1,000 mg dy herë në ditë) me një ndjekje 2-vjeçare, në 54 individë me disfunkcion diastolik pa, se që në vitin e parë të trajtimit me metforminë, përmirësohet funksioni diastolik i vlerësuar nga ndryshimet në valën e' (229).

Në mënyrë logjike trajtimi ideal i pacientëve me DMT2, duhet të ishte fillimi i hershëm i terapisë me insulinë. Por ka disa karakteristika të trajtimit me insulinë dhe të veprimit të insulinës në DM T2, të cilat sugjerojnë që terapia kronike me insulinë është më mirë të përdoret në stadet e vona të diabetit, kur ka indikacion absolut. Dy nga efektet kryesore të padëshiruara, janë hipoglicemia dhe shtimi në peshë. Një studim i fundit afat-gjatë raportoi se pacientët me DM tip 2, që trajtohen me insulin metarget $HbA1c \leq 7$ me terapi intensive me insulinë shtesë ndaj një antihyperglicemi anti oral, sheh një rritje të incidencës së hipoglicemisë severe, nëse synohet $HbA1c \leq 7\%$ (230, 231-234). Magnituda e shtimit në peshë që shoqëron trajtimin me insulin, influencohet nga niveli i kontrollit fillestar glicemik, nga kontrolli glicemik i arritur nga terapia, kohegjatja e insulinoterapisë, regjimi insulinik i përdorur, dhe nga zgjedhja e medikamenteve antihyperglicemiantë oral që i shtohen terapisë me insulinë (235-238).

Normalizimi i $HbA1c$ gjatë 6 muajve të insulinoterapisë intensive me doza të shumfishta, u shoqërua me një mesatare të shtimit në peshë prej 8.7 kg (239).

Në studimin ACCORD, 28% e pacientëve nën regjim intensiv insulinik dhe 14% e pacientëve nën regjim konvencional shtuan peshë >10 kg pas afërsisht 3.5 vjet trajtimi (231).

Në modelin e regresionit logjistik multivariate, faktorë prediktore sinjifikante dhe të pavarur për disfunkcionin e VM rezultuan: Moshë, ekuilibri i diabetit (HbA1c%), obeziteti, rimodelimi i VM.

Me rritjen e moshës, gjasat për disfunkcion kardial rriten 1.11 herë.

-Me rritjen e nivelit të HbA1c 1%, gjasat për disfunkcion kardial rriten 1.96 herë.

-Personat obezë kanë 6.25 herë më tepër gjasa për disfunkcion kardial, krahasuar me personat jo obezë.

-Personat duhanpirës kanë 3.52 herë më tepër gjasa për disfunkcion kardial, krahasuar me personat jo duhanpirës.

-Personat me rimodelim kanë 8.92 herë më tepër gjasa për disfunkcion kardial, krahasuar me personat pa rimodelim.

Kardiomiopatia diabetike është një ndërlikim i rëndësishëm i diabetit dhe shoqërohet me mortalitet e morbiditet kardial të konsiderueshëm. Mospërputhja e gjerë në prevalencën e raportuar të KMPD mund të lidhet me testet diagnostike të përdorur nga studiues të ndryshëm. Fizpatologjia dhe patogjeneza e KMPD ende janë jo plotësisht të sqaruara, ndonëse janë propozuar disa mekanizma përgjegjës. Manifestimet e KMPD mund të variojnë nga disfunkcion ventrikular subklinik në insuficiencë kardiakë evidente. Ekokardiografia është aktualisht metoda diagnostike klinike standarte për KMPD. Modalitete të reja investiguese si RMZ, PET skan radionuklid, dhe markues tëndryshëm serike po shfaqen si mjete diagnostike. Menaxhimi i KMPD do të thotë modifikim i stilit të jetesës, terapi medikamentoze për insuficiencën kardiakë, kontrolli rregullt i glicemisë, zgjedhja e duhur e terapise antiglicemike, dhe trajtimi i SAK bashkëshoqërues, dislipidemisë dhe hipertensionit. Kërkime të mëtejshme janë të nevojshme për të kuptuar mekanizmat e saktë të përfshirë në zhvillimin dhe ecurinë e KMPD, për parandalimin dhe progresin e saj drejt insuficiencës kardiakë.

Kufizime të rëndësishme të studimit tonë ishin numri i vogël i pacientëve, mungesa e analizës së markuesve serike të insuficiences kardiakë (Bnp), limitimi i studimit të funksionit sistolik dhe diastolik të ventrikulit të majtë vetëm me metoda konvencionale dhe doppler indor, pa përdorur teknika më të avancuara ekokardiografike, si teknikat e deformimit të miokardit (strain rate, speckle tracking).

V PËRFUNDIME

- Diabeti mellitus ndikon në strukturën e zemrës duke mos ndikuar në diametrat e VM (telediastolik dhe telesistolik), volumet e VM (telediastolike dhe telesistolike) por duke rritur trashësitë murore (TS dhe TMP) në mënyrë të përfillshme statistikore krahasuar me grupin e kontrollit.
- Diabeti shoqërohet me Hipertrofi dhe me Rimodelim të VM (40% e subjekteve), ku dominon fenotipi rimodelim koncentrik (28%).
- Volumi i atriumit të majtë rritet me moshën, dhe është përfillshëm më i lartë tek diabetikët krahasuar me kontrollet.
- Diabeti shoqërohet me dëmtim si të funksionit sistolik (vlerësuar nga Sm) ashtu të funksionit diastolik (të vlerësuar nga E/E').
- HbA1c ka korrelacion pozitiv me disfunkcionin diastolik të VM (Raporti E/E') dhe volumin e AM dhe me dëmtimin e funksionit sistolik longitudinal të VM (Sm).
- HbA1c > 5.6 % predikton disfunkcionin kardial asimptomatik (dëmtimin e funksionit sistolik dhe/ose diastolik të VM) me sensitivitet 89.4% (95%CI 80.8 - 95.0) dhe Specificitet 79.1% (95%CI 70.6 - 86.1).
- Terapia me antidiabetikë orale (ADO) ku në 90% të rasteve medikamenti është metformina, shoqërohet me më pak ndryshime morfologjike dhe funksionale të zemrës, krahasuar me terapinë me insulinë. Pacientët e trajtuar me metforminë kanë më pak HVM, rimodelim të VM, presione të rritura mbushëse të VM më të ulëta dhe funksion sistolik longitudinal më pak të prekur sesa subjektet e trajtuara me insulinë.
- Faktorë të pavarur rrisin riskun për disfunkcionin e miokardit rezultuan: moshja, ekuilibri i diabetit (HbA1c), obeziteti dhe rimodelimi i VM.

VI REKOMANDIME

- Pacientët me diabet tip 2 demonstrjnë prekje të hershme të funksionit sistolik dhe diastolik të ventrikulit të majtë, si një shfaqje preklinike e kardiomiopatisë diabetike.
- Zbulimi i hershëm i prekjes kardiake nëpërmjet teknikave ekokardiografike që vlerësojnë shpejtësinë e lëvizjes miokardiale, mund të evidentojë dëmtimet e miokardit në fazë preklinike, duke na mundësuar marrjen e masave parandaluese për të penguar zhvillimin klinik të IK.
- Kontrolli i mirë i glicemisë, presionit arterial, rënia në peshë, ndalimi i duhanit si dhe kontrolli si dhe aktiviteti fizik, janë metodat kryesore të parandalimit të kardiomiopatisë diabetike.
- Zgjedhja e terapisë së duhur antiglicemike mund të ndikojë pozitivisht në ndryshimet strukturore dhe funksionale të zemrës duke vonuar shfaqjen e IK tek këta pacientë.
- Bazuar në të dhënat e analizës multivariate mund të rekomandojmë vlerësimin ekokardiografik të pacientëve me diabet të pakontrolluar edhe në rastet kur nuk kanë insuficiencë kardiake klinike apo sëmundje bashkëshoqëruese.

VII BIBLIOGRAFIA

1. Diabetes Atlas, (3rd ed.), International Diabetes Federation (2006), based on the World Health Organization (WHO) report, Preventing Chronic Disease: A Vital Investment
2. Wild s, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May; 27(5):1047-53.
3. Klonoff DC. The Increasing Incidence of Diabetes in the 21st Century. *J Diabetes Sci Technol*. 2009 Jan; 3(1): 1–2.
4. Rydén L, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Packer M, Poole-Wilson PA. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J*. 2000; 21:1967–1978.
5. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, Pinkett T, Ghali JK, Wilson AC. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol*. 1996; 77:1017–1020.
6. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Rydén L. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care*. 2005; 28:612–616.
7. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27:699–703.
8. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, Hoes AW. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012; 55:2154–2162.
9. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA*. 1979; 241:2035–2038.
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321:405–412.
11. Parry H, Deshmukh H, Levin D et al. Both High and Low HbA1c Predict Incident Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus Circulation: Heart Failure. 2015; 8:236–242
12. van Melle JP, Bot M, de Jonge P, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Whooley MA. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Diabetes Care*. 2010; 33:2084–2089.

13. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, Selby JV. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001; 103:2668–2673.
14. Pazin-Filho A, Kottgen A, Bertoni AG, Russell SD, Selvin E, Rosamond WD, Coresh J. HbA 1c as a risk factor for heart failure in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia*. 2008; 51:2197–2204.
15. Campbell P, Krim S, Ventura H. Bi-directional Impact of Two Chronic Illnesses: Heart Failure and Diabetes – A review of the Epidemiology and Outcomes cardiac Failure Review 2015;1(1):8–10
16. Poitrier P et al. Diastolic dysfunction in normotensive men well- controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001
17. Nicolino A, Longobardi G, Furgi G, et al. Left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 382-389
18. Takenaka K, Sakamoto T, Amano K, Oku J, Fujinami K, Murakami T, Toda I, Kawakubo K, Sugimoto T: Left ventricular filling determined by Doppler echocardiography in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 61: 1140-1143, 1988
19. Robillon JF, Sadoul JL, Jullien D, Morand P, Freychet P: Abnormalities suggestive of cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes of relatively short duration. *Diabetes Metab* 20: 473-480, 1994
20. Di Bonito P, Beljic T Di Bonito, P., Cuomo, S., Moio, N., Sibilio, G., Sabatini, D., Quattrin, S., et al. (1996). Diastolic dysfunction in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration. *Diabet. Med.* 13, 321–324. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199604)13:4<321::AID-DIA3>3.0.CO
21. Risk Factors for First and Subsequent CVD Events in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study | Cochrane Library. 2021
22. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-Up. *Diabetes Care*. 2016;39:686–693.
23. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004; 141:413–420.
24. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993; 16:434–444.
25. An Y, Zhang P, Wang J, Gong Q, Gregg EW, Yang W, Li H, Zhang B, Shuai Y, Chen Y, Engelgau MM, Cheng Y, Hu Y, Bennett PH, Li G. Cardiovascular and all-cause mortality over a 23-year period among Chinese with newly

- diagnosed diabetes in the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2015; 38:1365–1371.
26. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339:229–234.
 27. Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, Arunagirinathan G. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World J Diabetes* 2013;4:177-189.
 28. Wang ZV, Hill JA. Diabetic cardiomyopathy: catabolism driving metabolism. *Circulation* 2015;131:771-773.
 29. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*. 1972; 30:595–602.
 30. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62:e147–e239.
 31. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013; 34:3035–3087.
 32. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:144-153
 33. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004;25:543-567.
 34. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404:787-790.
 35. Feng B, Chen S, Chiu J, George B, Chakrabarti S. Regulation of cardiomyocyte hypertrophy in diabetes at the transcriptional level. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294:E1119–E1126.
 36. Factor SM, Minase T, Cho S, Fein F, Capasso JM, Sonnenblick EH. Coronary microvascular abnormalities in the hypertensive-diabetic rat: a primary cause of cardiomyopathy? *Am J Pathol* 1984;116:9-20.
 37. Adameova A, Dhalla NS. Role of microangiopathy in diabetic cardiomyopathy. *Heart Fail Rev* 2014;19:25-33.

38. Zhou X, Ma L, Habibi J, et al. Nebivolol improves diastolic dysfunction and myocardial remodeling through reductions in oxidative stress in the Zucker obese rat. *Hypertension* 2010;55:880-888.
39. Hayden MR, Habibi J, Joginpally T, Karuparathi PR, Sowers JR. Ultrastructure study of transgenic Ren2 rat aorta. Part 1: endothelium and intima. *Cardiorenal Med* 2012;2:66-82.
40. Campbell DJ, Somaratne JB, Jenkins AJ, et al. Impact of type 2 diabetes and the metabolic syndrome on myocardial structure and microvasculature of men with coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:80.
41. Blaha MJ, DeFilippis AP, Rivera JJ, et al. The relationship between insulin resistance and incidence and progression of coronary artery calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2011;34:749-751
42. Rijzewijk LJ, Van der Meer RW, Lamb HJ, et al. Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in nonischemic human diabetic cardiomyopathy: studies with cardiac positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1524–1532.
43. McGavock JM, Lingvay I and Zib I. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a ¹H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation* 2007; 116: 1170–1175.
44. Iyngkaran P, Anavekar N, Majoni W, Thomas MC. The role and management of sympathetic overactivity in cardiovascular and renal complications of diabetes. *Diabetes Metab* 2013;39:290-298
45. 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.
46. Olshansky B, Sabbah HN, Hauptman PJ, Colucci WS. Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy. *Circulation* 2008;118:863-87
47. Pappachan JM, Sebastian J, Bino BC, et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. *Postgrad Med J* 2008;84:205-210
48. Di Carli MF, Bianco-Batlles D, Landa ME, et al. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999;100:813- 819.
49. Taskiran M, Fritz-Hansen T, Rasmussen V, Larsson HB, Hilsted J. Decreased myocardial perfusion reserve in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 2002;51:3306-3310.
50. Erbas T, Erbas B, Kabakci G, Aksoyek S, Koray Z, Gedik O. Plasma big-endothelin levels, cardiac autonomic neuropathy, and cardiac functions in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 2000;23:259-263
51. Kreiner G, Wolzt M, Fasching P, et al. Myocardial m-(123I) iodobenzylguanidine scintigraphy for the assessment of adrenergic cardiac

- innervation in patients with IDDM: comparison with cardiovascular reflex tests and relationship to left ventricular function. *Diabetes* 1995;44:543-549.
52. Kumar R, Yong QC, Thomas CM, Baker KM. Intracardiac intracellular angiotensin system in diabetes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;302:R510-R517.
 53. Kurdi M, Booz GW. New take on the role of angiotensin II in cardiac hypertrophy and fibrosis. *Hypertension* 2011;57:1034-1038
 54. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 2000;87:1123-1132.
 55. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res* 2015;116:1022-1033.
 56. Hofmann U, Frantz S. Role of lymphocytes in myocardial injury healing and remodeling after myocardial infarction *circ res* 2015 116 354-367
 57. Jia G, Habibi J, Bostick BP, et al. Uric acid promotes left ventricular diastolic dysfunction in mice fed a Western diet. *Hypertension* 2015;65:531-539.
 58. Schaffer SW. Cardiomyopathy associated with noninsulin-dependent diabetes. *Mol Cell Biochem* 1991;107:1-20.
 59. Asrih M, Mach F, Nencioni A, Dallegri F, Quercioli A, Montecucco F. Role of mitogen-activated protein kinase pathways in multifactorial adverse cardiac remodeling associated with metabolic syndrome. *Mediators Inflamm* 2013;2013:367245.
 60. Weirather J, Hofmann UD, Beyersdorf N, et al. Foxp3+ CD4+ T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation. *Circ Res* 2014;115:55-67.
 61. Yu Q, Vazquez R, Zabadi S, Watson RR, Larson DF. T-lymphocytes mediate left ventricular fibrillar collagen cross-linking and diastolic dysfunction in mice. *Matrix Biol* 2010;29:511-518.
 62. Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:883-903.
 63. Nunes S, Soares E, Fernandes J, et al. Early cardiac changes in a rat model of prediabetes: brain natriuretic peptide overexpression seems to be the best marker. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:44
 64. Goldberg LR, Jessup M. Stage B heart failure: management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*. (2006) 113:2851–60.
 65. Pewsner D, Jüni P, Egger M, Battaglia M, Sundström J, Bachmann LM. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ*. (2007) 335:711
 66. Burgos PF, Luna Filho B, Costa FA, Bombig MT, Souza D, Bianco HT, et al. Electrocardiogram performance in the diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with left bundle branch block. *Arq Bras Cardiol*. (2017) 108:47–52.

67. Foppa M, Duncan BB, Rohde LE. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovasc Ultrasound*. (2005) 3:17
68. Levy D, Labib SB, Anderson KM, Christiansen JC, Kannel WB, Castelli WP. Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation*. (1990) 81:815–20.
69. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Cardiology. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J*. (2004) 25:1940–65.
70. R.B. Devereux, M.J. Roman, M. Paranicas, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study *Circulation*, 101 (2000), pp. 2271-2276
71. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil J G Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy *Diabetes Care*. 2001 Jan;24(1):5-10
72. Fang, Z. Y., Schull-Meade, R., Leano, R., Mottram, P. M., Prins, J. B., and Marwick, T. H. (2005). Screening for heart disease in diabetic subjects. *Am. Heart J*. 149, 349–354
73. Bouthoorn S, Valstar G, Gohar A, et al. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis *Diab Vasc Dis Res* 2018 Nov;15(6):477-493
74. Ilercil, R.B. Devereux, M.J. Roman, et al. Relationships of impaired glucose tolerance to left ventricular structure and function: the Strong Heart Study *Am Heart J*, 14 (2001), pp. 992-998
75. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al.; Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden; Ghent and Liège, Belgium; Cleveland, Ohio; Novara, Italy; Rochester, Minnesota; Bucharest, Romania; and St. Louis, Missouri. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 1321–1360.
76. Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A Test in Context: E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure. *J Am Coll Cardiol* 2017; (69):1451–1464.
77. Zoppini G, Bergamini C, Mantovani A, et al. E/e' ratio difference between subjects with type 2 diabetes and controls. A meta-analysis of clinical studies *PLoS One*. 2018; 13(12): e0209794.
78. 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.
79. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. *Arch Intern Med* 2011;171:1082–7.
80. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC Jr, et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA* 2011; 306: 856–63.
81. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, Lang RM, Otsuji Y. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(8):926–32.
82. Ng AC, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M, et al. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2009;104(10):1398–401.
83. Zoroufian A, Razmi T, Taghavi-Shavazi M, Lotfi-Tokaldany M, Jalali A. Evaluation of subclinical left ventricular dysfunction in diabetic patients: longitudinal strain velocities and left ventricular dyssynchrony by two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography (Mount Kisco, NY).* 2014;31(4):456–63.
84. Ernande L, Bergerot C, Girerd N, Thibault H, Davidsen ES, Gautier Pignon-Blanc P, et al. Longitudinal myocardial strain alteration is associated with left ventricular remodeling in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(5):479–88.
85. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Thibault H, Pignonblanc PG, et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(11):1268–75. e1261.
86. Ernande L, Rietzschel ER, Bergerot C, De Buyzere ML, Schnell F, Groisne L, et al. Impaired myocardial radial function in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a speckle-tracking imaging study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(12):1266–72.
87. Tadic M, Ilic S, Cuspidi C, Stojcevski B, Ivanovic B, Bukarica L, et al. Left ventricular mechanics in untreated normotensive patients with type 2 diabetes mellitus: A Two- and Three-dimensional speckle tracking study. *Echocardiography (Mount Kisco, NY).* 2014
88. Dinh W, Bansemir L, Futh R, et al. Increased levels of laminin and collagen type VI may reflect early remodelling in patients with acute myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2009;64:329-334.
89. D'Souza A, Howarth FC, Yanni J, et al. Left ventricle structural remodelling in the prediabetic Goto-Kakizaki rat. *Exp Physiol* 2011;96:875-888.
90. Chavali V, Tyagi SC, Mishra PK. Predictors and prevention of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:151-160.

91. Quilliot D, Alla F, Bohme P, et al. Myocardial collagen turnover in normotensive obese patients: relation to insulin resistance. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1321-1328.
92. Stolen TO, Hoydal MA, Kemi OJ, et al. Interval training normalizes cardiomyocyte function, diastolic Ca²⁺ control, and SR Ca²⁺ release synchronicity in a mouse model of diabetic cardiomyopathy. *Circ Res* 2009;105:527-536.
93. Epp RA, Susser SE, Morissette MP, Kehler DS, Jassal DS, Duhamel TA. Exercise training prevents the development of cardiac dysfunction in the low-dose streptozotocin diabetic rats fed a high-fat diet. *Can J Physiol Pharmacol* 2013;91:80-89.
94. 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;26:2081-2087.
95. Russell NE, Higgins MF, Amaruso M, Foley M, McAuliffe FM. Troponin T and pro-B-type natriuretic peptide in fetuses of type 1 diabetic mothers. *Diabetes Care* 2009;32:2050-2055.
96. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:364-376.
97. Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:883-903.
98. Kodama S, Tanaka S, Heianza Y, et al. Association between physical activity and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2013;36:471-479.
99. Stolen TO, Hoydal MA, Kemi OJ, et al. Interval training normalizes cardiomyocyte function, diastolic Ca²⁺ control, and SR Ca²⁺ release synchronicity in a mouse model of diabetic cardiomyopathy. *Circ Res* 2009;105:527-536.
100. Epp RA, Susser SE, Morissette MP, Kehler DS, Jassal DS, Duhamel TA. Exercise training prevents the development of cardiac dysfunction in the low-dose streptozotocin diabetic rats fed a high-fat diet. *Can J Physiol Pharmacol* 2013;91:80-89.
101. Sharma AK, Srinivasan BP. Triple versus glimepiride plus metformin therapy on cardiovascular risk biomarkers and diabetic cardiomyopathy in insulin resistance type 2 diabetes mellitus rats. *Eur J Pharm Sci* 2009;38:433-444.
102. Aboukhoudir F, Rekik S. Left ventricular systolic function deterioration during dobutamine stress echocardiography as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy and reversal by optimized therapeutic approach. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:1329-1339
103. Lee M, Gardin JM, Lynch JC, Smith VE, Tracy RP, Savage PJ, 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

104. Gosse PS. Left ventricular hypertrophy—the problem and possible solutions. *J Int Med Res.* (2005) 33 (Suppl 1):3A–11A
105. Dawson A, Morris AD, Struthers AD. The epidemiology of left ventricular hypertrophy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* (2005) 48:1971–9
106. Mohan M, McSwiggan S, Baig F, Rutherford L, Lang CC. Metformin and its effects on myocardial dimension and left ventricular hypertrophy in normotensive patients with coronary heart disease (the MET-REMODEL study): rationale and design of the MET-REMODEL study. *Cardiovasc Ther.* (2015) 33:1–8.
107. Öncel CR. Left ventricular hypertrophy, inflammation, insulin resistance. *Anatol J Cardiol.* (2016) 16:142.
108. Rekhraj S, Gandy SJ, Szwejkowski BR, Nadir MA, Noman A, Houston JG, et al. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* (2013) 61:92632.
109. Szwejkowski BR, Gandy SJ, Rekhraj S, Houston JG, Lang CC, Morris AD, et al. Allopurinol reduces left ventricular mass in patients with type 2 diabetes and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* (2013) 62:2284–93
110. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* (2015) 373:2117–28.
111. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* (2017) 377:644–57
112. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* (2019) 380:347–57
113. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* (2019) 393:31–9.
114. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* (2019) 381:1995–2008.
115. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF trial. *Circulation.* (2019) 140:1463–76.
116. Packer M. Cardioprotective effects of sirtuin-1 and its downstream effectors: potential role in mediating the heart failure benefits of SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibitors. *Circ Heart Fail.* (2020) 13:e007197.
117. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. SGLT2 inhibitors: a review of their antidiabetic and cardioprotective effects. *Int J Environ Res Public Health.* (2019) 16:2965.

118. Artham SM, Lavie CJ, Milani RV, Patel DA, Verma A, Ventura HO. Clinical impact of left ventricular hypertrophy and implications for regression. *Prog Cardiovasc Dis.* (2009) 52:153–67
119. Brown AJM, Lang C, McCrimmon R, Struthers A. Does dapagliflozin regress left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes? A prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMC Cardiovasc Disord.* (2017) 17:229. doi: 10.1186/s12872-017-0663-6
120. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART cardioliNK-6 randomized clinical trial. *Circulation.* (2019) 140:1693–702
121. Rena G, Lang CC. Repurposing metformin for cardiovascular disease. *Circulation.* (2018) 137:422–4
122. Mohan M, McSwiggan S, Baig F, Rutherford L, Lang CC. Metformin and its effects on myocardial dimension and left ventricular hypertrophy in normotensive patients with coronary heart disease (the MET-REMODEL study): rationale and design of the MET-REMODEL study. *Cardiovasc Ther.* (2015) 33:1–8
123. Takimoto E, Kass DA. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertension.* (2007) 49:241–8
124. Rababa'h AM, Guillory AN, Mustafa R, Hijjawi T. Oxidative stress and cardiac remodeling: an updated edge. *Curr Cardiol Rev.* (2018) 14:53–9.
125. de Simone G, Izzo R, De Luca N, Gerds E. Left ventricular geometry in obesity: is it what we expect? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* (2013) 23:905–12
126. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Grassi G. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies. *J Hypertens.* (2014) 32:16–25
127. Masiha S, Sundström J, Lind L. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women. *J Hum Hypertens.* (2013) 27:13–7.
128. Gamrat A, Surdacki MA, Chyrchel B, Surdacki A. Endothelial dysfunction: a contributor to adverse cardiovascular remodeling and heart failure development in type 2 diabetes beyond accelerated atherogenesis. *J Clin Med.* (2020) 9:2090.
129. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med.* (2002) 137:25–33
130. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, Mohan M, Forteach C, Beall C, et al. Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status. *Circ Res.* (2016) 119:652–65. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308445
131. Esteghamati A, Eskandari D, Mirmiranpour H, Noshad S, Mousavizadeh M, Hedayati M, et al. Effects of metformin on markers of oxidative stress and antioxidant reserve in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Clin Nutr.* (2013) 32:179–85

132. Chakraborty A, Chowdhury S, Bhattacharyya M. Effect of metformin on oxidative stress, nitrosative stress and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* (2011) 93:56–62
133. Formoso G, De Filippis EA, Michetti N, Di Fulvio P, Pandolfi A, Bucciarelli T, et al. Decreased in vivo oxidative stress and decreased platelet activation following metformin treatment in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Metab Res Rev.* (2008) 24:231–7
134. Skrha J, Prazny M, Hilgertova J, Kvasnicka J, Kalousova M, Zima T. Oxidative stress and endothelium influenced by metformin in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol.* (2007) 63:1107–14
135. Pavlovic D, Kocic R, Kocic G, Jevtovic T, Radenkovic S, Mikic D, et al. Effect of four-week metformin treatment on plasma and erythrocyte antioxidative defense enzymes in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* (2000) 2:251
136. Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, Garnett SP, Tepsa M, Yap F, et al. Controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab.* (2006) 91:2074–80
137. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* (2001) 37:1344–50
138. Wong AK, Symon R, AlZadjali MA, Ang DS, Ogston S, Choy A, et al. The effect of metformin on insulin resistance and exercise parameters in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* (2012) 14:1303–10
139. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, Mordi IR, Singh JSS, Gandy SJ, et al. A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: the MET-REMODEL trial. *Eur Heart J.* (2019) 40:3409–17.
140. Hugo Velázquez, Meaney A, Galeana C, Zempoalteca JC, Gutiérrez-Salmeán G, Nájera N, et al. Metformin enhances left ventricular function in patients with metabolic syndrome. *Rev Colomb Cardiol.* (2016) 27:16–25.
141. Al Ali L, Hartman MT, Lexis CP, Hummel YM, Lipsic E, van Melle JP, et al. The effect of metformin on diastolic function in patients presenting with st-elevation myocardial infarction. *PLoS ONE.* (2016) 11:e0168340.
142. Ida S, Kaneko R, Murata K. Effects of oral antidiabetic drugs on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* (2018) 17:129.
143. Mohan M, Dihoum A, Mordi IR et al. Left Ventricular Hypertrophy in Diabetic Cardiomyopathy: A Target for Intervention Front. Cardiovasc. Med., 29 September 2021. Sec. Cardiovascular Biologics and Regenerative Medicine Volume 8 - 2021
144. Sacca L, Napoli R. Insulin resistance in chronic heart failure: a difficult bull to take by the horns. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:303-305.
145. Feng B, Chen S, George B, Feng Q, Chakrabarti S. miR133a regulates cardiomyocyte hypertrophy in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:40-49.

146. Younce CW, Burmeister MA, Ayala JE. Exendin-4 attenuates high glucose-induced cardiomyocyte apoptosis via inhibition of endoplasmic reticulum stress and activation of SERCA2a. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013;304:C508-C518.
147. Witteles RM, Keu KV, Quon A, Tavana H, Fowler MB. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition increases myocardial glucose uptake in nonischemic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2012;18:804-809
148. Bostick B, Habibi J, Ma L, et al. Dipeptidyl peptidase inhibition prevents diastolic dysfunction and reduces myocardial fibrosis in a mouse model of Western diet induced obesity. *Metabolism* 2014;63:1000-1011
149. WHO report ; Obesity, 2000
150. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The task Force on Diabetes and cardiovascular Diseases of the ESC and EASD. *Europ Heart J* 2007 28 88-136
151. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the ESC. *J. Hypertens* 2007; 25:1105-1187.
152. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, Volume 32, Issue 14, July 2011, Pages 1769–1818
153. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiography* 2009; 10: 165-93
154. Devereux RB and Reiche N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic evaluation of the method. *Circulation* 1987; 59, 956-960
155. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: HyperGEN study. *Circulation* 2001; 103:102-107
156. Santra S, Basu AK, Roychowdhury P, Banerjee R, Singhania P, Singh S, et al. Comparison of Left Ventricular Mass in Normotensive Type 2 Diabetes Mellitus Patients with That in the Nondiabetic Population *Journal of Cardiovascular Disease Research*, 2011, 2, 1, 50-56.
157. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979 241;19:2035–8.
158. Lee M, Gardin JM, Lynch JC, Smith VE, Tracy RP, Savage PJ, 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(1):36–43
159. Skali H, Shah A, . Gupta DK, Cheng S, Claggett B, et al. Cardiac Structure and Function Across the Glycemic Spectrum in Elderly Men and Women Free of Prevalent Heart Disease: The Atherosclerosis Risk In the Community (ARIC) Study. *Circ Heart Fail*. 2015 May; 8(3): 448–454.

160. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, Selby JV. Glycemic Control and Heart Failure Among Adult Patients With Diabetes. *Circulation*. 2001;103:2668–73.
161. Banushi A, Qirko S, Paparisto V, Refatllari I, Petrela E, Dragoti J, Shkjau M, Goda A. Cardiac structural changes in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Albanian Journal of Cardiology*, 2016; Vol XV (2): 20-20
162. Pugliese NR, Fabiani I, La Carrubba S, Conte L, Antonini-Canterin F, Colonna P, Caso P, Benedetto F, Santini V, Carerj S, Romano MF, Citro R¹, Di Bello V; Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC). Classification and Prognostic Evaluation of Left Ventricular Remodeling in Patients With Asymptomatic Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2017 Jan 1;119(1):71-77.
163. Banushi A, Qirko S, Paparisto V, et al. Ndryshimet strukturore te zemres ne pacientet me DM tip 2. *Revista Shqiptare e kardiologjise*. Tetor 2016, Vol XV, Nr 2, F 10-20
164. Shah, A.M.; Hung, C.L.; Shin, S.H.; Skali, H.; Verma, A.; Ghali, J.K.; Kober, L.; Velazquez, E.J.; Rouleau, J.L.; McMurray, J.J.; et al. Cardiac structure and function, remodeling, and clinical outcomes among patients with diabetes after myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both. *Am. Heart J*. 2011, 162, 685–691
165. Ofstad, A.P.; Urheim, S.; Dalen, H.; Orvik, E.; Birkeland, K.I.; Gullestad, L.M.W.F.; Johansen, O.E.; Aakhus, S. Identification of a definite diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetes by comprehensive echocardiographic evaluation: A cross-sectional comparison with non-diabetic weight-matched controls. *J. Diabetes* 2015, 7, 779–790.
166. De Marco, M.; de Simone, G.; Roman, M.J.; Chinali, M.; Lee, E.T.; Calhoun, D.; Howard, B.V.; Devereux, R.B. Cardiac geometry and function in diabetic or prediabetic adolescents and young adults: The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2011, 34, 2300–2305.
167. Shah, A.S.; Khoury, P.R.; Dolan, L.M.; Ippisch, H.M.; Urbina, E.M.; Daniels, S.R.; Kimball, T.R. The effects of obesity and type 2 diabetes mellitus on cardiac structure and function in adolescents and young adults. *Diabetologia* 2011, 54, 722–730.
168. Schmitt VH, Billaudelle AM, Schulz A, et al. Disturbed Glucose Metabolism and Left Ventricular Geometry in the General Population *J. Clin. Med*. 2021, 10, 3851.-386
169. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;89:724–730.
170. Benjamin EJ, D’Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995;92:835–841.
171. Modena MG, Muia N, Sgura FA, Molinari R, Castella A, Pessi R. Left atrial size is the major predictor of cardiac death and overall clinical outcome in patients

- with dilated cardiomyopathy: a long-term follow up study. *Clin Cardiol.* 1997;20:553–560.
172. Simek CL, Feldman MD, Haber HL, Wu CC, Jayaweera AR, Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1995;8:37–47.
173. Atas H, Kepez A, Atas DB, Kanar BG, Dervisova R, Kivrak T, Tigen MK. Effects of diabetes mellitus on left atrial volume and functions in normotensive patients without symptomatic cardiovascular disease. *J Diabetes Complications.* 2014 Nov-Dec;28(6):858-62
174. Banushi A, Qirko S, Paparisto V, Refatllari I, Petrela E, Dragoti J, Shkjau M, Goda A. Cardiac structural changes in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Albanian Journal of Cardiology*, 2016; Vol XV (2): 10-20
175. Kadappu KK, Boyd A, Eshoo S. et al. Changes in left atrial volume in diabetes mellitus: more than diastolic dysfunction. *Eur Heart J.* 2010;13:1016–1023.
176. Zoppini G, Bonapace S, Bergamini C. et al. Evidence of left atrial remodelling and left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus with preserved systolic function. *Nutr Met CV Dis.* 2016;26:1026–1032.
177. G, Hulya P, MD Ozlem C, et al. Assessment of left atrial function in patients with type 2 diabetes mellitus with a disease duration of six months. *Cardiovasc J Afr.* 2018 Mar-Apr; 29(2): 82–87
178. Poulsen KM, Dahl SI, Henriksen JE et al. Atrial volume index. Relation to long term Clinical Outcome in Type 2 diabetes. *J Am. Coll, Cardiology*; 2013; 62: 2416-2421
179. Muranaka A, Yuda S, Tsuchihashi K. et al. Quantative assessment of left ventricular and left atrial functions by strain rate imaging in diabetic patients with and without hypertension. *Echocardiography.* 2009;26:262–271.
180. Huang G, Zhang L, Xie M, Fu M, Huang J, Lv Q. Assessment of left atrial function in diabetes mellitus by left atrial volume tracking method. *J Huazhong Univ Sci Technol.* 2010;30:819–823
181. Tadic M, Cuspidi C. The influence of type 2 diabetes on left atrial remodeling. *Clin Cardiol.* 2015;38:48–55
182. Huxley, R. R., Alonso, A., Lopez, F. L., Filion, K. B., Agarwal, S. K., Loehr, L. R., et al. (2012). Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Heart* 98, 133–138. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300503
183. Kato, T., Yamashita, T., Sekiguchi, A., Tsuneda, T., Sagara, K., Takamura, M., et al. (2008). AGEs-RAGE system mediates atrial structural remodeling in the diabetic rat. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 19, 415–420. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.01037.x
184. Watanabe, M., Yokoshiki, H., Mitsuyama, H., Mizukami, K., Ono, T., and Tsutsui, H. (2012). Conduction and refractory disorders in the diabetic atrium. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 303, H86–H95. doi: 10.1152/ajpheart.00010.2012

185. Li, B., Pan, Y., and Li, X. (2016). Type 2 diabetes induces prolonged P-wave duration without left atrial enlargement. *J. Korean Med. Sci.* 31, 525–534. doi: 10.3346/jkms.2016.31.4.525
186. Lamberts, R. R., Lingam, S. J., Wang, H. Y., Bollen, I. A., Hughes, G., Galvin, I. F., et al. (2014). Impaired relaxation despite upregulated calcium-handling protein atrial myocardium from type 2 diabetic patients with preserved ejection fraction. *Cardiovasc. Diabetol.* 13:72. doi: 10.1186/1475-2840-13-72
187. Samanta, R., Pouliopoulos, J., Thiagalingam, A., and Kovoov, P. (2016). Role of adipose tissue in the pathogenesis of cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 13, 311–320. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.08.016
188. Abed, H. S., Samuel, C. S., Lau, D. H., Kelly, D. J., Royce, S. G., Alasady, M., et al. (2013). Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 10, 90–100.
189. Mahajan, R., Lau, D. H., Brooks, A. G., Shipp, N. J., Manavis, J., Wood, J. P., et al. (2015). Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 66, 1–11.
190. Studies of left ventricular dysfunction (SOLVD)--rationale, design and methods: two trials that evaluate the effect of enalapril in patients with reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* 1990 Oct 15;66(12):1026
191. Ehl NF, Kuhne M, Brinkert M, Muller-Brand J, Zellweger MJ. Diabetes reduces left ventricular ejection fraction-irrespective of presence and extent of coronary artery disease. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:945-51.
192. Zoroufian A, Razmi T, Taghavi-Shavazi M, Lotfi-Tokaldany M, Jalali A. Evaluation of subclinical left ventricular dysfunction in diabetic patients: longitudinal strain velocities and left ventricular dyssynchrony by two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography.* 2014;31:456–63.
193. Hu K, Liu D, Herrmann S, Niemann M, Gaudron PD, Voelker W, et al. Clinical implication of mitral annular plane systolic excursion for patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14:205–12.
194. Cioffi G, Faganello G, De Feo S, et al. Combined circumferential and longitudinal left ventricular systolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without myocardial ischemia. *Exp Clin Cardiol* 2013;18(1):e26-e31
195. Pattoneri P, Sozzi FB, Catellani E, Piazza A. Myocardial involvement during the early course of type 2 diabetes mellitus: usefulness of Myocardial Performance Index. *Cardiovasc Ultrasound.* 2008;6:27.
196. Faden G, Faganello G, De Feo S, Berlinghieri N, Tarantini L, Di Lenarda A, et al. The increasing detection of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without overt cardiac disease: data from the SHORTWAVE study. *Diabetes Res Clin Pract.* (2013) 101:309–16. doi: 10.1016/j.diabres.2013.07.004
197. Chen MM, Lam A, Abraham JA, Schreiner GF, Joly AH. CTGF expression is induced by TGF- beta in cardiac fibroblasts and cardiac myocytes: a potential role in heart fibrosis. *J Mol Cell Cardiol.* (2000) 32:1805–19.

198. Ha JW, Lee HC, Kang ES, Ahn CM, Kim JM, Ahn JA, et al. Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve in patients with diabetes mellitus: implication for detecting subclinical myocardial dysfunction using exercise tissue Doppler echocardiography. *Heart*. (2007) 93:1571–6
199. Jensen MT, Sogaard P, Andersen HU, Bech J, Hansen TF, Galatius S, et al. Prevalence of systolic and diastolic dysfunction in patients with type 1 diabetes without known heart disease: the Thousand & 1 Study. *Diabetologia*. (2014) 57:672–80
200. Felício JS, Koury CC, Carvalho CT, Abrahão Neto JF, Miléo KB, Arbage TP, et al. Present insights on cardiomyopathy in diabetic patients. *Curr Diabetes Rev*. (2016) 12:384–95. 2
201. Ho, C.Y and Solomon, S.D. (2006). A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation* 113, 3396-398
202. Lindsy, M.L., Kassiri, Z., Virag, J et al. (2018). Guidelines for measuring cardiac physiology in mice. *Am J Physiol. Heart, Circul Physiol*. 314, H733-H752
203. Nagueh, S.F., Smiseth, O. A., Appleton, C.P., et al. (2016). Recommendations for the Evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur. Heart. J. Cardiovasc.Imaging* 17, 1321-1360
204. Ritchie, R.H, and Abel, E.D (2020). Basic mechanisms of heart disease. *Circ. Res*. 126, 1501-1525
205. Wang, J., Khoury, D.S., Thohan, V., et al. (2007). Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation* 115, 1376-1383.
206. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289:194-202
207. Abhayaratna W.P, Marwick TH, Smith WT et al. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart* 2006; 92:1259-1264
208. Shah AM, Claggett B, Kitzman D et al. Contemporary assessment of left ventricular diastolic function in older adults: The atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 2017 jan 31 135 (5) 426-439
209. From AM, Scott CG, Chen HH et al. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:300–5
210. Wan HS, Vogel MW, Chen HH et al. Pre-clinical diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63: 407-416
211. Greenberg B. Pre-clinical diastolic dysfunction in diabetic patients; where do we go from here? *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:306-308
212. 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.
213. Ashraf SM, Basir F. Association of hypertension and diastolic dysfunction with type-2 diabetes mellitus. *Pak J Med Sci.* 2007;23:344–8.
214. Exiara T, Konstantis A, Papazoglou L, Kouroupi M, Kalpaka A, Mporgi L, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in diabetes mellitus Type 2. *J Hypertens.* 2010;28:e294.
215. Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y, Endert EL, Smit JW, Bax JJ, 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
216. Bonito PD, Cuomo S, Moio N, Sibilio G, Sabatini D, Quattrin S, et al. Diastolic dysfunction in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration. *Diabet Med.* 1996;13:321–4
217. Shishehbor MH, Hoogwerf BJ, Schoenhagen P, Marso SP, Sun JP, Li J, Klein AL, Thomas JD, Garcia MJ. Relation of hemoglobin A1c to left ventricular relaxation in patients with type 1 diabetes mellitus and without overt heart disease. *Am J Cardiol* 2003;91:1514-1517
218. Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part II: Potential mechanisms. *Circulation* 2002;105:1861-1870
219. Markuszewski L, Gycewicz T, Pietruszynski R, Michalkiewicz D, Roszczyk N. Glycosylated hemoglobin and left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pol Merkur Lekarski* 2006;21:8–11
220. Patil CV, Patil VH, Shah BK et al. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. *Journal of Cardiovascular Disease Research* Vol 2 No 4 213-221
221. von Bibra H, Hansen A, Dounis V, et al. Augmented metabolic control improves myocardial diastolic function and perfusion in patients with non-insulin dependent diabetes. *Heart* 2004;90:1483–1484
222. Vincent MA, Dawson D, Clark A, et al. Skeletal muscle microvascular recruitment by physiological hyperinsulinemia precedes increases in total blood flow. *Diabetes* 2002;51:42–8
223. Rask-Madsen C, Ihleman N, Krarup T, et al. Insulin therapy improves insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes* 2001;50:2611–8
224. American Diabetes Association (2009). Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes Care* 32(Suppl. 1), S13–S61
225. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998a). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 352, 854–865. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8
226. Romero, S. P., Andrey, J. L., Garcia-Egido, A., Escobar, M. A., Perez, V., Corzo, R., et al. (2011). Metformin therapy and prognosis of patients with heart

- failure and new-onset diabetes mellitus. A propensity-matched study in the community. *Int. J. Cardiol.* 166, 404–412
227. Evans, J. M., Doney, A. S., Alzadjali, M. A., Ogston, S. A., Petrie, J. R., Morris, A. D., et al. (2010). Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 106, 1006–1010.
228. Andersson, C., Sogaard, P., Hoffmann, S., Hansen, P. R., Vaag, A., Major-Pedersen, A., et al. (2010). Metformin is associated with improved left ventricular diastolic function measured by tissue doppler imaging in patients with diabetes. *Eur. J. Endocrinol.* 163, 593–599
229. Ladeiras-Lopes, R., Sampaio, F., Leite, S., Bettencourt, N., Leite-Moreira, A. F., Gama, V., et al. (2019). Improved diastolic function in nondiabetic patients with metabolic syndrome treated with metformin: 1 year results from MET-DIME randomized clinical trial. *Eur. Heart J.* 20:1705.
230. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736–1747
231. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b4909
232. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;32:187–192
233. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716–1730
234. Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992;327:1426–1433
235. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;30:389–396
236. Yki-Järvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:758–767
237. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080–3086
238. Riddle MC, Schneider J; Glimperide Combination Group Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepiride versus insulin alone. *Diabetes Care* 1998;21:1052–1057

239. Henry RR, Gumbiner B, Ditzler T, Wallace P, Lyon R, Glauber HS. Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes: metabolic effects during a 6-mo outpatient trial. *Diabetes Care* 1993;16:21–31

Abstrakt

Hyrje: Funkzioni diastolik i dëmtuar është një gjetje e raportuar gjerësisht në pacientët diabetikë pa dëshmi të sëmundjeve të zemrës të shkaktuara nga faktorë të tjerë. **Qëllimi:** Të vlerësohet ndryshimi anatomik dhe funksional i ventrikulave të majtë në pacientët me diabet mellitus (DM) tip 2.

Materiali dhe metodat: Njëqind pacientë me DM 2 te paraqitur në Departamentin e Endokrinologjisë në Spitalin Rajonal, Durrës, nga viti 2015 deri në vitin 2017 dhe 100 u krahasuan me kontrollet jo-diabetikë të përshtatur për gjininë, të evidentuara nga një test normal i tolerancës me gojë glukozë. Pjesëmarrësit u shtresuan në tre grupe të moshave: <46 vjeç, 46-60 vjeç dhe > 60 vjet dhe iu nënshtruan ekzaminimit të plotë ekokardiografik.

Rezultatet: Diabeti shoqërohet me Hipertrofi ($p<0.01$) dhe me Rimodelim të VM (40% e subjekteve) ($p<0.01$), ku dominon fenotipi rimodelimim koncentrik (28%). Volumi i atriumit të majtë rritet me moshën, dhe është përfillshëm më i lartë tek diabetikët krahasuar me kontrollet. Diabeti shoqërohet me dëmtim si të funksionit sistolik (vlerësuar nga Sm) ($p=0.03$) ashtu të funksionit diastolik (të vlerësuar nga E/E') ($p=0.03$). HbA1c ka korrelacion pozitiv me disfunkcionin diastolik të VM (Raporti E/E'), dhe volumin e AM dhe me dëmtimin e funksionit sistolik longitudinal të VM (Sm). HbA1c > 5.6% predikton disfunkcionin kardial asimptomatik (dëmtimin e funksionit sistolik dhe/ose diastolik të VM) me sensitivitet 89.4% (95%CI 80.8 - 95.0) dhe Specificitet 79.1% (95%CI 70.6 - 86.1). Terapia me antidiabetikë orale (ADO) ku në 90% të rasteve medikamenti është metformina, shoqërohet me më pak ndryshime morfologjike dhe funksionale të zemrës krahasuar me terapinë me insulinë ($p=0.03$). Në modelin e regresionit logjistik multivariat, faktorë prediktore sinjifikante dhe të pavarur për disfunkcionin e VM rezultuan moshë ($p<0.01$), HbA1c(%) ($p<0.01$), obeziteti ($p<0.01$), duhanpirja ($p<0.01$), rimodelimi i VM ($p<0.01$).

Përfundim: Pacientët me diabet mellitus tip 2 demonstrojnë prekje të hershme të strukturës së zemrës me pasojë dëmtimin shoqërues të funksionit sistolik dhe diastolik si shfaqje preklinike e kardiomiopatisë diabetikë. Zgjedhja e terapisë hipoglicemike mund të ndikojë në parandalimin ose ngadalësimin e dëmtimit të zemrës nga diabeti dhe shfaqjen e insuficiencës kardiake klinike.

Fjalë kyç: Kardiomiopati diabetikë, echocardiografi, mosfunksionim systolik, diastolik

Abstract

Introduction: Impaired diastolic function is a widely reported finding in diabetic patients without evidence of heart disease caused by other factors. **Purpose:** To evaluate the anatomical and functional change of the left ventricles in patients with diabetes mellitus (DM) type 2.

Material and methods: One hundred patients with DM 2 presented to the Department of Endocrinology at the Regional Hospital, Durrës, from 2015 to 2017 and 100 were compared with gender-matched non-diabetic controls, evidenced by a normal tolerance test. oral glucose. Participants were stratified into three age groups: <46yrs, 46-60yrs and >60yrs and underwent a complete echocardiographic examination.

Results: Diabetes is associated with Hypertrophy ($p<0.01$) and LV Remodeling (40% of subjects) ($p<0.01$), with predominance of concentric remodeling phenotype (28%). Left atrial volume increases with age, and is significantly higher in diabetics compared to controls ($p<0.01$). Diabetes is associated with impairment of both systolic function (estimated by Sm) ($p=0.03$) and diastolic function (estimated by E/E') ($p=0.03$). HbA1c has a positive correlation with the diastolic dysfunction of the MV (Ratio E/E'), and the volume of the LA and with the impairment of the longitudinal systolic function of the LV (Sm). HbA1c >5.6% predicts asymptomatic cardiac dysfunction (impairment of systolic and/or diastolic ventricular function) with a sensitivity of 89.4% (95%CI 80.8 - 95.0) and a specificity of 79.1% (95%CI 70.6 - 86.1). Therapy with oral antidiabetics (ADO), which in 90% of cases the drug is metformin, is associated with fewer morphological and functional changes of the heart compared to insulin therapy ($p=0.03$). In the multivariate logistic regression model, significant and independent predictive factors for VM dysfunction were age ($p<0.01$), HbA1c(%) ($p<0.01$), obesity ($p<0.01$), smoking ($p<0.01$), remodeling of VM ($p<0.01$).

Conclusion: Patients with type 2 diabetes mellitus demonstrate early damage to the structure of the heart with consequent impairment of systolic and diastolic function as a preclinical manifestation of diabetic cardiomyopathy. The choice of hypoglycemic therapy can affect the prevention or slowing of heart damage from diabetes and the onset of clinical heart failure.

Key words: diabetic cardiomyopathy, echocardiography, systolic, diastolic dysfunction