

Czynność rozkurczowa lewej komory a nieprawidłowa tolerancja glukozy u chorych z niewydolnością serca i niską frakcją wyrzutową lewej komory

Ewa Straburzyńska-Migaj, Andrzej Szyszka, Romuald Ochotny,
Olga Trojnarowska i Andrzej Cieśliński

I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii Akademii Medycznej w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp: *Badania epidemiologiczne wskazują, że podobnie jak cukrzyca, nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym niewydolności serca (HF). Jednym ze wskaźników stopnia zaawansowania HF jest czynność rozkurczowa lewej komory, a restrykcyjny profil napełniania lewej komory, oceniany w echokardiograficznym badaniu dopplerowskim, wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością i potrzebą przeszczepienia serca. Celem pracy była ocena czynności rozkurczowej lewej komory serca u chorych z nieprawidłową tolerancją glukozy i niewydolnością serca w przebiegu dysfunkcji skurczowej lewej komory.*

Materiał i metody: *U 61 chorych z HF i frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) < 45%, w wieku średnio $50,5 \pm 8,0$ lat, wykonano badanie echokardiograficzne z oceną czynności rozkurczowej lewej komory i doustny test tolerancji glukozy (OGTT). Restrykcyjny typ napływu mitralnego (RFP) rozpoznawano, gdy wartość E/A > 2 lub zawierała się w przedziale pomiędzy 1 i 2 z czasem deceleracji fali E (DTE) ≤ 130 ms.*

Wyniki: *Nieprawidłową tolerancję glukozy (IGT) rozpoznano u 25 chorych, prawidłową tolerancję (NGT) u 36 osób. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w odniesieniu do podstawowej charakterystyki klinicznej i LVEF. U chorych z IGT istotnie częściej występował RFP (60 vs. 33%; $p = 0,039$) i zaliczono ich do wyższej klasy według NYHA niż chorych NGT. W analizie regresji wielokrotnej stężenie glukozy po 2 godzinach w OGTT istotnie wiązało się z E/A ($p = 0,003$) niezależnie od klasy NYHA, dawki diuretyków i LVEF.*

Wnioski: *U chorych z HF w przebiegu dysfunkcji skurczowej lewej komory serca i nieprawidłową tolerancją glukozy stwierdza się cechy bardziej zaawansowanej dysfunkcji rozkurczowej lewej komory oraz gorszy stan czynnościowy wyrażający się wyższą klasą NYHA niż u chorych bez zaburzeń metabolizmu glukozy. (Folia Cardiologica Excerpta; 2006; 1: 41–46)*

**czynność rozkurczowa lewej komory, nieprawidłowa tolerancja glukozy,
niewydolność serca**

Adres do korespondencji: Dr med. Ewa Straburzyńska-Migaj

I Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii

AM im. K. Marcinkowskiego

ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań

tel. (0 61) 854 91 46, faks (0 61) 854 90 94

e-mail: ewa.migaj-straburzynska@sk1.am.poznan.pl

Nadesłano: 2.09.2005 r.

Przyjęto do druku: 16.05.2006 r.

Wstęp

W ostatnich latach intensywnie bada się wpływ zaburzeń metabolizmu glukozy na serce i układ krążenia [1–4]. Badania epidemiologiczne wskazują, że podobnie jak cukrzyca, nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*) [5–8]. Hiperglikemia pełni istotną funkcję w rozwoju i postępie powikłań o charakterze mikro- i makroangiopatii w cukrzycy. Cukrzyca należy również do niezależnych czynników ryzyka rozwoju niewydolności serca (HF, *heart failure*) [9]. Już przed laty opisano kardiomiopatię cukrzycową, której istotą są zaburzenia kurczliwości mięśnia serca prowadzące do zastoinowej niewydolności serca [10, 11]. Wskazuje się, że pierwsze zmiany, przy zachowanej prawidłowej spoczynkowej czynności skurczowej lewej komory serca, obejmują zaburzenia rozkurczowego napełniania, świadczące o zaburzeniach czynności rozkurczowej [12, 13].

Według nowych obserwacji zależności między cukrzycą a niewydolnością serca są bardziej skomplikowane i wieloczynnikowe [3]. Wyniki badań z ostatnich lat dostarczają dowodów na odwrotną zależność między HF a cukrzycą. Uważa się, że HF wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania cukrzycy. Wśród rosnącej liczby chorych z niewydolnością serca około 30% stanowią pacjenci ze współistniejącą cukrzycą [3, 11]. U tych osób w porównaniu z chorymi bez cukrzycy umieralność jest większa, a HF bardziej zaawansowana [14–16]. Niewiele wiadomo o chorych z HF i innymi zaburzeniami metabolizmu glukozy.

Jednym ze wskaźników stopnia zaawansowania HF jest czynność rozkurczowa lewej komory. Wykazano, że restrykcyjny profil napełniania lewej komory (RFP, *restrictive filling pattern*), oceniany w echokardiograficznym badaniu dopplerowskim, wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością i potrzebą przeszczepienia serca [17, 18]. Intensywnie bada się złożone mechanizmy leżące u podłoża zaburzeń czynności rozkurczowej mięśnia sercowego. Autorzy niniejszej pracy w dostępnym piśmiennictwie nie znaleźli pracy analizującej wpływ IGT na wskaźniki czynności rozkurczowej lewej komory serca u chorych z HF i niską frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*).

Celem niniejszej pracy była ocena, czy IGT wpływa na czynność rozkurczową lewej komory u chorych z HF i niską LVEF.

Material i metody

Badaniami objęto 61 kolejnych chorych z HF i LVEF poniżej 45% (11 — 44%; śr. $26,8 \pm 8,2\%$), w wieku 28–69 lat (śr. $50,5 \pm 8,0$ lat), zaliczonych do I–IV klasy według NYHA (śr. $2,3 \pm 0,8$) i skierowanych na badanie ECHO w celu oceny stopnia zaawansowania HF. Kryteria wyłączenia stanowiły: niedawno przebyty (< 3 miesięcy) epizod wieńcowy (ostry zespół wieńcowy, rewaskularyzacja), ciężka niewydolność nerek, cukrzyca, wszczepiony układ stymulujący. Wszyscy chorzy byli stabilni klinicznie, przyjmowali stałe dawki leków w okresie co najmniej 2 tygodni poprzedzających badanie. Pięćdziesięciu sześciu chorych (92%) leczono inhibitorami konwertazy angiotensyny, 45 (74%) — furosemidem, 45 (74%) — lekami beta-adrenolitycznymi, 34 (56%) — digoksyną i 27 (44%) — spironolaktonem.

U wszystkich chorych wykonano badanie echokardiograficzne: M-mode, 2D i dopplerowskie aparatem Hewlett-Packard Sonos 5500 wyposażonym w głowicę o częstotliwości 2,5/3,5 MHz. Objętości lewej komory: późnorozkurczową (LVEDV, *left-ventricular end-diastolic volume*) i późnoskurczową (LVESV, *left-ventricular end-systolic volume*) oraz LVEF mierzono w projekcji 4-jamowej jednopłaszczyznową zmodyfikowaną metodą Simpsona. Przepływy mitralne rejestrowano w projekcji koniuszkowej 4-jamowej, umieszczając bramkę dopplerowską pomiędzy koniuszkami płatków zastawki mitralnej, i mierzono: prędkości napływu w okresie szybkiego napełniania — fali E (E), prędkości napływu w okresie skurczu przedsionka — fali A (A), stosunek fali E do fali A (E/A), czas deceleracji fali E (DTE, *deceleration time of E wave*). Umieszczając bramkę dopplerowską tak, by uzyskać równoczesny zapis widma przepływu mitralnego i aortalnego, mierzono czas rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT, *isovolumetric relaxation time*).

Restrykcyjny typ napływu mitralnego (RFP) rozpoznawano, gdy wartość E/A była większa niż 2 lub zawierała się pomiędzy 1 i 2 z czasem deceleracji fali E (DTE) ≤ 130 ms.

U wszystkich chorych wykonano doustny test tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) na podstawie rutynowych metod laboratorium SPSK nr 1 w Poznaniu. Nieprawidłową tolerancję glukozy (IGT) rozpoznawano, gdy stężenie glukozy na czczo było niższe od 6,1 mmol/l i po 2 godzinach od doustnego obciążenia 75,0 g glukozy wynosiło 7,8–11,2 mmol/l [19].

Wyniki podano jako wartości średnie i odchylenie standardowe oraz odsetki. Ocenę istotności różnic między grupami wykonano, stosując test

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna chorych z IGT i NGT

	IGT (n = 25)	NGT (n = 36)	p
Wiek (lata)	51,6 ± 9,4	49,7 ± 6,9	NS
BMI [kg/m ²]	29,0 ± 5,0	26,9 ± 5,3	0,1
Częstość serca [1/min]	75 ± 14,6	76 ± 11	NS
Klasa NYHA	2,6 ± 0,6	2,1 ± 0,8	0,01
NYHA III + IV (%)	15 (60%)	10 (28%)	0,01
Kreatynina [μmol/l]	90,1 ± 21	84,4 ± 16	NS
Dawka furosemidu [mg]	81,9 ± 45	66,7 ± 33	NS
Choroba wieńcowa (%)	12 (48%)	12 (33%)	NS
Nadciśnienie tętnicze (%)	15 (60%)	18 (50%)	NS
Inhibitory ACE (%)	22 (88%)	34 (94%)	NS
Leki β-adrenolityczne (%)	20 (80%)	25 (69%)	NS
Furosemid (%)	21 (84%)	24 (67%)	NS
LVEF (%)	26,7 ± 8,6	26,9 ± 8,0	NS
LVESV [ml]	194 ± 88	197 ± 100	NS
LVEDV [ml]	256,2 ± 105,4	262 ± 113	NS
Fala E [cm/s]	84,3 ± 23,9	76,7 ± 25	NS
DTE [ms]	153,7 ± 74	173 ± 60	NS
Fala A [cm/s]	58,0 ± 31	71,0 ± 21	NS
Stosunek E/A	2,1 ± 1,5	1,2 ± 0,9	0,075
IVRT [ms]	68,0 ± 34	80,0 ± 31	0,084

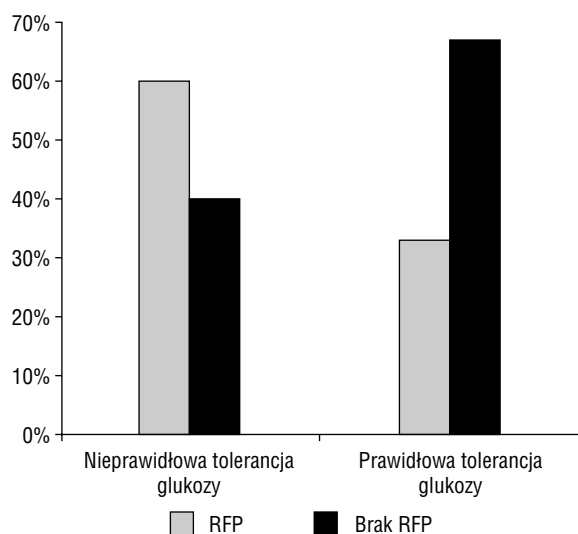
IGT (*impaired glucose tolerance*) — nieprawidłowa tolerancja glukozy; NGT (*normal glucose tolerance*) — prawidłowa tolerancja glukozy; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — inhibitory konwertazy angiotensyny; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; LVESV (*left-ventricular end-systolic volume*) — późnoskurczowa objętość lewej komory; LVEDV (*left-ventricular end-diastolic volume*) — późnorozkurczowa objętość lewej komory; DTE (*deceleration time of E wave*) — czas deceleracji fali E; IVRT (*isovolumetric relaxation time*) — czas rozkurczu izowolumetrycznego; NS (*non significant*) — nieznamienne statystycznie

Manna-Whitneya oraz test χ^2 . Zależności między zmiennymi sprawdzano, wyznaczając współczynnik korelacji rang Spearmana. Do oceny wpływu wybranych czynników na wskaźniki czynności rozkurczowej lewej komory oraz stan czynnościowy (klasa NYHA) zastosowano metodę wieloczynnikowej regresji liniowej. Za znamienne statystycznie uznano wyniki testów przy $p < 0,05$. Obliczeń dokonano pakietem statystycznym Statistica 5.0.

Wyniki

U 25 chorych (41%) rozpoznano IGT, u 36 osób (59%) tolerancja glukozy była prawidłowa (NGT). W tabeli 1 porównano charakterystykę kliniczną obu grup. Chorzy z obydwu grup nie różnili się istotnie wiekiem, wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*), czasem trwania objawów HF, stężeniem kreatyniny, dawką furosemidu, stosowanym leczeniem i częstością choroby wieńcowej i nadciśnienia tętniczego. Jednak u chorych z IGT występowały objawy bardziej zaawansowanej HF, wyrażające się istotnie wyższą klasą NYHA (istotnie wyższy był odsetek chorych w III i IV klasie wg NYHA). Chorzy obu grup nie różnili się istotnie wielkością

LVEDV i LVESV oraz LVEF. U chorych z IGT w porównaniu z pacjentami z NGT obserwowano tendencję do występowania wyższej wartości E/A i krótszego IVRT. Restrykcyjny typ napełniania lewej komory występował istotnie częściej u chorych z IGT niż z NGT (60 vs. 33%; $p < 0,039$) (ryc. 1). W całej badanej grupie stwierdzono istotne korelacje DTE z klasą NYHA ($r = -0,28$; $p = 0,03$) i LVEF ($r = 0,3$; $p = 0,02$) oraz tendencję ze stężeniem glukozy po 2 godzinach w OGTT ($r = -0,23$; $p = 0,09$). Istotne były też korelacje E/A z klasą NYHA ($r = 0,35$; $p = 0,03$) i dawką furosemidu ($r = 0,37$; $p = 0,03$) oraz tendencja ze stężeniem glukozy po 2 godzinach w OGTT ($r = 0,28$; $p = 0,056$) (tab. 2). W analizie regresji wielokrotnej stężenie glukozy po 2 godzinach istotnie wiązało się z E/A ($p = 0,003$) niezależnie od klasy NYHA ($p = \text{NS}$), dawki diuretyków ($p = 0,08$) i LVEF ($p = \text{NS}$). W tabeli 2 przedstawiono również wyniki korelacji pomiędzy klasą NYHA a parametrami klinicznymi i echokardiograficznymi. W analizie regresji wielokrotnej z uwzględnieniem parametrów, dla których wymienione korelacje były istotne, stwierdzono, że niezależnym czynnikiem istotnie związanym z klasą NYHA było stężenie glukozy po 2 godzinach w OGTT ($p = 0,01$).



Rycina 1. Występowanie restrykcyjnego typu napływu mitralnego (RFP, *restrictive filling pattern*) w zależności od zaburzeń metabolizmu glukozy ($p = 0,039$)

Tabela 2. Związek pomiędzy wskaźnikami czynności rozkurczowej LK: E/A i DTE oraz klasą NYHA a badanymi parametrami u wszystkich chorych z niewydolnością serca

	Stosunek E/A	DTE	NYHA
Wiek	NS	NS	$p = 0,02$
BMI	NS	NS	NS
NYHA	$p = 0,03$	$p = 0,03$	—
Dawka furosemidu	$p = 0,03$	$p = 0,08$	$p = 0,05$
HR	NS	$p = 0,03$	NS
Kreatynina	NS	NS	$p = 0,06$
Glukoza po 2 godz.	$p = 0,056$	$p = 0,09$	$p = 0,00005$
LVEF	NS	$p = 0,02$	$p = 0,00003$
LESV	NS	$p = 0,09$	$p = 0,002$
LEDV	NS	NS	$p = 0,02$

DTE (*deceleration time of E wave*) — czas deceleracji fali E; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; HR (*heart rate*) — rytm serca; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; LVESV (*left-ventricular end-systolic volume*) — późnoscyrucowa objętość lewej komory; LVEDV (*left-ventricular end-diastolic volume*) — późnoscyrucowa objętość lewej komory; NS (*non significant*) — nieznamienne statystycznie

Dyskusja

W badaniu wykazano, że u chorych z HF w przebiegu dysfunkcji skurczowej lewej komory serca i nieprawidłową tolerancją glukozy obecne są cechy bardziej zaawansowanej dysfunkcji rozkurczowej lewej komory oraz gorszy stan czynnościowy

wyrażający się wyższą klasą NYHA niż u chorych bez zaburzeń metabolizmu glukozy.

W badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach wykazano, że zaburzenia glikemii charakterystyczne nie tylko dla cukrzycy, ale też dla IGT lub nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG) wiążą się ze zwiększonym ryzykiem występowania CVD [5, 6] oraz występowania zgonu z powodu CVD, choroby niedokrwiennej serca, udaru i zgonu ze wszystkich przyczyn [7]. Podkreśla się, że stężenie glukozy w surowicy jest zmienną ciągłą, uwzględniając ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, bez określonej wartości progowej. Wyniki badań z ostatnich lat dostarczają nowych danych na temat mechanizmów wpływu hiperglikemii na strukturę i czynność układu sercowo-naczyniowego [1, 2]. Wśród najważniejszych zmian odpowiedzialnych za występujące zaburzenia wymienia się: uszkodzenie śródbłonna, wzrost ilości produktów glikacji i glikozylacji, aktywację procesów wykrzepiania i fibrynolizy, nasilenie stresu oksydacyjnego, odczynu zapalnego i apoptozy. Wydaje się, że IGT i hiperglikemia poposiłkowa u osób bez cukrzycy odgrywają istotną rolę w rozwoju i progresji miażdżycy oraz stanowią istotny czynnik ryzyka występowania chorób sercowo-naczyniowych. Cukrzyca jest chorobą rozwijającą się powoli. U osób z cukrzycą typu 2 zmiany naczyniowe rozpoznaje się w tym samym czasie co cukrzycę. Można więc przypuszczać, że choroba naczyniowa występuje przed rozpoznaniem cukrzycy, na etapie poprzedzających ją zaburzeń: IGT i IFG [6]. W jednym z badań stwierdzono, że cukrzyca współistniejąca z CVD nasila zaburzenia mięśnia sercowego w ocenie techniką tkankowej echokardiografii dopplerowskiej [20]. Niewiele wiadomo o czynności mięśnia sercowego u chorych z IGT.

Również niewydolność serca jest stanem, w którym istotną rolę w progresji objawów odgrywają między innymi uszkodzenie śródbłonna, aktywacja procesów zapalnych i stresu oksydacyjnego oraz apoptozy [21]. Dyskutuje się również udział insulinooporności (stanu związanego z cukrzycą i IGT) w patogenezie HF [21]. W prezentowanej pracy wykazano, że IGT u chorych z HF wpływa na pogorszenie czynności rozkurczowej lewej komory, a stężenie glukozy po 2 godzinach w OGTT jest istotnie niezależnie związane z E/A. Wydaje się, że bardziej zaawansowane zaburzenia rozkurczowe u chorych z HF i IGT mogą być następstwem, podobnie jak u cukrzycy, zwiększonej akumulacji kolagenu w mięśniu sercowym i włóknienia powodujących większą sztywność ścian [22]. Podwyższone stężenie glukozy może prowadzić do nasilenia uszkodzeń śródbłonna, zmniejszonej produkcji tlenu

azotu (NO) oraz wzrostu produkcji wolnych rodników, prowadząc do mikroangiopatii i nasilenia zaburzeń perfuzji mięśnia serca, a w następstwie do nasilenia zaburzeń czynności rozkurczowej. Zaburzenia rozkurczowe często stwierdza się u chorych z HF. Ich najcięższą formą jest restrykcja, związana z mniejszą tolerancją wysiłku i gorszym rokowaniem [18, 23]. Przyczyną nieprawidłowej czynności rozkurczowej jest podwyższone ciśnienie napełniania lewej komory, związane ze zwiększoną sztywnością jej ścian. Czynność rozkurczowa mięśnia sercowego zależy między innymi od zmian histologicznych powstałych w wyniku odkładania kolagenu oraz od aktywnego procesu relaksacji w okresie rozkurczu izowolumetrycznego. Zrozumienie procesów wpływających na czynność rozkurczową u chorych z HF jest ważne, gdyż teoretycznie poprawa właściwości rozkurczowych może wpłynąć na poprawę stanu czynnościowego i zmniejszenie objawów HF.

U chorych z IGT występowały objawy bardziej zaawansowanej HF, wyrażające się wyższą klasą NYHA. Jak już wspomniano wcześniej, ciężkie zaburzenia czynności rozkurczowej (RFP), jakie rejestrowano u większości tych chorych, wiążą się z gorszą tolerancją wysiłku [23]. W analizie jedno-czynnikowej istotne były korelacje pomiędzy klasą NYHA a wskaźnikami dysfunkcji rozkurczowej. Jednak w analizie wieloczynnikowej istotnie niezależnie związana z klasą NYHA była glikemia po 2 godzinach w OGTT. Obniżona tolerancja wysiłku u chorych z IGT w porównaniu z chorymi bez zaburzeń metabolizmu glukozy, oceniana według klasyfikacji NYHA, jest prawdopodobnie, między innymi, wynikiem większego u tych chorych oporu obwodowego spowodowanego dysfunkcją śródbłoka i być może bardziej nasilonej miopatii mięśni szkieletowych [21, 24].

W ocenie ryzyka u pacjentów z chorobą wieńcową proponuje się zastosowanie OGTT [25]. Nie wiadomo, czy glikemia ma takie samo znaczenie rokownicze u chorych z HF. Z punktu widzenia klinicznego, spostrzeżenia dotyczące powiązań IGT z zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory i stanem czynnościowym chorych z HF wydają się istotne, ponieważ być może właśnie ta grupa chorych (IGT) ma szansę odnieść największe korzyści z rehabilitacji i treningu fizycznego, które w ostatnich latach zaleca się u pacjentów z HF.

Wnioski

U chorych z HF w przebiegu dysfunkcji skurczowej lewej komory serca i IGT występują cechy

bardziej zaawansowanej dysfunkcji rozkurczowej lewej komory oraz gorszy stan czynnościowy wyrażający się wyższą klasą NYHA niż u chorych bez zaburzeń metabolizmu glukozy.

Piśmiennictwo

1. Ceriello A. Impaired glucose tolerance and cardiovascular disease: the possible role of post-prandial hyperglycemia. *Am. Heart J.* 2004; 147: 803–807.
2. Myszkowski W., Bernaś M., Torliński L. Wpływ hiperglikemii na patogenezę chorób układu sercowo-naczyniowego. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2004; 5: 1381–1386.
3. Tenenbaum A., Fisman E.Z. Impaired glucose metabolism in patients with heart failure: pathophysiology and possible treatment strategies. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2004; 4: 269–280.
4. Timmer J.R., van der Horst C.C., Ottervanger J.P. i wsp. Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2004; 148: 399–404.
5. Colagiuri S. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1861–1862.
6. Tschope D., Bode C. Impaired glucose tolerance — a new risk factor? *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1969.
7. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 397–404.
8. Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y. i wsp. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95 783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233–240.
9. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035–2038.
10. Picano E. Diabetic cardiomyopathy: the importance of being earliest. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 3: 456–457.
11. Solang L., Malmberg K., Ryden L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. Further knowledge needed. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 789–795.
12. Poirier P., Bogaty P., Garneau C. i wsp. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 5–10.
13. Schannwell C.M., Schneppenheim M., Perings S. i wsp. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology* 2002; 98: 33–39.
14. Guazzi M., Brambilla R., Pontone G. i wsp. Effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus on pulmonary function and exercise tolerance in chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 191–197.

15. Suskin N., McKelvie R.S., Burns R.J. i wsp. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1368–1375.
16. De Groote P., Lamblin N., Mouquet F. i wsp. Impact on diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 656–662.
17. Xie G.-Y., Berk M.R., Smith M.D. i wsp. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 132–139.
18. Tabet J.-Y., Logeart D., Meyer C. i wsp. Comparison of the prognostic value of left ventricular filling and peak oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1864–1871.
19. Report of the WHO Consultation. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva, 1999. Dostępne na: http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmg_pdf.
20. Govind S., Brodin L.A., Nowak J. i wsp. Isolated type 2 diabetes mellitus causes myocardial dysfunction that becomes worse in the presence of cardiovascular diseases: results of the myocardial Doppler in diabetes (MYDID) study 1. *Cardiology* 2005; 103: 189–195.
21. Doehner W., Anker S.D., Coats A.J.S. Defects in insulin action in chronic heart failure. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2000; 2: 203–212.
22. Mizushige K., Yao L., Noma T. i wsp. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. *Circulation* 2000; 101: 899–907.
23. Patrianakos A., P., Parthenakis F.I., Papadimitriou E.A. i wsp. Restrictive filling pattern is associated with increased humoral activation and impaired exercise capacity in dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* 2004; 6: 735–743.
24. Vehkavaara S., Seppala-Lindroos A., Westerbacka J. i wsp. In vivo endothelial dysfunction characterizes patients with impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1999; 22: 2055–2060.