

Paul Valensi, Régis-Nessim Sachs, Boubakeur Harfouche, Boris Lormeau, Jacques Paries, Emmanuel Cosson, Frédéric Paycha, Marc Leutenegger, Jean-Raymond Attali

# Wartość predykcyjna neuropatii układu autonomicznego serca u chorych na cukrzycę w zależności od występowania niemego niedokrwienia mięśnia sercowego

Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2001, 24, 2, 339–343

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Celem badania było ustalenie wartości predykcyjnej niemego niedokrwienia mięśnia sercowego (SMI, *silent myocardial ischemia*) i neuropatii układu autonomicznego serca (CAN, *cardiac autonomic neuropathy*) u chorych na cukrzycę bez objawów choroby niedokrwiennej serca.

**MATERIAŁ I METODY.** Do badania włączono 120 chorych na cukrzycę, którzy nie przeżyli zawału serca i u których wcześniej nie rozpoznano dławicy piersiowej, z prawidłowym zapisem elektrokardiograficznym (EKG) z 12 odprowadzeń oraz z co najmniej dwoma dodatkowymi czynnikami ryzyka. Nieme niedokrwienie mięśnia sercowego rozpoznawano na podstawie elektrokardiograficznej próby wysiłkowej, scyntygrafii mięśnia sercowego z zastosowaniem talu<sup>201</sup> po obciążeniu dipirydamolem i 48-godzinne monitorowania EKG. Neuropatię układu autonomicznego serca wykrywano za pomocą standaryzowanych badań oceniających zmienność rytmu serca. Dokładne dane z trwającej 3–7 lat (średnio 4,5 roku) obserwacji uzyskano od 107 osób.

**WYNIKI.** U 33 chorych (30,7%) stwierdzono SMI. U 33 spośród 75 zbadanych osób (38,9%) wykryto CAN, a u 11 z nich doszło do poważnych incydentów sercowych. Spośród tych 75 chorych poważne incydenty sercowe występowały podobnie często w grupach SMI<sup>+</sup> i SMI<sup>-</sup> (odpowiednio 6 incydentów u 25 osób vs. 5 u 50 osób), natomiast były znacznie częstsze w grupie CAN<sup>+</sup> niż CAN<sup>-</sup> (odpowiednio 8 u 33 vs. 3 u 42 osób,  $p = 0,04$ ), z ryzykiem względnym wynoszącym 4,16 (95% CI 1,01–17,19). Największą częstość analizowanych incydentów obserwowano u chorych z SMI i CAN (u 5 z 10 osób). Po skorygowaniu względem SMI stwierdzono istotną zależność między CAN a poważnymi incydentami sercowymi ( $p = 0,04$ ).

**WNIOSKI.** W przypadku chorych na cukrzycę bez objawów choroby niedokrwiennej serca, CAN wydaje się lepszym parametrem zwiastującym możliwość wystąpienia poważnych incydentów wieńcowych niż SMI. Ryzyko związane z wystąpieniem CAN jest niezależne od występowania SMI i jest najwyższe, gdy CAN i SMI obserwuje się u tego samego pacjenta.

**Słowa kluczowe:** neuropatia układu autonomicznego, cukrzyca, nieme niedokrwienie mięśnia sercowego

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** The aim of this study was to determine the predictive value of silent myocardial ische-

Copyright © 2001 by American Diabetes Association, Inc. American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 2, 75–82  
Tłumaczenie: lek. med. Joanna Glüćk  
Wydanie polskie: Via Medica

mia (SMI) and cardiac autonomic neuropathy (CAN) in asymptomatic diabetic patients.

**MATERIAL AND METHODS.** We recruited 120 diabetic patients with no history of myocardial infarction or angina, a normal 12-lead electrocardiogram (ECG), and two or more additional risk factors. SMI assessment was carried out by means of an ECG stress test, a thallium-201 myocardial scintigraphy with dipyridamole, and 48-h ECG monitoring. CAN was searched for by standardized tests evaluating heart rate variations. Accurate follow-up information for 3–7 years (mean 4.5) was obtained in 107 patients. **RESULTS.** There was evidence of SMI in 33 patients (30.7%). CAN was detected in 33 of the 75 patients (38.9%) who were tested, and a major cardiac event occurred in 11 of them. Among these 75 patients, the proportion of major cardiac events in the SMI<sup>+</sup> patients was not significantly higher than that in the SMI<sup>-</sup> patients (6 of 25 vs. 5 of 50 patients), whereas it was significantly higher in the CAN<sup>+</sup> patients than in the CAN<sup>-</sup> patients (8 of 33 vs. 3 of 42 patients;  $P = 0.04$ ), with a relative risk of 4.16 (95% CI 1.01–17.19) and was the highest in the patients with both SMI and CAN (5 of 10 patients). After adjusting for SMI, there was a significant association between CAN and major cardiac events ( $P = 0.04$ ). **CONCLUSIONS.** In asymptomatic diabetic patients, CAN appears to be a better predictor of major cardiac events than SMI. The risk linked to CAN appears to be independent of SMI and is the highest when CAN is associated with SMI.

**Key words:** cardiac autonomic neuropathy, diabetes, silent myocardial ischemia

## Wstęp

Wielu chorych na cukrzycę, pomimo istotnego zwężenia tętnic wieńcowych, nie odczuwa objawów choroby niedokrwiennej serca, jednakże ich nasilenie nie jest wskaźnikiem predykcyjnym następstw choroby. Potwierdzają to niedawno uzyskane wyniki, wskazujące na porównywalną w ciągu 7 lat obserwacji częstość zgonów z powodu choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę, którzy nie przeżyli zawału serca i u osób bez cukrzycy po przebytym zawale serca [1]. Świadczy to, że prawdopodobnie niema choroba niedokrwiennej serca występuje u chorych na cukrzycę bardzo często. Nieme niedokrwienie serca (SMI, *silent myocardial ischemia*) rozpoznano u 10–29% chorych na cukrzycę bez przedmiotowych lub podmiotowych objawów choroby serca, ale z innymi sercowo-naczyniowymi

czynnikami ryzyka [2–4]. Jednak na podstawie koronarografii potwierdzono obecność istotnych zwężeń naczyń wieńcowych jedynie u 1/3–2/3 tych chorych [2, 4]. U pozostałych wyniki badań nieinwazyjnych uznano albo za fałszywie dodatnie, albo jako następstwo zmienionych właściwości wazomotorycznych tętnic wieńcowych lub zmniejszonej rezerwy wieńcowej [5].

Neuropatię układu autonomicznego serca (CAN, *cardiac autonomic neuropathy*) stwierdzono u 30–70% chorych na cukrzycę [6, 7]. Wyniki wielu badań obserwacyjnych wskazują, iż CAN wiąże się z niekorzystnym rokowaniem [6], szczególnie z przyczyn kardiologicznych. Również SMI może się przyczyniać do złego rokowania związanego z CAN. Jednak zależność między SMI a CAN nie jest jednoznacznie określona [3, 4, 8, 9] i nie ma danych dotyczących wartości prognostycznej CAN i SMI.

Bardzo niewiele wiadomo o rokowaniu związanym z SMI u chorych na cukrzycę bez objawów, którzy nie przeżyli zawału serca i u których wcześniej nie rozpoznano dławicy piersiowej (typ 1 wg Cohna [10]). Duża częstość incydentów sercowo-naczyniowych oraz ich nasilenie spowodowały, iż u chorych na cukrzycę, u których nie występują objawy choroby niedokrwiennej serca (przy współistniejących innych czynnikach ryzyka sercowo-naczyniowego) zaleca się poszukiwanie SMI i CAN [11, 12]. Wydaje się jednak, że zasadność takiego postępowania nie jest wystarczająco udokumentowana, konieczne są więc badania obserwacyjne. Celem niniejszego badania było ustalenie wartości predykcyjnej SMI i CAN w grupie chorych na cukrzycę bez objawów choroby niedokrwiennej serca, u których stwierdzono dodatkowe czynniki ryzyka.

## Materiał i metody

Łącznie 120 chorych na cukrzycę leczonych od stycznia 1990 roku do grudnia 1991 roku w dwóch ośrodkach diabetologicznych (*Jean Verdier Hospital* i *Robert Debré Hospital*) oceniono pod kątem występowania SMI i CAN. Wszyscy chorzy spełnili następujące kryteria włączenia: 1. Brak udokumentowanego zawału serca lub cech dławicy piersiowej; 2. Prawidłowy wynik standardowego badania elektrokardiograficznego (EKG) z 12 odprowadzeń w spoczynku; 3. Czas trwania cukrzycy typu 1 ponad 15 lat, a typu 2 ponad 5 lat; 4. Występowanie przynajmniej dwóch dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak: zaburzenia lipidowe (stężenie cholesterolu całkowitego  $> 6,5$  mmol/l i/lub stężenie triglicerydów  $> 2,5$  mmol/l), ciśnienie tętnicze  $> 140/80$  mm Hg, wskaźnik masy ciała (BMI, *body*

*mass index*) > 29 kg/m<sup>2</sup>, palenie tytoniu, choroba zarostowa tętnic kończyn dolnych, nefropatia zdefiniowana jako albuminuria > 30 mg/d. lub choroba wieńcowa u krewnych pierwszego stopnia przed 60 rokiem życia. U żadnego z chorych nie stwierdzono wady zastawkowej serca, zastoinowej niewydolności serca lub kardiomiopatii, astmy oskrzelowej lub ciężkich przewlekłych chorób oskrzeli, krańcowej niewydolności nerek (stężenie kreatyniny w osoczu > 250 μmol/l), choroby tarczycy, przewlekłego nadużywania alkoholu lub skrajnej otyłości.

Po kilku miesiącach od rozpoczęcia badania 13 spośród 120 chorych przeprowadziło się do innego regionu Francji lub do innego kraju. Dokładne informacje o przebiegu okresu obserwacji kontrolnej autorzy uzyskali od pozostałych 107 pacjentów. Średni wiek tych chorych wynosił 54,7 roku (zakres 30–70 lat). Wśród nich 17 osób chorowało na cukrzycę typu 1, a 90 na cukrzycę typu 2, leczoną samą dietą albo dietą i doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

Badania SMI i CAN przeprowadzono u 75 spośród 107 chorych. Podstawowe cechy kliniczne i biochemiczne były podobne, jak u pozostałych 32 osób, u których przeprowadzono jedynie badania SMI.

### Ocena wstępna

Ocenę wstępną przeprowadzono w sposób wcześniej opisywany [4]. Chorzy udzielili świadomej zgody na udział w badaniu, a jego projekt zatwierdziła miejscowa komisja etyczna. Co najmniej dwa dni przed badaniami kardiologicznymi przerywano stosowanie leków β-adrenolitycznych, antagonistów wapnia i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*).

Diagnostykę choroby niedokrwiennej serca u wszystkich chorych przeprowadzono za pomocą trzech nieinwazyjnych metod: elektrokardiograficznej próby wysiłkowej, scyntygrafii mięśnia sercowego z zastosowaniem talu<sup>201</sup> z dożylnym podaniem dipirydamolu oraz 48-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania EKG. Badacze przyjęli powszechnie stosowane dodatnie kryteria niedokrwienia mięśnia sercowego. Badania wykonano zgodnie ze standardowymi protokołami.

W skrócie, próba obciążeniowa EKG polegała na stopniowanym obciążeniu wysiłkiem na ergometrze rowerowym, począwszy od obciążenia wstępnego wynoszącego 30 W, wzrastającego co 3 minuty o 30 W. Wynik próby uznawano za dodatni, jeżeli: pojawiły się objawy dławicy piersiowej, występowało poziome lub skośne ku dołowi obniżenie odcinka ST ≥ 0,1 mV przez 0,08 sekundy poza punktem J,

pojawiła się ektopowa czynność skurczowa komór (> 5 przedwczesnych skurczów dodatkowych pochodzenia komorowego na minutę lub złożone przedwczesne skurcze dodatkowe ułożone w pary, częstoskurcz komorowy lub wielokształtny), blok przedsionkowo-komorowy lub blok przewodzenia śródkomorowego. Próbę obciążeniową EKG w każdym ośrodku monitorował ten sam badacz, a zapisy EKG odczytywali niezależnie dwaj badacze nieznanący danych pacjentów.

Scyntyografię mięśnia sercowego z zastosowaniem talu<sup>201</sup> przeprowadzano po obciążeniu farmakologicznym, polegającym na dożylnym wlewie dipirydamolu w dawce 0,56 mg/kg przez 4 minuty. Następnie po zakończeniu wlewu dipirydamolu przez 4 minuty podawano 3 lub 4 mCi talu<sup>201</sup> w zależności od masy ciała: odpowiednio mniejszej od 75 kg lub większej od 90 kg. Scyntyografię mięśnia sercowego w każdym ośrodku wykonywał jeden badacz, a obrazy były odczytywane niezależnie przez obydwu badaczy, którzy nie znali danych pacjentów. Badanie uznawano za dodatnie, gdy obaj badacze stwierdzali przemijające ubytki wychwyty znacznika. Nie uznawano za istotne występowania ubytków umiejscowionych dokładnie w koniuszku lub podstawie serca.

Ciągłe monitorowanie EKG wykonywano w trakcie hospitalizacji za pomocą urządzenia Avionics. Uzyskiwano zapisy z dwóch odprowadzeń (V5 i V5R). Wynik badania uznawano za dodatni, jeżeli występowało poziome obniżenie odcinka ST ≥ 1,5 mm, trwające ≥ 1 minutę albo poziome lub wypukłe uniesienie odcinka ST ≥ 1,5 mm, trwające ≥ 1 minutę, utrzymujące się przez 0,08 sekundy za punktem J przy częstości akcji serca < 100 uderzeń na minutę (za linię odniesienia uznawano linię izoelektryczną trzech kolejnych odcinków PR). Wszystkie zapisy interpretował ten sam badacz.

Chorym, u których wynik przynajmniej jednego badania był dodatni, proponowano koronarografię. Za istotne uznawano zwężenie lewej tętnicy wieńcowej o ≥ 50% i zwężenie o ≥ 70% gałęzi zstępującej lewej tętnicy wieńcowej, tętnicy okalającej, dobrze wykształcone zwężenie naczyń brzożnych lub prawej tętnicy wieńcowej.

### Inne badania układu sercowo-naczyniowego

Badania czynności autonomicznej serca przeprowadzono według wcześniej opisanej metody [7]. W skrócie, obejmowała ona pomiar zmienności odstępow RR w trakcie trzech testów z wykorzystaniem komputera (QMed, Laurence Harbor, NJ) [13]. Pró-

ba Valsalvy, przeprowadzana w pozycji siedzącej, polegała na wykonaniu nasilonego wydechu, a następnie utrzymywaniu przez 15 sekund ciśnienia 40 mm Hg. Wynik przedstawiono w postaci stosunku największego do najmniejszego RR. Badanie wykonywano kolejno 3 razy i obliczano średnią wartość. Próbę głębokiego oddychania przeprowadzano po wcześniejszym przeszkoleniu chorego, a polegała ona na wykonaniu w pozycji leżącej 6 głębokich oddechów w ciągu 1 minuty. Wyniki przedstawiono jako średnią wartość stosunku największej do najmniejszej częstości akcji serca. W próbie zmiany pozycji (z leżącej na stojącą) zmienność częstości akcji serca obliczano za pomocą stosunku największej do najmniejszej częstości akcji serca. Największą częstość akcji serca obserwowano przy około 15. zmianie pozycji, a najmniejszą przy około 30. Po uwzględnieniu wieku wyniki, uzyskane z wszystkich trzech testów, porównano z wynikami grupy kontrolnej, zgodnie z wcześniejszym opisem [14, 15]. Powtarzalność tych metod wykazano w grupie chorych na cukrzycę. Współczynniki zmienności wynosiły dla próby Valsalvy, głębokiego oddychania i testu zmiany pozycji z leżącej na stojącą, odpowiednio: 9,2; 12,6 i 6,4 [16].

W każdym ośrodku doświadczony sonografista wykonywał badanie echokardiograficzne według typowego schematu w celu wykluczenia wady zastawkowej, choroby wrodzonej lub kardiomiopatii.

### Obserwacja kontrolna

Autorzy podjęli się dalszej obserwacji chorych, polegającej na przynajmniej jednym w roku badaniu układu krążenia. Większość chorych zgłaszała się na badania kontrolne do *Jean Verdier Hospital* i *Robert Debré Hospital*. Dane dotyczyły chorych, których w trakcie obserwacji badali lekarze ogólni lub kardiolodzy. Uzyskano również dostęp do odpisów z historii choroby pacjentów hospitalizowanych na innych oddziałach. Pacjentów, których w ostatnim czasie nie badano w ośrodkach autorów, proszono o przeprowadzenie oceny układu krążenia i EKG z 12 odprowadzeń. Przyczynę zgonu chorych ustalano dzięki pomocy rodzin pacjentów i lekarzy ogólnych.

Do poważnych incydentów sercowych zaliczono następujące zdarzenia: zgon z przyczyny sercowej (zgon nagły lub z powodu zawału serca, lub zastoinowej niewydolności serca), niezakończony zgonem zawał serca, resuscytację z powodu częstoskurczu komorowego lub migotania komór oraz konieczność rewaskularyzacji. Zawał serca uznawano za poważny incydent sercowy niezależnie od tego, czy chorego hospitalizowano, czy też nie. Zawał serca

rozpoznawano, jeżeli stężenie kinazy kreatynowej w surowicy > 240 U/l, a izoformy MB kinazy kreatynowej > 15 U/l z równoczesnym pojawieniem się świeżych załamków Q trwających  $\geq 0,04$  sekund w zapisie EKG z 12 odprowadzeń lub w zawałach serca bez załamka Q obniżenia odcinka ST > 1 mm przez 60 ms po punkcie J. Niemy zawał serca rozpoznawano na podstawie stwierdzenia nowych załamków Q w EKG wykonanym podczas obserwacji kontrolnej. Pozostałe incydenty sercowo-naczyniowe wymieniono powyżej (pojawienie się dławicy wysiłkowej, niezakończone zgonem zaburzenia rytmu, udar mózgu i amputacja kończyny).

### Analiza statystyczna

Dane przedstawiono jako średnią  $\pm$  SD. Zmienne ciągłe porównano, stosując test  $t$  dla zmiennych niepowiązanych i test  $U$  Manna-Whitneya (w zależności od rozkładu normalnego lub nienormalnego danych), zaś dane jakościowe porównano za pomocą testu  $\chi^2$  Pearsona lub dokładnego testu Fishera. Ilorazy szans obliczono z 95-procentowymi przedziałami ufności. W celu oceny zależnego od czasu, skumulowanego prawdopodobieństwa wystąpienia określonego rezultatu zastosowano metodę Kaplana-Meiera. Do oceny ilorazu szans jednej zmiennej po oszacowaniu względem innej zmiennej zastosowano test  $\chi^2$  Mantela-Haenszela, a w celu ustalenia niezależnych czynników predykcyjnych wystąpienia zdarzeń — wieloczynnikową stopniową analizę regresji Coxa. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą oprogramowania SPSS.

### Wyniki

#### Ocena wstępna

Wśród 107 chorych na cukrzycę dodatni wynik próby wysiłkowej stwierdzono u 23 osób, scyntygrafii mięśnia sercowego z zastosowaniem talu u 17 osób, a 24-godzinne monitorowanie EKG u 7 osób. Nieme niedokrwienie mięśnia sercowego udokumentowano więc u 33 chorych (30,7%), u których przynajmniej jeden wynik badania nieinwazyjnego był dodatni. Za pomocą koronarografii, na którą wyraziło zgodę 28 chorych, potwierdzono obecność istotnych zwężeń tętnic wieńcowych w 12 przypadkach, natomiast u pozostałych 16 pacjentów obraz angiograficzny tętnic wieńcowych był prawidłowy.

Badania układu autonomicznego serca ujawniły CAN u 33 spośród 75 badanych (38,9%). Wśród tych 75 osób u 25 stwierdzono SMI, a istotne zwężenia tętnic wieńcowych u 12. Neuropatia układu autonomicznego serca występowała u 10 z 25 cho-

rych z SMI (40%) i u 4 z 12 chorych ze zwężeniem tętnic (33,3%), a także u 23 z 50 chorych, u których nie stwierdzono SMI (46%). Odsetki te nie różniły się istotnie statystycznie.

### Obserwacja kontrolna

Okres obserwacji wynosił 3–7 lat (średnio 4,5 roku). Spośród 107 chorych u 11 osób (10,3%) wystąpiły poważne incydenty sercowe, 2 chorych zmarło, 5 przeżyło niezakończony zgonem zawał serca, a u 4 osób konieczny był zabieg rewaskularyzacji (angioplastyka naczyń wieńcowych u 3 chorych, a u 1 wszczepienie pomostów wieńcowych). Inne incydenty sercowo-naczyniowe wystąpiły u 8 chorych, w tym: przedsionkowe zaburzenia rytmu — 1, przemijający udar mózgu — 2, amputacja kończyny — 1 i dławica piersiowa z potwierdzonym koronarograficznie istotnym zwężeniem tętnic — 4.

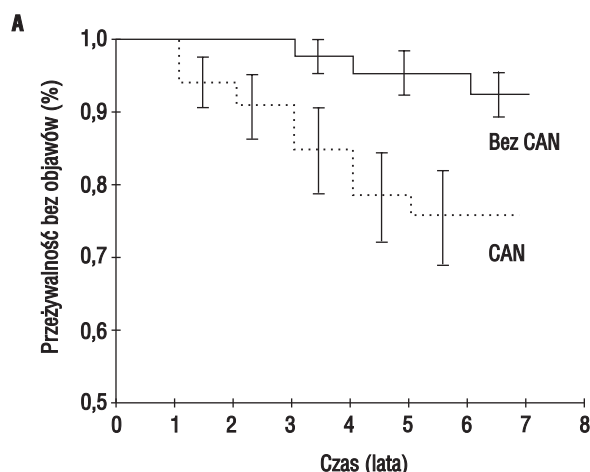
### Zmienne związane z poważnymi incydentami sercowymi

**Analiza jednoczynnikowa.** Wszystkie poważne incydenty sercowe wystąpiły u 75 chorych, u których oceniano zarówno SMI, jak i CAN. Analizę statystyczną ograniczono do tych właśnie chorych.

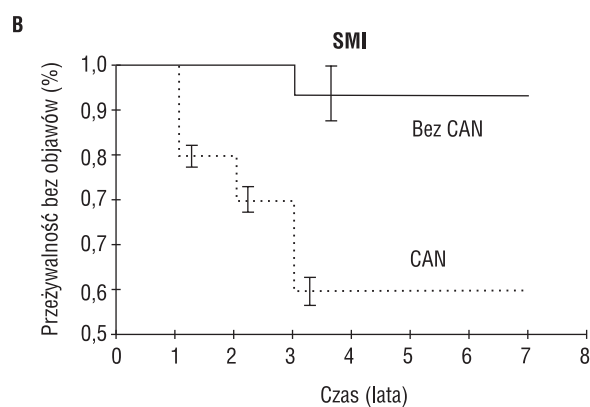
Pacjenci, u których wystąpiły poważne incydenty sercowe, nie różnili się podczas wstępnej oceny od pozostałych badanych pod względem wieku, czasu trwania cukrzycy, typu cukrzycy, BMI, stężenia HbA<sub>1c</sub>, stężenia całkowitego cholesterolu, triglicerydów, cholesterolu lipoprotein dużej i małej gęstości oraz stężenia kreatyniny w osoczu i wydalania albumin z moczem.

Spośród 11 chorych, u których wystąpiły poważne incydenty sercowe, u 6 udokumentowano SMI. U 3 z nich przeprowadzono koronarografię, która we wszystkich przypadkach wykazała istotne zwężenia. Poważne incydenty sercowe nie występowały znacząco częściej u chorych SMI<sup>+</sup> (6 z 25 chorych, 24%) niż u chorych SMI<sup>-</sup> (5 z 50 chorych, 10%). U 8 spośród 11 pacjentów, u których wystąpiły poważne incydenty sercowe, stwierdzono CAN. Poważne incydenty sercowe zdarzały się istotnie częściej u chorych CAN<sup>+</sup> (8 z 33 chorych, 24,2%) niż CAN<sup>-</sup> (3 z 42 chorych, 7,1%) ( $p = 0,04$ ), iloraz szans 4,16 (95% CI 1,01–17,19). Za pomocą metody Kaplana-Meiera potwierdzono związek CAN z większą częstością poważnych incydentów sercowych (log-rank 4,44;  $p = 0,03$ ) (ryc. 1). Poważne incydenty sercowe wystąpiły u 5 z 10 chorych, u których udokumentowano zarówno SMI, jak i CAN.

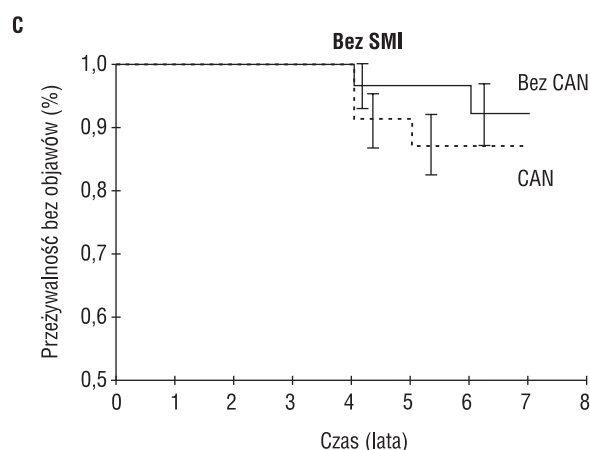
Za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej u 68 z 75 chorych oceniono obecność zarostowego



Bez CAN	N = 42	42	42	41	35	33	9	0
CAN	N = 33	31	30	28	26	21	3	0



SMI, bez CAN	N = 15	15	15	14	12	11	3	0
SMI, CAN	N = 10	8	7	5	5	5	1	0



Bez SMI, bez CAN	N = 27	27	27	27	23	22	6	0
Bez SMI, CAN	N = 23	23	23	23	21	16	2	0

**Rycina 1.** Krzywe przeżywalności Kaplana-Meiera dla występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych w zależności od występowania CAN. **A:** Cała grupa 75 chorych. Test log-rank:  $p = 0,03$ ; **B i C:** Odpowiednio chorzy z lub bez SMI. Log-rank oszacowany względem SMI,  $p = 0,02$

zapalenia tętnic kończyn dolnych, z którym była związana większa częstość poważnych incydentów sercowych — u 4 z 10 chorych (40%) w porównaniu z 5 z 58 chorych (8,6%) ( $p = 0,02$ ), iloraz szans 7,07 (95% CI 1,48–33,71). Stosując metodę Kaplana-Meiera, potwierdzono również statystyczną znamienność tej zależności (log-rank 8,32;  $p = 0,004$ ).

**Analiza wieloczynnikowa.** Przeprowadzono analizę Mantela-Haenszela, przyjmując SMI i CAN jako niezależne czynniki predykcyjne. Po skorygowaniu względem SMI wykazano znamiennej zależność między CAN a poważnymi incydentami sercowymi, z oszacowanym ilorazem szans wynoszącym 4,3 (95% CI 1,07–17,31) ( $p = 0,04$ ). Znamienność tej zależności potwierdzono także za pomocą metody Kaplana-Meiera (log-rank oszacowany względem SMI 5,27;  $p = 0,02$ ) (ryc. 1).

## Wnioski

Celem niniejszego badania była ocena wartości predykcyjnej SMI i CAN u chorych na cukrzycę z dodatkowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Zaburzeń takiego rodzaju poszukiwano podczas wstępnej oceny u chorych niezgłaszających żadnych objawów, z ujemnym wywiadem w kierunku chorób serca i z prawidłowym zapisem EKG z 12 odprowadzeń. Czas obserwacji chorych wynosił 4–7 lat.

Aby uniknąć nierozpoznania choroby niedokrwiennej serca, SMI oceniano wstępnie na podstawie 3 nieinwazyjnych badań. W niniejszym badaniu potwierdzono, iż częstość SMI typu 1 w takiej populacji chorych jest duża (ok. 30%), a w przybliżeniu u 1/3 chorych z SMI stwierdza się istotne zwężenia tętnic wieńcowych [4]. Neuropatię układu autonomicznego serca oceniano na podstawie 3 testów zmienności rytmu serca, zależnej przede wszystkim od kontroli przywspółczulnej. Zgodnie z zaleceniami uwzględniono również wiek [14]. Niniejsze badanie potwierdza wcześniej wykazywaną dużą częstość CAN [6, 7].

W wielu badaniach [17–20] oceniano wartość prognostyczną SMI, nie ma jednak swoistych danych dotyczących uczestniczących w nich chorych na cukrzycę. W badaniu przeprowadzonym na podstawie rejestru *Coronary Artery Surgery Study* wykazano, że u chorych na cukrzycę, ze zwężeniami tętnic wieńcowych i SMI rozpoznany na podstawie próby wysiłkowej, wskaźnik przeżycia po 6 latach był znacząco mniejszy niż u osób bez cukrzycy (59% vs. 82%), mniejszy nawet niż u chorych na cukrzycę, u których nie stwierdzano niedokrwienia mięśnia sercowego (93%) [21]. Powyższe dane należy jednak interpretować z ostrożnością, gdyż ba-

daniem tym objęto jedynie 113 chorych na cukrzycę, a scyntygrafia z zastosowaniem talu ma większą czułość niż próba wysiłkowa. W grupie 204 chorych na cukrzycę, z których u 2/3 nie występowały objawy sercowe (choć wielu z nich miało nefropatię), wykazano po 0,2–7,0 latach obserwacji, że dodatni wynik scyntygrafii mięśnia sercowego wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych [22].

Autorzy niedawno opublikowanej pracy poglądowej donoszą, że również CAN wiąże się ze złym rokowaniem sercowo-naczyniowym, po średnio 5,8-letnim okresie obserwacji częstość zgonów u chorych na cukrzycę z CAN jest 5-krotnie wyższa niż u chorych na cukrzycę bez CAN [6]. Ponadto, większość tych zgonów była spowodowana przyczynami kardiologicznymi. Prawdopodobnie wielu chorych uczestniczących w tych badaniach miało chorobę niedokrwiennej serca lub nefropatię. W rzeczywistości przynajmniej u 1/3 chorych z CAN występowało również SMI [3, 4, 9]. Wykazano także, że CAN wiązała się z powikłaniami mikronaczyniowymi [23]. Niestety, w badaniach przedstawiono bardzo mało danych klinicznych.

W niniejszym badaniu wykazano jedynie tendencję do większego ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę z SMI niż u chorych na cukrzycę bez SMI, natomiast CAN znamienne wiązało się ze zwiększonym ryzykiem. Wykorzystując metodę Kaplana-Meiera, wykazano, że po skorygowaniu względem SMI, zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, towarzyszące CAN, było znamienne. Jednak największą częstość poważnych incydentów sercowych stwierdzono u chorych z SMI i CAN (u 5 z 10 pacjentów). Dane te świadczą, iż wykazywane w poprzednich badaniach złe rokowanie sercowo-naczyniowe związane z CAN prawdopodobnie wynikało z niewykrytego u wielu chorych SMI. W poprzednich doniesieniach nie określono wyraźnie zależności między CAN a SMI [3, 4, 8, 9]. Niemniej jednak, wyniki badań autorów zdecydowanie wskazują na konieczność poszukiwania SMI u chorych na cukrzycę z CAN, gdyż rokowanie wydaje się znacznie gorsze, jeżeli występuje również SMI. Ponadto w niniejszym badaniu stwierdzono bardzo dużą wartość zarostowego zapalenia tętnic dolnych w prognozowaniu wystąpienia poważnych incydentów sercowych, co świadczy, że u chorych na cukrzycę z współistniejącą chorobą tętnic obwodowych należy poszukiwać SMI, a badanie powtórzyć po kilku latach.

Przytoczono również dane o innych incydentach sercowo-naczyniowych. U 4 chorych bez SMI

4 lub 5 lat po wstępnej ocenie wystąpiły objawy dławicy piersiowej, co może wskazywać na konieczność ponownego wykonania próby wysiłkowej u chorych z dwoma lub więcej czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego kilka lat po przeprowadzeniu pierwszej próby.

Podsumowując, wyniki tego badania świadczą, iż u chorych na cukrzycę bez objawów choroby niedokrwiennej serca CAN jest lepszym wskaźnikiem predykcyjnym wystąpienia poważnych incydentów sercowych niż SMI. Prawdopodobnie, ryzyko związane z CAN nie zależy od SMI, a jest największe, jeżeli wraz z CAN występuje również SMI. Dlatego, zgodnie z wcześniejszymi zaleceniami, należy przeprowadzać ocenę CAN u możliwie jak największej liczby chorych na cukrzycę [12, 24]. U chorych, u których występują typowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, należy poszukiwać SMI, szczególnie w przypadku występowania CAN. Takie postępowanie umożliwi lepszą kwalifikację chorych, którzy skorzystają z nieinwazyjnej oceny SMI, przez co zmniejszą się koszty badań kardiologicznych. Uzyskane wyniki należy jednak uznać za wstępne, wymagające potwierdzenia w większej grupie chorych.

## PIŚMIENNICTWO

- Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K., Laakso M.: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 229–234.
- Koistinen M.J.: Prevalence of asymptomatic myocardial ischemia in diabetic patients. *BMJ* 1990; 301: 92–95.
- Langer A., Freeman M.R., Josse R.G., Steiner G., Armstrong P.W.: Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 1073–1078.
- Valensi P., Sachs R.N., Lormeau B. i wsp.: Silent myocardial ischemia and left ventricle hypertrophy in diabetic patients. *Diabetes Metab.* 1997; 23: 409–416.
- Nitenberg A., Valensi P., Sachs R.N., Dali M., Aptekar M., Attali J.R.: Impairment of coronary vascular reserve and acetylcholine-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 1993; 42: 1017–1025.
- Ziegler D.: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab. Rev.* 1994; 10: 339–383.
- Valensi P., Huart J.P., Giroux Ch., Attali J.R.: Factors involved in cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. *J. Diabetes Complications* 1997; 11: 180–187.
- Koistinen M.J., Airaksinen K.E.J., Huikuri K.V., i wsp.: Asymptomatic coronary artery disease in diabetes: associated with autonomic neuropathy? *Acta Diabetol.* 1992; 28: 199–202.
- Hume L., Oakley G.D., Boulton A.J.M., Hardisty C., Ward J.D.: Asymptomatic myocardial ischemia in diabetes and its relationship to diabetic neuropathy: an exercise electrocardiography study in middle-aged diabetic men. *Diabetes Care* 1986; 9: 384–388.
- Cohn P.F.: Should silent ischemia be treated in asymptomatic individuals? *Circulation* 1990; 82 (supl. 2):149–154.
- Passa P., Drouin P., Issa-Sayegh M. i wsp.: Coronary disease and diabetes: recommendations of ALFEDIAM. *Diabetes Metab.* 1995; 21: 446–451.
- Grundy S.M., Benjamin I.J., Burke G.L. i wsp.: Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134–1146.
- O'Sullivan J.J., Conroy R.M., MacDonald K., McKenna T.J., Maurer B.J.: Silent ischaemia in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br. Heart J.* 1991; 66: 313–315.
- Armstrong F.M., Bradbury J.E., Ellis S.H., i wsp.: A study of peripheral diabetic neuropathy: the application of age-related reference values. *Diabetes Med.* 1991; 8 (supl.): S94–S99.
- Valensi P., Attali J.R.: Why and how should cardiovascular autonomic neuropathy in the diabetic be researched? *Diabetes Metab.* 1997; 23: 351–356.
- Valensi P., Attali J.R., Gagant S.: Reproducibility of parameters for assessment of diabetic neuropathy. *Diabetes Med.* 1993; 10: 933–939.
- Thaulow E., Erikssen J., Sandvik L., Erikssen G., Jorgensen L., Cohn P.F.: Initial clinical presentation of cardiac disease in asymptomatic men with silent myocardial ischemia and angiographically documented coronary artery disease (the Oslo Ischemia Study). *Am. J. Cardiol.* 1993; 72: 629–633.
- Gottlieb S.O., Weisfeld M.L., Ouyang P., Mellits D., Gertenblith G.: Silent ischemia predicts infarction and death during two-year follow-up of unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987; 10: 756–760.
- Mulcahy D., Parameshwar J., Holdright D. i wsp.: Value of ambulatory ST segment monitoring in patients with chronic stable angina: does measurement of the "total ischemic burden" assist with management? *Br. Heart J.* 1992; 67: 47–52.
- Quyyumi M., Panza J.A., Diodati J.G., Callahan T.S., Bonow R.O., Epstein S.E.: Prognostic implications of myocardial ischemia during daily life in low risk patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 700–708.
- Weiner D.A., Ryan T.J., Parsons L. i wsp.: Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with diabetes mellitus: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68: 729–734.
- Vanzetto G., Halimi S., Hammoud T. i wsp.: Prediction of cardiovascular events in clinically selected high-risk NIDDM patients: prognostic value of exercise stress test and thallium-201 single-photon emission computed tomography. *Diabetes Care* 1999; 22: 19–26.
- Valensi P.: Diabetic autonomic neuropathy: what are the risks? *Diabetes Metab.* 1998; 24 (supl. 3): 66–72.
- Valensi P., Gautier J.F., Amarenco G., Sauvanet J.P., Leutenegger M., Attali J.R.: Autonomic neuropathy in the diabetic patient: recommendations of ALFEDIAM. *Diabetes Metab.* 1997; 23: 89–99.