

T. Inoguchi, T. Yamashita, F. Umeda, H. Mihara, O. Nakagaki, K. Takada, T. Kawano, H. Murao, T. Doi, H. Nawata

# Duża częstość niemego niedokrwienia mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę typu 2 w podeszłym wieku

High incidence of silent myocardial ischemia in elderly patients with non insulin-dependent diabetes mellitus

## STRESZCZENIE

Celem badania była ocena częstości występowania niemego niedokrwienia mięśnia sercowego u bezobjawowych chorych na cukrzycę w podeszłym wieku (> 60 lat). Wstępnym etapem badania była maksymalna próba wysiłkowa na bieżni ruchomej. Spośród 140 chorych u 54 (38,6%) nie udało się osiągnąć diagnostycznego poziomu wysiłku podczas próby lub nie można jej było wykonać z innych przyczyn, u 39 z 86 chorych (45,3%) uzyskano pozytywny wynik próby wysiłkowej. W drugim etapie tej pracy u 93 chorych z dodatnią próbą wysiłkową, ale u których nie można było uzyskać maksymalnego wysiłku, wykonano scyntyografię z użyciem talu w teście z dipirydamolem. U 39 z 93 chorych (41,9%), u których wystąpiły zaburzenia perfuzji, rozpoznano nieme niedokrwienie mięśnia sercowego. U 18 chorych z niemyim niedokrwieniem mięśnia sercowego, którzy wyrazili zgodę, wykonano koronarografię. U 17 spośród 18 chorych (94,4%) stwierdzono znacznego stopnia zwężenia naczyń wieńcowych, co potwierdziło duże znaczenie predykcyjne tej metody. Podsumowując, stwierdzono, że częstość nie-

mego niedokrwienia mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę typu 2 w podeszłym wieku jest bardzo wysoka (26,3%). Te wyniki sugerują, że wczesna i intensywna diagnostyka zmian w naczyniach wieńcowych może się okazać niezbędna jako uzupełnienie rutynowego postępowania w tej grupie chorych.

**Słowa kluczowe:** nieme niedokrwienie mięśnia sercowego, chorzy na cukrzycę typu 2 w podeszłym wieku, próba wysiłkowa na bieżni, scyntygrafia z użyciem talu w teście z dipirydamolem, koronarografia

## ABSTRACT

The present study was designed reveal the incidence of silent myocardial ischemia in asymptomatic elderly non-insulin-dependent diabetic (NIDDM) patients (aged over 60 years). As a first step screening, maximal treadmill exercise test was performed. Of 140 patients studied, 54 (38.6%) were unable or not expected to achieve diagnostic levels of exercise during treadmill testing. A positive exercise test was noted in 39 of 86 (45.3%) subjects. As a second step examination, dipiridamole thallium scintigraphy was performed for 93 subjects who exhibited a positive exercise test and could not perform a maximal exercise test. Abnormal perfusion pattern was found in 39 of 93 (41.9%), who were finally consi-

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2000, 47, 37-44

Copyright © 2000 by Elsevier Science

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 1, 17-24

Tłumaczenie: lek. med. Ewa Węgrzynowicz

Wydanie polskie: Via Medica

dered to have a silent myocardial ischemia. Coronary angiography was performed in 18 subjects with diagnosis of silent myocardial ischemia, who gave their consent. Significant coronary artery stenosis was in fact found in 17 of 18 (94.4%) subjects studied, confirming a very high positive predictive value of this diagnostic procedure. In conclusion, elderly NIDDM patients (aged over 60 years) had an extremely high prevalence (estimated 26.3%) of silent myocardial ischemia. This evidence suggests that early and intensive detection may be needed as a part of routine care for this group

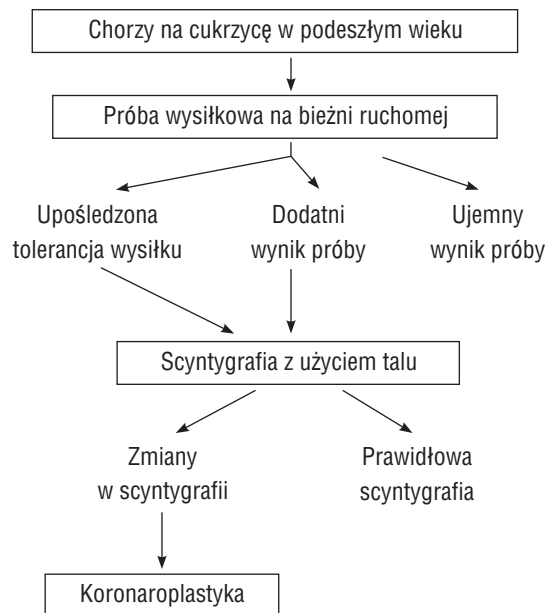
**Key words:** silent myocardial ischemia, elderly NIDDM patients, treadmill exercise test, dipyridamole thallium scintigraphy, coronary angiography

## Wstęp

Ogólnie wiadomo, że chorzy na cukrzycę są szczególnie predysponowani do niemego zawału serca [1–3]. Są doniesienia, że występowanie niemego niedokrwienia mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę ze stwierdzoną chorobą naczyń wieńcowych (ChNS, choroba niedokrwienności serca) jest również częstsze [4, 5]. Mimo że nieme niedokrwienie mięśnia sercowego jest bezobjawowe, rokowanie zarówno u chorych na cukrzycę [6], jak i u pozostałej części populacji [6–14] może być złe. Wczesne wykrywanie niemego niedokrwienia mięśnia sercowego może stać się potrzebne w rutynowym postępowaniu u chorych na cukrzycę. Przede wszystkim konieczna jest diagnostyka niedokrwienia mięśnia sercowego u bezobjawowych chorych na cukrzycę, u których nie stwierdzono ChNS. Problem ten analizowano w kilku poprzednich badaniach [15–19]. Jednak większość z nich, oceniając wystąpienie niemego niedokrwienia mięśnia sercowego, opierało się albo na zmianach w EKG wywołanych wysiłkiem, albo na scyntygrafii z użyciem talu. Do tych wyników należy podchodzić ostrożnie z uwagi na brak danych z badań angiograficznych. Naka i wsp. ocenili występowanie niemego niedokrwienia mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie próby wysiłkowej i koronarografii [19]. Wykazali oni dużą częstość (12,1%) występowania niemego niedokrwienia mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę typu 2 (średni wiek  $61 \pm 4$  lata). Autorzy zakładają, że chorzy na cukrzycę typu 2 w podeszłym wieku mogą stanowić grupę o szczególnie wysokim ryzyku wystąpienia niemego niedokrwienia serca, ponieważ

częstość jego występowania w populacji bez cukrzycy rośnie wraz z wiekiem [14]. W tej pracy autorzy skoncentrowali się na niemych niedokrwieniach mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę typu 2 w wieku  $> 60$  lat. Wczesne wykrywanie niemego niedokrwienia mięśnia sercowego mogłoby mieć duże znaczenie w tej grupie wysokiego ryzyka.

Paillole i wsp., badając prospektywnie skuteczność nieinwazyjnych badań w kierunku ChNS u chorych na cukrzycę, stwierdzili, że próba wysiłkowa powinna być z wyboru pierwszym badaniem, ponieważ jest tania i łatwo dostępna, chociaż badaniem najbardziej czułym i specyficznym jest scyntygrafia mięśnia sercowego z użyciem talu [20]. Jednakże, podobnie jak w populacji bez cukrzycy [21–23], wykazano częste występowanie fałszywie pozytywnych wyników (50%) w przypadku oceny wyłącznie na podstawie próby wysiłkowej. W badaniu autorów procedura diagnostyczna składała się z próby wysiłkowej na bieżni ruchomej (wstępne badanie przesiewowe) i scyntygrafii z użyciem talu (drugi etap badania). Ponadto potwierdzeniem efektywności procedury diagnostycznej niemego niedokrwienia mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę typu 2 było badanie koronarograficzne (ryc. 1).



**Rycina 1.** Procedura diagnostyczna niemego niedokrwienia mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę typu 2 w podeszłym wieku. Pierwszym etapem badania była próba wysiłkowa na bieżni ruchomej. Drugi etap badania polegał na wykonaniu scyntygrafii z użyciem talu u tych chorych z dodatnim wynikiem próby wysiłkowej, u których nie można było uzyskać maksymalnego obciążenia wysiłkiem. U chorych ze zmianami w scyntygrafii rozpoznano nieme niedokrwienie mięśnia sercowego. Tym chorym proponowano koronarografię

## Materiał i metody

### Chorzy

Do badania kwalifikowano kolejnych chorych na cukrzycę typu 2, w wieku ponad 60 lat, których włączano do programu ćwiczeń fizycznych w *Saiseikai Fukuoka General Hospital* w okresie od kwietnia 1993 roku do stycznia 1994 roku i u których nie występowały objawy ChNS. Chorych ze zmianami w spoczynkowym EKG, dusznicą bolesną, po zawale serca lub po zabiegu rewaskularyzacji wyłączono z badania. Chorych na astmę również wyłączono, ponieważ jest ona przeciwwskazaniem do wykonania scyntygrafii z użyciem talu. W sumie zakwalifikowano 140 chorych w wieku 60–81 lat (średni wiek  $68,1 \pm 0,5$  roku, 79 mężczyzn, 61 kobiet). Przed rozpoczęciem badania chorzy wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu. Badanie było częścią programu *Comprehensive Research on Aging and Health* Japońskiego Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej.

### Procedura diagnostyczna

Pierwszym etapem badania była próba wysiłkowa na bieżni ruchomej przeprowadzona zgodnie z protokołem Bruce'a. Podczas próby monitorowano i zapisywano co 1 minutę ciśnienie tętnicze krwi i rejestrowano zapis EKG z 12 odprowadzeń. Wysiłek kontynuowano do osiągnięcia 90% lub więcej przewidywanej dla danego wieku maksymalnej akcji serca. Próbę przerywano w przypadku wystąpienia duszności, zmęczenia lub mnogich ektopowych zespołów komorowych. Próbę natychmiast zakończono w przypadku pojawienia się patologicznego odcinka ST, wskazującego na niedokrwienie. W celu zwiększenia czułości próby wysiłkowej i ujawnienia jak największej liczby chorych z niemyim niedokrwieniem mięśnia sercowego zastosowano mniej surowe kryteria. Wynik próby uważano za dodatni, jeżeli obniżenie odcinka ST, poziomego lub skośnego do góry lub w dół, było równe lub większe niż 1 mm w punkcie J albo obniżenie odcinka ST było równe lub większe niż 2 mm, a odcinek ST wolno unosił się 0,08 s za punktem J.

W drugim etapie wykonano scyntyografię z użyciem dipirydamolu i talu zarówno dla chorych z dodatnią próbą wysiłkową na bieżni ruchomej, jak i dla chorych, którzy nie byli w stanie osiągnąć maksymalnego poziomu wysiłku podczas próby. Chorzy kontynuowali przyjmowanie wcześniej zaleconych leków za wyjątkiem teofiliny. Scyntyografię z użyciem dipirydamolu i talu przeprowadzono na czczo. Dipirydamol podawano dożylnie z prędkością 0,56 mg/kg

przez 4 minuty, a następnie polecono chorym ruch na bieżni przez 4 minuty. Następnie podano tal-201 w iniekcji i chory poruszał się na bieżni przez następne 2 minuty. Pięć minut po iniekcji rozpoczęto wstępną rejestrację obrazu z użyciem kamery o wąskim polu obrazowania, wyposażonej w kolimator o niskiej energii i wysokiej rozdzielczości. Obrazy podczas wysiłku i po 4 godzinach rejestrowano w projekcjach przedniej, lewej skośnej  $45^{\circ}$  oraz lewej bocznej. Doświadczony kardiolog ze specjalizacją z medycyny nuklearnej, który nie był poinformowany o stanie klinicznym chorego, analizował uzyskane obrazy na kliszy rentgenowskiej i wydruku komputerowym. Każde pole było podzielone na 5 segmentów rozkładu talu w mięśniu sercowym. W poszczególnych segmentach określano rozkład talu-201 jako prawidłowy, odwracalnie lub nieodwracalnie zmieniony.

Chorych ze zmianami stwierdzanymi w scyntygrafii z użyciem dipirydamolu i talu poinformowano o istnieniu wysokiego prawdopodobieństwa ChNS i zaproponowano im wykonanie koronarografii. Od chorych, którzy zdecydowali się na tę procedurę, uzyskano świadomą zgodę. Standardową koronarografię wykonano techniką Judkinsa, z wybiórczym uwidocznieniem prawej i lewej tętnicy wieńcowej oraz ze skośnym obrazem pozwalającym na uwidocznienie całego układu naczyń wieńcowych. Wyniki koronarografii oceniali losowo niezależni konsultanci. Przynajmniej 50-procentową redukcję średnicy jednej lub więcej głównych tętnic wieńcowych w minimum 2 przeciwstawnych obrazach zdefiniowano jako istotne zwężenie tętnicy wieńcowej. Dane kliniczne uzyskano na podstawie standardowego badania klinicznego przeprowadzonego w *Saiseikai Fukuoka General Hospital*. Zbadano dno oka. Zebrało wywiad neurologiczny i wykonano badanie fizykalne ze szczególnym zwróceniem uwagi na objawy dystalnej symetrycznej sensomotorycznej polineuropatii i neuropatii wegetatywnej. Określano wskaźnik neuropatii wegetatywnej, mierząc współczynnik zmienności dla 100 kolejnych odstępów R–R w EKG ( $CV_{R-R}$ ) w pozycji leżącej na plecach. Metodą paskową mierzono białkomocz (dolny zakres normy 2,5–3,0 mg/dl). Nadciśnienie tętnicze rozpoznawano na podstawie pomiaru ciśnienia (skurczowe  $\geq 140$  mm Hg i/lub rozkurczowe  $\geq 90$  mm Hg), przyjmowania leków obniżających ciśnienie w wywiadzie lub obu elementów.

### Analiza statystyczna

Opisane wyniki zmiennych ciągłych przedstawiono jako średnią  $\pm$  SE (odchylenie standardowe). Test  $\chi^2$  wykorzystano w celu porównania stosunków, testu U

Manna-Whitneya użyto do porównania grup, ponieważ żadne wartości nie wykazywały rozkładu prawidłowego. Wartość  $p < 0,05$  była statystycznie istotna.

## Wyniki

Pierwszym etapem badania było osiągnięcie maksymalnego obciążenia podczas próby wysiłkowej, którą przeprowadzono u 86 spośród 140 chorych. Dodatnią próbę wysiłkową zaobserwowano u 39 z 86 chorych (45,3%), którzy stanowili 27,9% wszystkich badanych (tab. 1). Pozostałych 54 (38,6%) chorych było niezdolnych do wykonania testu lub nie wykonywano go z powodu istotnych, niekardiologicznych ograniczeń, takich jak: zapalenie stawów kończyn dolnych, choroby naczyń, ciężka retinopatia lub takich czynników, jak łatwa męczliwość oraz mała wydolność fizyczna, które mogły być, przynajmniej częściowo, wywołane przyczynami kardiologicznymi (tab. 1). W drugim etapie badania przeprowadzono scyntyografię z użyciem talu w teście z dipirydamolem u 93 spośród 140 chorych (66,4%), u których wykazano dodatnią próbę wysiłkową lub brak możliwości uzyskania maksymalnego obciążenia. Nieprawidłowy rozkład perfuzji zaobserwowano u 39 z 93 badanych (41,9%), co stanowi 27,9% wszystkich uczestników badania, mieszany ubytek wychwyty znacznika stwierdzono u 15 (16,1%) i odwracalne nieprawidłowości u 24 (25,8%) (tab. 2). Nie zaobserwowano żadnych poważnych objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego.

W wyniku tego badania diagnostycznego u 39 spośród 140 chorych (27,9%) rozpoznano nieme niedokrwienie mięśnia sercowego. Charakterystykę chorych na początku badania przedstawiono w tabeli 3. Pomiędzy chorymi z niemy niedokrwieniem mięśnia sercowego i bez niedokrwienia nie zauważono istotnych różnic w odniesieniu do płci, czasu trwania cukrzycy, rodzaju zastosowanego leczenia przeciwukrzycowego, stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów, hemoglobiny  $A_{1c}$  czy skłonności do retinopatii, neuropatii oraz nadciśnienia tętniczego. Znaczące różnice stwierdzono tylko w wieku badanych i skłon-

**Tabela 1. Wyniki próby wysiłkowej u 140 chorych na cukrzycę typu 2 w podeszłym wieku bez klinicznych objawów choroby naczyń wieńcowych**

Wyniki	
Upośledzona zdolność ukończenia próby wysiłkowej	54/140 (38,6%)
Próba ujemna	47/140 (33,6%)
Próba dodatnia	39/140 (27,9%)

**Tabela 2. Wyniki scyntygrafii z użyciem talu w teście z dipirydamolem u 93 chorych z dodatnim wynikiem próby wysiłkowej, którzy nie byli w stanie uzyskać maksymalnego obciążenia podczas próby wysiłkowej**

Wyniki	
Próba ujemna	54/93 (58,1%)
Próba dodatnia	39/93 (41,9%)
Utrwalony ubytek wychwyty znacznika	15/93 (16,1%)
Odwracalny ubytek wychwyty znacznika	24/93 (25,8%)

**Tabela 3. Charakterystyka 140 chorych na cukrzycę typu 2 w podeszłym wieku na początku badania**

SMI	(+)	(-)	Wartość p
Liczba chorych	39	101	
Mężczyźni/kobiety	25/14	54/47	NS
Wiek (lata)	70,3 ± 1,0*	67,5 ± 0,6*	p < 0,05**
Czas trwania			
cukrzycy (lata)	9,0 ± 0,9*	10,6 ± 1,0*	NS
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,0 ± 0,3*	7,9 ± 0,2*	NS
Cholesterol			
całkowity [mg/dl]	213 ± 16*	210 ± 5*	NS
Triglicerydy [mg/dl]	136 ± 15*	123 ± 5*	NS
Rodzaj leczenia			
Dieta	12 (30,8%)	45 (44,6%)	NS
Leki doustne	21 (53,8%)	42 (41,6%)	NS
Insulina	6 (15,4%)	14 (13,9%)	NS
Nadciśnienie			
tętnicze	17 (43,6%)	46 (45,5%)	NS
Retinopatia	15 (38,5%)	33 (32,2%)	NS
Proteinuria	20 (51,3%)	30 (29,7%)	p < 0,05***
Neuropatia	22 (56,0%)	45 (44,6%)	NS

\*SMI — nieme niedokrwienie mięśnia sercowego; \*średnia ± SE; \*\*test t-Studenta; \*\*\*test  $\chi^2$

ności do proteinurii. Średnia wieku była wyższa u chorych z niemy niedokrwieniem mięśnia sercowego niż u chorych bez niedokrwienia (70,3 ± 1,0 vs. 67,5 ± 0,6, odpowiednio, p < 0,05). Skłonność do niemego niedokrwienia jest 1,7 raza wyższa u chorych z proteinurią niż u chorych bez proteinurii (p < 0,05).

Zaproponowano diagnostyczną koronarografię wszystkim chorym, u których rozpoznano nieme niedokrwienie mięśnia sercowego. Osiemnastu chorych wyraziło zgodę na koronarografię. Koronarografia wykazała znaczące zwężenia tętnic wieńcowych u 17 z 18 badanych (94,4%). W 10 przypadkach stwierdzono zwężenie 1 naczynia, w 5 przypadkach zwężenie 2 naczyń i w 2 przypadkach zwężenia 3 naczyń (tab. 4).

**Tabela 4. Wyniki koronarografii u 18 chorych z niemyim niedokrwieniem mięśnia sercowego**

Wyniki	
Badanie ujemne	1/18 (5,6%)
Badanie dodatnie	17/18 (94,4%)

Spośród 140 chorych (87,9%) 123 poddano dalszej obserwacji klinicznej przez okres średnio 4,1 roku. Dwóch z 34 badanych z niemyim niedokrwieniem mięśnia sercowego i 7 z 89 chorych bez niedokrwienia zmarło z powodu udokumentowanych przyczyn niekardiologicznych (4 z powodu choroby nowotworowej, 4 z powodu zawału mózgu, 1 z powodu nagłej śmierci o etiologii nieustalonej). Chociaż randomizacja i zastosowanie ślepej próby podczas dalszej obserwacji wydają się optymalnym rozwiązaniem, interpretacja badawcza może być logistycznie trudna i etycznie delikatna. W czasie dalszej obserwacji chorych z rozpoznaniem niemego niedokrwienia mięśnia sercowego poddano intensywnemu leczeniu choroby wieńcowej (leki  $\beta$ -adrenolityczne, nitraty, antagoniści wapnia oraz środki przeciwpłytkowe). Pomimo modyfikacji czynników ryzyka prawdopodobieństwo wystąpienia incydentów sercowych było nadal 5,2 raza wyższe u chorych z niemyim niedokrwieniem mięśnia sercowego niż u chorych bez zmian niedokrwieniowych (17,6 vs. 3,4%, różnica statystycznie znamiennej,  $p < 0,01$ ) (tab. 5). Na incydenty sercowe składały się: 3 przypadki dusznicy bolesnej, 3 przypadki obrzęku płuc jako wynik niewydolności lewokomorowej u chorych z niemyim niedokrwieniem mięśnia sercowego oraz 1 przypadek dusznicy bolesnej, a także 1 przypadek obrzęku płuc jako wynik niewydolności lewej komory serca i 1 zawał serca u chorych bez niedokrwienia. W żadnej z grup nie zanotowano śmierci sercowej.

**Tabela 5. Częstość incydentów sercowych u 123 chorych na cukrzycę typu 2 w podeszłym wieku podczas 4,1 roku dalszej obserwacji**

SMI	(+)	(-)
Liczba chorych	34	89
AMI	0	1
Dusznica bolesna	3	1
Obrzęk płuc	3	1
Całkowita częstość incydentów sercowych	6 (17,6%)	3 (3,4%)*

\*SMI — nieme niedokrwienie mięśnia sercowego; AMI — ostry zawał serca; \* $p < 0,01$  analizowany testem  $\chi^2$

## Dyskusja

Obecne badanie wykazało, że chorzy na cukrzycę typu 2 w podeszłym wieku ( $> 60$  lat) mogą mieć znacząco większą skłonność do niemego niedokrwienia mięśnia sercowego. W przedstawionym badaniu zastosowano próbę wysiłkową jako pierwszy etap oceny chorych. Duża liczba chorych w podeszłym wieku (38,6%) nie była zdolna do ukończenia próby wysiłkowej lub jej nie wykonywano z powodu takich niekardiologicznych ograniczeń, jak: zapalenie stawów kończyn dolnych, choroby naczyniowe, ciężka retinopatia lub takich czynników, jak łatwa męczliwość czy brak kondycji fizycznej, które mogą być przynajmniej częściowo wywołane przyczynami kardiologicznymi. Powyższe wyniki sugerują, że opisani chorzy na cukrzycę typu 2 w podeszłym wieku potrzebują alternatywnego badania do wykrycia niemego niedokrwienia mięśnia sercowego. Dodatnią próbę wysiłkową stwierdzono u 45,3% chorych, co stanowi 27,9% wszystkich badanych. Naka i wsp. stwierdzili, że 7,0% badanych chorych na cukrzycę typu 2 nie było zdolnych do osiągnięcia maksymalnego wysiłku podczas próby wysiłkowej, a 31% uzyskało dodatni wynik testu [19]. Dotyczyło to również chorych młodszych niż przedstawieni w obecnym badaniu. Prawdopodobnie różnice w wynikach prób wysiłkowych mogą być rezultatem różnic w wieku badanych. Innymi słowy, wyniki próby wysiłkowej są reprezentatywne dla określonej grupy chorych na cukrzycę typu 2 w podeszłym wieku. W aktualnym badaniu 66,5% chorym zaproponowano wykonanie scyntygrafii z użyciem talu w teście z dipirydamolem jako drugi etap badania. Nie obserwowano żadnych objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego u chorych, którzy zakończyli badanie. Uzyskano następujące wyniki: 41,9% chorych, co stanowi 27,9% wszystkich badanych, u których rozpoznano nieme niedokrwienie mięśnia sercowego, wykazało nieprawidłowy rozkład znacznika w scyntygrafii z talem i dipirydamolem. Wyniki koronarografii wskazują, że 94,4% chorych z rozpoznaniem niemego niedokrwienia mięśnia sercowego w rzeczywistości miało istotne zwężenia tętnic wieńcowych. Nie można było oszacować czułości i specyficzności przedstawionej procedury diagnostycznej, ponieważ nie wykonano koronarografii u chorych z ujemnym wynikiem próby wysiłkowej.

Paillole i wsp. badali skuteczność nieinwazyjnych metod diagnozowania ChNS u chorych na cukrzycę [20]. Ta praca wykazała dużą ujemną wartość przewidywania (wynik prawdziwie ujemny/prawdziwie ujemny + fałszywie ujemny) EKG (86%), mimo że dodatnia wartość przewidywania (wynik praw-

dziwie dodatni/prawdziwie dodatni + fałszywie dodatni) jest niska (50%). Te dane uzasadniają użycie EKG indukowanego wysiłkiem w pierwszym etapie oceny chorych na cukrzycę, ponieważ ujemny wynik maksymalnej próby wysiłkowej prawdopodobnie wyklucza rozpoznanie ChNS w tej populacji. Ponadto jest to badanie tanie i łatwo dostępne. Badacze ci również wykazali, że scyntygrafia z użyciem dipirydamolu i talu ma największą czułość (80%) i specyficzność (87%) z wysoką dodatnią wartością predykcyjną (76%) oraz ujemną wartością predykcyjną (89%). Powyższe dane są zgodne z danymi dotyczącymi chorych z ChNS bez cukrzycy [24, 25]. Zastosowanie połączenia próby wysiłkowej na bieżni ruchomej i scyntygrafii z użyciem dipirydamolu i talu poprawiło dodatnią wartość predykcyjną do 94,4%. Dane te sugerują użyteczność tego połączenia jako badania przesiewowego niemego niedokrwienia serca u chorych na cukrzycę typu 2 w podeszłym wieku. Przewidywana chorobowość wynosi 26,3% (27,9 x 94,4%) u chorych na cukrzycę typu 2 (w wieku > 60 lat). Chorobowość jest w tym badaniu w przybliżeniu 2 razy większa niż w badaniu Naka i wsp. (12,1%) [19]. Ta rozbieżność może być spowodowana różnicą wieku w obu badaniach, jako że średni wiek chorych na cukrzycę typu 2 w badaniu Naka i wsp. wyniósł  $61 \pm 4$  lata.

Opublikowano wiele doniesień na temat częstości występowania niemego niedokrwienia mięśnia sercowego w populacji bez cukrzycy [6–14]. Fleg i wsp. opisali chorobowość i rokowanie w niemym niedokrwieniu mięśnia sercowego u 407 zdrowych bezobjawowych ochotników, których poddano próbie wysiłkowej na bieżni ruchomej i scyntygrafii z użyciem talu [14]. U 6% osób ujawniono powysiłkowe nieme niedokrwienie mięśnia sercowego (średni wiek 60 lat). Wykazano również, że występowanie niemego niedokrwienia mięśnia sercowego wywołanego wysiłkiem wzrasta wraz z wiekiem od 2% w 5. i 6. dekadzie do 15% w 9. dekadzie. Dane te są porównywalne z wynikami tej pracy ze względu na podobne procedury diagnostyczne. Według Naka i wsp. szacunkowa chorobowość z powodu niemego niedokrwienia mięśnia sercowego w populacji japońskiej bez cukrzycy (średni wiek 60 lat) wynosiła 5,3% [19]. Chorobowość z powodu niemego niedokrwienia mięśnia sercowego jest dużo wyższa u chorych na cukrzycę typu 2 w podeszłym wieku niż w populacji bez cukrzycy, jednak być może warto określić podgrupę chorych ze zwiększonym ryzykiem niemego niedokrwienia mięśnia sercowego. Ostatnio przeprowadzone badanie [26] wykazało, że występowanie zaburzeń ST–T w spoczynku mogłoby

wskazywać podgrupę chorych na cukrzycę typu 2 w średnim wieku o zwiększonym ryzyku wystąpienia niemego niedokrwienia mięśnia sercowego. Inne doniesienie sugerowało, że obecność mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę typu 2 wiązało się ze zwiększoną chorobowością z powodu niemego niedokrwienia mięśnia sercowego [27]. Wyniki jednoczynnikowej analizy głównych czynników ryzyka wykazały, że wzrastający wiek i proteinuria miały wyraźny związek z wystąpieniem niemego niedokrwienia mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę w podeszłym wieku. Chorobowość u osób z białkomoczem była 1,7 raza wyższa niż u chorych bez proteinurii. Mechanizm, na drodze którego występowanie niemego niedokrwienia mięśnia sercowego wiąże się z proteinurią i mikroalbuminurią, jest nieznany. Proteinuria i mikroalbuminuria są ważnymi czynnikami ryzyka ChNS zarówno niezależnymi, jak i poprzez związek z hiperlipidemią i nadciśnieniem tętniczym [28–30]. W tym badaniu nie znaleziono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy stężeniem cholesterolu całkowitego, triglicerydów lub wystąpienia nadciśnienia tętniczego u chorych z lub bez niemego niedokrwienia mięśnia sercowego. Wyższa chorobowość z powodu niemego niedokrwienia mięśnia sercowego u chorych z proteinurią lub mikroalbuminurią może odzwierciedlać wyższą chorobowość z powodu ChNS u tych chorych. Rola neuropatii wegetatywnej pozostaje wciąż kontrowersyjna [5, 33]. Według Ahluwalia i wsp. chorobowość z powodu niemego niedokrwienia mięśnia sercowego jest wyższa u chorych na cukrzycę bez cech neuropatii wegetatywnej niż u osób bez cukrzycy [34]. W pracy autorów nie zaobserwowano znamiennego związku między wegetatywną neuropatią, ocenianą przez  $CV_{R-R'}$ , a niemym niedokrwieniem mięśnia sercowego. Neuropatia wegetatywna prawdopodobnie nie jest kluczowym czynnikiem odpowiedzialnym za wystąpienie niemego niedokrwienia mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę w podeszłym wieku, chociaż może być jedną z przyczyn. Potrzebne są dalsze badania w celu określenia podgrupy chorych w starszym wieku ze zwiększonym ryzykiem niemego niedokrwienia mięśnia sercowego.

W wyniku 4,1-roczonej obserwacji (faza *follow-up*) okazało się, że częstość incydentów sercowych u chorych z niemym niedokrwieniem serca była 5,2 raza większa niż u pozostałych osób (odpowiednio 17,6 vs. 3,4%), mimo że podczas fazy *follow-up* poddano ich intensywnemu leczeniu przeciw duszniczy bolesnej (blokery receptorów  $\beta$ , nitraty, antagoniści kanałów wapniowych i leki hamujące agregację płytek). Fleg i wsp. wykazali zadziwiająco wysoką czę-

ność incydentów wieńcowych (48%) u bezobjawowych ochotników z niemy niedokrwieniem mięśnia sercowego podczas trwającej średnio 4,6 roku fazy *follow-up* [14]. Jest ona znacznie wyższa niż w opisywanym badaniu, co można tłumaczyć w następujący sposób: po pierwsze rokowanie u chorych na cukrzycę typu 2 z niemy niedokrwieniem mięśnia sercowego jest lepsze niż u osób bez cukrzycy, po drugie zastosowanie leczenia przeciw dusznicy bolesnej zmniejszyło ryzyko wystąpienia incydentów sercowych. Biorąc pod uwagę, że rokowanie w ChNS u chorych na cukrzycę jest złe [6, 35, 36], drugie wytłumaczenie wydaje się bardziej prawdopodobne. Aby wyjaśnić, czy leczenie farmakologiczne mogłoby wpłynąć na rokowanie w niemy niedokrwieniu serca u chorych na cukrzycę typu 2, potrzebne są dalsze randomizowane badania z udziałem grupy kontrolnej.

Podsumowując, chorobowość z powodu niemego niedokrwienia serca u chorych na cukrzycę w podeszłym wieku jest niezwykle wysoka (szacowana na 26,3%). Choroba naczyń wieńcowych jest główną przyczyną umieralności w grupie bezobjawowych osób chorych na cukrzycę, mimo to nieinwazyjne badania przesiewowe w tej grupie są niezasadnione ze względu na niskie prawdopodobieństwo stwierdzenia istotnych zmian oraz ograniczenia finansowe. Wyniki tej pracy sugerują, że intensywne działanie w celu wykrycia niemego niedokrwienia mięśnia sercowego może się okazać potrzebne w rutynowym postępowaniu u chorych na cukrzycę typu 2 w podeszłym wieku.

## PIŚMIENNICTWO

- Bradley R.F., Schonfeld A.: Diminished pain in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Geriatrics* 1962; 17: 322–326.
- Margolis J.R.: Clinical features of unrecognized myocardial infarction-silent and symptomatic. *Am. J. Cardiol.* 1973; 32: 1–7.
- Cabin H.S., Roberts W.C.: Quantitative comparison of extent of coronary narrowing and size of healed myocardial infarction in 33 necropsy patients with clinically recognized and in 28 with clinically unrecognized ("silent") previous acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1982; 50: 677–681.
- Nesto R., Philips R., Kett K., Hill T.: Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and non-diabetic patients-assessment by exercise scintigraphy. *Ann. Intern. Med.* 1988; 108: 170–175.
- Chiariello M., Indolfi C., Cotecchia M.R., Sifola C., Romano M., Condorelli M.: Asymptomatic transient ST changes during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. *Am. Heart J.* 1985; 110: 529–534.
- Weiner D.A., Ryan T.J., Parsons L. i wsp.: Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patient with diabetes mellitus: A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68: 729–734.
- Doyle J.T., Kinch S.H.: The prognosis of an abnormal electrocardiographic stress test. *Circulation* 1970; 41: 545–553.
- Bruce R.A., McDonough J.R.: Stress testing in screening for cardiovascular disease. *Bull. N.Y. Acad. Med.* 1969; 45: 1288–1305.
- Aronow W.S., Cassidy J.: Five year follow up of Double Master's test, maximal treadmill stress test, and resting and postexercise apexcardiogram in asymptomatic persons. *Circulation* 1975; 52: 616–618.
- Froelicher Jr V.F., Thomas M.M., Pillow C., Lancaster M.C.: Epidemiologic study of asymptomatic men screened by maximal treadmill testing for latent coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1974; 34: 770–776.
- Giagnoni E., Secchi M.B., Wu S.C. i wsp.: Prognostic value of exercise EKG testing in asymptomatic normotensive subjects. A prospective matched study. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 1085–1108.
- Erikssen J., Thallow E.: Follow up of patients with asymptomatic myocardial ischemia. W: *Silent Myocardial Ischemia*. Ruti-shauser W., Roskman H. (red.). Springer-Verlag, Berlin 1984, 156–164.
- Cohn P.F.: Prognostic significance of asymptomatic coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1986; 58: 51–56.
- Fleg J.L., Gertenblyh G., Zonderman A.B. i wsp.: Prevalence and prognosis significance of exercise-induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation* 1990; 81: 428–436.
- Abenavoli T., Rubler S., Fisher V.J., Axelrod H.I., Zuckerman K.P.: Exercise testing with myocardial scintigraphy in asymptomatic diabetic males. *Circulation* 1981; 63: 54–64.
- Rubler S., Fisher V.J.: The significance of repeated exercise testing with thallium-201 scanning in asymptomatic diabetic males. *Clin. Cardiol.* 1985; 8: 621–628.
- Felsler J., Meissner M.D., Hakki A.H. i wsp.: Exercise thallium imaging in patients with diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 313–317.
- Scheidt-Nave C., Barret-Corner E., Wingard D.L.: Resting electrocardiographic abnormalities suggestive of asymptomatic ischemia heart disease associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus in a defined population. *Circulation* 1990; 81: 899–906.
- Naka M., Hiramatu K., Aizawa T. i wsp.: Silent myocardial ischemia in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus as judged by treadmill exercise testing and coronary angiography. *Am. Heart J.* 1992; 123: 46–53.
- Paillole C., Ruiz J., Juliard J.M., Leblance H., Gourgon R., Passa P.H.: Detection of coronary artery disease in diabetic patients. *Diabetologia* 1995; 38: 726–731.
- Erikssen J., Dale J., Rootwelt K., Myhre E.: False positive diagnostic tests and coronary angiographic findings in 105 presumably healthy males. *Circulation* 1976; 54: 371–376.
- Froelicher Jr. V.F., Yanowitz F.G., Thompson A.J., Lancaster M.C.: The correlation of coronary angiography and the electrocardiographic response to maximal treadmill testing in 76 asymptomatic men. *Circulation* 1973; 48: 597–604.
- Borer J.S., Brensike J.F., Redwood D.R. i wsp.: Limitations of the electrocardiographic response to exercise in predicting coronary-artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1975; 293: 367–371.
- Beller G.A.: Pharmacologic stress imaging. *J. Am. Med. Assoc.* 1991; 265: 633–638.
- Iskandrian A.S., Heo J., Askenase A., Segal B., Auerbach N.: Dipyridamole cardiac imaging. *Am. Heart J.* 1988; 114: 432–443.
- Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 134–139.
- Rutter M.K., McComb J.M., Brady S., Marshau S.M.: Silent myocardial ischemia and microalbuminuria in asymptomatic subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 27–31.

28. Borch-Johnsen K., Andersen P.K., Deckert T.: The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28: 590–596.
29. Jensen T., Borch-Johnsen K., Kofoed-Enevoldsen A., Deckert T.: Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* 1987; 30: 144–148.
30. Mattock M.B., Morrish N.J., Viberti G., Keen H., Fitzgerald A.P., Jackson G.: Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 736–741.
31. Sullivan J., Conroy R., MacDonald K.: Silent ischemia in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br. Heart J.* 1991; 66: 313–315.
32. Langer A., Weeman R., Josse R., Stener G.: Detection of silent myocardial ischemia in diabetes. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 1073–1078.
33. Hume L., Ward J., Oakley G.: Asymptomatic myocardial ischemia in diabetes and its relationship to diabetic neuropathy: an exercise electrocardiology study in middle aged diabetic men. *Diabetes Care* 1986; 9: 384–388.
34. Ahluwalia G., Jain P., Chugh S.K., Wasir H.S., Kaul U.: Silent myocardial ischemia in diabetics with normal autonomic function. *Intern. J. Cardiol.* 1995; 48: 147–153.
35. Smith J.W., Marcus F.I., Serokman R.: Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* 1984; 54: 718–721.
36. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D.: For the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors and 12 years cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444.