

Paul Poirier, Peter Bogaty, Caroline Garneau, Louise Marois, Jean-G. Dumesnil

Zaburzenia czynności rozkurczowej mięśnia sercowego u mężczyzn bez nadciśnienia tętniczego z dobrze kontrolowaną cukrzycą typu 2

Znaczenie badania echokardiograficznego dla rozpoznawania bezobjawowej kardiomiopatii cukrzycowej

Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes
Importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem pracy jest dokładniejsze określenie stopnia rozpowszechnienia zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory (LVDD, *left ventricular diastolic dysfunction*) u chorych na cukrzycę. W badaniach przeprowadzonych do tej pory, w których nie uwzględniano pozornie prawidłowego napływu mitralnego, stwierdzano, że to zaburzenie dotyczyło 20–40% badanej populacji.

MATERIAŁ I METODY. Badanie obejmowało 46 mężczyzn chorych na cukrzycę typu 2 w wieku 38–67 lat, bez powikłań cukrzycowych, nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, niewydolności serca, chorób tarczycy czy też jawnej choroby nerek, z ujemną próbą wysiłkową na bieżni. Zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory określano za pomocą echokardiograficznego badania dopplerowskiego, która uwzględniała wykonanie próby Valsalvy oraz obrazowanie żył płucnych w celu wykrycia zaburzeń napełniania lewej komory serca.

WYNIKI. Zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory serca wykryto u 28 chorych (60%), z których u 13 (28%)

występował pozornie prawidłowy napływ mitralny, a u 15 (32%) upośledzenie relaksacji. Czynność skurczowa była prawidłowa u wszystkich chorych i nie było związku między LVDD a wskaźnikami wyrównania metabolicznego.

WNIOSKI. Zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory u osób z dobrze kontrolowaną cukrzycą, u których nie wykrywa się choroby serca za pomocą badania klinicznego, są znacznie bardziej rozpowszechnione niż uprzednio sądzono.

Słowa kluczowe: kardiomiopatia cukrzycowa, czynność rozkurczowa, cukrzyca typu 2

ABSTRACT

OBJECTIVE. Because a pseudonormal pattern of ventricular filling has never been considered in studies that reported a prevalence of left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) between 20 and 40%, our aim was to more completely evaluate the prevalence of LVDD in subjects with diabetes.

RESEARCH DESIGN AND METHODS. We studied 46 men with type 2 diabetes who were aged 38–67 years; without evidence of diabetic complications, hypertension, coronary artery disease, congestive heart failure, or thyroid or overt renal disease; and with a maximal treadmill exercise test showing no ischemia. LVDD was evaluated by Doppler echocardiography, which inclu-

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care*, 2001, 24; 1, 5–10
Copyright © 1999 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 2, 159–166
Tłumaczenie: lek. med. Małgorzata Czajka-Stelmaszewska
Wydanie polskie: Via Medica

ded the use of the Valsalva maneuver and pulmonary venous recordings to unmask a pseudonormal pattern of left ventricular filling.

RESULTS. LVDD was found in 28 subjects (60%), of whom 13 (28%) had a pseudo-normal pattern of ventricular filling and 15 (32%) had impaired relaxation. Systolic function was normal in all subjects, and there was no correlation between LVDD and indexes of metabolic control.

CONCLUSIONS. LVDD is much more common than previously reported in subjects with well-controlled type 2 diabetes who are free of clinically detectable heart disease. The high prevalence of this phenomenon in this high-risk population suggests that screening for LVDD in type 2 diabetes should include procedures such as the Valsalva maneuver and pulmonary venous recordings to unmask a pseudonormal pattern of ventricular filling.

Key words: diabetic cardiomyopathy, diastolic function, type 2 diabetes

Wstęp

Dane epidemiologiczne wskazują na znacznie podwyższone ryzyko zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych, a w szczególności z powodu niewydolności serca, u chorych na cukrzycę [1]. Wyniki badań klinicznych, epidemiologicznych i patologicznych jako przyczynę wskazują obecność kardiomiopatii cukrzycowej, która może przyjąć formę zaburzeń czynności rozkurczowej lub skurczowej lewej komory [2, 3]. Zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory (LVDD, *left ventricular diastolic dysfunction*) mogą stanowić pierwszy stopień kardiomiopatii cukrzycowej [3], dlatego duże znaczenie mają wczesne badania w tym kierunku u chorych na cukrzycę.

W licznych badaniach próbowano określić częstość LVDD u bezobjawowych chorych na cukrzycę typu 2 w średnim wieku [4–11]. W badaniach tych, w których stosowano metodę Dopplera do określenia prędkości napływu mitralnego, możliwe było jednak niedoszacowanie częstości LVDD [4–11], ze względu na nieuwzględnianie pozornie prawidłowego napełniania lewej komory, który często bierze się pod uwagę w ocenie funkcji rozkurczowej lewej komory [12–14]. Dlatego częstość LVDD u chorych na cukrzycę powinno się ponownie określić za pomocą metod, pozwalających wykryć ten typ napływu mitralnego. Dumesnil i wsp. [14] wykazali już, że można w tym celu użyć próby Valsalwy, której wyniki zgadzają się z wynikami obrazowania przepływu płucnego [13] — może ona być traktowana jako alternatywna metoda wykrywania pozornie prawidłowego napływu mitralnego [12].

W wielu badaniach wykazywano zależność pomiędzy kontrolą metaboliczną a LVDD, z towarzyszącą poprawą funkcji mięśnia sercowego po odpowiednim leczeniu hipoglikemizującym [7, 15–17], jednak w innych badaniach tego nie stwierdzono [4, 6, 11, 18]. Sugeruje się, że LVDD ma charakter wtórny do zmian w mikrokrążeniu, ponieważ wiąże się z obecnością retinopatii [7, 8], ale zależności tej nie udokumentowano konsekwentnie [10, 11, 18]. Taka rozbieżność może wynikać z faktu nieuwzględniania w badaniach pozornie prawidłowego napływu mitralnego.

Celem opisywanego badania było: 1) dokładniejsze określenie częstości LVDD za pomocą echokardiograficznych badań dopplerowskich, określając przepływ płucny przed i po wykonaniu próby Valsalwy celem wykrycia pozornie prawidłowego napływu mitralnego chorych z dobrze kontrolowaną cukrzycą typu 2 bez nadciśnienia tętniczego; 2) bardziej precyzyjne określenie związku między LVDD i wskaźnikami kontroli metabolicznej u chorych na cukrzycę typu 2.

Materiał i metody

Badana populacja

Do badania zakwalifikowano 46 mężczyzn rasy kaukaskiej chorych na cukrzycę typu 2 w wieku 38–67 lat. Kryterium wykluczającym były objawy kliniczne choroby serca lub układu oddechowego oraz wartość ciśnienia powyżej 140/90 mm Hg. Chorzy byli leczeni bądź dietą, bądź lekami doustnymi — pochodnymi sulfonilomocznika albo metforminą. Żaden z chorych nie przyjmował insuliny ani leków naskorowych. Cukrzycę kontrolowano zgodnie ze standardami klinicznymi przez 3 miesiące przed włączeniem do badania. Obecność takich powikłań cukrzycowych, jak retinopatia, klinicznie jawna neuropatia oraz makroalbuminuria, wykluczała z badania. Badanie zatwierdziła Komisja Etyczna *Laval Hospital* i wszyscy uczestnicy wyrazili pisemną zgodę.

Każdą osobę objętą programem badawczym określono jako zdrową na podstawie badania klinicznego i analizy historii choroby. Konieczne były: prawidłowy elektrokardiogram oraz ujemna próba wysiłkowa na bieżni (wg zmodyfikowanego protokołu Brucea). Kiedy podejrzewano nieme niedokrwienie mięśnia sercowego lub nadciśnienie tętnicze, wykonywano talową scyntyografię perfuzyjną mięśnia sercowego z użyciem dipirydamolu, 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego i 24-godzinne monitorowanie odcinka ST w celu wykluczenia patologii [19].

Stężenie glukozy w osoczu mierzono metodą oksydazową (Hitachi 717 Autoanalyzer, Roche, La-val, Canada), a HbA_{1c} — metodą powinowactwa wiązania (Abbott IMX, Mississauga, Canada). Stężenie cholesterolu i triglicerydów w osoczu mierzono enzymatycznie (Hitachi 717 Autoanalyzer). Stężenie cholesterolu frakcji HDL w osoczu określano również enzymatycznie po precypitacji cholesterolu frakcji LDL i VLDL. Cholesterol frakcji LDL wyliczano ze wzoru Friedewalda. Mikroalbuminurię określano za pomocą pasków testowych Micral-Test II lub mierzono metodą immunoturbidymetryczną (Randox; Cobas Mira, Mississauga, Canada). Wskaźnik masy ciała obliczano, dzieląc masę ciała [kg] przez kwadrat wzrostu (m).

Echokardiografia

Badania echokardiograficzne wykonywano za pomocą dostępnych w handlu aparatów (Sonos 1000 lub 2500; Hewlett Packard, Andover, MA). Chorych badano w pozycji standardowej, uwzględniając projekcje przymostkowe i koniuszkowe. Pomiarów wykonywała ta sama osoba, zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego [20], zawsze w południe, aby uniknąć wpływu rytmu dobowego [21]. Zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory analizowano, stosując standaryzowane kryteria diagnostyczne [12, 13], a pomiary dopplerowskie wykonywano na końcu wydechu.

W analizie napływu mitralnego uwzględniano: maksymalną prędkość fali E [cm/s] (faza napływu biernego), maksymalną prędkość fali A [cm/s] (faza napływu czynnego) i czas deceleracji [w ms]. Te same pomiary wykonywano powtórnie w II fazie próby Valsalvy [14]. Przepływ w żyłach płucnych rejestrowano w projekcji czterojamowej. Bramkę dopplerowską umieszczano na głębokości 1–2 cm w żyłach płucnych, mierząc prędkość fali S [cm/s] (prędkość przepływu żylnego podczas skurczu komór), prędkość fali D [cm/s] (prędkość napływu rozkurczowego w żyłach płucnych podczas wczesnej fazy rozkurczu przedsionków) i prędkość fali A [cm/s] (prędkość odwróconej fali skurczowej podczas skurczu przedsionków). Funkcję rozkurczową klasyfikowano zgodnie z zaleceniami kanadyjskimi jako: prawidłową, upośledzenie relaksacji, pseudonormalizacja i napływ ustrykcyjny. Aby możliwe było rozpoznanie chorych z pozornie prawidłowym napływem mitralnym, musiały być spełnione 2 z 3 kryteriów: 1) stosunek E : A < 1 po wykonaniu próby Valsalvy; 2) zmniejszenie stosunku E : A ≥ 25%; 3) szerokość płucnej fali A większa niż szerokość mitralnej fali A.

U wszystkich chorych frakcja wyrzutowa była prawidłowa i u żadnego z nich nie stwierdzono odcinkowych zaburzeń kurczliwości. Wykluczono istnienie wad zastawkowych. Masa lewej komory (LVM, *left ventricular mass*) została wyliczona przy użyciu poniższego wzoru [22]:

$$\text{LVM [g]} = 0,8 \times 1,04 [(LVEDD + IVST + \text{PWT})^3 - (LVEDD)^3] + 0,6$$

LVEDD — późnorozkurczowy wymiar lewej komory; IVST — grubość przegrody międzykomorowej; PWT — grubość ściany tylnej

Analiza statystyczna

Dane podano w postaci wartości średnich z uwzględnieniem odchylenia standardowego (SD), chyba że podano inaczej. Do porównania trzech grup badanych zastosowano analizę wariancji i test Tukeya dla porównań wielokrotnych. Gdy wyżej wymienione testy okazywały się nieskuteczne, autorzy używali również odpowiednio testu rang Kruskala-Wallisa lub testu Dunna. Test t-Studenta stosowano do oceny odpowiedzi na próbę Valsalvy w obrębie grup. Współczynnik korelacji liniowej Persony obliczano dla par ciągłych zmiennych. Chorych z LVDD (napływ prawidłowy bądź pozornie prawidłowy) grupowano razem w celu przeprowadzenia analizy statystycznej. Wartość $p \leq 0,05$ uważano za statystycznie znamienne.

Wyniki

Parametry kliniczne

Tabela 1 przedstawia kliniczną charakterystykę chorych podzielonych na 3 grupy. Kryterium stanowiła czynność rozkurczowa lewej komory: prawidłowa, upośledzenie relaksacji oraz pozornie prawidłowy napływ mitralny. U żadnego z chorych nie występowały zaburzenia restrykcyjne. Między grupami nie było różnic w sposobie leczenia cukrzycy ani też w wysokości dawek leków hipoglikemizujących. Chorzy z prawidłową funkcją rozkurczową byli młodsi ($p < 0,001$). Grupy nie różniły się także pod względem czasu trwania cukrzycy, BMI, spoczynkowej akcji serca, skurczowego, rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego, glikemii na czczo, HbA_{1c}, profilu lipidowego i mikroalbuminurii.

Równoważniki metaboliczne (MET, *metabolic equivalent*), mierzone jako maksymalny wykonany wysiłek, różniły się w zależności od czynności rozkurczowej lewej komory. Osoby z prawidłową funkcją lewej komory ($n = 18$) mogły wykonać wysiłek równy $11,6 \pm 1,8$ MET, podczas gdy osoby z rozpoznaną LVDD

Tabela 1. Charakterystyka 46 mężczyzn chorych na cukrzycę typu 2, podzielonych na grupy na podstawie czynności rozkurczowej lewej komory

	Napływ mitralny prawidłowy	Upośledzenie relaksacji	Napływ mitralny pozornie prawidłowy
n	18	15	13
Wiek (lata)	48 ± 6	57 ± 6*	56 ± 7 [†]
Czas trwania cukrzycy (lata)	4 (1–10)	2,5 (0,25–32)	6,5 (1,5–30)
BMI [kg/m ²]	29,5 ± 3,2	29,9 ± 4,7	30,1 ± 2,0
Spoczynkowa akcja serca (uderzenia/min)	67 ± 9	74 ± 12	72 ± 10
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	120 ± 12	124 ± 12	128 ± 8
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	76 ± 8	78 ± 8	77 ± 9
Glikemia na czczo [mmol/l]	10,1 ± 2,7	9,7 ± 2,7	10,4 ± 2,7
HbA _{1c} (%)	6,5 ± 2,0	6,2 ± 1,3	6,6 ± 1,4
Stężenie cholesterolu całkowitego [mmol/l]	5,3 ± 1,1	5,4 ± 1,1	5,3 ± 0,7
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mmol/l]	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,2
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mmol/l]	3,2 ± 0,8	3,6 ± 1,0	3,3 ± 0,7
Stężenie triglicerydów [mmol/l]	2,0 (0,9–11,3)	1,4 (0,8–6,0)	2,1 (1,5–2,8)
Mikroalbuminuria (n)	6	7	8
Próba wysiłkowa (MET)	11,6 ± 1,8	10,3 ± 2,5	10,0 ± 1,8

Dane przedstawiono jako wartości średnie ± SD lub mediana, chyba że wskazano inaczej. Zakres prawidłowy dla HbA_{1c}: 4,4–6,6%

*p < 0,001 w stosunku do osób bez zaburzeń; [†]p < 0,01 w stosunku do osób bez zaburzeń

(n = 28) — 10,2 ± 2,2 MET (p < 0,05). Nie stwierdzono różnic między grupami w zakresie maksymalnej częstotliwości serca (158 ± 14 vs 155 ± 11 pobudzeń/min) oraz w przewidywanej akcji serca osiągniętej podczas testu wysiłkowego (101 ± 9 vs 100 ± 7%).

Pomiary echokardiograficzne (jednowymiarowe)

Tabela 2 przedstawia wyniki pomiarów lewej komory wykonanych w prezentacji jednowymiaro-

wej. Nie zanotowano różnic między grupami w wymiarach pierścienia aorty, przegrody międzykomorowej, ściany tylnej, wymiarze skurczowym i rozkurczowym lewej komory, wymiarze rozkurczowym prawej komory, masie lewej komory oraz frakcji wyrzutowej lewej komory. Lewy przedsionek był mniejszy u osób z prawidłową funkcją rozkurczową (n = 18) niż w pozostałych grupach chorych (n = 28) z LVDD (37,3 ± 4,1 vs 39,8 ± 3,3 mm, p = 0,03).

Tabela 2. Pomiary echokardiograficzne (prezentacja jednowymiarowa) u 46 mężczyzn chorych na cukrzycę typu 2, podzielonych na grupy na podstawie funkcji rozkurczowej lewej komory

	Zakres normy	Napływ mitralny prawidłowy	Upośledzenie relaksacji	Napływ mitralny pozornie prawidłowy
n	–	18	15	13
Pierścień aorty [mm]	20 – 37	34,3 ± 3,2	35,5 ± 2,1	32,9 ± 2,7
Przegroda międzykomorowa [mm]	6 – 11	9,3 ± 1,6	10,3 ± 2,1	9,9 ± 1,3
Ściana tylna [mm]	6 – 11	8,9 ± 1,1	9,5 ± 1,1	9,0 ± 0,9
Lewy przedsionek [mm]	19 – 40	37,3 ± 4,1*	39,6 ± 3,4	39,9 ± 3,4
Wymiar rozkurczowy prawej komory [mm]	7 – 23	22,9 ± 2,7	23,3 ± 1,4	22,7 ± 2,8
Wymiar rozkurczowy lewej komory [mm]	35 – 57	50,8 ± 3,3	49,2 ± 3,1	49,4 ± 3,0
Wymiar skurczowy lewej komory [mm]	20 – 39	30,4 ± 2,5	30,2 ± 3,5	29,8 ± 4,4
Masa lewej komory [kg/m ²]	< 131	83,3 ± 15,3	87,7 ± 16,7	83,9 ± 13,1
Frakcja wyrzutowa (%)	> 50	66 ± 5	65 ± 5	66 ± 5

Dane przedstawiono jako wartości średnie ± SD, chyba że wskazano inaczej; *p < 0,05 w stosunku do wszystkich chorych z LVDD

Ocena napływu mitralnego i przepływu w żyłach płucnych za pomocą badania dopplerowskiego

Tabele 3 i 4 przedstawiają dopplerowskie wskaźniki napełniania lewej komory w trzech grupach chorych. Napływ mitralny rejestrowano w warunkach podstawowych i po II fazie próby Valsalvy (tab. 3). U 100 przebadanych osób (98%) uzyskano zapisy napływu mitralnego i przepływu w żyłach płucnych. Wartości fali E i A u osób z prawidłową funkcją rozkurczową lewej komory mieściły się w zakresie normy populacyjnej podanej w zaleceniach kanadyjskich dotyczących zaburzeń czynności rozkurczowej [13].

Czas relaksacji izowolumetrycznej (IVRT, *isovolumetric relaxation time*) w poszczególnych grupach nie różnił się. Przed wykonaniem próby Valsalvy u osób z upośledzoną relaksacją prędkość fali E była mniejsza niż u chorych bez takich zaburzeń ($p < 0,001$) i u osób z pseudonormalizacją ($p < 0,001$). Prędkość fali A była większa u osób z upośledzeniem relaksacji lewej komory niż u osób z prawidłową funkcją rozkurczową ($p < 0,001$). Wskutek tego iloraz E : A był mniejszy u osób z upośledzoną relaksacją niż u osób bez zaburzeń rozkurczu ($p < 0,001$) lub osób z pseudonormalizacją ($p < 0,001$). Nie zanotowano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami w czasie deceleracji ani w szerokości fali A.

Po wykonaniu próby Valsalvy (tab. 3) prędkość fali E zmniejszyła się w trzech grupach ($p < 0,001$),

podczas gdy prędkość fali A zmniejszyła się tylko w grupie osób z prawidłową funkcją rozkurczową i w grupie z upośledzoną relaksacją ($p < 0,001$). W konsekwencji u osób bez upośledzenia funkcji rozkurczowej i u osób z pseudonormalizacją iloraz E : A był zmniejszony ($p < 0,001$). Spadek ilorazu E : A wynosił 12% u osób z prawidłową funkcją rozkurczową, 9% w grupie osób z upośledzoną relaksacją i 39% w grupie osób z pseudonormalizacją ($p < 0,001$ w stosunku do grupy bez zaburzeń rozkurczu i z upośledzeniem relaksacji). U wszystkich chorych z prawidłową funkcją rozkurczową iloraz E : A był większy niż 1, podczas gdy u osób z pseudonormalizacją był mniejszy od jedności. Dlatego też osoby z prawidłową funkcją rozkurczową miały wyższy iloraz E : A niż chorzy z upośledzoną relaksacją ($p < 0,001$) lub osoby z pseudonormalizacją ($p < 0,001$). Czas deceleracji wzrósł podobnie (~ 25%) po wykonaniu próby Valsalvy we wszystkich trzech grupach (tab. 3), natomiast szerokość fali A zmniejszyła się tylko u osób z prawidłową funkcją rozkurczową ($p < 0,001$).

Między grupami nie stwierdzono różnicy prędkości płucnej fali S (PVs, *pulmonary S wave velocity*) i prędkości fali D (Pvd, *pulmonary wave velocity*) (tab. 4). Czas trwania odwróconej płucnej fali A (PVa, *pulmonary reversed A wave*) był znacząco dłuższy u osób z pseudonormalizacją niż u osób z prawidłową funkcją rozkurczową (125 ± 14 vs 101 ± 11 ms, $p < 0,001$). Ponowne wartości uzyskane z pomia-

Tabela 3. Pomiary napływu mitralnego w warunkach podstawowych i po wykonaniu próby Valsalvy u 46 mężczyzn chorych na cukrzycę typu 2 podzielonych na grupy na podstawie czynności rozkurczowej lewej komory

	Napływ mitralny prawidłowy	Upośledzenie relaksacji	Napływ mitralny pozornie prawidłowy
n	18	15	13
Warunki podstawowe			
IVRT [ms]	106 ± 17	109 ± 11	102 ± 13
Fala E [cm/s]	69 ± 11	56 ± 10*	73 ± 12 [†]
Fala A [cm/s]	52 ± 9	71 ± 13*	60 ± 14
E:A	1,34 ± 0,17	0,79 ± 0,07*	1,23 ± 0,18 [†]
Czas deceleracji [ms]	189 ± 42	224 ± 51	189 ± 22
Czas trwania fali A [ms]	129 ± 16	128 ± 25	120 ± 19
Po wykonaniu odruchu Valsalvy			
Fala E [cm/s]	48 ± 8 [‡]	38 ± 6 ^{‡§}	43 ± 9 [‡]
Fala A [cm/s]	41 ± 8 [‡]	54 ± 8 ^{‡§}	58 ± 11 [§]
E:A	1,17 ± 0,16 [‡]	0,72 ± 0,13*	0,74 ± 0,11 ^{‡§}
Czas deceleracji [ms]	233 ± 61 [#]	279 ± 91**	245 ± 51 [‡]
Czas trwania fali A [ms]	110 ± 24 [‡]	120 ± 20	120 ± 20

Dane przedstawiono jako wartości średnie ± SD, chyba że podano inaczej; * $p < 0,001$ w stosunku do osób bez zaburzeń; [†] $p < 0,001$ w stosunku do osób z upośledzeniem relaksacji; [‡] $p < 0,001$ przed i po próbie Valsalvy; [§] $p < 0,01$ w stosunku do osób bez zaburzeń; ^{‡§} $p < 0,01$ przed i po próbie Valsalvy; [#] $p < 0,05$ przed i po próbie Valsalvy

Tabela 4. Analiza przepływu w żyłach płucnych u 46 mężczyzn chorych na cukrzycę typu 2, podzielonych na grupy na podstawie zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory

	Napływ mitralny prawidłowy	Upośledzenie relaksacji	Napływ mitralny pozornie prawidłowy
n	18	15	13
Fala PVs [cm/s]	49 ± 9	55 ± 12	57 ± 10
Fala PVd [cm/s]	46 ± 12	39 ± 6	43 ± 9
Fala PVa [cm/s]	26 ± 5	30 ± 7	29 ± 5
Czas trwania fali PVa [ms]	101 ± 11	115 ± 24	125 ± 14 [†]
PVs : PVd	1,10 ± 0,29	1,47 ± 0,45*	1,36 ± 0,23
Pva — czas trwania mitralnej fali A [ms]	-25 ± 20	-13 ± 23	5 ± 18 [†]

Dane przedstawiono jako wartości średnie ± SD, chyba że podano inaczej; *p < 0,01 w stosunku do osób bez zaburzeń; † p < 0,001 w stosunku do osób bez zaburzeń

row były zgodne z zalecanymi normami [13]. Wyliczono różnicę między PVa a czasem trwania mitralnej fali A i, zgodnie z oczekiwaniami, u chorych z pseudonormalizacją jest ona znacząco wyższa niż u osób z prawidłową funkcją (p < 0,001). Uzyskano dużą zgodność między wynikami różnicy PVa i czasu trwania mitralnej fali A, a rezultatami w przebiegu próby Valsalvy w zróżnicowaniu chorych z prawidłową funkcją rozkurczową, a osobami bez tych zaburzeń. W istocie wyniki uzyskane tymi dwiema metodami zgadzały się u 17 z 18 chorych z prawidłową funkcją rozkurczową i u 11 z 13 osób z pseudonormalizacją.

Zaistniała znacząca odwrotna zależność pomiędzy ilorazem E : A mierzonym przed wykonaniem próby Valsalvy a wiekiem (r = -0,43, p = 0,003), podczas gdy wartość ciśnienia skurczowego (r = -0,35, p < 0,05) i rezultat próby wysiłkowej (METs, r = 0,39, p = 0,011) wykazywały związek tylko z ilorazem E : A mierzonym po wykonaniu próby Valsalvy. Nie stwierdzono zależności między E : A, a poziomem kontroli metabolicznej (wyrażonej poprzez stężenie HbA_{1c}), ilorazem E : A a glikemią na czczo, ilorazem E : A a masą lewej komory lub wymiarami jam serca uzyskanymi w jednowymiarowym badaniu echokardiograficznym. Zgodnie z oczekiwaniami autorów, prędkość mitralnej fali E korelowała z prędkością płucnej fali D (r = 0,41, p = 0,006), a iloraz E : A przed próbą Valsalvy pozostawał w odwrotnej zależności do ilorazu S : D (r = -0,516, p < 0,001). Wskaźnik różnicy prędkości płucnej fali A i mitralnej fali A korelował z ilorazem E : A tylko po próbie Valsalvy (r = -0,379, p = 0,012).

Wnioski

Najważniejszym wnioskiem, który nasuwa się podczas analizy wyników badania, jest znacznie

częstsze występowanie LVDD u chorych na cukrzycę bez klinicznie wykrywalnej choroby serca niż to sugerowały wyniki poprzednich prób. Należy dodać, że przy ponad 50-procentowej częstości LVDD, badanie autorów ujawniło znaczącą liczbę chorych (28%) z pseudonormalizacją napływu mitralnego — nieprawidłowości tej nie rozpoznawano w poprzednio przeprowadzanych badaniach [4–11]. W tych badaniach nie stosowano zarówno próby Valsalvy, jak i analizy przepływu w żyłach płucnych. Oczywiście jest, że gdyby zaliczyć chorych z pozornie prawidłowym napływem mitralnym do grupy osób bez zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory, to wówczas wyliczona częstość LVDD wyniosłaby 32%, podobnie jak w cytowanych wyżej badaniach [4].

Wyodrębnienie pseudonormalizacji napływu mitralnego jest bardzo ważne, ponieważ uważa się je za pośredni stopień między zaburzeniami relaksacji i restrykcji, stąd — bardziej zaawansowany stopień LVDD. Pseudonormalizację napływu mitralnego powoduje wyższe ciśnienie napływu i można ją wykryć dzięki próbie Valsalvy, która znacząco obniża ciśnienie napełniania lewej komory i ukazuje jej upośledzoną relaksację. Podobnie, gdy sztywność lewej komory wzrasta, konieczny jest silniejszy skurcz lewego przedsionka, aby wypełnić mniej podatną lewą komorę; ujawni się to we wzroście i czasie trwania płucnej fali A, podczas gdy mitralna fala A będzie wykazywać tendencję do zmniejszenia amplitudy i skrócenia czasu trwania. Dowiedzono już, że dłuższe trwanie płucnej fali A niż mitralnej fali A jest wskaźnikiem podwyższonego późnorozkurczowego ciśnienia w lewej komorze [23]. W badaniu autorów wskaźnik był znacząco różny u osób z prawidłową czynnością rozkurczową lewej komory i u osób z pseudonormalizacją napływu mitralnego, stwierdzono dużą zgodność tego wskaźnika z wynikami otrzymanymi

dzięki zastosowaniu próby Valsalvy. Ponadto, po wykonaniu tej próby zmniejszenie stosunku $E : A$ w grupie kontrolnej było podobne jak u chorych na cukrzycę, biorących udział w poprzednich badaniach dotyczących osób z nadciśnieniem i chorobą wieńcową. Sugeruje to, że zastosowanej techniki badawczej można użyć w celu badania różnych populacji [13, 14]. Istnieje zgodność pomiędzy dwiema opisanymi technikami badawczymi, współistnienie wzrostu wielkości lewego przedsionka i gorsza czynność wysiłkowa są w zgodzie z mniejszą podatnością lewej komory i wzrostem ciśnienia w lewym przedsionku.

Podobnie jak w poprzednich badaniach, stosunek $E : A$ równy 1 arbitralnie wybrano jako dolną granicę, poniżej której rozpoznaje się upośledzenie relaksacji [13]. Udowodniono już, że prędkość relaksacji, a więc również stosunek $E : A$, zmniejszają się z wiekiem [13]. Jednakże wartości $E : A$ obserwowane w grupie z upośledzoną relaksacją ($0,79 \pm 0,07$) były znacząco niższe niż średnie wartości w odpowiednich grupach wiekowych u osób bez jawnej choroby serca. Wartość $1 \pm SD$ w tych grupach wiekowych była zawsze większa niż 1 [13]. Nie można jednak wyeliminować wieku jako następnej zmiennej utrudniającej interpretację wyników. Wartości 1 używano przede wszystkim do porównywania z poprzednimi badaniami [13, 14]. Należy podkreślić, że głównym celem tego badania było wykrycie dużej liczby chorych na cukrzycę typu 2 z LVDD i pseudoprawidłowym napływem mitralnym, których nie uwzględniano w poprzednich badaniach. Pseudonormalizacja stanowi bardziej zaawansowany stopień LVDD, i nie może być traktowana jako wariant prawidłowy bez względu na wiek. W badaniu Robillona i wsp. [9] chorzy na cukrzycę mieli mniejszy iloraz $E : A$, osiągnęli go w znacznie młodszym wieku (56 lat) niż grupa kontrolna (78 lat). Wartość tę uważano za prawidłową w siódmej dekadzie życia [13]. Zatem cukrzyca znacząco wpływa na przyspieszenie pojawiania się LVDD [5, 6, 9].

Wartość kliniczna tych wniosków ma znaczenie dla rokowania i leczenia. Obecnie nie są dostępne dane prospektywne, w badaniach retrospektywnych iloraz mitralny $E : A$ ma równą, a nawet wyższą wartość prognostyczną w porównaniu ze wskaźnikami skurczowymi lewej komory (takimi jak frakcja wyrzutowa), co wymaga dokładniejszego poszukiwania bezobjawowej LVDD [12, 24]. Dowiedziono, że ćwiczenia fizyczne doskonale wpływają na czynność rozkurczową lewej komory, wczesne i prawidłowe wykrycie LVDD może mieć zatem duże znaczenie terapeutyczne [25]. Wyniki poprzednich badań sugerowały, że LVDD może pojawić się u chorych z dobrze wyrównaną cukrzycą, bez powikłań naczynio-

wych [26]. Tę tezę potwierdziły wyniki badań na modelach zwierzęcych. Sugerowały one, że zaburzenia funkcji rozkurczowej wiążą się z upośledzonym usuwaniem wapnia, niezależnym od zmian w mikrokrążeniu [27, 28]. W ten sposób LVDD mogą być prawdopodobnie obecne w cukrzycy typu 2 o bardzo zróżnicowanym obrazie klinicznym i różnym stopniu zaawansowania powikłań narządowych.

Ograniczenia badania

Chorzy z dobrze kontrolowaną cukrzycą, bez towarzyszących powikłań są grupą trudną do wyodrębnienia ze względu na częste u nich nadciśnienie tętnicze i chorobę wieńcową. W badaniu autorów, poprzez wykonanie nieinwazyjnych testów, takich jak: próba wysiłkowa na bieżni, scyntygrafia mięśnia sercowego z użyciem dipirydamolu i talu, 24-godzinne monitorowanie odcinka ST, czyli testów wiarygodnych w rozpoznawaniu choroby wieńcowej [19], starano się wykluczyć wszystkich pacjentów z bezobjawową chorobą wieńcową. Oczywiście jest, że u tych chorych może występować bezobjawowa miażdżyca, ale nie wydaje się, aby wpływała ona istotnie na obserwowane zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory. Tym bardziej, że wyniki badań przeprowadzanych wśród zwierząt podkreślają, że cukrzyca sama w sobie upośledza funkcję lewej komory [27, 28]. Chociaż prawidłowe wartości uwzględniające wiek mają szeroki zakres, szczególnie dla chorych w wieku powyżej 60 roku życia [13], pozornie prawidłowy napływ mitralny stanowi zaawansowany stopień LVDD i uważany jest za nieprawidłowy bez względu na wiek. Badanie autorów zostało ograniczone do małej liczebnie, dobrze scharakteryzowanej grupy mężczyzn w celu uniknięcia zbyt wielu zakłócających zmiennych. Chociaż w wielu badaniach zajmowano się istnieniem LVDD u obu płci [4, 6–11], konieczne będzie przeprowadzenie dalszych badań z zastosowaniem podobnych metod w celu ustalenia rozpowszechnienia tego zjawiska u kobiet chorych na cukrzycę typu 2. Ponieważ LVDD występuje zarówno u chorych na cukrzycę typu 2, leczonych wyłącznie dietą, jak i u osób leczonych pochodnymi sulfonilomocznika, doustne leki hipoglikemizujące nie mogą wpływać na rezultaty [15, 29]. Podsumowując, jest to pierwsze badanie, którego celem była ocena LVDD u osób z dobrze kontrolowaną cukrzycą typu 2 za pomocą próby Valsalvy i analiza napływu żylnego do lewego przedsionka. Umożliwiło ono bardziej precyzyjne rozpoznawanie bezobjawowej kardiomiopatii w tej grupie pacjentów. Cukrzycę we wszystkich zaleceniach dotyczących prewencji chorób sercowo-naczyniowych wymienia się jako czynnik wyso-

kiego ryzyka chorób serca, dla której próg badań prewencyjnych powinno się obniżyć w stosunku do osób bez cukrzycy. Wystąpienie LVDD jest wskaźnikiem rozwijającej się choroby serca [30]. Ze względu na duże rozpowszechnienie zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory u chorych na cukrzycę typu 2 echokardiografia powinna być zatem nieodzownym badaniem u tych chorych.

PIŚMIENNICTWO

- Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P.: Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham Study. *Am. J. Cardiol.* 1974; 34: 29–34.
- Zarich S.W., Nesto R.W.: Diabetic cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 1989; 118: 1000–1012.
- Raev D.C.: Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 633–639.
- Tarumi N., Iwasaka T., Takahashi N., Sugiura T., Morita Y., Sumimoto T., Nishiue T., Inada M.: Left ventricular diastolic filling properties in diabetic patients during isometric exercise. *Cardiology* 1993; 83: 316–323.
- Nicolino A., Longobardi G., Furgi G., Rossi M., Zoccolillo N., Ferrara N., Rengo F.: Left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 382–389.
- Gough S.C., Smyllie J., Barker M., Berkin K.E., Rice P.J., Grant P.J.: Diastolic dysfunction is not related to changes in glycaemic control over 6 months in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Acta Diabetol.* 1995; 32: 110–115.
- Hiramatsu K., Ohara N., Shigematsu S., Aizawa T., Ishihara F., Niwa A., Yamada T., Naka M., Momose A., Yoshizawa K.: Left ventricular filling abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus and improvement by a short-term glycemic control. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 1185–1189.
- 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.* 1988; 61: 1140–1143.
- Robillon J.F., Sadoul J.L., Jullien D., Morand P., Freychet P.: Abnormalities suggestive of cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes of relatively short duration. *Diabetes Metab.* 1994; 20: 473–480.
- Di Bonito P., Cuomo S., Moio N., Sibilio G., Sabatini D., Quattrin S., Capaldo B.: Diastolic dysfunction in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration. *Diabet. Med.* 1996; 13: 321–324.
- Beljic T., Miric M.: Improved metabolic control does not reverse left ventricular filling abnormalities in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes patients. *Acta Diabetol.* 1994; 31: 147–150.
- Appleton C.P., Jensen J.L., Hatle L.K., Oh J.K.: Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1997; 10: 271–292.
- Rakowski H., Appleton C., Chan K.L., Dumesnil J.G., Honos G., Jue J., Koilpillai C., Lepage S., Martin R.P., Mercier L.A., O’Kelly B., Prieur T., Sanfilippo A., Sasson Z., Alvarez N., Pruitt R., Thompson C., Tomlinson C.: Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1996; 9: 736–760.
- Dumesnil J.G., Gaudreault G., Honos G.N., Kingma J.G. Jr.: Use of Valsalva maneuver to unmask left ventricular diastolic function abnormalities by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease or systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68: 515–519.
- Hirai J., Ueda K., Takegoshi T., Mabuchi H.: Effects of metabolic control on ventricular function in type 2 diabetic patients. *Intern. Med.* 1992; 31: 725–730.
- Uusitupa M., Siitonen O., Aro A., Korhonen T., Pyorala K.: Effect of correction of hyperglycemia on left ventricular function in non-insulin-dependent (type 2) diabetics. *Acta Med. Scand.* 1983; 213: 363–368.
- Astorri E., Fiorina P., Gavaruzzi G., Astorri A., Magnati G.: Left ventricular function in insulin-dependent and in non-insulin-dependent diabetic patients: radionuclide assessment. *Cardiology* 1997; 88: 152–155.
- Lo S.S., Leslie R.D., Sutton M.S.: Effects of type 1 diabetes mellitus on cardiac function: a study of monozygotic twins. *Br. Heart J.* 1995; 73: 450–455.
- Rubler S., Gerber D., Reitano J., Chokshi V., Fisher V.J.: Predictive value of clinical and exercise variables for detection of coronary artery disease in men with diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 1310–1313.
- Sahn D.J., DeMaria A., Kisslo J., Weyman A.: Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072–1083.
- Voutilainen S., Kupari M., Hippelainen M., Karpinen K., Venttila M.: Circadian variation of left ventricular diastolic function in healthy people. *Heart* 1996; 75: 35–39.
- Guidelines from the Canadian Cardiovascular Society and the Canadian Hypertension Society on the echocardiographic determination of left ventricular mass (Consensus Statement). Task Force of the Echocardiography Section. *Can. J. Cardiol.* 1995; 11: 391–395.
- Appleton C.P., Galloway J.M., Gonzalez M.S., Gaballa M., Bagnight M.A.: Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease: additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 1972–1982.
- Cohn J.N., Johnson G.: Heart failure with normal ejection fraction: the V-HeFT Study. Veterans Administration Cooperative Study Group. *Circulation* 1990; 81 (supl. III): III48–III53.
- Forman D.E., Manning W.J., Hauser R., Gervino E.V., Evans W.J., Wei J.Y.: Enhanced left ventricular diastolic filling associated with long-term endurance training. *J. Gerontol.* 1992; 47: M56–M58.
- Pozzoli G., Vitolo E., Collini P., De Maria R., Castelli M.R., Colombo F.: Assessment of left ventricular function with M-mode echocardiography in a selected group of diabetic patients. *Acta Diabetol. Lat.* 1984; 21: 71–84.
- Flarsheim C.E., Grupp I.L., Matlib M.A.: Mitochondrial dysfunction accompanies diastolic dysfunction in diabetic rat heart. *Am. J. Physiol.* 1996; 271: H192–H202.
- Schaffer S.W., Mozaffari M.S., Artman M., Wilson G.L.: Basis for myocardial mechanical defects associated with non-insulin-dependent diabetes. *Am. J. Physiol.* 1989; 256: E25–E30.
- Leibowitz G., Cerasi E.: Sulphonylurea treatment of NIDDM patients with cardiovascular disease: a mixed blessing? *Diabetologia* 1996; 39: 503–514.
- Bella J.N., Palmieri V., Roman M.J., Liu J.E., Welty T.K., Lee E.T., Fabsitz R.R., Howard B.V., Devereux R.B.: Prognostic significance of abnormal peak early to late diastolic filling ratio in middle-aged to elderly adult American Indians: the Strong Heart Study (streszczenie). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (supl. A): 293A.