

Echokardiograficzne zmiany u chorych na cukrzycę typu 2 po przebytych zawale serca z uniesieniem odcinka ST, leczonych pierwotną przezskórną angioplastyką wieńcową

Leszek Markuszewski¹, Robert Pietruszyński¹, Grzegorz Kamiński²
i Włodzimierz Grabowicz¹

¹Klinika Kardiologii Interwencyjnej, Kardiodiabetologii i Rehabilitacji Kardiologicznej
I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Klinika Kardiologii Wojskowego Instytutu Medycznego Centralnego Szpitala Klinicznego
Ministerstwa Obrony Narodowej w Warszawie

Przedrukowano za zgodą z: *Folia Cardiologica* 2006; 13: 414–418

Streszczenie

Wstęp: *Rozwój pozawałowej niewydolności serca u chorego na cukrzycę zależy od wielkości obszaru martwicy mięśnia sercowego oraz od pierwotnej nienaczyniowej kardiomiopatii cukrzycowej. Echokardiografia umożliwia monitorowanie pozawałowej dysfunkcji skurczowej serca. Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) jest jednym z ważniejszych parametrów prognostycznych u pacjentów po zawale serca. Celem niniejszej pracy była ocena wpływu cukrzycy typu 2 na przebudowę pozawałową serca u chorych po przebytych zawale z uniesieniem odcinka ST (STEMI) leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową (PTCA).*

Metody: *Do badania zakwalifikowano 110 osób. Pacjentów podzielono na 2 grupy — 41 chorych na cukrzycę typu 2 i 57 osób bez cukrzycy. W badaniu porównano zmiany parametrów skurczowych lewej komory serca (LVEF, LVEDV, LVESV).*

Wyniki: *W obu badanych grupach zaobserwowano znamienne zmniejszenie LVEF, jednak u chorych na cukrzycę nie następowała istotna statystycznie rozstrzeń lewej komory w porównaniu z osobami bez cukrzycy.*

Wniosek: *Wieloletnia cukrzyca powoduje przebudowę tkanki śródmiąższowej mięśnia sercowego z jej włóknieniem. Proces ten ogranicza szybką rozstrzeń komór serca i wpływa na powstanie tzw. „sztywnego serca”. (Folia Cardiologica Excerpta 2006; 1: 110–115)*

Słowa kluczowe: **cukrzyca, przebudowa pozawałowa, pierwotna angioplastyka, zawał serca, echokardiografia, frakcja wyrzutowa**

Wstęp

Choroba niedokrwienna serca jest jednym z głównych problemów współczesnej kardiologii. Najgroźniejszą jej postacią jest zawał serca, zazwyczaj spowodowany nagłym zamknięciem tętnicy wieńcowej przez skrzeplinę powstającą na blaszce miażdżycowej. Ostre zamknięcie tętnicy wieńcowej już po 30 min może prowadzić do martwicy mięśnia sercowego z wszystkimi jej konsekwencjami

Adres do korespondencji: Dr med. Włodzimierz Grabowicz
Klinika Kardiologii Interwencyjnej, Kardiodiabetologii
i Rehabilitacji Kardiologicznej UM
ul. Żeromskiego 113, 90–549 Łódź
tel./faks (0 42) 63 93 563
e-mail: cathlab@usk2wam.internetdsl.pl
kardiolog@skwam.lodz.pl
Nadesłano: 2.06.2005 r. Przyjęto do druku: 14.06.2006 r.

biochemicznymi, histologicznymi i czynnościowymi. Rozległość martwicy i wynikające z niej nasilenie dysfunkcji skurczowej lewej komory to podstawowy czynnik decydujący o rokowaniu po zawale serca — zarówno wczesnym, jak i późnym. O wielkości martwicy mięśnia sercowego decyduje wiele czynników, takich jak rodzaj naczynia wieńcowego, obszar jego unaczynienia i poziom, na którym doszło do okluzji [1]. Ponadto również stopień zabezpieczenia serca przed niedokrwieniem, czyli m.in. krążenie oboczne, oraz *preconditioning* [2]. Remodeling (przebudowa pozawałowa) jest procesem dynamicznym, który prowadzi do wielu zmian w miokardium zarówno na poziomie molekularnym, komórkowym, jak i w przestrzeni międzykomórkowej. Proces przebudowy po zawale serca zależy m.in. od drożności tętnicy odpowiedzialnej za zawał, stopnia obciążenia hemodynamicznego, żywotności komórek mięśniowych w obszarze zawału oraz aktywacji neurohormonalnej [3]. Czynniki nasilające niekorzystną przebudowę pozawałową to zawał ściany przedniej, rozległa wczesna ekspansja zawału serca, trwałe zamknięcie tętnicy odpowiedzialnej za zawał, pobudzenie układu renina–angiotensyna–aldosteron i cukrzyca [3, 4]. Obecność cukrzycy powoduje szczególną akumulację wielu dodatkowych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz wpływa na niekorzystną przebudowę, niezależną od zawału. Wieloletnia cukrzyca prowadzi do istotnego wzrostu sztywności ścian serca, często ze zwiększeniem jej grubości [4, 5].

Pierwotna kardiomiopatia cukrzycowa (tzw. nienaczyniowa) to zaburzenia czynności mięśnia lewej komory u chorych na cukrzycę przy braku miażdżycy tętnic wieńcowych oraz klinicznych objawów choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego. Schorzenie to prowadzi do niewydolności serca [2, 5]. Zgodnie z tą definicją kardiomiopatia cukrzycowa nie jest spowodowana miażdżycą tętnic wieńcowych, wpływem nadciśnienia tętniczego oraz zmianami zwyrodnieniowymi spowodowanymi naturalnym starzeniem się serca. Współistnienie zawału serca i pierwotnej kardiomiopatii cukrzycowej musi prowadzić do nieco zmienionej przebudowy pozawałowej serca niż u osób bez cukrzycy. Przebudowa pozawałowa przebiega w 2 fazach: wczesnej i późnej. W fazie wczesnej z powodu upośledzenia funkcji skurczowej wzrasta ciśnienie późnorozkurczowe i napięcie ścian serca. Powoduje to ich rozciąganie, scienienie i oddalanie się od siebie kardiomiocytów. Jest to zjawisko ekspansji zawału serca [5, 6]. Długotrwałe utrzymywanie się zwiększonego obciążenia końcoworozkurczowego prowadzi do uruchomienia mechanizmów

kompensacyjnych hemodynamicznych i neurohormonalnych. Dochodzi do przerostu kardiomiocytów i nadmiernego włóknienia śródmiąższu. Przerosłe kardiomiocyty funkcjonują nieprawidłowo (spowolniają skurcz i rozkurcz), powodują dalszy wzrost objętości i ciśnienia końcoworozkurczowego oraz w mechanizmie błędnego koła postępującą rozstrzeń lewej komory. Jest to tzw. późna faza remodelingu [7, 8].

Obecnie niekwestionowaną przewagą w leczeniu zawału serca ma postępowanie inwazyjne — tzw. pierwotna przezskórna angioplastyka wieńcowa (PTCA, *primary percutaneous transluminal coronary angioplasty*) [9, 10]. Zarówno w obserwacjach wczesnych, jak i odległych korzyści z tego rodzaju leczenia są istotne. Echokardiograficzna ocena czynności lewej komory umożliwia monitorowanie pozawałowej dysfunkcji skurczowej serca. Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) jest jednym z ważniejszych parametrów oceny czynności miokardium oraz rokowania u chorych po zawale serca.

Zjawiska inicjujące i towarzyszące przebudowie pozawałowej u chorych na cukrzycę są podobne jak u osób bez cukrzycy. Jednak istniejąca wcześniej pierwotna nienaczyniowa kardiomiopatia cukrzycowa zapewne wpływa na jej odmienny przebieg.

Celem niniejszej pracy była ocena wpływu cukrzycy typu 2 na przebudowę pozawałową serca u chorych po przebytych zawale serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST segment elevation myocardial infarction*) leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową.

Metody

Do badania zakwalifikowano 110 osób (72 mężczyzn; 38 kobiet) w wieku 43–70 lat (śr. $59,4 \pm 5,4$ roku) poddanych PTCA w ostrym zawale serca ze STEMI. Do badania włączono pacjentów z prawidłową funkcją skurczową serca przed zawałem. Frakcja wyrzutowa lewej komory mierzona metodą Simpsona wynosiła powyżej 50%. Obserwacją objęto chorych pozostających pod opieką miejscowego ośrodka, u których wykonano ambulatoryjne badanie echokardiograficzne serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed zawałem. Frakcja wyrzutowa oceniana u tych pacjentów przed zawałem była prawidłowa.

Chorych podzielono na 2 grupy. Grupa I liczyła 41 chorych na cukrzycę typu 2, a grupa II — 57 osób bez cukrzycy. Cukrzycę typu 2 rozpoznano minimum przed 5 laty. Charakterystykę grup przedstawiono w tabeli 1.

W echokardiografii oceniano funkcję serca w 1. dobie po zawale serca oraz po 3 miesiącach.

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup

	Grupa I	Grupa II	p
Mężczyźni	41 (65,09%)	31 (65,96%)	NS
Kobiety	22 (34,92%)	16 (37,21%)	NS
Wiek (lata)	57,2 ± 9,8	60,1 ± 7,5	NS
Frakcja wyrzutowa lewej komory	56,3 ± 4,75	57,04 ± 5,4	NS
HbA _{1c}	6,45 ± 0,91	5,1 ± 0,73	< 0,05
Maksymalny wzrost troponiny I	39,7 ± 3,6	34,9 ± 4,3	NS
Zawał ściany przedniej	30 (47,62%)	21 (44,68%)	NS

Ocenie poddano LVEF, objętość końcoworozkurczową (LVEDV, *left ventricular end-diastolic volume*) i końcowoskurczową (LVESV, *left ventricular end-systolic volume*). Parametry obliczono z zastosowaniem metody Simpsona w 2 płaszczyznach. Badanie echokardiograficzne wykonywano aparatem Acuson Sequoia C 512. Do badania zakwalifikowano chorych z całkowitą amputacją jednego z 3 głównych naczyń wieńcowych i przepływem TIMI 0. Do próby włączono tylko tych pacjentów, u których po leczeniu inwazyjnym uzyskano przepływ w tętnicy odpowiedzialnej za zawał wynoszący TIMI 3. U wszystkich badanych była to choroba wieńcowa 1-naczyniowa. Grupy losowo podzielono według enzymatycznego stopnia uszkodzenia mięśnia sercowego, oceniając maksymalne stężenie troponiny I. Do badania włączono chorych, u których stężenie troponiny I wynosiło 30–50 µg/l. Zmiany parametrów skurczowych lewej komory (LVEF, LVEDV, LVESV) uzyskane w 1. dobie zawału serca porównano z wartościami uzyskanymi po 3 miesiącach od zawału serca. Porównań dokonano w obu grupach i między grupami. Wartości wszystkich parametrów podano jako średnie arytmetyczne z odchyleniem standardowym ($\bar{x} \pm SD$). Normalność rozkładu danych w próbie badano na podstawie testu Shapiro-Wilka. Istotność statystyczną oceniano za pomocą testu *t*-Studenta dla rozkładów parametrycznych oraz rozkładów Manna-Whitneya dla rozkładów nieparametrycznych. Różnice uznano za statystycznie istotne dla przedziału istotności *p* poniżej 0,05.

Wyniki

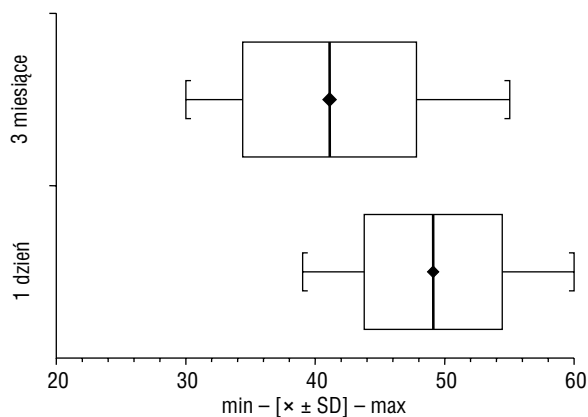
Grupy porównano pod względem wieku, płci, LVEF (przed zawałem serca), HbA_{1c}, stężenia troponiny oraz odsetka chorych z zawałem ściany przedniej. Różnice istotne statystycznie między

badanymi grupami dotyczyły jedynie stężenia HbA_{1c} — wartości powyżej normy zanotowano w grupie I. Wyniki przedstawiono w tabeli 1.

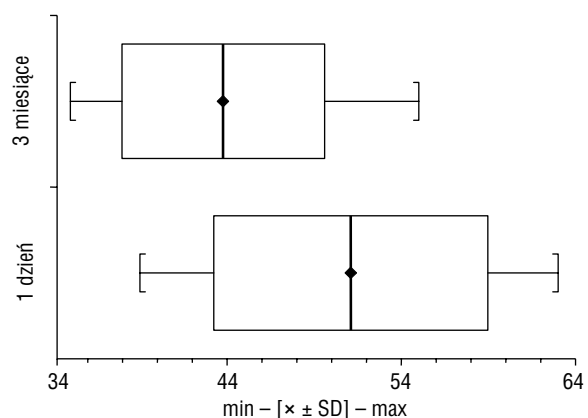
W grupie chorych na cukrzycę zaobserwowano istotny statystycznie spadek LVEF i wzrost LVESV w 3. miesiącu po zawale serca. Nie stwierdzono natomiast zmian LVEDV w tej grupie. Ocenione i porównane parametry echokardiograficzne chorych z grupy I, w których uzyskano znamienność statystyczną przedstawiono na rycinach 1 i 3.

U osób bez cukrzycy w 3. miesiącu po zawale serca również zaobserwowano istotny statystycznie spadek LVEF, zaś LVEDV w tej grupie znamienne wzrosła. W grupie II wszystkie badane parametry zmieniły się istotnie statystycznie (ryc. 2, 4, 5).

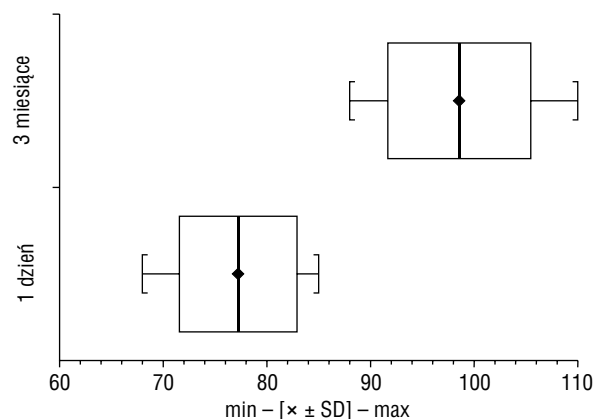
Porównując uzyskane wyniki, w 3. miesiącu między badanymi grupami wykazano jedynie istotną statystycznie zmianę LVEDV. W grupie osób bez



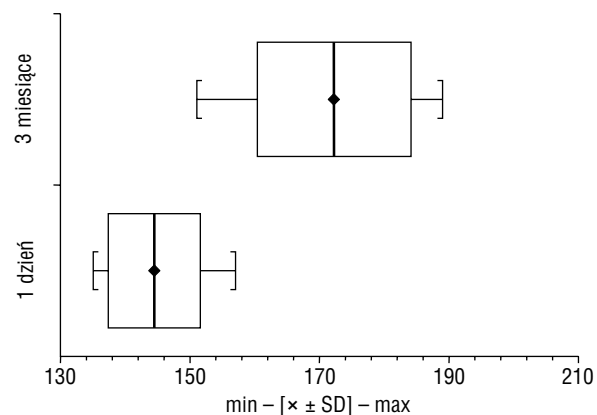
Rycina 1. Porównanie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory w grupie I



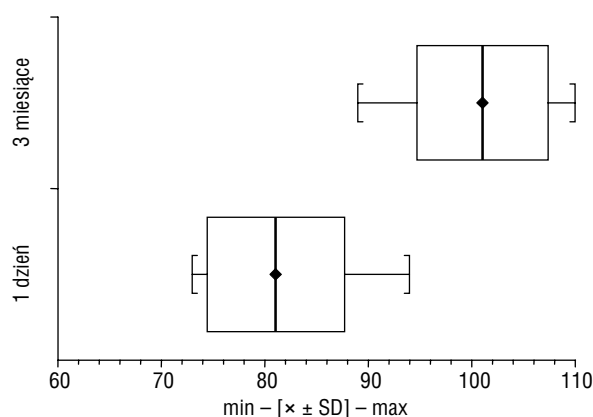
Rycina 2. Porównanie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory w grupie II



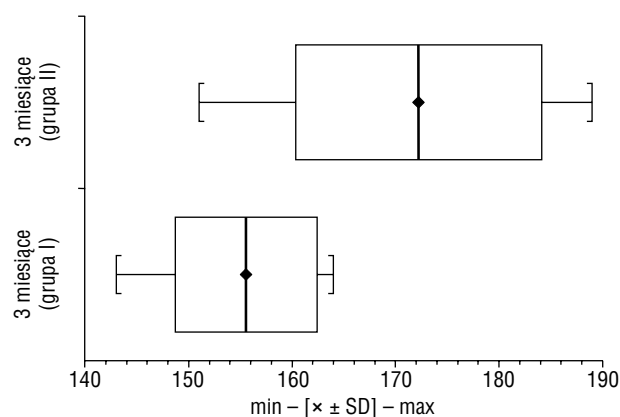
Rycina 3. Porównanie objętości końcowoskurczowej lewej komory w grupie I



Rycina 5. Porównanie objętości końcoworozkurczowej lewej komory w grupie II



Rycina 4. Porównanie objętości końcowoskurczowej lewej komory w grupie II



Rycina 6. Porównanie grup objętości końcoworozkurczowej lewej komory w grupach I i II (w 3. miesiącu)

cukrzycy LVEDV zwiększyła się istotnie statystycznie w porównaniu z chorymi na cukrzycę w 3. miesiącu po zawale serca (ryc. 6). W pozostałych badanych parametrach nie zauważono różnic istotnych statystycznie. Wyniki przedstawiono w tabeli 2.

Oceniono również zmiany parametrów echokardiograficznych między badaniem z 3. miesiąca

w porównaniu z badaniem wyjściowym w każdej obserwowanej grupie. Uzyskane wyniki (przyrosty) badanych parametrów funkcji skurczowej porównano statystycznie między grupami. Jedynie wartość przyrostu LVEDV w grupie osób bez cukrzycy po 3. miesiącu była istotnie statystycznie większa niż wartości uzyskane u chorych na cukrzycę. Pozostałe

Tabela 2. Parametry echokardiograficzne czynności skurczowej lewej komory serca u chorych na cukrzycę (grupa I) w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy (grupa II)

	Grupa I		Grupa II		Grupa I vs. grupa II
	1. doba	3. miesiąc	1. doba	3. miesiąc	3. miesiąc
LVEF	49,2 ± 5,35	41,1 ± 6,69*	51,1 ± 7,9	43,7 ± 5,82*	NS
LVEDV	151,0 ± 8,1	155,4 ± 6,8	144,4 ± 7,11	172,2 ± 11,8*	p < 0,05
LVESV	77,2 ± 5,82	98,5 ± 6,91*	81,1 ± 6,63	101,1 ± 6,3*	NS

*p < 0,05; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; LVEDV (*left ventricular end-diastolic volume*) — objętość końcoworozkurczowa lewej komory; LVESV (*left ventricular end-systolic volume*) — objętość końcowoskurczowa lewej komory

Tabela 3. Porównanie różnic wartości parametrów echokardiograficznych u badanych chorych pomiędzy 3. miesiącem a badaniem wyjściowym u chorych na cukrzycę (grupa I) i pacjentów bez cukrzycy (grupa II)

	Grupa I	Grupa II
ΔLVEF	8,0 ± 8,4	7,3 ± 10,3
ΔLVEDV	4,6 ± 11,9	27,8 ± 13,5*
ΔLVESV	21,3 ± 8,1	20,0 ± 8,1

ΔRóżnica między badanymi parametrami echokardiograficznymi w 3. miesiącu w porównaniu z badaniami wyjściowymi; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; LVEDV (*left ventricular end-diastolic volume*) — objętość końcoworozkurczowa lewej komory; LVESV (*left ventricular end-systolic volume*) — objętość końcowoskurczowa lewej komory; *p < 0,05

porównane wartości (LVEF, LVESV) nie wykazały różnic istotnych statystycznie. Wyniki przedstawiono w tabeli 3.

Dyskusja

Zaburzenie funkcji skurczowej lewej komory i rozwijająca się kardiomiopatia pozawałowa to niekorzystne późne powikłania zawału serca. U chorych na cukrzycę do niewydolności serca i rozwoju tzw. kardiomiopatii cukrzycowej może dochodzić niezależnie od wystąpienia zawału [11, 12]. Wynika to z przedwczesnego rozwoju miażdżycy, zarówno mikro-, jak i makroangiopatii. Ponadto u tych pacjentów częściej występują nadciśnienie tętnicze, otyłość i neuropatia autonomicznego układu nerwowego serca. Dochodzi również do zaburzeń przemiany biochemicznej, m.in. nieenzymatycznej glikacji białek i lipidów, zwiększenia wykorzystania wolnych kwasów tłuszczowych do produkcji ATP i wzrostu produktów toksycznych tych przemian. Jednocześnie występuje nasilona proliferacja fibroblastów i zwiększenie produkcji kolagenu (wzrost zawartości tkanki włóknistej) [7, 11]. Wszystkie te procesy prowadzą do upośledzenia funkcji rozkurczowej lewej komory (wydłużenie czasu rozkurczu izowolumetrycznego i czasu deceleracji fali E oraz odwrócenia stosunku E/A) [13]. Reasumując, można stwierdzić, że mechanizmy powodujące zaburzenia czynności rozkurczowej wiążą się z dysfunkcją i zmianami morfologicznymi zarówno kardiomiocytów, jak i macierzy pozakomórkowej. W kardiomiocytach dochodzi do nieprawidłowości homeostazy wapniowej i zaburzeń energetycznych w postaci nieprawidłowego stosunku ADP/ATP. W macierzy pozakomórkowej najważniejszym patogennym czynnikiem jest zmiana kolagenu włóknienkowego.

Procesy te prowadzą do zwiększonej sztywności serca. Zmiany sztywności ścian mięśnia sercowego można ocenić poprzez określenie zależności ciśnienia od objętości w czasie rozkurczu [8]. Narastająca sztywność ścian serca prowadzi do zwiększenia ciśnienia końcoworozkurczowego, niezależnie od objętości końcoworozkurczowej i stopniowego zmniejszania LVEF, czyli pogorszenia funkcji skurczowej. Wzrost stosunku ciśnienia późnorozkurczowego do LVEF jest miarą rozwijającej się sztywności ścian lewej komory. Wieloletnia cukrzyca prowadzi do istotnego wzrostu sztywności ścian, często ze zwiększeniem jej grubości [8, 11, 12]. Wystąpienie zawału serca u chorego na cukrzycę w zmienionym strukturalnie i czynnościowo mięśniu sercowym powoduje odmienną dalszą przebudowę pozawałową [14]. Autorzy niniejszej pracy próbowali wykazać różnice remodelingu. Na podstawie analizy wybranych hemodynamicznych parametrów funkcji skurczowej serca w badaniu echokardiograficznym wykazano, że spadek LVEF u chorych na cukrzycę typu 2 nie wiąże się z istotnym poszerzeniem jam serca (tzw. rozstrzeni). Rozwój sztywności ścian serca u chorych na cukrzycę przeciwdziała temu kierunkowi przebudowy, przynajmniej w pierwszym okresie pozawałowym. U chorych na cukrzycę na pogorszenie funkcji serca decydujący wpływ miał wzrost objętości końcowoskurczowej. Natomiast u osób bez cukrzycy zaobserwowano spadek LVEF z istotnym poszerzeniem jamy lewej komory i zwiększeniem objętości końcoworozkurczowej. Podobne zmiany parametrów hemodynamicznych w rozwoju niewydolności serca u chorych na cukrzycę zanotował Giles [13]. W dalszych badaniach zostanie ocenione, czy stwierdzone w 3. miesiącu obserwacji zmiany parametrów hemodynamicznych u chorych na cukrzycę po zawale serca będą nadal się utrzymywały.

W obu badanych grupach stwierdzono pogorszenie frakcji wyrzutowej lewej komory. Jednak remodeling pozawałowy u osób bez cukrzycy przebiega zdecydowanie w kierunku rozstrzeni serca, czego nie obserwuje się u chorych na cukrzycę. Wieloletnia cukrzyca powoduje przebudowę tkanki śródmiąższowej mięśnia sercowego z jej włóknieniem. Proces ten ogranicza szybkość rozstrzeń komór i wpływa na powstanie tzw. „sztywnego serca”.

Piśmiennictwo

- McNamara R.F., Carleen E., Moss A.J. Estimating left ventricular ejection fraction after myocardial

- infraction by various clinical parameters. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62: 192–196.
2. Dauterman K.W., Massie B.M., Gheorghide M. Heart failure associated with preserved systolic function: a common and costly clinical entity. *Am. Heart J.* 1998; 135: S310–S319.
 3. Spector K.S. Diabetic cardiomyopathy. *Clin. Cardiol.* 1998; 21: 885–887.
 4. Sutton M.G., Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction. Pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000; 101: 2981–2988.
 5. Piątkowski R., Filipiak K., Opolski G. Zapobieganie remodelingowi lewej komory po zawale serca. *Terapia* 2001; 9.
 6. Drożdżiak E., Piwowarska W. Przebudowa lewej komory po zawale serca. *Pol. Merk. Lek.* 1996; 4 : 219–222.
 7. Filipiak K. J., Opolski G. Leki hamujące układ renina–angiotensyna–aldosteron Urban & Partner. Wrocław 2000; 143–160.
 8. Dahalla N.S., Liu X., Panagia V. Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes. *Cardiovasc. Res.* 1998; 40: 239–247.
 9. Grines C.L. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N. Eng. J. Med.* 1999; 341: 1949–1956.
 10. Berger A.K. Primary coronary angioplasty vs. thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. *JAMA* 1999; 282: 341–348.
 11. Haffner S.M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Eng. J. Med.* 1998; 39: 229–234.
 12. Ziloe M.R., Brutseart D.L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105: 1387–1393.
 13. Giles T.D. The patient with diabetes mellitus and heart failure: at risk issues. *Am. J. Med.* 2003; 8A (supl.): 107S–110S.
 14. Northammar A., Malmberg K., Diderholm E. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 585–591.