

## Προγνωστικοί παράγοντες της μυοκαρδιακής ισχαιμίας και του βαθμού της σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς γνωστή στεφανιαία νόσο

**Ν. Κακαλέτσης<sup>1</sup>**  
**Τ. Διδάγγελος<sup>1</sup>**  
**Φ. Ηλιάδης<sup>1</sup>**  
**Α. Χατζητόλιος<sup>1</sup>**  
**Α. Γκοτσαμάνη-Ψαρράκου<sup>2</sup>**

### Περίληψη

**Εισαγωγή – σκοπός:** Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου των στεφανιαίων αγγείων (ΝΣΑ), η οποία αρκετά συχνά και ιδιαίτερα στα άτομα με διαβήτη είναι ασυμπτωματική. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανίχνευση προγνωστικών παραγόντων ύπαρξης ΝΣΑ, αλλά και βαρύτητας μυοκαρδιακής ισχαιμίας σε ασθενείς με ΣΔ χωρίς γνωστή ΝΣΑ και χωρίς κλινικές και ηλεκτροκαρδιογραφικές εκδηλώσεις ΝΣΑ, με τη βοήθεια σπινθηρογραφήματος άρδευσης του μυοκαρδίου (ΣΑΜ).

**Ασθενείς και μέθοδοι:** Μελετήσαμε 90 διαδοχικούς ασθενείς με ΣΔ χωρίς γνωστή ΝΣΑ και χωρίς κλινικές εκδηλώσεις ΝΣΑ (τυπική στηθάγχη ή ΗΚΓ/φικές διαταραχές) που είχαν υποβληθεί σε ΣΑΜ με SPECT τα τελευταία τέσσερα έτη (10/2007–9/2011), σύμφωνα με τις ενδείξεις της ADA και της SFC/ALFEDIAM. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε πλήρη κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο. Το πόρισμα του ΣΑΜ (ισχαιμία ή όχι) συσχετίστηκε με τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά και στη συνέχεια επαναλάβουμε τη συσχέτιση στους 28 ασθενείς με ισχαιμία, λαμβάνοντας ως εξαρτημένη μεταβλητή τον βαθμό ισχαιμίας (μικρή – εκτεταμένη). Η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με SPSS 21.0.

**Αποτελέσματα:** Ο πληθυσμός είχε τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: άρρεν φύλο 46,7%, ΣΔ τύπου 2 (ΣΔτ2) 56,7%, διάρκεια ΣΔ 17±9,9 έτη, HbA1c 7,1±0,9%, οικογενειακό ιστορικό ΝΣΑ 18,9%, δυσλιπιδαιμία 45,6%, αρτηριακή υπέρταση 48,9%, περιφερική αρτηριακή νόσο 13,3%, μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ 26,7%, κάπνισμα 28,9%, δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) 27,7±4,1 Kg/m<sup>2</sup> και GFR<60ml/min/1,73m<sup>2</sup> 11,1%. Συγκρίνοντας τους ασθενείς με ισχαιμία στο ΣΑΜ σε σχέση με αυτούς με φυσιολογικό ΣΑΜ, παρατηρήθηκε ότι σε μεγαλύτερο ποσοστό ήταν άρρενες (64,3% vs 38,7%, p=0,024) και είχαν ΣΔτ2 (75% vs 48,4%, p=0,018). Επιπλέον, από την πολυπαραγοντική ανάλυση προέκυψε ότι στους άρρενες ασθενείς, υπήρχε 3,76 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα (OR: 3,755, CI: 1,129-12,494, p=0,031) να ανιχνευθεί ισχαιμία με το ΣΑΜ σε σχέση με τις γυναίκες. Όλοι οι ασθενείς με εκτεταμένη ισχαιμία (N=4) ήταν άρρενες και είχαν ΣΔτ2. Από την πολυπαραγοντική ανάλυση δεν προέκυψε κάποιος στατιστικά σημαντικός προγνωστικός παράγοντας του βαθμού ισχαιμίας, όπως αυτή ανιχνεύεται με το ΣΑΜ.

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο,  
Α' Προπαιδευτική Παθολογική  
Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,  
ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη  
<sup>2</sup> Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής,  
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, ΑΠΘ,  
Θεσσαλονίκη

**Συμπεράσματα:** Η ανίχνευση ισχαιμίας με το ΣΑΜ σε διαβητικούς ασθενείς χωρίς γνωστή ΝΣΑ και χωρίς κλινικές και ηλεκτροκαρδιογραφικές εκδηλώσεις ΝΣΑ φαίνεται να σχετίζεται με το άρρεν φύλο και την ύπαρξη ΣΔτ2. Μάλιστα, το άρρεν φύλο φαίνεται ότι αποτελεί και ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα ανίχνευσης ισχαιμίας του μυοκαρδίου στο ΣΑΜ.

## Εισαγωγή

Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν διπλάσια ως τετραπλάσια πιθανότητα εμφάνισης ΝΣΑ με επακόλουθη αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς<sup>1</sup>. Η νόσος των στεφανιαίων αγγείων (ΝΣΑ) στους διαβητικούς ασθενείς μπορεί να εκδηλωθεί και με άτυπα κλινικά συμπτώματα, αλλά και συχνά με τη μορφή της σιωπηρής ισχαιμίας του μυοκαρδίου (ΣΙΜ) που μπορεί να καθυστερήσει τη διάγνωση της νόσου θέτοντας σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς<sup>2,3</sup>.

Ένας από τους κύριους λόγους είναι η Διαβητική Νευροπάθεια του Αυτονόμου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ)<sup>4,5</sup>. Ο μη επεμβατικός καρδιολογικός προσυμπτωματικός έλεγχος των ασυμπτωματικών ασθενών με ΣΔ μπορεί να επιτρέψει την έγκαιρη διάγνωση της ΝΣΑ και την εφαρμογή των απαραίτητων θεραπευτικών χειρισμών σε ένα πρώιμο στάδιο που η νόσος μπορεί να αντιμετωπιστεί πιο αποτελεσματικά. Το ΣΑΜ έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί μία αποτελεσματική μέθοδο για τη μη επεμβατική διαγνωστική αξιολόγηση των διαβητικών ασθενών με πιθανή ή γνωστή ΝΣΑ<sup>6,7,8</sup>.

Η παρούσα μελέτη έχει ως στόχο να αξιολογήσει βασικές κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους ως προγνωστικούς παράγοντες της ύπαρξης ΝΣΑ και της βαρύτητας (μικρή – εκτεταμένη) αυτής, όπως ανιχνεύεται με το σπινθηρογράφημα άρδευσης του μυοκαρδίου (ΣΑΜ) με φαρμακευτική πρόκληση κόπωσης με αδενοσίνη, σε ασυμπτωματικούς, χωρίς ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές, σακχαροδιαβητικούς ασθενείς.

## Ασθενείς και μέθοδοι

### Πληθυσμός μελέτης

Από τη βάση δεδομένων του Τμήματος της Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ εντοπίστηκαν ασθενείς που είχαν παραπεμφθεί για τον συνήθη έλεγχο με ΣΑΜ με SPECT από το εξωτερικό

διαβητολογικό ιατρείο της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής τα τελευταία τέσσερα έτη (Οκτώβριος 2007 έως Σεπτέμβριο 2011). Σε αυτή τη βάση δεδομένων, συλλέγονται και κλινικές πληροφορίες των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΣΑΜ με καταγραφή του ατομικού ιστορικού τους, συμπεριλαμβανομένης μιας ταξινόμησης των προκάρδιων συμπτωμάτων (τυπική στηθάγχη, άτυπη στηθάγχη, μη καρδιακός πόνος), χρησιμοποιώντας καθιερωμένα κριτήρια<sup>7</sup>. Οι ασθενείς αυτοί παραπέμφθηκαν για ΣΑΜ, σύμφωνα με τις ενδείξεις που προτείνονται από την American Diabetes Association (ADA)<sup>10</sup> και την SFC/ALFEDIAM<sup>3,11</sup>. Επιπλέον, σε μερικούς ασθενείς ένας σημαντικός λόγος για τη διενέργεια της καρδιακής εξέτασης με ΣΑΜ, ήταν το προχωρημένο κλινικό στάδιο της αυτόνομης νευροπάθειας του ΑΝΣ, δεδομένου ότι αυτή η οντότητα έχει συσχετιστεί με ισχαιμία του μυοκαρδίου και ανεπιθύμητα συμβάματα<sup>12,13</sup>. Ωστόσο, αυτή η μεταβλητή δεν εκτιμήθηκε επειδή δεν είχαν υποβληθεί όλοι οι ασθενείς σε έλεγχο λειτουργικότητας του ΑΝΣ κατά τη στιγμή της στρατολόγησής τους στη μελέτη μας. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η τυπική ή άτυπη στηθάγχη, η γνωστή ΝΣΑ, το παθολογικό ΗΚΓ ηρεμίας, η παθολογική δοκιμασία κόπωσης, φαρμακευτική ή μη.

Οι πληροφορίες για τα δημογραφικά και ανθρωπομετρικά δεδομένα, τον τύπο, τη διάρκεια, τη ρύθμιση (HbA1c) και τη θεραπεία του ΣΔ, τους παράγοντες κινδύνου και το ατομικό ιατρικό ιστορικό αντλήθηκαν από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών. Ο τύπος του ΣΔ, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία καθορίστηκαν είτε από τις παθολογικές τιμές της γλυκόζης, αρτηριακής πίεσης και της ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων αντιστοίχως, είτε από προηγούμενη γνωστή διάγνωση της νόσου ή λήψη αντίστοιχης θεραπείας. Η περιφερική αγγειακή νόσος και η περιφερική νευροπάθεια καθορίστηκαν από τα ανάλογα συμπτώματα, τη φυσική εξέταση και την αγγειακή και νευροφυσιολογική διερεύνηση. Η εμφάνιση ή όχι στηθαγικών συμπτωμάτων προσδιορίστηκε με την κλινική εξέταση και το ιστορικό πριν τη διενέργεια του ΣΑΜ και ως κάπνισμα ορίστηκε το παρελθοντικό ή/και το ενεργητικό κάπνισμα του ασθενούς. Η τιμή του ρυθμού της σπειροματικής διήθησης (Glomerular filtration rate, GFR) προσδιορίστηκε με <sup>51</sup>Cr-EDTA, σε μία περίοδο ± τεσσάρων μηνών από τη στιγμή της συμμετοχής στη μελέτη. Η διάγνωση της διαβητικής

αμφιβληστροειδοπάθειας τέθηκε με βυθοσκόπηση και η διαβητική νεφροπάθεια με την ανίχνευση λευκωματινουρίας. Ως μικροαγγειοπάθεια ορίστηκε η ύπαρξη είτε διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, είτε διαβητικής νεφροπάθειας, είτε διαβητικής νευροπάθειας, είτε συνδυασμός των παραπάνω. Ο έλεγχος αυτός πραγματοποιήθηκε στις τακτικές επισκέψεις των ασθενών στο Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ. Το πρωτόκολλο της μελέτης κατατέθηκε και εγκρίθηκε από το επιστημονικό συμβούλιο του ΓΠΠΘ ΑΧΕΠΑ, ενώ όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη έδωσαν τη συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή τους σε αυτή.

### **Φαρμακευτική δοκιμασία κόπωσης και απεικόνιση σπινθηρογραφήματος άρδευσης του μυοκαρδίου (SPECT)**

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε φαρμακευτικό στρες με αδενοσίνη, η οποία χορηγήθηκε με ρυθμό 140 micrograms/min/kg βάρους σώματος από φλεβικό καθετήρα στον βραχίονα, ενώ παράλληλα ο ασθενής υποβλήθηκε σε ήπια άσκηση για 5-6 λεπτά κάτω από ηλεκτροκαρδιογραφική και αιμοδυναμική παρακολούθηση<sup>14</sup>. Στο τέλος του τρίτου λεπτού της έγχυσης χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως 90-130 MBq <sup>201</sup>Tl, ανάλογα με το βάρος του σώματος.

Η απεικόνιση μετά τη δοκιμασία κόπωσης, ξεκίνησε εντός 10 λεπτών από την ένεση του ραδιοφαρμάκου με γ-κάμερα μονής κεφαλής μεγάλου οπτικού πεδίου (ADAC Genesys, Cleveland, Ohio), συνδεδεμένη με τον σταθμό εργασίας Pegasys και χρησιμοποιώντας μεθοδολογία λήψης που έχει περιγραφεί σε προηγούμενη μελέτη<sup>15</sup>. Η απεικόνιση επαναλήφθηκε 3-4 ώρες αργότερα για να αξιολογηθεί η επανακατανομή.

Τα επεξεργασμένα δεδομένα διαμορφώθηκαν σε τομογραφικές εικόνες στους τρεις άξονες. Το μυοκάρδιο διαχωρίστηκε σε 17 τμήματα και η συσσώρευση του ιχνηθέτη σε κάθε τμήμα βαθμονομήθηκε οπτικά χρησιμοποιώντας ένα ημιποσοτικό σύστημα βαθμολόγησης τόσο στις τομές κατά τη δοκιμασία κόπωσης, όσο και στις καθυστερημένες λήψεις<sup>14</sup>. Τα ευρήματα αυτά κατηγοριοποιήθηκαν σε φυσιολογικά ή παθολογικά (τουλάχιστον ένα τμήμα με μειωμένη συγκέντρωση του ιχνηθέτη στην κόπωση). Επιπλέον, τα παθολογικά αποτελέσματα χωρίστηκαν σε αυτά με μία μικρή παθολογική περιοχή της άρδευσης του μυοκαρδίου στην κόπωση (1-2 τμήματα) και εκείνα με μέτρια (3-4 τμήματα) ή

μεγάλη (5 ή περισσότερα τμήματα) περιοχή ισχαιμίας, ανεξάρτητα από τη θέση και τη σοβαρότητά τους. Οι δύο τελευταίες κατηγορίες χαρακτηρίστηκαν μαζί ως εκτεταμένη ισχαιμία. Όλες οι εικόνες του μυοκαρδίου βαθμολογήθηκαν και ερμηνεύτηκαν προοπτικά από έναν έμπειρο ερευνητή της πυρηνικής καρδιολογίας.

### **Στατιστική ανάλυση**

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής όλων των συνεχών μεταβλητών με τη δοκιμασία κανονικότητας του “Shapiro-Wilk” για τα δείγματα με λιγότερους από 50 συμμετέχοντες και με τη δοκιμασία του “Kolmogorov-Smirnov” για τα δείγματα με περισσότερους από 50 συμμετέχοντες.

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως η μέση τιμή  $\pm$  1 τυπική απόκλιση. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως ποσοστά. Οι διαφορές των μέσων όρων πραγματοποιήθηκαν με το «T-test για ανεξάρτητα δείγματα» για τις συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή και με το μη παραμετρικό “Mann-Whitney U test” για τις λοιπές μεταβλητές. Η σύγκριση των κατηγορικών μεταβλητών έγινε με το “Pearson’s Chi-Square test”.

Ο εντοπισμός των στατιστικά σημαντικών προγνωστικών παραγόντων έγινε με μονοπαραγοντική ανάλυση και στη συνέχεια με πολυπαραγοντική ανάλυση για τον προσδιορισμό της ανεξάρτητης προγνωστικής αξίας των κλινικών χαρακτηριστικών.

Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες ήταν 2 πλευρών και λάβαμε ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας την τιμή του *p* μικρότερη από 0,05. Η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα SPSS (version 21.0, SPSS Inc.).

### **Αποτελέσματα**

#### **Χαρακτηριστικά των ασθενών και αποτελέσματα του SPECT**

Στον πίνακα 1 περιλαμβάνονται τα δημογραφικά, κλινικά, και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης μας (n=90) με τους 28 (31,1%) από αυτούς να εμφανίζουν ισχαιμία στο ΣΑΜ. Πρόκειται για σχετικά νεαρό πληθυσμό με μέση ηλικία 52,4  $\pm$  11,9 έτη, με 17  $\pm$  9,9 έτη μέση διάρκεια ΣΔ και καλή ρύθμιση αυτού (HbA1c 7,1  $\pm$  0,9 %). Τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά του πληθυσμού ήταν: 46,7% άρρεν φύλο, 56,7% ΣΔτ2, 18,9% οικογενειακό ιστορικό ΝΣΑ, 45,6% δυσλιπιδαιμία,

Πίνακας 1. Δημογραφικά, κλινικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

| Μεταβλητές                      | Πληθυσμός<br>(n=90) | Ισχαμία στο SPECT<br>(n=28) | Φυσιολογικό SPECT<br>(n=62) | p     |
|---------------------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------|
| Ηλικία (έτη)                    | 52,4 ± 11,9         | 54,8 ± 12,8                 | 51,3 ± 11,3                 | 0,142 |
| Άρρεν φύλο                      | 42 (46,7%)          | 18 (64,3%)                  | 24 (38,7%)                  | 0,024 |
| ΣΔ τύπου 2                      | 51 (56,7%)          | 21 (75%)                    | 30 (48,4%)                  | 0,018 |
| Διάρκεια ΣΔ (έτη)               | 17 ± 9,9            | 14,1 ± 9                    | 18,3 ± 10,1                 | 0,066 |
| HbA1c (%)                       | 7,1 ± 0,9           | 7,1 ± 0,5                   | 7,1 ± 0,8                   | 0,943 |
| Οικογενειακό ιστορικό ΝΣΑ       | 17 (18,9%)          | 3 (10,7%)                   | 14 (22,6%)                  | 0,183 |
| Λυσλιπιδαιμία                   | 41 (45,6%)          | 13 (46,4%)                  | 28 (45,2%)                  | 0,911 |
| Υπέρταση                        | 44 (48,9%)          | 15 (53,6%)                  | 29 (46,8%)                  | 0,550 |
| Περιφερική αρτηριακή νόσος      | 12 (13,3%)          | 4 (14,3%)                   | 8 (12,9%)                   | 0,858 |
| Μικροαγγειοπάθεια               | 24 (26,7%)          | 7 (25%)                     | 17 (27,4%)                  | 0,810 |
| ΔΜΣ (Kg/m <sup>2</sup> )        | 27,7 ± 4,1          | 28,4 ± 4,5                  | 27,3 ± 3,9                  | 0,214 |
| GFR<60ml/min/1,73m <sup>2</sup> | 10 (11,1%)          | 1 (3,6%)                    | 9 (14,5%)                   | 0,164 |
| Κάπνισμα                        | 26 (28,9%)          | 8 (28,6%)                   | 18 (29%)                    | 0,964 |

Πίνακας 2. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση των χαρακτηριστικών ως προγνωστικών παραγόντων αντίχενωσης ισχαμίας στο ΣΑΜ.

| Μεταβλητές                      | Μονοπαραγοντική ανάλυση |             |       | Πολυπαραγοντική ανάλυση |              |       |
|---------------------------------|-------------------------|-------------|-------|-------------------------|--------------|-------|
|                                 | OR                      | OR-CI       | p     | OR                      | OR-CI        | p     |
| Ηλικία (έτη)                    | 1,026                   | 0,987-1,066 | 0,196 | 1,028                   | 0,961-1,101  | 0,421 |
| Άρρεν φύλο                      | 2,850                   | 1,128-7,199 | 0,027 | 3,755                   | 1,129-12,494 | 0,031 |
| ΣΔ τύπου 2                      | 3,200                   | 1,189-8,611 | 0,021 | 2,685                   | 0,356-20,252 | 0,338 |
| Διάρκεια ΣΔ (έτη)               | 0,955                   | 0,909-1,004 | 0,070 | 1,007                   | 0,926-1,095  | 0,976 |
| HbA1c (%)                       | 0,962                   | 0,503-1,843 | 0,908 | 1,052                   | 0,491-2,253  | 0,896 |
| Οικογενειακό ιστορικό ΝΣΑ       | 0,411                   | 0,108-1,567 | 0,193 | 0,345                   | 0,071-1,678  | 0,187 |
| Λυσλιπιδαιμία                   | 1,052                   | 0,430-2,577 | 0,911 | 0,832                   | 0,218-3,183  | 0,788 |
| Υπέρταση                        | 1,313                   | 0,537-3,212 | 0,551 | 0,838                   | 0,233-3,009  | 0,789 |
| Περιφερική αρτηριακή νόσος      | 1,125                   | 0,309-4,099 | 0,858 | 1,053                   | 0,207-5,367  | 0,950 |
| Μικροαγγειοπάθεια               | 0,882                   | 0,318-2,450 | 0,810 | 1,582                   | 0,444-5,640  | 0,480 |
| ΔΜΣ (Kg/m <sup>2</sup> )        | 1,064                   | 0,953-1,188 | 0,269 | 1,102                   | 0,942-1,290  | 0,224 |
| GFR<60ml/min/1,73m <sup>2</sup> | 0,218                   | 0,026-1,812 | 0,159 | 0,103                   | 0,010-1,085  | 0,058 |
| Κάπνισμα                        | 0,978                   | 0,365-2,622 | 0,964 | 0,561                   | 0,152-2,062  | 0,384 |

Πίνακας 3. Δημογραφικά, κλινικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των διαβητικών με ισχαμία στο ΣΑΜ.

| Μεταβλητές                      | Πληθυσμός   | Εκτεταμένη ισχαμία<br>στο SPECT | Ήπια ισχαμία<br>στο SPECT | p     |
|---------------------------------|-------------|---------------------------------|---------------------------|-------|
|                                 | (n=28)      | (n=4)                           | (n=24)                    |       |
| Ηλικία (έτη)                    | 54,8 ± 12,8 | 51,5 ± 11,8                     | 55,4 ± 13,1               | 0,635 |
| Άρρεν φύλο                      | 18 (64,2%)  | 4 (100%)                        | 14 (58,3%)                | 0,265 |
| ΣΔ τύπου 2                      | 21 (75%)    | 4 (100%)                        | 17 (70,8%)                | 0,545 |
| Διάρκεια ΣΔ (έτη)               | 14,1 ± 9,0  | 8 ± 5                           | 15,1 ± 9,2                | 0,145 |
| HbA1c (%)                       | 7,1 ± 0,7   | 7,5 ± 1,2                       | 7,1 ± 0,3                 | 0,776 |
| Οικογενειακό ιστορικό ΝΣΑ       | 3 (10,7%)   | 0 (0%)                          | 3 (12,5%)                 | 0,454 |
| Λυσλιπιδαιμία                   | 13 (46,4%)  | 3 (75%)                         | 10 (41,7%)                | 0,311 |
| Υπέρταση                        | 15 (53,6%)  | 1 (25%)                         | 14 (58,3%)                | 0,311 |
| Περιφερική αρτηριακή νόσος      | 4 (14,3%)   | 1 (25%)                         | 3 (12,5%)                 | 0,481 |
| Μικροαγγειοπάθεια               | 7 (25%)     | 2 (50%)                         | 5 (20,8%)                 | 0,253 |
| ΔΜΣ (Kg/m <sup>2</sup> )        | 28,4 ± 4,5  | 28,3 ± 4,1                      | 28,4 ± 4,6                | 0,988 |
| GFR<60ml/min/1,73m <sup>2</sup> | 1 (3,6%)    | 0 (0%)                          | 1 (4,2%)                  | 0,678 |
| Κάπνισμα                        | 8 (28,6%)   | 2 (50%)                         | 6 (25%)                   | 0,555 |



48,9% υπέρταση, 13,3% περιφερική αρτηριακή νόσος, 26,7% μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ, 28,9% κάπνισμα,  $27,7 \pm 4,1 \text{ Kg/m}^2$  ΔΜΣ και 11,1%  $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Συγκρίνοντας τους ασθενείς με ισχαιμία στο ΣΑΜ σε σχέση με αυτούς με φυσιολογικό ΣΑΜ, διαπιστώσαμε ότι σε μεγαλύτερο ποσοστό ήταν άρρενες (64,3% vs 38,7%,  $p=0,024$ ) και είχαν ΣΔτ2 (75% vs 48,4%,  $p=0,018$ ). Επιπλέον, από την πολυπαραγοντική ανάλυση προέκυψε ότι στους άρρενες ασθενείς, υπήρχε 3,76 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα (OR: 3,755, CI: 1,129-12,494,  $p=0,031$ ) να ανιχνευθεί ισχαιμία με το ΣΑΜ σε σχέση με τις γυναίκες (Πίν. 2).

Σε όλες τις περιπτώσεις, τα ελλείμματα αιμάτωσης του μυοκαρδίου ήταν αντιστρεπτά, δείχνοντας προκλητή ισχαιμία. Μεταξύ των ασθενών με παθολογικό SPECT ( $n=28$ ), μόνο 4 ασθενείς (14,3%) είχαν εκτεταμένη ισχαιμία του μυοκαρδίου, ενώ οι υπόλοιποι 24 ασθενείς (85,7%) εμφάνισαν μικρή περιοχή ισχαιμίας. Όλοι οι ασθενείς με εκτεταμένη ισχαιμία ήταν άρρενες και είχαν ΣΔτ2 (Πίν. 3). Από την πολυπαραγοντική ανάλυση δεν προέκυψε κάποιος στατιστικά σημαντικός προγνωστικός παράγοντας του βαθμού ισχαιμίας, όπως αυτή ανιχνεύεται με το ΣΑΜ.

## Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, η ανίχνευση ισχαιμίας με το ΣΑΜ σε διαβητικούς ασθενείς χωρίς γνωστή ΝΣΑ και χωρίς κλινικές και ηλεκτροκαρδιογραφικές εκδηλώσεις ΝΣΑ φαίνεται να σχετίζεται με το άρρεν φύλο και την ύπαρξη ΣΔτ2. Μάλιστα, το άρρεν φύλο φαίνεται ότι αποτελεί και ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα ανίχνευσης ισχαιμίας του μυοκαρδίου στο ΣΑΜ.

Το δείγμα μας αποτελούνταν από χαμηλότερου κινδύνου ασθενείς επειδή ήταν σχετικά νέοι ( $52,4 \pm 12$  έτη), ήταν ασυμπτωματικοί ή εμφάνιζαν μη καρδιακής αιτιολογίας πόνο στο στήθος και επίσης είχαν φυσιολογικό ΗΚΓ ηρεμίας και αρνητική δοκιμασία κόπωσης. Πράγματι, οι αλλαγές στο ΗΚΓ ηρεμίας έχει βρεθεί ότι σχετίζονται ανεξάρτητα με την ανίχνευση ισχαιμίας στο SPECT<sup>16</sup>, ενώ τα συμπτώματα<sup>17</sup>, ηλικία  $> 60$  ετών<sup>16,17,18,19</sup> και το άρρεν φύλο<sup>16,20,21</sup> έχουν βρεθεί να είναι ανεξάρτητοι παράγοντες για καρδιακά συμβάματα στους διαβητικούς ασθενείς. Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι ακόμη και στις επικαιροποιημένες θεραπευτικές οδηγίες της ADA, σε αντίθεση με τους ασθε-

νείς με τυπική ή άτυπη στηθάγχη, οι διαβητικοί χωρίζονται σαφή συμπτώματα (πιθανώς και αυτοί με μη στηθαγχικό πόνο στο στήθος) κατατάσσονται στην ίδια κατηγορία με αυτούς που δεν παρουσιάζουν συμπτώματα.

Η πρόκληση με αδενοσίνη κατά την εξέταση της άρδευσης του μυοκαρδίου με SPECT χρησιμοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς, ώστε να διασφαλιστεί η επίτευξη μέγιστης στεφανιαίας αγγειοδιαστολής, ανεξαρτήτως της ικανότητάς τους για άσκηση. Παθολογικό πόρισμα στο SPECT βρέθηκε στο 30,2% των ασθενών, το οποίο περιλαμβάνεται εντός του εύρους 8-59% ασθενών με παθολογική άρδευση του μυοκαρδίου όπως αποτυπώνεται σε άλλες μελέτες με ασυμπτωματικούς διαβητικούς<sup>22</sup>. Εκτεταμένη ισχαιμία παρατηρήθηκε στο 3,5% των ασθενών, ποσοστό που τοποθετείται στο κατώτερο άκρο των προοπτικών μελετών<sup>22</sup> και είναι επίσης συμβατό με τον χαμηλότερου κινδύνου πληθυσμό αυτής της μελέτης.

Αν και η διαβητική νευροπάθεια του αυτονόμου νευρικού συστήματος του καρδιαγγειακού έχει θεωρηθεί ως ένας από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση σιωπηλής ΝΣΑ και αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου<sup>4,5,23</sup>, στην παρούσα μελέτη λόγω του αναδρομικού χαρακτήρα της και του ότι οι ασθενείς έπαιρναν φάρμακα, τα οποία επηρεάζουν τις δοκιμασίες ελέγχου της λειτουργίας του ΑΝΣ, δεν πραγματοποιήθηκε ο σχετικός έλεγχος.

## Περιορισμοί μελέτης

Η αναδρομική συλλογή των δεδομένων αυτής της μελέτης και το σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος, ίσως περιορίζουν τη γενίκευση των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που αποτέλεσαν το υλικό της μελέτης είχαν παραπεμφθεί για τον συνήθη καρδιολογικό έλεγχο με μεθόδους της πυρηνικής ιατρικής οι οποίοι προέρχονταν από μερικές χιλιάδες άτομα που παρακολουθούνταν στα εξωτερικά ιατρεία του διαβητολογικού τμήματος της κλινικής μας. Από μεγαλύτερο δείγμα, πιθανώς θα προέκυπταν πιο έγκυρα αποτελέσματα, λαμβάνοντας όμως υπόψη το δεδομένο της προέλευσής του από ένα μόνο συγκεκριμένο νοσηλευτικό ίδρυμα.

## Συμπεράσματα

Η ανίχνευση ισχαιμίας με το ΣΑΜ σε διαβητικούς ασθενείς χωρίς γνωστή ΝΣΑ και χωρίς κλινικές και ηλεκτροκαρδιογραφικές εκδηλώσεις ΝΣΑ φαίνεται να σχετίζεται με το άρρεν φύλο και την ύπαρξη ΣΔτ2. Μάλιστα, το άρρεν φύλο φαίνεται ότι αποτελεί και ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα ανίχνευσης ισχαιμίας του μυοκαρδίου στο ΣΑΜ.

## Abstract

**Kakaletsis N, Didagelos T, Iliadis F, Chatzitoliou A, Gotsamani-Pharakou A. Prognostic factors of myocardial ischemia in diabetics patients without known coronary artery disease. Hellenic Diabetol Chron 2015; 3: 237-243.**

**Introduction-Aim:** Diabetes mellitus (DM) is a major risk factor of developing coronary artery disease (CAD). CAD in diabetics may present clinically with atypical or without symptoms which may delay its diagnosis. Thus, noninvasive cardiac screening of asymptomatic diabetic patients is a very important issue. This study assess the clinical and laboratory characteristics as prognostic factors of CAD and its degree (small – extended), detected by myocardial perfusion imaging (MPI) in in lower-risk diabetic patients with suspected CAD.

**Patients and Methods:** Data were collected from 90 consecutive diabetic patients without known CAD who had undergone an adenosine stressing myocardial perfusion scintigraphy. These patients had non-cardiac chest pain or no symptoms, a normal resting electrocardiogram and no prior positive stress testing. The results of MPI (ischemia or not) and its degree (low – extended) were associated with the clinical and laboratory characteristics. Statistical analysis was performed with SPSS 21.0.

**Results:** Normal MPI was found in 62 patients (68,9%), whereas in 28 diabetics (31,1%) was abnormal. Population's characteristics were; 46.7% male gender, 56.7% DM type 2 (DMT2), 17(±9.9) years duration of diabetes, 7.1(±0.9)% HbA1c, 18.9% family history of CAD, 45.6% dyslipidemia, 48.9% hypertension, 13.3% peripheral arterial disease, 26.7% microvascular complications of diabetes, 28.9% smoking, 27.7(±4.1) Kg/m<sup>2</sup> BMI and 11.1% GFR<60ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Patients with ischemia in MPI compared to those without, had higher proportion of male gender (64.3% vs 38.7%, p=0.024) and DMT2 (75% vs 48.4%, p=0.018). Furthermore, in male patients were 3.76 times more likely (OR: 3.755, CI: 1.129-12.494, p=0.031) to detect ischemia in MPI compared to

female. All patients with extensive ischemia (n=4) were male and had DMT2 but logistic analysis did not reveal any statistically significant predictor of ischemia's degree.

**Conclusions:** Detection of ischemia in MPI in diabetic patients without known CAD appear to be associated with male gender and DMT2. Indeed, in these patients, male gender appears to be a strong predictor of myocardial ischemia in MPI.

## Βιβλιογραφία

1. Laakso M. Heart in diabetes: A microvascular disease. Diabetes Care 2011; 34: S145-S149.
2. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent Myocardial Ischemia. Circulation 2003; 108: 1263-1277.
3. Puel J, Valensi P, Vanzetto G, Lassmann-Vague V, Monin J-L, Moulin P, et al. Identification of myocardial ischemia in the diabetic patient. Joint ALFEDIAM and SFC recommendations. Diabetes Metab 2004; 30: 3S3-3S18.
4. Διδάγγελος T, Καραμήτσος Δ. Διαβητική νευροπάθεια σε: Καραμήτσος Δ. «Διαβητολογία», Θεσσαλονίκη, Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, 2009: 498-566.
5. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with Diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 1895-1901.
6. Paillole C, Passa P, Paycha F, Juliard JM, Steg PG, Leblang H, Philippe L, Gourgon R. Non-invasive identification of severe coronary artery disease in patients with long-standing diabetes mellitus. European Journal of Medicine 1992; 464-468.
7. Kang X, Berman DS, Lewin HC, Cohen I, Friedman JD, Germano G, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus. Am Heart J 1999; 138: 1025-1032.
8. Wiersma JJ, Verberne HJ, ten Holt WL, Radder IM, Dijkman LM, van Eck-Smit BL, et al. Prognostic value of myocardial perfusion scintigraphy in type 2 diabetic patients with mild, stable angina pectoris. J Nucl Cardiol 2009; 16: 524-532.
9. American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 159-168.
10. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on the Diagnosis of Coronary Heart Disease in People With Diabetes. Diabetes Care 1998; 21: 1551-1559.
11. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes (consensus statement). Diabetes Care 2007; 30: 2729-2736.
12. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects. The DIAD study. Diabetes Care 2004; 27: 1954-1961.

13. *Vinik AI, Ziegler D.* Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387-397.
14. *Hesse B, Tagil K, Cuocolo A, Anagnostopoulos C, Bardies M, Bax J.* EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 855-897.
15. *Moralidis E, Spyridonidis T, Arsos G, Apostolopoulos D, Karatzas N, Vassilakos P, et al.* 201Tl gated single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging in the assessment of global and regional left ventricular function. Would it be favoured over equilibrium radionuclide angiography? *Nucl Med Commun* 2004; 25: 665-673.
16. *Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ.* Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 43-49.
17. *Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germanoand G, et al.* Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004; 25: 543-550.
18. *Valensi P, Paries J, Brulport-Cerisier V, Torremocha F, Sachs R-N, Vanzetto G, et al.* Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; 28: 2722-2727.
19. *Vanzetto G, Halimi S, Hammoud T, Fagret D, Benhamou PY, Cordonnier D, et al.* Prediction of cardiovascular events in clinically selected high-risk NIDDM patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 19-26.
20. *Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al.* Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. The DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1547-1555.
21. *De Lorenzo A, Lima RS, Siqueira-Filho AG, Pantoja MR.* Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestami myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 827-832.
22. *Moralidis E, Didangelos T, Arsos G, Athyros V, Mikhailidis DP.* Myocardial perfusion scintigraphy in asymptomatic diabetic patients: a critical review. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 336-347.
23. *Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R.* Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2003, 26; 5: 1553-1579.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Σπινθηρογράφημα άρδευσης του μυοκαρδίου  
Σακχαρώδης διαβήτης  
Στεφανιαία νόσος  
Προγνωστικοί παράγοντες

**Key-words:**

Myocardial perfusion imaging  
Diabetes mellitus  
Coronary artery disease  
Prognosis