

STÁRNE DIABETICKÉ SRDCE RYCHLEJI?

MUDr. Marie Berková¹, doc. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc.², doc. Ing. Jiří Salinger, CSc.³,
MUDr. Zdeněk Berka⁴, MUDr. Vladimír Škraňka⁵

¹I. interní klinika Fakultní nemocnice v Olomouci

²Katedra fyzioterapie a algoterapie Fakulty tělesné kultury Univerzity Palackého v Olomouci

³Katedra biomechaniky a technické kybernetiky Fakulty tělesné kultury Univerzity Palackého v Olomouci

⁴II. interní klinika Fakultní nemocnice v Olomouci

⁵Interní oddělení Vojenské nemocnice v Olomouci

Diabetes mellitus je závažné onemocnění se vzrůstající prevalencí a incidencí. Přes zavedení nových léčebných postupů v terapii ischemické choroby srdeční a srdečního selhání nedošlo u diabetiků k předpokládanému snížení mortality jako u nediabetiků. Diabetes zůstává nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulární morbidity a mortality. Metabolické změny u diabetu vedou k poškození myokardiální tkáně, které se může projevit poruchou diastolické či systolické funkce srdeční.

Úvod

Diabetes mellitus je závažné onemocnění, provázené zvýšeným výskytem srdečního selhávání. Na kardiovaskulárním poškození se u diabetiků podílejí kromě makrovaskulárních komplikací také další specifické změny způsobené diabetem, které se vyvíjejí nezávisle na koronární ateroskleróze a mohou se projevit poruchou systolické či diastolické funkce srdeční. Histopatologické změny myokardu post mortem u diabetiků, kteří zemřeli na srdeční selhání, poprvé popsala S. Rublerová (1) a vyslovila domněnku, že diabetes poškozuje srdeční tkáň a vede ke vzniku diabetické kardiomyopatie. Četné změny pracovních buněk myokardu, ale i intersticia, cév i nervového zásobení popsal poté řada autorů (7, 11, 17, 18). Na rozvoj diabetické kardiomyopatie má vliv především hyperglykemie spojená s polyolovou cestou metabolismu glukózy, podílející se na destrukci subcelulárních struktur a neenzymatická glykace proteinů, která vede ke zvýšení objemu intersticiálního pojiva, k poklesu poddajnosti a relaxačních vlastností myokardu.

K výzkumu srdeční funkce byly jak v experimentu, tak i v praxi použity nejprve invazivní katetizační metody. Po zjištění významné korelace výsledků katetizačních s výsledky neinvazivních vyšetřovacích metod se do popředí dostaly především metody nukleární medicíny a echokardiografie. Četné studie popsaly u diabetiků 1. i 2. typu snížení systolické funkce, měřené frakcionovaným zkrácením obvodového vlákna, trváním preejekční periody či ejekční frakcí. S postupujícími znalostmi se dostal do popředí zájem o diastolickou funkci srdeční u diabetiků a některé studie prokázaly, že diabetes mellitus je provázen zejména poruchou diastolické funkce, která předchází rozvoji systolické dysfunkce (1, 3, 4, 5, 15).

Teoretické poznámky k diastolické funkci levé komory

Diastola má celkem čtyři fáze (6, 8, 10):

1. Izovolumická relaxace levé komory – časově od uzavření aortální chlopně k otevření mitrální chlopně (IVRT – isovolumic ventricle relaxation time) – odráží rychlost iniciální fáze relaxace levé komory (LK). Je to proces, který

vyžaduje energii. Prolongovaná IVRT je senzitivním ukazatelem abnormální relaxace LK.

2. Fáze časného plnění – odráží pasivní plnění levé komory, ale je závislá na rozdílu tlaků mezi levou síní a levou komorou. V této fázi se uplatňuje sací síla relaxující LK a průtok v této fázi je charakterizován vlnou E na dopplerovském echokardiogramu. Časově rychlostní integrál vlny E (time velocity integral – TVI E – úměrný ploše pod vlnou E) ukazuje velikost příspěvku rychlého plnění LK na celkovém diastolickém plnění LK. Dalším měřeným parametrem fáze časného plnění je decelerační čas DT.

3. Diastáza – časový interval mezi pasivním a aktivním plněním LK, představuje jen relativně malý příspěvek k plnění LK. Signifikantní diastáza je přítomna jen při nižších srdečních frekvencích a rutinně se neměří.

4. Fáze aktivního plnění LK – při kontrakci levé síně se zobrazí na dopplerovském záznamu průtoku mitrální chlopní jako vlna A. TVI A (time velocity integral vlny A, úměrný ploše pod vlnou A) ukazuje na velikost příspěvku síňové kontrakce k celkovému diastolickému plnění LK.

Diastola je aktivní částí srdeční revoluce a vyžaduje asi ¼ celkové energie, kterou spotřebuje srdeční sval.

Hlavní složky, které ovlivňují diastolickou funkci (6, 8, 10):

1. *relaxace*
2. *compliance*
3. *pericardial constraint* (omezení rozepnutí myokardu perikardiálním vakem).

Relaxace ovlivňuje zejména proudění v časné fázi diastoly a má vliv na velikost vlny E v dopplerovském měření a ovlivňuje také trvání izovolumické relaxační periody.

Relaxace je jedna z nejdůležitějších determinant plnění levé komory, je to proces, při kterém se myokardiální buňky vracejí ke své původní prekontrakční délce a tenzi. Relaxace zahrnuje izovolumickou relaxační periodu a fázi rychlého plnění LK. U mladších jedinců je diastolická relaxace LK a nasávání silné a většina naplnění LK probíhá v časné diastole. Při snížené relaxaci (normálním stárnutím ne-

bo srdeční chorobou) se snižuje transmitrální tlakový gradient v časné diastole a více krve protéká mitrálním ústím při aktivní kontrakci síní.

Pokles *compliance* (poddajnosti) má opačný výsledek, protože zvýšený plicní tlak způsobuje časnější otevření mitrální chlopně, větší časný transmitrální gradient a zvýšený podíl plnění LK v časné diastole.

K hodnocení diastolické funkce byla využívána echokardiografie nejprve v M mode, posléze především dopplerovská echokardiografie. U diabetiků byla nalezena prodloužená izovolumická relaxační perioda a nižší vrcholová rychlost časného plnění LK. Astori et al. (3) a Annonu et al. (1) zaznamenali zhoršené plnění levé komory diabetiků se známkami mikroangiopatie, retinopatie a kardiální autonomní neuropatie (KAN). Několik studií sledovalo vztah abnormálního plnění LK a aktuální glykemie. Někteří autoři (5, 15) našli korelaci mezi hladinou aktuální glykemie, event. glykovaným hemoglobinem, a snížením rychlosti časného diastolického plnění levé komory, jiní tento vztah nepotvrdili (9).

Cíl

Cílem studie bylo sledování diastolického plnění levé komory u mladých diabetiků 1. typu bez jakéhokoli srdečního onemocnění či jiné konkomitanti choroby a prokázat, zda u těchto pacientů jsou přítomny změny diastolického plnění, které by bylo možno dát do souvislosti s onemocněním diabetem.

Metodika

Do studie byly vybráni na základě vstupních kritérií mladí diabetici ve věku 20–32 let s diabetes mellitus 1. typu bez dalšího kardiálního či nekardiálního onemocnění, s normální systolickou funkcí (echokardiografie) bez dalších přidružených srdečních abnormalit – např. srdeční vada apod., které nebyly v souvislosti s možným vlivem diabetu. Kontrolní skupinu tvořili věkově stejně staří zdraví muži. Za vstupní kritéria byly zvoleny normální body mass index (20–25), normální hodnoty laboratorního screeningu (krevní obraz, sérové hodnoty urey, kreatininu, natria, kalia, chloridů, transaminázy, hladiny hormonů štítné žlázy, vyšetření moči a sedimentu), negativní ergometrický test, léčba inzulinem bez jakékoli další terapie ovlivňující srdeční funkci.

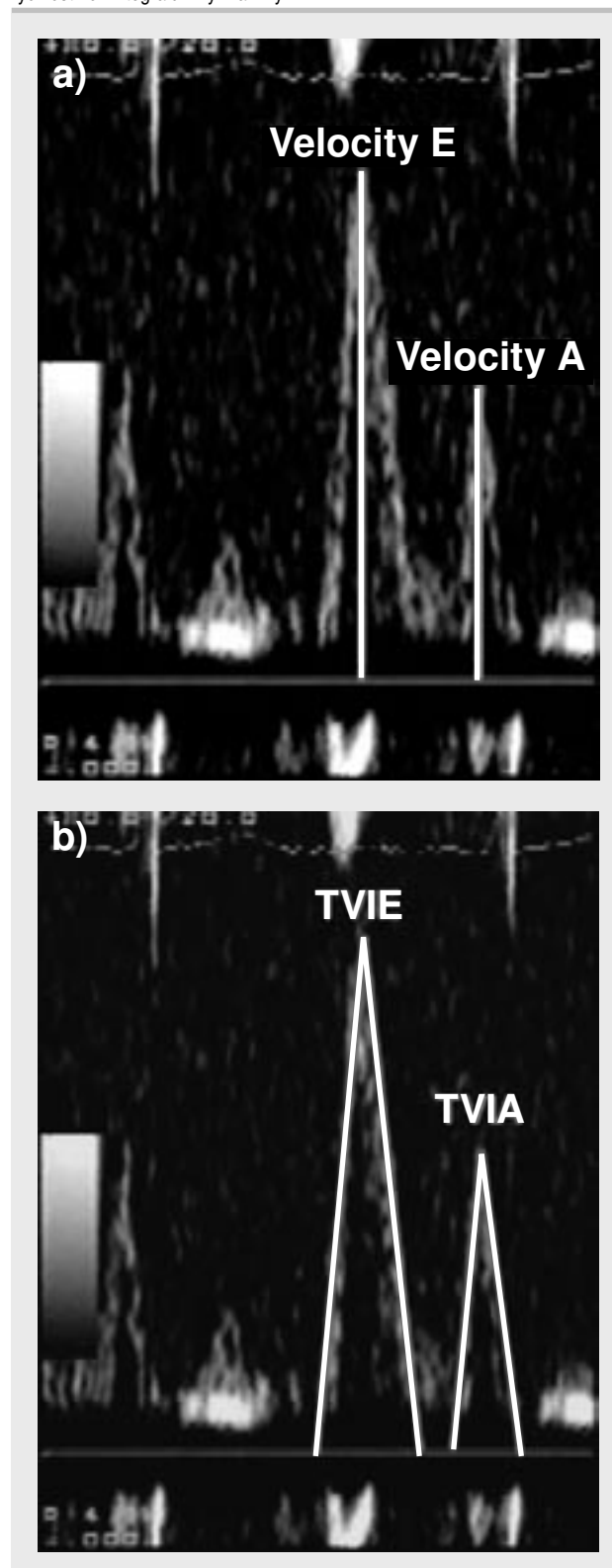
Ke sledování diastolického plnění LK bylo použito dopplerometrické vyšetření. Hodnocení transmitrálního toku bylo doplněno o vyšetření toku v plicních žilách k vyloučení pseudonormalizace křivky transmitrálního toku.

Výsledky

Vyšetřili jsme soubor 37 normotenzních mladých diabetiků 1. typu ve věku 20–32 let (průměr $25,9 \pm 3,6$ let), normálního body mass indexu, bez další přidružené choroby. Všichni byli na intenzifikovaném inzulinovém režimu s průměrnou denní spotřebou inzulinu $43 \pm 9,74$

IU. Průměrná hodnota glykovaného hemoglobinu činila $8,0 \% \pm 0,9 \%$. Kontrolní soubor tvořilo 16 mladých zdravých mužů stejného věku. Pacienti měli provedeno základní laboratorní screeningové vyšetření, vyšetřeno bylo oční

Obrázek 1. a) Dopplerometrický záznam transmitrálního proudění a měření vrcholových rychlostí vlny E a vlny A; b) Schématické znázornění časově rychlostních integrálů vlny E a vlny A.



pozadí, hodnota mikroalbuminurie, EMG, neurologické vyšetření a vyšetření variability srdeční frekvence ke zhodnocení kardiální autonomní neuropatie. Ke zhodnocení funkce levé komory byla provedena jednorozměrná, dvou- a trojrozměrná a dopplerovská echokardiografie. Při echokardiografickém vyšetření byly hodnoceny základní parametry diastolického plnění levé komory (tabulka 1).

Při porovnání naměřených hodnot diastolických parametrů u obou sledovaných souborů jsme získali výsledky uvedené v tabulce 2.

U diabetiků došlo k signifikantnímu snížení poměru vrcholových rychlostí časného a pozdního plnění LK, snížení hodnot pro časově rychlostní integrál vlny E a snížení poměru časově rychlostních poměrů vlny E a A. Statisticky významně se prodloužila izovolumická relaxační perioda. Všechny tyto výsledky naměřené ve skupině diabetiků, ač byly signifikantně rozdílné oproti hodnotám nediabetiků, nepřekračovaly významně hodnoty diastolických parametrů pro celou populaci. Při podrobnějším rozboru však bylo

Tabulka 1. Přehled ukazatelů v jednotlivých fázích diastoly

E (cm/s)	= vrcholová rychlost vlny E
A (cm/s)	= vrcholová rychlost vlny A
E/A	= poměr vrcholových rychlostí vln E a A
TVIE (m)	= časově rychlostní integrál vlny E
TVIA (m)	= časově rychlostní integrál vlny A
TVIE/TVIA	= poměr časově rychlostních integrálů vln E a A
Time E (ms)	= čas trvání vlny E
Time A (ms)	= čas trvání vlny A
TimeE/Time A	= poměr časů trvání vln E a A
Deceler. time (ms)	= decelerační čas vlny E
IVRT (ms)	= trvání izovolumické relaxační periody

Tabulka 2. Ukazatele diastolické funkce levé komory srdeční u souboru diabetiků 1. typu a u zdravých osob

ukazatele diastolické funkce levé komory	diabetici (n=37)	kontroly (n=16)	
E (cm/s)	69,8 ± 10,9	73,9 ± 13,9	NS
A (cm/s)	48,0 ± 11,2	41,5 ± 8,2	p ≤ 0,05
E/A	1,5 ± 0,36	1,81 ± 0,33	p ≤ 0,006
TVIE (m)	0,082 ± 0,014	0,103 ± 0,025	p ≤ 0,0004
TVIA (m)	0,038 ± 0,010	0,036 ± 0,013	NS
TVIE/TVIA	2,32 ± 0,72	3,15 ± 1,07	p ≤ 0,002
Time E (ms)	204,8 ± 30,4	194,8 ± 33,4	NS
Time A (ms)	127,1 ± 22,0	110,6 ± 25,8	p ≤ 0,02
Time E/Time A	1,64 ± 0,32	1,81 ± 0,35	NS
Deceler. time E (ms)	115,6 ± 19,9	104,9 ± 16,7	NS
IVRT (ms)	88,5 ± 10,7	76,5 ± 6,8	p ≤ 0,0002

Tabulka 3. Ukazatele diastolického plnění levé komory u podskupiny diabetiků s trváním onemocnění nad 15 let a u souboru zdravých osob

ukazatele diastolického plnění LK	diabetici (n=15)	kontroly (n=16)	
A (cm/s)	53,2 ± 14,0	41,5 ± 8,2	p ≤ 0,008
E/A	1,37 ± 0,35	1,81 ± 0,33	p ≤ 0,002
TVIE/TVIA	2,08 ± 0,64	3,15 ± 1,07	p ≤ 0,003

zřejmé, že hodnoty diastolického plnění diabetiků mladého věku (20–32) let odpovídaly hodnotám v literatuře udávaným pro starší zdravou populaci ve věku 50 let (2, 16). Podle těchto výsledků je možno usuzovat na analogii mezi procesem stárnutí a průvodními funkčními změnami myokardu u zdravých s akcelerací tohoto procesu u diabetiků.

Při porovnání výsledků skupiny diabetiků s trváním onemocnění 15 a více let (celkem 15 osob) s kontrolním souborem se signifikance rozdílných nálezů pro hodnoty A, E/A a TVIE/TVIA mezi diabetiky a zdravými osobami ještě zvýraznila (tabulka 3).

V další fázi jsme se pokusili ozřejmit souvislost změn diastolického plnění LK s výskytem kardiální autonomní neuropatie. U pacientů byly zhodnoceny ukazatele spektrální analýzy variability srdeční frekvence s použitím přístroje VariaPulse TF3 (13). Pro žádný ukazatel, ani pro žádný poměr ve spektrální oblasti nebyly prokázány statisticky významné rozdíly mezi oběma soubory a při porovnání výsledků diastolického plnění LK s výsledky vyšetření variability srdeční frekvence nebyla shledána závislost výskytu kardiální autonomní neuropatie na hodnotách diastolického plnění (12).

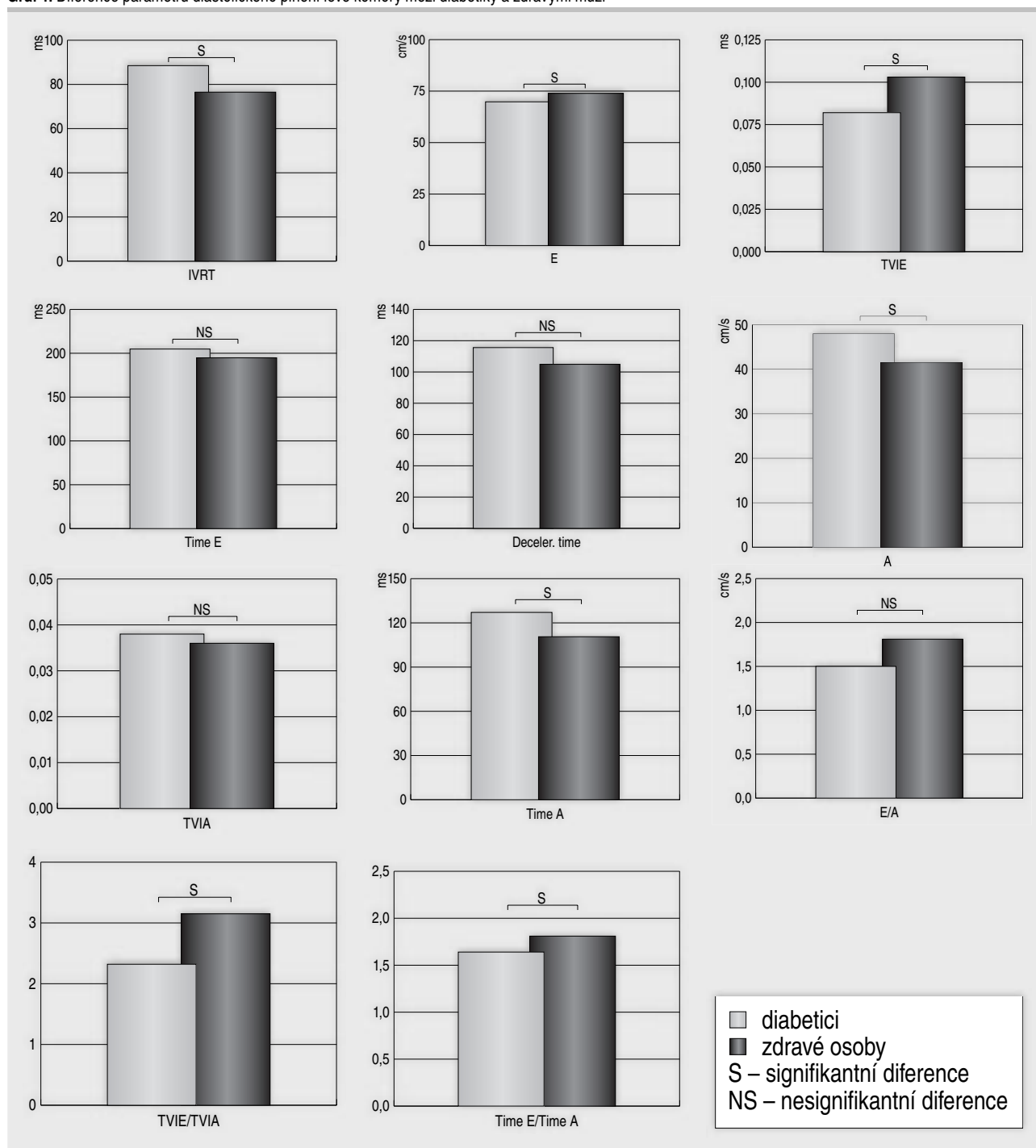
Diskuze

Na základě literárních údajů jsme se rozhodli vyšetřit soubor mladých diabetiků bez jiného přidruženého kardiálního i neardiálního onemocnění. Jako vyšetřovací nenáročnou neinvazivní metodu jsme volili dopplerovskou echokardiografii.

Při vyšetření jsme zjistili signifikantní difference především ve sníženém poměru vrcholových rychlostí časného a pozdního plnění LK, poměru časově rychlostních integrálů vlny E a vlny A, prodloužení izovolumické relaxační periody. Rozdíly mezi zdravými a diabetiky se zvětšily při vyšetření podskupiny diabetiků s trváním diabetu nad 15 let.

Přes tyto statisticky významné rozdíly se všechny naměřené hodnoty pohybovaly v rozmezích pro celou zdravou populaci. Při podrobném rozboru však bylo zjištěno, že naměřené hodnoty našich mladých diabetiků ve věku 20–32 let odpovídají dle literatury hodnotám zdravých osob, ale ve věku kolem 50 let. Podle těchto výsledků lze usuzovat na analogii mezi procesem stárnutí a průvodními funkčními změnami myokardu u zdravých s akcelerací tohoto procesu u diabetiků. Nález imponuje tak, jako by diabetické srdce stárla rychleji než nediabetické a ztrácelo rychleji svoje relaxační vlastnosti.

Diastolické plnění levé komory je však ovlivněno kromě věku řadou dalších faktorů, jako je dýchání, krevní tlak, srdeční frekvence, PR interval na EKG, preload a afterload, systolická funkce levé komory a kontraktilní funkce levé síně. Pro co nejmenší možné ovlivnění výsledků měření jsme volili normotenzní pacienty, s normálním sinusovým rytmem bez signifikantní tachykardie či bradykardie s normálními převodními časy na EKG. Echokardio-

Graf 1. Diference parametrů diastolického plnění levé komory mezi diabetiky a zdravými muži

grafické měření bylo provedeno na konci klidného výdechu ve třech po sobě následujících dechových periodách. K vyloučení pseudonormalizace křivky transmitrálního průtoku jsem využil anamnézy, měření tlaků v plicních žilách, event. Valsalvova manévru. Pseudonormalizaci jsme tak vyloučili u všech pacientů.

Závěr

Vyšetřením parametrů diastolického plnění levé komory jsme zjistili statisticky významné rozdíly me-

zi skupinou mladých diabetiků a věkově korespondujících zdravých mužů. Tyto diference se však pohybovaly v mezích normálních hodnot pro celou populaci – hodnoty naměřené u diabetiků odpovídaly parametrům zdravých mužů staršího věku kolem 50 let. Při vyšetření na kardiální autonomní neuropatii s použitím spektrální analýzy variability srdeční frekvence nebyly shledány rozdíly mezi oběma studovanými skupinami a nebyla prokázána závislost výskytu kardiální autonomní neuropatie na abnormalitách diastolického plnění LK.

Literatura

1. Annonu AK, Fattah AA, Mokhtar MS, Ghareeb S, Elhendy A. Left ventricular systolic and diastolic functional abnormalities in asymptomatic patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Soc of Echocardiography* 2001; 9: 885-891.
2. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function. New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *JACC* 1988; 12: 426.
3. Astorri E, Fiorina P, Contini GA, Albertini D, Magnati G, Astorri A, Lanfredini M. Isolated and preclinical impairment of left ventricular filling in insulin - dependent and non insulin dependent diabetic patients. *Clinical Cardiology* 1997; 6: 536-540.
4. Carugo S, Giannattasio C, Calchera I, Paleari F, Gorfoglione MG, Grappiolo A, Gamba P, Rovaris G, Failla M, Mancina G. Progression of functional and structural cardiac alterations in young normotensive uncomplicated patients with type I diabetes mellitus. *J Hypertension* 2001; 9: 1675-1680.
5. Holzmann M, Olsson A, Johansson J, Jensen-Urstad M. Left ventricular diastolic function is related to glucose in a middle -aged population. *Journal of Internal Medicine* 2002; 5: 415-420.
6. Hůla J, Boček P. Systolická a diastolická dysfunkce levé komory srdeční. *Praktik 1998*; 1: 13-16.
7. Kawaguchi M, Techigawara M, Ishihata T, Asakura T, Saito F, Maehara K, Maruyama Y. A comparison of ultrastructural changes on endomyocardial biopsy specimens obtained from patients with diabetes mellitus with and without hypertension. *Heart and Vessels* 1997; 6: 267-274.
8. Krzeminska-Pakula M, Kasprzak J. Doppler ultrasound evaluation of left ventricular diastolic function. *Neinvaz kardiol* 1992; 4: 263-266.
9. Lo SS, Medici F, Rowe R, Hawa M, St. John Sutton M, Leslie RD. Effects of acute hyperglycaemia on cardiac function: an echocardiographic study of monozygotic twins. *International J of Cardiology* 2000; 74(2-3): 139-144.
10. Meluzin J. Diastolická dysfunkce levé komory. In: Niederle et al. *Echokardiografie, I.díl - Echokardiografie dospělých*. Triton Praha 2002: 156-160.
11. Minamoto M, Shimizu M, Suematsu T, Sugihara N, Kita Y, Shimada T, Murakami T, Ohsato K, Konishi K, Takeda R. Early diastolic dysfunction of the left ventricle and its relation to histopathological findings in patients with diabetes mellitus. *J of Cardiology* 1990 2 (suppl. 20): 293-300.
12. Opavský J, Berková M, Salinger J, et al. Sledování diastolického plnění levé komory srdeční u diabetiků I. typu a srovnání diastolických ukazatelů s ukazateli kardiální autonomní neuropatie. *Závěrečná zpráva grantu Univerzity Palackého* 1996.
13. Opavský J, Salinger J. Vyšetřovací metody funkcí autonomní nervové soustavy - přehled pro potřeby klinické praxe. *Noninvasive Cardiol* 1995; 3: 139-153.
14. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu Y, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595-602.
15. Sanchez-Barriga JJ, Rangel A, Castaneda R, Flores D, Frati AC, Ramos MA, Amato D. Left ventricular diastolic dysfunction secondary to hyperglycemia in patients with type II diabetes. *Archives of Medical research* 2001; 1: 44-47.
16. Spirito P, Maron BJ. Influence of aging on Doppler echocardiographic indices of left ventricular diastolic function. *Br Heart J* 1988; 59: 672-679.
17. Tanaka Yoshiro, Konno Noburu, Kako KJ. Mitochondrial dysfunction observed in situ in cardiomyocytes of rats in experimental diabetes. *Cardiovascular Research* 1992; 26: 409-414.
18. Zhu-xing, Zhou-Xiao-peng, Zhong Xue-li, Zhong Ci- sheng, Yu Yong-fu: Streptozocin induced cardiomyopathy in diabetic rat. *Chinese Medical Journal* 1993; 6: 463-466.