

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Silent myocardial infarction in type 2 diabetic patients

Saulė Starkauskaitė¹

¹*Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania*

Abstract

According to the World Health Organization ischemic heart disease is the most common cause of death worldwide. Early and rapidly progressing atherosclerotic lesions in diabetic patients result in 2 to 4 fold higher rates of death from ischemic heart disease and other cardiovascular pathologies compared to the general population. However, for a large part of diabetic patients, acute myocardial ischemia does not cause usual symptoms of the pathology – chest pain, shortness of breath. This is because of the silent myocardial infarction, which greatly complicates the diagnostics of the infarction and failure to provide the necessary treatment, which leads to the high mortality rates among these patients. The main cause of asymptomatic myocardial infarction is cardiovascular autonomic neuropathy, which results from various metabolic changes in diabetic patients. Autonomic innervation of the blood vessels and heart is compromised which causes changes in function and perception of pain from the heart muscle. For this reason, early diagnosis of silent myocardial infarction and timely treatment is very important.

Keywords: silent myocardial infarction; type 2 diabetes; autonomic neuropathy.

Tylusis miokardo infarktas sergant antro tipo cukriniu diabetu

Saulė Starkauskaitė¹

¹*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva*

Santrauka

Remiantis Pasaulio Sveikatos Organizacijos duomenimis išeminė širdies liga išlieka pačia dažniausia mirties priežastimi pasaulyje. Dėl ankstyvų ir greitai progresuojančių aterosklerotinių pakitimų vainikinėse širdies kraujagyslėse, cukriniu diabetu sergantiems asmenims mirtingumas dėl išeminės širdies ligos bei kitų širdies ir kraujotakos sistemos patologijų yra net 2-4 kartus didesnis, lyginant su likusia populiacijos dalimi. Vis dėlto didelei šių pacientų daliai ūmi miokardo išemija nesukelia įprastų, apie ūmią paciento būklę įspėjančių požymių – skausmo krūtinės plote, dusulio. Jiems pasireiškia vadinamasis tylusis miokardo infarktas, kuris gerokai apsunkina savalaikę infarkto diagnostiką, laiku nesuteikiama reikalinga pagalba, kas lemia didelį mirtingumą tarp šių pacientų. Pagrindinė besimptomio miokardo infarkto priežastis – kardiovaskulinė autonominė neuropatija, atsirandanti dėl įvairių metabolinių pokyčių cukriniu diabetu sergančių pacientų organizme. Sutrikdoma širdies ir kraujagyslių inervacija, sukianti organų funkcijos ir skausmo suvokimo pokyčius. Dėl šios priežasties yra ypač svarbi ankstyva tyliojo miokardo infarkto diagnostika ir savalaikis gydymas.

Raktiniai žodžiai: tylusis miokardo infarktas; cukrinis diabetas; autonominė neuropatija.

1. Įvadas

Pasaulio Sveikatos Organizacijos (PSO) duomenimis išeminė širdies liga (IŠL) yra dažniausia mirties priežastis pasaulyje [1]. Nors mirtingumas dėl širdies ir kraujagyslių sistemos (ŠKS) ligų yra palaipsniui mažėjantis, tačiau cukriniu diabetu (CD) sergančių pacientų mirtingumo rodikliai išlieka aukšti [2]. Lyginant su bendra populiacija, cukriniu diabetu sergantiems pacientams būdinga 2-4 kartus didesnė ŠKS ligų rizika [3]. Dėl diabeto sukeltos endotelio disfunkcijos ir metabolinių pokyčių vidutinio ir didelio stambumo arterijose, šiems pacientams anksti susiformuoja aterosklerozinės plokštelės, greitai progresuoja jų augimas, sutrikdoma vainikinių arterijų hemodinamika, atsiranda kraujagyslių pažeidimai, lemiantys sumažėjusią miokardo perfuziją ir aprūpinimą deguonimi [4]. Dėl šių priežasčių net 55 proc. CD sergančių pacientų serga išemine širdies liga [5]. Nors pagrindinis IŠL paūmėjimo požymis yra priepuolinis krūtinės skausmas, tačiau didelė dalis CD sergančių asmenų sutrikus miokardo perfuzijai skausmo nejaučia – jiems būdinga tylioji ar beskausmė išemija. Kiti simptomai, kuriais šiems pacientams pasireiškia vainikinių kraujagyslių kraujotakos sutrikimas, yra nespecifiniai, nereikalaujantys skubaus ištyrimo, todėl dažnai lieka tinkamai neįvertinti, nepastebėti. Vėlyva ūmaus miokardo infarkto (MI) diagnostika ir gydymas lemia blogesnes klininkines išėitis ir didesnę CD sergančių pacientų mirtingumą.

2. Autonominė neuropatija

2.1. Etiopatogeneze

Pagrindinė priežastis, lemianti skausmo pojūčio nebuvimą esant ūmiai miokardo išemijai tarp CD sergančių pacientų, yra diabetinė autonominė neuropatija (DAN). Tai dažna ir rimta diabetu sergantiems pacientams pasitaikanti būklė, kuomet pažeidžiamos autonominių nervų skaidulos ir sutrikdoma jų funkcija. Egzistuoja daug įvairių

hipotezių, aiškinančių DAN etiopatogenezę – patologija siejama su tiesioginiu hiperglikemijos sukeltu nervų pažeidimu [6], autoimuninės sistemos veiksniais, neurotropinių augimo faktorių trūkumu [7] bei nepakankama nervų perfuzija dėl proteinkinazės C sukeltos vazokonstrikcijos [8] ir oksidacinio streso sąlygoto endotelio pažeidimo [9]. Pati dažniausia ir pavojingiausia DAN forma yra kardiovaskulinė autonominė neuropatija (KAN). Ji pasireiškia anksčiau minėtiems veiksniams pažeidus nervus, įnervuojančius širdį ir kraujagysles, dėl ko ilgai pasireiškia širdies ritmo ir kraujotakos sutrikimai [10], galintys sukelti gyvybei pavojingas komplikacijas – aritmijas, tyliąją miokardo išemiją ir staigią mirtį [11].

Remiantis G.Dimitropoulos *et al.* 2014 metais atlikto tyrimo duomenimis, KAN paplitimas labai varijuoja – nuo 2 iki 91 proc. tarp I tipo cukriniu diabetu sergančių asmenų ir nuo 25 iki 75 proc. tarp II tipo CD pacientų [12].

2.2. KAN diagnostika

Norint išvengti tyliosios miokardo išemijos ir staigių mirčių didelė reikšmė tenka ankstyvai KAN diagnostikai ir paciento būklės stebėjimui. Auksiniu standartu KAN diagnostikoje yra laikomi širdies autonominių refleksų mėginiai (angl. cardiac autonomic reflex tests, CART), pirmą kartą pritaikyti Ewing *et al.* 1978 metais [16]. Šie mėginiai yra nesudėtingi, paprastai atliekami, tačiau pasižymintys dideliu jautrumu ir specifiškumu. CART apima autonominių atsakų matavimą registruojant arterinio kraujo spaudimo (AKS) ir širdies susitraukimų dažnio (ŠSD) pokyčius atliekant įvairius manervus. Parasimpatinės NS įvertinimui stebimas ŠSD atsakas į gilų kvėpavimą, padėties pasikeitimą, Valsavą mėginį [12]. Simpatinei funkcijai įvertinti atliekamas ortostatinis mėginys, diastolinio kraujo spaudimo pokyčių stebėjimas fizinio krūvio metu [17].

Yra ir kitų veiksmingų instrumentinių KAN diagnostikos būdų. Adrenerginę širdies inervaciją kiekybiškai galima įvertinti atliekant pozitronų emisijos tomografiją, panaudojant metojodobenzilguanidiną arba metahidroksiefedriną, tačiau tyrimas brangus, todėl atliekamas retai [18]. Sudomotorinė disfunkcija – vienas ankstyviausių autonominės NS sutrikimo požymių. Ji gali būti nustatoma atliekant termoreguliacinį prakaito mėginį, kiekybinį sudomotorinio aksono reflekso testą ir daugelį kitų tyrimų [12].

3. Tylusis miokardo infarktas

3.1. Apibrėžimas

Kardiovaskulinė autonominė neuropatija kliniškai pasireiškia sumažėjusiu fiziniu pajėgumu, ortostatine hipotenzija, kardiovaskulinės sistemos labilumu operacijų metu, tačiau pagrindinė KAN klinikinės išraiškos forma – tylioji arba beskausmė miokardo išemija. Tai būklė, kuomet dėl KAN sukeltos širdies denervacijos, pakinta išeminio skausmo suvokimas, apsunkinama miokardo infarkto diagnostika ir dėl to laiku nesuteikiama reikalinga pagalba.

3.2. Paplitimas

N. Arenja *et al.* 2013 metais Šveicarijoje atliko kohortinį retrospektyvinių tyrimą, kuriuo siekė palyginti nebyliojo miokardo infarkto paplitimo dažnį tarp CD sirgusių ir nesirgusių pacientų. Nustatyta, jog tylusis MI pasireiškė 28,5 proc. CD pacientų ir 21,5 proc. diabetu nesirgusių asmenų, tad buvo statistiškai reikšmingai dažesnis tiriamųjų grupėje ($p=0,004$). Infarktas apėmė vidutiniškai 10 proc. kairiojo skilvelio [13]. Hernández C. *et al.* 2011 metais atliktas panašaus pobūdžio tyrimas nustatė dar ryškesnį skirtumą – tylusis MI diagnozuotas 21,9 proc. diabetikų ir tik 2,4 proc. kontrolinės grupės pacientų ($p<0,0001$) [14]. Vis dėlto A.Sheikh *et al.* Pakistane atliktas tyrimas statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatė (19% ir 13%, $p=0,397$) [15].

3.3. Tyliojo MI rizikos veiksniai

D.Burgess *et al.* 2010 metais atlikta studija siekė nustatyti ir palyginti dažniausius CD pacientams pasitaikančius klinikinio ir tyliojo miokardo infarkto rizikos veiksnius. Nustatyta, jog abiejose tirtose grupėse daugiausiai įtakos miokardo infarktui turėjo vyresnis pacientų amžius, ilgesnė diabeto trukmė, kitos anksčiau diagnozuotos ŠKS ligos, mikroalbuminurija bei makroalbuminurija. Mažiau reikšmingas tyliajam MI buvo insulino naudojimas ir kreatinino koncentracija kraujyje [22].

Įvairių užsienio šalių studijos taip pat nurodo, jog didelis tyliosios miokardo išemijos dažnis tarp CD pacientų koreliuoja ir su dideliu dislipidemijos paplitimu [19]. Y.Pena *et al.* 2012 metais atliko prospektyvinių tyrimą, kuriame ketverius metus buvo stebimi 220 simptomų neturėjusių antro tipo CD pacientų, atliekant laboratorinius tyrimus ir kompiuterinę vieno fotono emisijos tomografiją, sinchronizuotą su elektrokardiograma (angl. Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT). Nustatyta, jog didesnė bendro cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų (MTL) ir trigliceridų koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė pacientų grupėje, kurioje SPECT diagnostikos metodu nustatyta miokardo išemija ($p<0,05$). Šioje grupėje taip pat aptikta ir mažesnė didelio tankio lipoproteinų (DTL) koncentracija. Tyrime nustatyta, jog būtent didelė trigliceridų ir maža DTL koncentracija buvo pagrindiniai miokardo išemijos indikatoriai tarp nusiskundimų neturėjusių II tipo CD pacientų [20]. Tokie rezultatai parodo, jog ankstyva dislipidemijos diagnostika ir savalaikis gydymas gali pristabdyti aterosklerozės vainikinėse arterijose ir miokardo išemijos progresavimą.

4. Tyliojo MI diagnostika

Ankstyva besimptomės vainikinių arterijų ligos diagnostika turi didelę klinikinę reikšmę siekiant

išvengti gyvybei pavojingų komplikacijų atsiradimo ir staigios mirties.

Širdies ir kraujagyslių magnetinis rezonansas, panaudojant gadoliną, yra efektyviausias metodas tyliojo MI diagnostikai. Vis dėlto šis tyrimas yra brangus, sunkiai prieinamas, jo atlikimas trunka ilgai bei reikalauja intraveninio kontrastinės medžiagos skyrimo, todėl tai nėra tinkama atrankos priemonė.

P.Swoboda *et al.* 2016 metais atliko tyrimą, kuriuo siekė sukurti paprastesnę ir pigesnę atrankos priemonę tiems pacientams, kuriems tyliojo MI rizika yra didžiausia. Vertintas elektrogardiogramos, echokardiogramos, biomarkerių koncentracijos pokyčių efektyvumas ir tikslumas diagnozuojant tylųjį MI. Įrodyta, jog galimas paprastas MI rizikos balo apskaičiavimo modelis antro tipo CD pacientams, pasižymintis gana dideliu jautrumu ir specifiskumu. Balas susideda iš paciento amžiaus didesnio 62 metai, E/A bangų santykio mažesnio nei 0,79, bendrosios išilginės įtampos didesnės nei 18,4 proc. ir NT-proBNP virš 29ng/L. Rodiklių jautrumas ir specifiskumas pavaizduotas 1 lentelėje. Pasak tyrėjų, daugiau nei 2 balus surinkę pacientai turėtų būti nukreipti išsamesniems tyrimams [23].

Vis dėlto egzistuoja studijos abejojančios ankstyvos tyliojo MI diagnostikos įtaka ligos išeitims. M.Lievre *et al.* Prancūzijoje atliktas prospektyvinis tyrimas, kuriuo siekta nustatyti, ar ankstyva patikra dėl tyliojo miokardo

infarkto, nusiskundimų neturintiems CD pacientams, sumažina ūmių širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką. Tiriamųjų grupę sudarė pacientai, kuriems įvairiais diagnostikos metodais buvo diagnozuota miokardo išemija ir paskirtas reikalingas gydymas, o kontrolinė grupė buvo sudaryta iš pacientų, kuriems buvo skirta įprastinė priežiūra. Lygintas staigios mirties, miokardo infarkto, insulto ar bet kokio kito širdies funkcijos sutrikimo, dėl kurio buvo reikalinga hospitalizacija, dažnis. Vis dėlto tyrimo rezultatai parodė, jog ankstyva pacientų patikra didesnės reikšmės ŠKS ligų dažniui tarp grupių neturėjo [21].

5. Prognozė

Daug literatūros šaltinių aprašo didelį antro tipo CD pacientų mirtingumą įvykus įprastiniais klinikiniais simptomais pasireiškusiam MI [24,25], tačiau informacijos apie mirtingumo rodiklius įvykus tyliam MI yra mažiau. D.Burgess *et al.* savo tyrime nustatė, jog bendras mirtingumas ir mirtingumas sąlygotas ŠKS ligų yra reikšmingai didesnis tylųjį MI patyrusiems nei nepatyrusiems CD pacientams. Vis dėlto mirtingumo rodiklis buvo panašus kaip ir po kliniškai pasireiškusio MI [22]. Panašius rezultatus nurodo ir Jungtinėse Amerikos Valstijose atlikto tyrimo rezultatai [26]. Šios studijos patvirtina, jog tiek tylusis, tiek krūtinės skausmu, dusuliu.

Lentelė 1. Tyliojo miokardo infarkto rizikos balas

Tyliojo MI rizikos balas	Jautrumas	95% CI	Specifiškumas	95% CI
0	100		0,0	
≥1	100		0,0	
≥2	100	80,5–100	42,2	31,4–53,5
≥3	82,4	56,6–96,2	72,3	61,4–81,6
≥4	41,2	18,4–67,1	89,2	80,4–94,9

P. Swoboda *et al.*, 2016 [23]

manifestuojantis miokardo infarktas turi panašią ilgalaikę prognozę.

6. Išvados

Tylusis miokardo infarktas – dažna ir pavojinga antro tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams pasitaikanti būklė, nulemta kardiovaskulinės

autonominės neuropatijos. Krūtinės skausmo, dusulio ir kitų įprastai pasireiškiančių miokardo išemijos

požymių nebuvimas labai apsunkina ligos diagnostiką ir savalaikį reikalingos pagalbos suteikimą. Vis dėlto egzistuoja įvairūs didelės rizikos pacientų atrankos būdai ir diagnostikos metodai, padedantys užkirsti kelią tyliojo miokardo infarkto pasireiškimu.

7. Šaltiniai

1. World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. Geneva: WHO; 2018. [žiūrėta 2020 04 01]. Prieiga per: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Raghavan S, Vassy J, Ho Y, Song R, Gagnon D, Cho K. Diabetes Mellitus–Related All-Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(4).
3. Bertoluci M, Rocha V. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017;9(1).
4. Khafaji H. Atypical presentation of acute and chronic coronary artery disease in diabetics. *World Journal of Cardiology*. 2014;6(8):802.
5. Mansour M. et al. Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. Volume 11, Issue 4, August 2016, Pages 330-338
6. Veves A, King GL: Can VEGF reverse diabetic neuropathy in human subjects? *J Clin Invest* 107:1215–1218, 2001
7. Pittenger G, Vinik A. Nerve Growth Factor and Diabetic Neuropathy. *Experimental Diabetes Research*. 2003;4(4):271-285.
8. Gerald P, King G. Activation of Protein Kinase C Isoforms and Its Impact on Diabetic Complications. *Circulation Research*. 2010;106(8):1319-1331.
9. Sena C, Leandro A, Azul L, Seiça R, Perry G. Vascular Oxidative Stress: Impact and Therapeutic Approaches. *Frontiers in Physiology*. 2018;9.
10. Ziegler D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 10:339–383, 1994
11. Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F. Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*. 2014;5.
12. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with

- diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014 Feb 15;5(1):17–39.
13. Arenja N, Mueller C, Ehl N, Brinkert M, Roost K, Reichlin T. Prevalence, Extent, and Independent Predictors of Silent Myocardial Infarction. *The American Journal of Medicine*. 2013;126(6):515-522.
 14. Hernández C, Candell-Riera J, Ciudin A, Francisco G, Agudé-Bruix S, Simó R. Prevalence and risk factors accounting for true silent myocardial ischemia: a pilot case-control study comparing type 2 diabetic with non-diabetic control subjects. *Cardiovascular Diabetology*. 2011;10(1):
 15. Sheikh A, Faisal SS, Jabbar A. Frequency of silent myocardial ischaemia in diabetics: a single centre study. *J Pak Med Assoc* 2011; 61: 1037-1041
 16. Ewing DJ, Campbell IW, Murray A, Neilson JM, Clarke BF. Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *Br Med J*. 1978 Jan 21;1(6106):145-7
 17. Balcioglu AS, Müderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):434-41
 18. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):434-41.
 19. Nicholls SJ, Nelson AJ. HDL and cardiovascular disease. *Pathology*. 2019 Feb;51(2):142-147.
 20. Peña Y, Fernández-Britto JE, Bacallao J, Batista JF, de León ML. Lipid levels as predictors of silent myocardial ischemia in a type 2 diabetic population in Havana. *MEDICC Rev* 2012; 14: 18-24
 21. Lièvre M, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials*. 2011;12(1).
 22. Burgess DC, Hunt D, Li L, et al. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J* 2010;31:92–9.
 23. Swoboda PP, McDiarmid AK, Erhayiem B, et al. A Novel and Practical Screening Tool for the Detection of Silent Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(9):3316-3323.
 24. Koek HL, Soedamah-Muthu SS, Kardaun JWPF, Gevers E, de Bruin A, Reitsma JB, Bots ML, Grobbee DE. Short- and long-term mortality after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol* 2007;22:883–888.
 25. Norhammar A, Lindbačh J, Ryde n L, Wallentin L, Stenstrand U, on behalf of the Register of Information Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). Improved but still high short- and long-term mortality rates after myocardial infarction in patients with diabetes mellitus: a time-trend report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission. *Heart* 2007;93:1577–1583.
 26. Kwong RY, Sattar H, Wu H, et al. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without

clinical evidence of myocardial infarction.
Circulation 2008;118:1011—20.