

Yllka THEMELI^{1, 6, 8}, Feçor AGAÇI², Valbona BAJRAMI³, Myftar BARBULLUSHI^{4, 6}, Alma IDRIZI⁴, Daniela TEFERICI^{5, 6, 8}, Lutfie MUKA⁷

¹Service of Endocrinology, DC IKEDA-Euromedica

²Service of Endocrinology, Hygeia Hospital

³Service of Nephrology, DC IKEDA-Euromedica

⁴Service of Nephrology, UHC Mother Teresa

⁵Department of Cardiology, UHC Mother Teresa

⁶Internal Disease Department, DC Med.al

⁷Service of Cardiology, DC IKEDA-Euromedica

⁸Nursing Faculty, Tirana, Albania

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ И «НЕМАЯ» ИШЕМИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С БЕССИМПТОМНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

DIABETIC NEPHROPATHY AND SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA IN ASYMPTOMATIC TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

Резюме. Цель: выявить «немую» ишемию миокарда у больных с бессимптомным сахарным диабетом 2-го типа с микроальбуминурией или без нее. Обозначить важность микроальбуминурии как маркера развития сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета.

Методы: в исследование было включено 40 пациентов с бессимптомным течением сахарного диабета 2-го типа. Участники были распределены на 2 группы в зависимости от наличия микроальбуминурии: 20 пациентов с микроальбуминурией в I группе (12 мужчин и 8 женщин; средний возраст $52,0 \pm 8,5$ года) и 20 пациентов без данной патологии во II группе (14 мужчин и 6 женщин; средний возраст $52,0 \pm 7,6$ года). Для выявления ишемии была проведена проба с нагрузкой, ограниченной появлением симптомов. **Результаты:** в I группе у 7 лиц (35 %) была выявлена «немая» ишемия миокарда (у 5 — при высокой нагрузке, у 2 — при низкой); во II группе у 2 больных была обнаружена «немая» ишемия миокарда (по одному случаю при высокой и низкой нагрузке соответственно). **Выводы:** распространенность «немой» ишемии миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа с бессимптомным течением с микроальбуминурией и без нее составила соответственно 35 и 10 %. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа даже при высокой нагрузке ишемия миокарда может протекать бессимптомно.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, «немая» ишемия миокарда, проба с нагрузкой.

Summary. Objectives: to detect silent myocardial ischemia (SMI) in asymptomatic type 2 diabetic patients with or without microalbuminuria, and the importance of microalbuminuria as a predictor for diabetic cardiovascular complications. **Methods:** forty asymptomatic patients with type 2 diabetes were included in this study. The patients were divided into two groups as regard the presence of microalbuminuria: group I of twenty patients (12 males, 8 females, with a mean age of 52.0 ± 8.5 years) with microalbuminuria and group II of twenty patients (14 males and 6 females, with a mean age of 52.0 ± 7.6 years) without microalbuminuria. A maximum symptom-limited treadmill exercise test was used to detect silent ischemia. **Results:** in group I, 7 patients (35 %) had SMI, with 5 patients showing SMI at higher work load and 2 at low work load. In group II, 2 patients (10 %) showed SMI, one at high load and another at low load. **Conclusions:** the prevalence of SMI in asymptomatic microalbuminuric and normoalbuminuric type 2 diabetic patients were 35 and 10 % respectively. Even with a maximum exercise, myocardial ischemia might be completely asymptomatic in type 2 diabetic patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus, silent myocardial ischemia, treadmill exercise test.

Введение

Диабетическая нефропатия (ДН) является важной причиной заболеваемости и смертности, а также самой распространенной причиной развития терминальной стадии почечной недостаточности у больных в развивающихся странах [1]. Однако не у всех больных сахарным диабетом (СД) развиваются серьезные осложнения со стороны почек.

Микроальбуминурия (МАУ) определяется при уровне экскреции альбумина с мочой 30–300 мг/сут (20–200 мкг/мин) и развивается вследствие клубочковой гиперfiltrации и повышенного клубочкового давления [2]. МАУ при СД 2-го типа свидетельствует о склонности к развитию прогрессивного заболевания почек, а также указывает на предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). Осложнения со стороны почек при СД 2-го типа прогрессируют так же, как и при СД 1-го типа [3].

Различают две формы «немой» ишемии миокарда (НИМ). Первая и менее распространенная форма, известная как «немая» ишемия I типа, встречается у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) без стенокардии.

Вторая, более распространенная форма («немая» ишемия II типа) наблюдается у лиц с обычными формами хронической стабильной стенокардии, нестабильной и спонтанной стенокардией. У данной категории пациентов случаются эпизоды ишемии, которые сопровождаются ощущением дискомфорта в груди, но без боли [2].

Независимо от того, какие механизмы задействованы при «немой» ишемии, разумно предположить, что она очень похожа на симптоматическую ишемию, и, соответственно, диагностика и ведение их должны быть одинаковыми, исходя из данных коронарной ангиографии и реваскуляризации [4].

Более всего объяснить связь МАУ и ИБС могут такие факторы, как эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность, курение [5], гипергомоцистеинемия и др. [6–8]. Кроме того, гипертрофия левого желудочка, которая развивается одной из первых при ДН, является независимым фактором риска ишемии миокарда и внезапной смерти [9].

ССЗ являются ведущей причиной смерти у лиц с СД 2-го типа [10]. При СД более распространена ИБС. Она носит экстенсивный диффузный характер. У лиц, страдающих СД, относительный риск развития острого инфаркта миокарда (ИМ) выше — на 50 % у мужчин и на 150 % у женщин, тогда как при ИБС у больных СД возрастает риск внезапной смерти и в отдаленном периоде [11–13]. Указанные факты должны заставить практикующих врачей более серьезно относиться к раннему выявлению «немой» ишемии миокарда, чтобы предотвратить трагические события.

Целью нашего исследования было выявить «немую» ишемию миокарда при бессимптомном СД 2-го типа при наличии или отсутствии МАУ, а также определить важность МАУ как маркера развития диабетических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Introduction

Diabetic nephropathy (DN) is an important cause of morbidity and mortality and is among the most common causes of end stage renal failure (ESRF) in developed countries [1]. However, not all patients with diabetes develop serious renal complications.

Microalbuminuria (MA) is defined as urinary albumin excretion rate of 30–300 mg/24 hours (20–200 microgram/minute), and results from glomerular hyperfiltration and elevated intraglomerular pressure [2]. Microalbuminuria in non-insulin dependant diabetes mellitus (NIDDM) reflects an underlying predisposition to developing progressive kidney disease as well as serving as a marker of predilection for generalized cardiovascular disease. The progression of the renal complications in NIDDM generally follows the same course as for insulin dependant diabetes mellitus (IDDM) [3].

Two forms of silent myocardial ischemia are recognized. The first and less common form, designated type I silent ischemia, occurs in patients with obstructive coronary artery disease (CAD), who do not experience angina at any time.

The second and much more frequent form, designated type II silent ischemia, occurs in patients with the usual forms of chronic stable angina, unstable angina, and Prinzmetal's angina. These patients exhibit some episodes of ischemia associated with chest discomfort and others without pain [2].

Irrespective of the mechanism(s) responsible for silent ischemia, it is reasonable to assume that asymptomatic ischemia has a significance similar to symptomatic ischemia and that their diagnosis and management with respect to coronary angiography and revascularization should be similar [4].

The possible explanations for the association of microalbuminuria with (CVD) are more or less related to the following factors, endothelial dysfunction, hypertension, dyslipidemia, insulin resistance, smoking [5], hyperhomocysteinemia [6, 7] and advanced glycated proteins [8]. In addition, left ventricular hypertrophy, which occurs early in the course of diabetic nephropathy, is an independent risk factor for myocardial ischemia and sudden death [9].

Cardiovascular disease (CVD) is a leading cause of death among individuals with type 2 diabetes [10]. Coronary artery disease is more common in diabetes and is more extensive and diffuse. Relative risk of acute myocardial infarction is (50 %) higher in diabetic males and 150 % more in diabetic females, therefore coronary artery disease in diabetic patient is associated with increase immediate and long term mortality [11–13]. These facts should make the clinicians more serious about early detection of silent myocardial ischemia in an attempt to abort any sudden or hidden catastrophic events.

Our study aimed to detect silent myocardial ischemia (SMI) in asymptomatic type 2 diabetic patients with or without microalbuminuria, and the importance of microalbuminuria as a predictor for diabetic cardiovascular complications.

Материалы и методы исследования

Пациенты были распределены на две группы в зависимости от наличия МАУ: I группа включала 20 пациентов (12 мужчин, 8 женщин; средний возраст $52,0 \pm 8,5$ года) с МАУ, во II группу вошли 20 больных (14 мужчин, 6 женщин; средний возраст $52,0 \pm 7,6$ года) с МАУ. Пациенты получали медицинскую помощь по поводу «немой» ишемии миокарда в университетской клинике «Мать Тереза», больнице Hygeia, диагностических центрах IKEDA-Euromedica и Med.al в течение периода с сентября 2010 по август 2011 г. Пероральные сахароснижающие препараты принимали 15 пациентов с МАУ и 18 лиц без данного отклонения, 5 больных с МАУ и 2 без МАУ только соблюдали диету. Из исследования исключались лица с неконтролируемой гипергликемией, застойной сердечной недостаточностью, инфекцией мочеполовой системы, с повышенной температурой и беременные. Ни у кого из пациентов не было обнаружено симптомов заболевания, у всех отмечалась нормальная ЭКГ в покое и не было противопоказаний к проведению ЭКГ с нагрузкой.

Тщательно изучалась история болезни каждого пациента. Затем проводилось более детальное обследование, при этом особое внимание уделялось сердечно-сосудистой системе. Каждый участник проходил лабораторное исследование, которое включало определение уровня глюкозы в крови натощак, холестерина, уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов; также проводили рентгенографию, ЭКГ, общий анализ мочи и определяли соотношение альбумин/креатинин с применением колориметрического метода (бромкрезоловый зеленый реактив) с определенными модификациями.

Для проведения пробы с дозированной физической нагрузкой на беговой дорожке (тредмил-тест) до появления симптомов, ограничивающих нагрузку (по протоколу Брюса), было получено письменное согласие от каждого участника исследования. Частоту сердечных сокращений и артериальное давление (АД) определяли в конце каждой стадии и каждые 2 мин до 10-й минуты в восстановительный период. Гипотензия определялась при снижении систолического АД на 10 мм рт.ст. [3] и более относительно показателя в покое [13].

Признаками ишемии на ЭКГ при стресс-тесте являются горизонтальная депрессия сегмента ST на 1 мм и ниже и косонисходящее смещение сегмента ST на 1,5 мм относительно точки J [14].

Проба с нагрузкой с применением тредмила считалась положительной при низкой и высокой нагрузке, если отклонения наблюдались на второй или третьей и следующих стадиях соответственно. Нормальными показателями соотношения альбумин/креатинин считались уровни $< 2,5$ мг альбумина/моль креатинина у мужчин и $< 4,5$ мг/моль у женщин. Показатели выше 30 мг/моль рассматривались как признаки МАУ.

Статистический анализ был проведен с применением t-теста Стьюдента и теста χ^2 . Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

Patients and Methods

The patients were divided into two groups as regard the presence of microalbuminuria: group I of twenty patients (12 males, 8 females, with a mean age of 52.0 ± 8.5 years) with microalbuminuria and group II of twenty patients (14 males and 6 females, with a mean age of 52.0 ± 7.6 years) without microalbuminuria. The patients were attended or admitted at University Hospital Center Mother Teresa, Hygeia Hospital, Diagnostic Center IKEDA-Euromedica and Diagnostic Center Med.al during the period September 2010 — August 2011 for silent myocardial ischemia. Fifteen patients with MA were on oral hypoglycemic agents and 5 on diet alone, while 18 normoalbuminuric patients were on oral hypoglycemic agents and 2 patients on diet therapy. Patients with uncontrolled hyperglycemia, congestive heart failure, urinary tract infection, fever and pregnant women were excluded from the study. All the patients were asymptomatic, with normal resting ECG and had no contraindications for exercise stress test.

A detailed medical history was taken and proper clinical examination with particular attention to the cardiovascular system was performed for every patient. Laboratory investigations in the form of: fasting blood glucose (mg/dl), fasting cholesterol, high density lipoprotein (HDL) in mg/dl, low density lipoprotein (LDL) in mg/dl, fasting triglycerides, chest X-ray, ECG, urine examination, and fasting urine sample to measure albumin creatinine ratio by using bromocresol Green method with some modifications, was done for every patient.

An informed written consent was obtained from each patient before performing a maximum symptom-limited Treadmill Exercise Test (TET) according to Bruce protocol. Heart rate and blood pressure were measured at the end of each stage and every 2 minutes up to 10 minutes during the recovery phase. Hypotension was considered if there was a decrease in systolic blood pressure [3] 10 mmHg or below the rest value [13].

An ischemic ECG response to exercise test was defined as at least 1 mm horizontal ST segment depression and 1.5 mm down sloping ST segment depression measured at the J point [14].

Treadmill exercise test was considered positive at low and high work load, if the abnormalities appear in the first 2 stages or the 3rd and subsequent stages respectively. The normal value for albumin/creatinine ratio is < 2.5 mg albumin/mmol creatinine in males and < 4.5 mg/mmol in females. Above these values and up to 30 mg/mmol is considered as microalbuminuric range.

Statistical analysis was done by using a student's t-test and Chi-square test. Significance was taken for $p < 0.05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование проводилось с участием 40 лиц, которые были распределены равномерно (по 20 в каждой группе) в зависимости от наличия МАУ.

Исходная характеристика пациентов с МАУ и без нее представлена в табл. 1.

Средний возраст пациентов в каждой группе был сопоставим. Однако в I группе отмечались более высокие показатели (с разницей от достоверной до высокодостоверной) по таким параметрам: длительность СД, уровень глюкозы натощак, общего холестерина и диастолическое АД в положении лежа. Содержание ЛПВП было выше (недостоверно) во II группе. Уровень ЛПНП и триглицеридов был недостоверно больше в I группе.

В табл. 2 представлены сравнительные данные двух групп относительно факторов риска и осложнений СД 2-го типа.

В обеих группах показатели артериальной гипертензии (АГ), статуса курения и семейного анамнеза по СД были сопоставимы. Однако в I группе отмечались более высокие показатели (от достоверной до высокодостоверной разницы) диабетической ретинопатии (ДР) и алкоголизма.

Results and Discussion

The study included 40 patients, 20 each for microalbuminuria (group I) and 20 for normoalbuminuria (group II).

Baseline characteristics of the microalbuminuric and normoalbuminuric patients are shown in Table 1.

The mean age in the two groups was similar. However, there were significant to highly significant differences of higher values in group I, for the following parameters: duration of diabetes, fasting blood glucose, total cholesterol and diastolic blood pressure in supine position. HDL values were higher (not significantly) in group II. LDL and triglycerides values were higher (not significantly) in group I.

Table 2 gives comparison between the two groups in this study, as regards risk factors and complications of Type 2 diabetes.

Hypertension, smoking status and family history for DM in the two groups were similar. There were significant to highly significant differences of higher values in group I, for diabetic retinopathy (DR) and alcoholism.

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с микроальбуминурией и без нее
Table 1. Baseline characteristics of the microalbuminuric and normoalbuminuric patients

Показатель / Variables	I группа / Group I (n = 20)	II группа / Group II (n = 20)	Значение p / P-value
Возраст (лет) / Age (years)	52,0 ± 8,5	52,0 ± 7,6	НД / NS
Пол (мужчины/женщины) / Sex (male/female)	12/8	14/6	
Длительность СД (лет) / Duration of diabetes (years)	7,4 ± 7,0	3,8 ± 4,0	0,001
Индекс массы тела (кг/м ²) / Body mass index (kg/m ²)	27,5 ± 8,2	27,0 ± 6,3	НД / NS
Уровень глюкозы натощак (мг/дл) / Fasting blood glucose (mg/dl)	167,5 ± 18,0	135,0 ± 15,5	0,001
Общий холестерин (мг/дл) / Total cholesterol (mg/dl)	217,0 ± 35,5	190,0 ± 17,5	0,01
ЛПВП (мг/дл) / HDL (mg/dl): — мужчины / male — женщины / female	45 ± 14 52,0 ± 15,5	50,0 ± 15,5 58,0 ± 16,7	НД / NS НД / NS
ЛПНП (мг/дл) / LDL (mg/dl): — мужчины / male — женщины / female	185,5 ± 12,5 162,0 ± 13,4	196,0 ± 13,3 171,5 ± 11,0	НД / NS НД / NS
Триглицериды (мг/дл) / Triglycerides (mg/dl): — мужчины / male — женщины / female	178 ± 15 168 ± 12	169 ± 17 165,0 ± 11,8	НД / NS НД / NS
САД (мм рт.ст.) / SBP (mmHg): — в положении лежа / supine — в положении стоя / erect	134,0 ± 19,2 130,6 ± 28,2	131,0 ± 17,4 127,0 ± 21,5	НД / NS НД / NS
ДАД (мм рт.ст.) / DBP (mm Hg): — в положении лежа / supine — в положении стоя / erect	92 ± 15 85,5 ± 9,5	82,0 ± 8,5 84,0 ± 11	0,01 НД / NS

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; НД — недостоверно.

Notes: SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; NS — not significant.

Из 20 пациентов I группы у 8 лиц (40 %; 6 мужчин и 2 женщины) была определена «немая» ишемия миокарда. У 5 пациентов ишемия была отмечена при высокой нагрузке, у 3 — при низкой. Во II группе у 2 лиц (10 %; 1 мужчина и 1 женщина) была выявлена «немая» ишемия миокарда — по одному случаю при высокой и низкой нагрузке соответственно (табл. 3).

В табл. 4 представлены исходные данные пациентов с МАУ с «немой» ишемией миокарда и без нее.

Разница не была статистически достоверной по всем показателям, за исключением диабетической ретинопатии и диастолического АД в положении лежа.

Что касается клинической выраженности «немой» ишемии миокарда у пациентов с МАУ при проведении тредмил-теста, то в I группе гипотензия отмечалась у 4 лиц (66,6 %), боль в груди — у 3 (50 %). Другие клинически выраженные симптомы, такие как одышка, учащенное сердцебиение, встречались редко.

Как видно, в нашем исследовании «немая» ишемия миокарда была выявлена у 8 пациентов (40 %; 6 мужчин и 2 женщины) из 20 с МАУ и у двух (10 %) из 20 больных без данной патологии. Эта разница является статистически высокодостоверной ($p < 0,01$). Полученные нами данные расходятся с таковыми в исследовании Rutter et al. (Великобритания) [15], в котором «немая» ишемия миокарда была определена у 28 пациентов (65 %) из 43 с МАУ и у 17 (40 %) из 43 без данного отклонения. Такую разницу можно объяснить тем, что большинство пациентов в исследовании Rutter et al. составляли мужчины в возрасте 60 лет. Как правило, они проходили лечение в специализиро-

Table 3 shows that out of twenty patients in group I, 8 patients (40 %): 6 males and 2 females had SMI. Five patients showed ischemia at high workload and three at low work load. In twenty patients in group II, two patients (10 %), one male and one female showed SMI, one at a high load and the other at low load.

Table 4 shows the baseline characteristics of the microalbuminuric patients with or without SMI.

The differences between the differences were statistically not significant, except for diabetic retinopathy and diastolic blood pressure in supine position.

According to clinical manifestations of microalbuminuric patients with SMI during TET, in group I with SMI, hypotension was detected in 4 (66.6 %) patients during TET, while chest pain was present in 3 (50 %) patients. Other clinical manifestations as dyspnea, palpitations and swelling were less frequent.

This study has detected SMI in 8 (40 %) out of 20 microalbuminuric patients, 6 of them were males and two were females. Only 2 of 20 (10 %) normoalbuminuric patients had SMI, this difference was highly significant statistically ($p < 0.01$). This is in contrast to Rutter et al. Study (UK) [15], which demonstrated SMI in 28 of 43 (65 %) microalbuminuric patients and 17 of 43 (40 %) normoalbuminuric patients. This difference could be explained by the fact that the majority of patients in Rutter et al. Study were males, in their sixties and recruited from hospital diabetic clinics located in an area known for its high preva-

Таблица 2. Сравнительная характеристика двух групп по факторам риска и осложнениям СД 2-го типа
Table 2. Comparison between the 2 studied groups in relation to risk factors and complications of Type 2 diabetes

Факторы риска / Risk Factors	Пациенты с МАУ / Patients with MA		Пациенты без МАУ / Patients without MA		Значение P / P-value
	К-во / Number	%	К-во / Number	%	
Артериальная гипертензия / Hypertension	6/20	30	5/20	25	НД / NS
Диабетическая ретинопатия / Diabetic retinopathy	8/20	40	3/20	15	0,001
Алкоголизм / Formal alcoholism	5/20	25	2/20	10	0,001
Курение / Smoking	8/20	40	7/20	35	НД / NS
Семейный анамнез по диабетической ретинопатии / Family history of DM	13/20	65	12/20	60	НД / NS

Таблица 3. Результаты пробы с нагрузкой с использованием тредмила
Table 3. Treadmill exercise test results in both studied groups

Группа пациентов / Group of patients	Общее количество / Total No.	Отклонения / Abnormal TET		Степень нагрузки / Work load	
		К-во (м/ж) / Number (m/f)	%	Высокая / High, n (%)	Низкая / Low, n (%)
Пациенты с МАУ / Patients with microalbuminuria	20	8/20 (6/2)	40	5/8 (62,5)	3/8 (37,5)
Пациенты без МАУ / Patients without microalbuminuria	20	2/20 (1/1)	10	1/2 (50)	1/2 (50)

ванных диабетических клиниках, расположенных в регионах, известных тем, что у лиц, проживающих там, отмечается более высокий уровень ЛПВП. Участники нашего исследования получали медицинскую помощь в больницах общего профиля, относились к младшей возрастной группы. Кроме того, количество мужчин и женщин, принимавших участие в исследовании, было сопоставимым. Если бы мы включили в наше исследование лиц старше 60 лет, распространенность «немой» ишемии миокарда была бы выше в силу того, что среди больных СД пожилого возраста она встречается чаще. Подобные результаты были получены в исследовании Т. Inoguchi (Япония) [16], в котором распространенность «немой» ишемии миокарда равнялась 45,3 % (исследуемую когорту составили пациенты в возрасте более 60 лет).

Полученные нами данные о том, что более высокое систолическое (и даже диастолическое) АД чаще встречается у пациентов с МАУ, подтверждают результаты исследова-

lence of CHD, while our study included patients who were attending a general hospital, younger age group and with an approximate males-females numbers. On the other hand if we have included only those patients over 60 years of age, the prevalence of SMI would have been increased, reflecting the high prevalence of SMI among elderly diabetics. Similar results was obtained by Inoguchi T et al. (Japan) [16], who recorded a prevalence of (45.3 %) SMI in their studied asymptomatic type 2 diabetic patients above 60 years of age.

Our finding of high systolic (and even diastolic) blood pressure among patients with MA support the reports of several authors [17, 18] for the association between high systolic blood pressure and MA.

A high total cholesterol level showed a significant association with MA ($p < 0.05$). A similar fig-

Таблица 4. Исходная характеристика пациентов с МАУ с «немой» ишемией миокарда или без нее (среднее \pm SD)

Table 4. Baseline characteristics of microalbuminuric patients with or without silent myocardial ischemia (all figures are mean \pm SD unless stated otherwise)

Показатель / Variables	Пациенты с МАУ и НИМ / Microalbuminuric patients with SMI (n = 8)	Пациенты с МАУ без НИМ / Microalbuminuric patients without SMI (n = 12)	Значение P / P-value
Пол (мужчины/женщины) / Sex (male/female)	6/2	7/5	
Возраст (лет) / Age (years)	54,7 \pm 12,0	52,4 \pm 8,0	НД / NS*
Длительность СД (лет) / Duration of diabetes (years)	4,45 \pm 7,20	6,0 \pm 4,5	НД / NS*
Соотношение альбумин/креатинин / Albumin/creatinine ratio	13,7 \pm 8,3	14,8 \pm 5,8	НД / NS*
Общий холестерин (мг/дл) / Total cholesterol (mg/dl)	212 \pm 44	201 \pm 47	НД / NS*
ЛПВП (мг/дл) / HDL (mg/dl)	47 \pm 14	53,2 \pm 12,0	НД / NS*
ЛПНП (мг/дл) / LDL (mg/dl)	144,0 \pm 11,3	152 \pm 13	НД / NS*
Триглицериды (мг/дл) / Triglycerides (mg/dl)	175,0 \pm 6,3	165,0 \pm 11,2	НД / NS*
Глюкоза натощак (мг/дл) / Fasting blood glucose (mg/dl)	159 \pm 27	154 \pm 23	НД / NS*
Индекс массы тела (кг/м ²) / Body mass index (kg/m ²)	29,0 \pm 4,5	28,0 \pm 6,2	НД / NS*
САД (мм рт.ст.) / SBP (mmHg): — в положении лежа / supine — в положении стоя / erect	144 \pm 23 142 \pm 24	135 \pm 27 134 \pm 25	НД / NS* НД / NS*
ДАД (мм рт.ст.) / DBP (mm Hg): — в положении лежа / supine — в положении стоя / erect	90 \pm 13 88,8 \pm 11,0	83 \pm 10 82,0 \pm 9,8	Д / S* НД / NS*
Гипертензия в анамнезе / Hypertension (%)	4 (50)	5 (41,6)	НД / NS**
Курение / Smoking (%)	2 (40)	4 (33,3)	НД / NS**
Диабетическая ретинопатия / Diabetic retinopathy (%)	7 (87,5)	4 (33,3)	Д / S**

Примечания: * — t-тест; ** — z-тест; Д — достоверно.

Notes: * — t-test; ** — z-test; S — significant.

ний других авторов [17, 18], согласно которым существует связь между высоким АД и МАУ.

Высокий уровень холестерина достоверно ассоциируется с МАУ ($p < 0,05$). Такие же данные были получены в исследовании J.-M. Guizar et al. [19]. С другой стороны, содержание ЛПВП у больных с МАУ больше, что также является фактором высокой смертности вследствие ССЗ среди больных СД 2-го типа [20, 21].

Курение считается общепризнанным фактором риска развития ССЗ и тоже может быть связано с МАУ [19]. В исследовании J.-M. Guizar et al. было выявлено, что курение чаще встречается среди лиц с МАУ (31,6 %) по сравнению с пациентами без МАУ (21,1 %). В то же время T. Charles et al. [22] отмечают совсем противоположное (44 и 46,1 % соответственно). В нашем исследовании не было выявлено разницы по этому показателю (по 20 % в обеих группах). При изучении клинических проявлений и ЭКГ-изменений в нашем исследовании было выявлено, что у всех 10 пациентов с отклонениями при проведении тредмил-теста были обнаружены признаки ишемии на ЭКГ, а именно депрессия сегмента ST (8 больных) и псевдонормальный тип T-волны (2 участника). Большинство этих признаков сопровождалось клиническими симптомами, в частности гипотензией, затрудненностью дыхания, усталостью. Интересным является тот факт, что, несмотря на максимальную нагрузку, у трех пациентов (33,3 %) не отмечались ни боль в груди, ни какие-либо другие существенные жалобы. Это свидетельствует о том, что у больных СД 2-го типа ишемия миокарда может протекать бессимптомно даже при максимальной нагрузке. Кроме того, нами было отмечено, что в большинстве случаев (78 %) ишемические изменения обнаруживаются в отведениях V4-V6. Подобные результаты были получены Bernard R. Chaitman (75–80 %) [13].

Почему «немая» ишемия миокарда развивается лишь у некоторых больных с МАУ?

Чтобы выяснить, почему «немая» ишемия миокарда развивается не у всех пациентов с МАУ, мы распределили больных с данной патологией на две группы (табл. 4) в зависимости от наличия «немой» ишемии миокарда. Используя данные табл. 1, 2 для статистического сравнения, мы сделали следующие выводы:

1. Такие показатели, как общий холестерин, уровень глюкозы натощак, систолическое и диастолическое АД, индекс массы тела, были выше среди лиц с «немой» ишемией миокарда. Также у них чаще отмечалась АГ в анамнезе. Уровень ЛПВП был выше у больных без «немой» ишемии миокарда. Указанные факты могут объяснять предрасположенность пациентов с МАУ к развитию «немой» ишемии миокарда.

2. Диабетическая ретинопатия статистически достоверно чаще ($p = 0,010$) встречалась у лиц без «немой» ишемии миокарда. J.K. Yoon [23] уверен, что ДР может быть маркером развития нарушений кровообращения миокарда. В исследовании «немой» ишемии миокарда достоверно чаще данная патология наблюдалась среди лиц с ДР [24].

3. Предполагалось, что длительность СД и курение будут характеризовать группу пациентов с «немой» ишемией миокарда, однако предположения не подтвердились. Этот факт остается невыясненным.

ure was recorded by J.-M. Guizar et al. study [19]. On the other hand, HDL level was higher among patients with MA, these risk factors are relevant for the high cardiovascular mortality rate found in type 2 diabetics [20, 21].

Smoking is recognized cardiovascular risk factors, and it may also be related to MA [19]. J.-M. Guizar et al. stated that smoking habit was more among microalbuminuric patient (31.6 %) than normoalbuminuric patients (21.1 %), while Charles T et al. [22] mentioned that smokers were more in patients with NA (46.1 %) than microalbuminuric patients (44 %). However our study documented no difference between both studied groups (20 % vs. 20 %). Observations of the studied patients regarding clinical presentation and ECG changes during TET demonstrated that all the 10 patients with abnormal TET showed ischemic ECG changes in the form of ST segment depression (8 patients) and pseudo normalization of T wave (two patients), most of these ECG changes were accompanied by a clinical feature like hypotension, shortness of breath and fatigue. Interestingly, we observed that in spite of a maximum exercise 3 patients (33.3 %) developed neither chest pain nor any significant complaints, emphasizing a crucial note that: myocardial ischemia in type 2 diabetics might be asymptomatic even with a maximum exercise. In addition to that we noticed that (78 %) of the ECG ischemic changes appeared in leads V4-V6, a similar figure (75–80 %) reported by Bernard R. Chaitman [13].

Why SMI developed in some microalbuminuric patients and spared others?

In order to understand the reason why SMI developed in some microalbuminuric patients and spared others, we divided the microalbuminuric patients into 2 groups (Table 4): microalbuminuric patients with SMI vs. microalbuminuric patients without SMI. Using most of the variables applied in Table 1 and 2, for statistical comparison, we noticed the following:

1. The following factors: total cholesterol, fasting blood glucose, systolic and diastolic blood pressure, body mass index and history of systemic hypertension were more or higher among patients with SMI while HDL level was higher in patients without SMI, these factors might explain susceptibility of some microalbuminuric patients to SMI.

2. Diabetic retinopathy was more statistically significant ($p = 0.010$) in patients with SMI than in patients without SMI. J.K. Yoon [23] reported that DR is helpful in predicting the occurrence of myocardial perfusion defects, and in a study investigating SMI, a significantly higher prevalence was found in patients with DR [24].

3. Against our provisional expectation, duration of diabetes and smoking habits were more associated with patients without SMI (although not significant statistically), which remain unexplained.

Ограничения исследования: в идеале необходимо ангиографическое подтверждение ишемии миокарда. Однако в силу ограниченных средств и определенных условий в Албании это было невозможно.

Выводы

Распространенность «немой» ишемии миокарда у больных СД с бессимптомной микроальбуминурией или без нее составляет соответственно 35 и 10 %.

У пациентов с «немой» ишемией миокарда чаще отмечались отклонения по таким показателям: общий холестерин, глюкоза натощак, систолическое и диастолическое АД, индекс массы тела и анамнез по артериальной гипертензии. Тем не менее уровень ЛПВП был выше у больных без «немой» ишемии миокарда.

Диабетическая ретинопатия была более выраженной у пациентов с «немой» ишемией миокарда, чем у пациентов без данной патологии (хотя это различие и не было статистически достоверным).

Более длительный анамнез СД и курение наблюдались у пациентов без «немой» ишемии миокарда (статистически достоверно).

Согласно результатам анализа клинический проявлений и ЭКГ-изменений при тредмил-тесте у всех пациентов с отклонениями при проведении пробы с нагрузкой были выявлены ЭКГ-признаки ишемии, а именно депрессия сегмента ST или псевдонормальный тип T-волны.

Большинство этих изменений сопровождалось клиническими признаками, такими как гипотензия, затрудненное дыхание и усталость.

Даже при максимальной нагрузке 33,3 % пациентов не испытывали боли в груди и не предъявляли никаких существенных жалоб, что свидетельствует о том, что при СД 2-го типа ишемия миокарда может протекать бессимптомно даже при максимальной нагрузке.

Limitations of the study: it would have been ideal to have angiographic confirmation of myocardial ischemia. However, with limited resources and prevailing conditions in Albania, it has not been possible.

Conclusions

In our study, the prevalence of SMI in asymptomatic microalbuminuric and normoalbuminuric type 2 diabetic patients were 35 and 10 % respectively.

Important factors as total cholesterol, fasting blood glucose, systolic and diastolic blood pressure, body mass index and history of systemic hypertension were more or higher among patients with SMI, while HDL level was higher in patients without SMI.

Diabetic retinopathy was more statistically significant in patients with SMI than in patients without SMI.

Duration of diabetes and smoking habits were more associated with patients without SMI (although not significant statistically).

According to clinical presentation and ECG changes during TET, all the patients with abnormal TET showed ischemic ECG changes in the form of ST segment depression and pseudo normalization of T wave.

Most of these ECG changes were accompanied by a clinical feature like hypotension, shortness of breath and fatigue.

Interestingly, we observed that in spite of a maximum exercise 33.3 % of these patients developed neither chest pain nor any significant complaints, emphasizing a crucial note that: myocardial ischemia in type 2 diabetics might be asymptomatic even with a maximum exercise.

Список литературы / References

1. Truswell A.S., Frier B.M., Shepherd J. *Diabetes mellitus, and nutritional and metabolic disorders // Davidson's principles and practice of medicine / Ed. by Haslett Ch., Chilvers E.R., Hunter J.A. — 8th ed. — Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999. — 472-504.*
2. Borch J.K. *The economics of screening for microalbuminuria in patients with IDDM // Pharmacoeconomics. — 1994. — 5. — 357-60.*
3. Hostetter T.H. *Metabolic versus hemodynamic considerations of diabetic nephropathy // Diabetes Care. — 1992. — 15. — 1205-15.*
4. Geiss L.S., Herman W.H., Smith P.J. *Mortality in non-insulin dependant diabetes mellitus // Diabetes in America. — 1995. — 233-57.*
5. Okada E., Oida K., Tado H. et al. *Hyperhomocysteinemia is a risk factor for coronary arteriosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. — 1999. — 22(13). — 484-90.*
6. Hofman M.A., Kohl B., Zumbach M.S. et al. *Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in IDDM // Diabetes Care. — 1998. — 21(5). — 841-8.*
7. Biehaur A., Hofmann M.A., Ziegler R. et al. *AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus // Cardiovascular Res. — 1998. — 37(13). — 585-600.*
8. Sota A., Tarnow L., Parving H.H. *Prevalence of left ventricular hypertrophy in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy // Diabetologia. — 1999. — 42(1). — 76-80.*
9. Mattock M.B., Barnes D.J., Vibreti G. et al. *Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM // Diabetes. — 1998. — 47. — 1786-92.*
10. Richard W.N., Stuart W.Z., Richard W.J. et al. *Heart disease in diabetes // Joslin Diabetes Mellitus / Ed. by Ronald C.K. — 13th ed. — Philadelphia: Leu and Febiger, 1994. — 836-57.*
11. Mark E.C. *Seminar: Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy // Lancet. — 1998. — 352. — 213-19.*
12. Herlitz J., Cyalmberg K. *How to improve the cardiac prognosis for diabetes // Diabetes Care. — 1999. — 22. — 89-96.*
13. Chaitman B.R. *Exercise stress testing // Braunwald E. Braunwald Heart Disease, a textbook of cardiovascular medicine. — 5th ed. — Philadelphia: W.B Saunders, 1997. — 153-174.*
14. Awtry E.H., Loscalzo J. *Coronary heart disease // Cecil Essentials of Medicine / Ed. by Andreoli T.E., Carpenter C.C., Griggs R.C. — 5th ed. — Philadelphia: W.B. Saunders, 2001. — 79-99.*

15. Rutter M.K., McComb J.M., Brady S. et al. Silent myocardial ischemia and microalbuminuria in asymptomatic subjects with NIDDM // *Am. J. Cardiol.* — 1999. — 83. — 27-31.
16. Inoguchi T., Yamashita T., Umeda F. et al. High incidence of silent myocardial ischemia in patients with NIDDM // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2000. — 47. — 37-44.
17. Nelson R.G., Bennet P.H., Beck G.J. et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with NIDDM // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — 335. — 1636-42.
18. Friis T., Pederson L.R. Microalbuminuria in type 2 diabetic patients. A prospective follow up study // *Ann. Clin. Biochem.* — 1997. — 34. — 247-51.
19. Guizer J.-M., Kornhauser C., Malacara J. et al. Renal function reserve in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus with and without microalbuminuria // *Nephron.* — 2001. — 84. — 223-30.
20. Gall M.A., Borch-Johnsen K., Hougaard P. et al. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM // *Diabetes.* — 1995. — 44. — 1303-09.
21. Niskanen L., Uusitupa M., Sarlund H. et al. Microalbuminuria predicts the development of serum lipoprotein abnormalities favoring atherogenesis in newly diagnosed type 2 diabetic patients // *Diabetologia.* — 1990. — 34. — 237-43.
22. Charles T., Valmadrid T., Klein R. et al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — 160. — 1093-99.
23. Yoon J.K., Lee K.H., Park J.M. et al. Usefulness of diabetic retinopathy as a marker of risk of thallium myocardial perfusion defects in NIDDM // *The American Journal of Cardiology.* — 2001. — 84. — 456-591.
24. Blandine J.D., Bernard S., Gilbert H. et al. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes // *Diabetes Care.* — 1999. — 22. — 1396-1400.

Перевод Е. Евдокимовой

Получено 31.10.12 □