

## 9. STRESZCZENIE

Cukrzyca 2–4-krotnie zwiększa ryzyko zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym zaburzenia rytmu serca. Podwyższone ryzyko wystąpienia arytmii komorowych u osób z cukrzycą ma wieloczynnikowe podłoże i próbuje się je tłumaczyć wpływem zarówno zaburzeń metabolicznych, jak i przewlekłych powikłań naczyniowych choroby. Cukrzycowe choroby serca, takie jak choroba niedokrwienna serca, kardiomiopatia cukrzycowa czy autonomiczna neuropatia cukrzycowa generują w obrębie miokardium substraty arytmogenne, które w sprzyjających okolicznościach inicjują arytmie komorowe. Wciąż trwają poszukiwania „idealnego” markera diagnostycznego, który w sposób czuły i swoisty mógłby wyodrębnić podgrupę diabetyków w największym stopniu zagrożonych wystąpieniem groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca oraz nagłego zgonu sercowego. Nowe nieinwazyjne metody elektrokardiograficzne, takie jak BSPM czy SATRO-EKG, dzięki ich unikalnym właściwościom, mogą sprostać tym oczekiwaniom.

**Założenia i cele pracy:** Nadrzędnym celem pracy było określenie przydatności klinicznej metod SATRO-EKG i BSPM w wykrywaniu substratów arytmogennych w sercu osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, bez jawnych klinicznie powikłań makro- i mikronaczyniowych. Ponadto, w badanej grupie diabetyków określono częstość występowania oraz stopień zaawansowania choroby niedokrwiennej serca, autonomicznej neuropatii układu sercowo-naczyniowego oraz kardiomiopatii cukrzycowej. Ustalono także wpływ tych stanów patologicznych na ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca. W analizie końcowej oceniono, czy występowały istotne statystycznie korelacje pomiędzy parametrami analizy SATRO-EKG i badania BSPM a wynikami standardowych metod elektrokardiograficznych i echokardiografii.

**Materiał i metody:** Grupę badaną stanowiło 60 osób (25 kobiet i 35 mężczyzn, w wieku  $47 \pm 10$  lat) ze świeżo zdiagnozowaną cukrzycą typu drugiego, którzy byli hospitalizowani w Pododdziale Endokrynologii Kliniki Chorób Wewnętrznych 4 WSKzP we Wrocławiu pomiędzy styczniem 2014 r. a majem 2015 r. Na podstawie konsultacji specjalistycznych oraz wyników badań dodatkowych u wszystkich chorych wykluczono jawną klinicznie makro- i mikroangiopatię. W następnym etapie badań, diabetycy zostali poddani diagnostyce elektrokardiograficznej w Zakładzie Elektrofizjologii Katedry Patofizjologii UM we Wrocławiu, na którą składały się metody standardowe (12-odprowadzeniowe badanie EKG i 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera) oraz metody eksperymentalne (badanie BSPM i analiza SATRO-EKG). Grupę referencyjną stanowiło 50 osób zdrowych (30 kobiet i 20 mężczyzn, w wieku  $43 \pm 18$  lat) z negatywnym wywiadem w kierunku chorób układu krążenia.

**Wyniki:** U wszystkich badanych postawiono rozpoznanie zespołu metabolicznego: cukrzyca typu 2 (100%), zwiększony obwód talii (100%), dyslipidemia (98%) i nadciśnienie tętnicze (62%). Dalsza diagnostyka (standardowa i eksperymentalna) ujawniła, że w badanej grupie diabetyków relatywnie często występowały cukrzycowe choroby serca: nieme niedokrwienie mięśnia sercowego zdiagnozowano u 36/60 (60%) badanych, autonomiczna neuropatia układu sercowo-naczyniowego

dotyczyła 27/60 (45%) chorych, a kardiomiopatię cukrzycową rozpoznano u 19/60 (32%) uczestników badania. W badaniu echokardiograficznym przerost mięśnia lewej komory serca zdiagnozowano u 35/60 (58%) chorych, a dysfunkcję rozkurczową lewej komory wykryto u 23/60 (38%) diabetyków. W 12-odprowadzeniowym badaniu EKG wydłużenie odstępu QTc powyżej 440 ms stwierdzono u 5/60 (8%) diabetyków. W 24-godzinnym badaniu holterowskim EKG zarejestrowano następujące nieprawidłowości: łagodną-umiarkowaną arytmie przedsionkową u 51/60 (85%) osób, łagodną-umiarkowaną arytmie komorową u 39/60 (65%) badanych, a epizody niedokrwienia u 4/60 (7%) chorych. W badanej grupie diabetyków wykazano redukcję wartości większości ocenionych parametrów analizy czasowej dobowej HRV (z wyjątkiem avHR i SDNN index), co wskazywało na występowanie u nich neuropatii wegetatywnej układu sercowo-naczyniowego. W oparciu o analizę parametrów ilościowych i jakościowych map izointegralnych oraz odchyłeń odstępu ST-T, niedokrwienie miokardium rozpoznano u 36/60 (60%) badanych. W zakresie identyfikacji obszarów niedokrwienia mięśnia lewej komory w badanej grupie diabetyków, analiza SATRO-EKG wykazała relatywnie wysoką czułość (ściany: przednia – 85%, dolna – 73%, boczna – 76%) oraz umiarkowaną swoistość (ściany: przednia – 48%, dolna – 46%, boczna – 45%). Multipolarna dystrybucja map izointegralnych QRST dotyczyła 37/60 (62%) chorych, przy czym zaobserwowano, że liczba ekstremów na izointegrałach QRST korelowała z liczbą przedwczesnych pobudzeń komorowych (wsp. kor.=0,407). Spośród przeanalizowanych różnych zależności pomiędzy wynikami przeprowadzonych badań, istotne statystycznie zależności w większości dotyczyły współczynnika korelacji ( $r$ ) map odchyłeń ST-T. Parametr ten znamienne korelował z odstępem QTc (wsp. kor.= -0,493) oraz wskaźnikiem masy lewej komory (wsp. kor.= -0,538). Wykazano też, że niedokrwienie mięśnia sercowego powodowało u diabetyków zwiększenie liczby ekstremów na mapach izointegralnych QRST ( $3,08 \pm 0,937$  vs  $2,50 \pm 0,589$ ) oraz częstsze występowanie arytmii komorowej (72% vs 54%). Zaobserwowano, że kardiomiopatia cukrzycowa istotnie zwiększała ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu (74% vs 44%), co wiązało się również z większą liczbą przedwczesnych pobudzeń komorowych ( $106 \pm 257$  vs  $20 \pm 65$ ). Z kolei, wczesna postać autonomicznej neuropatii sercowo-naczyniowej powodowała wydłużenie odstępu QTc ( $413 \pm 23,59$  ms vs  $397 \pm 20,34$  ms), ale zjawisko to nie było związane z niestabilnością elektryczną miokardium.

**Wnioski:** **1)** Zaburzeniami rytmu serca występującymi najczęściej w badanej grupie chorych ze świeżo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, były: lekka/umiarkowana arytmia przedsionkowa i/lub arytmia komorowa. **2)** Częste występowanie „cukrzycowych chorób serca” u osób ze świeżo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, w tym niemego niedokrwienia mięśnia sercowego, autonomicznej neuropatii sercowo-naczyniowej i/lub kardiomiopatii cukrzycowej, wskazuje na potrzebę przeprowadzenia u nich wczesnej diagnostyki układu krążenia. **3)** Echokardiografia miała decydujące znaczenie w rozpoznaniu kardiomiopatii cukrzycowej i przerostu mięśnia lewej komory serca w badanej grupie diabetyków. **4)** Nieme niedokrwienie miokardium, kardiomiopatia cukrzycowa i/lub przerost mięśnia lewej komory serca u badanych diabetyków predysponowały do wystąpienia

komorowych zaburzeń rytmu serca. Z kolei, wczesna postać autonomicznej neuropatii cukrzycowej nie stanowiła u tych chorych istotnego czynnika ryzyka wystąpienia arytmii komorowej.

**5)** Analiza czasowa dobowej zmienności rytmu serca (HRV) umożliwiła zidentyfikowanie diabetyków z wczesną postacią autonomicznej neuropatii układu sercowo-naczyniowego, jednak nie wykazała wartości prognostycznej w przewidywaniu wystąpienia arytmii komorowej u tych chorych.

**6)** Ocenione wskaźniki metody BSPM: liczba ekstremów izointegrałów QRST i wartość współczynnika korelacji map odchyłeń ST-T, stanowiły niezależne czynniki ryzyka wystąpienia arytmii komorowej u osób ze świeżo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2.

**7)** Metoda BSPM (mapy izointegralne QRST i mapy odchyłeń ST-T) znajduje zastosowanie w diagnostyce substratów arytmogennych oraz stratyfikowaniu ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu u osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2.

**8)** Metoda SATRO-EKG wykazała relatywnie wysoką czułość i umiarkowaną swoistość w identyfikowaniu obszarów niedokrwienia mięśnia serca u osób ze świeżo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, natomiast parametry SATRO-EKG nie miały wartości prognostycznej co do ujawnienia się u tych chorych arytmii komorowej.

**9)** Metoda BSPM i SATRO-EKG nie wykazały przydatności w rozpoznawaniu wczesnych postaci kardiomiopatii cukrzycowej oraz autonomicznej neuropatii sercowo-naczyniowej w grupie chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2.

**10)** Zarówno metoda BSPM (mapy ST-T), jak i analiza SATRO-EKG wykazały przewagę nad standardowymi technikami elektrokardiograficznymi (12-odprowadzeniowe spoczynkowe EKG oraz 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera) w rozpoznawaniu choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego u nowo zidentyfikowanych diabetyków.

## 10. SUMMARY

Diabetes increases by 2–4-fold the risk of cardiovascular diseases, including arrhythmias. The high risk of developing arrhythmias in diabetics results from metabolic disorders and chronic vascular complications. Diabetic heart diseases, especially coronary artery disease, diabetic cardiomyopathy and cardiac autonomic neuropathy generate within myocardium the arrhythmogenic substrates that could initiate ventricular arrhythmias. An attempt is made to determine a sensitive and specific diagnostic marker that would point out the group of diabetics at the highest risk of developing malignant ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. New and noninvasive electrocardiographic techniques such as system SATRO-ECG and BSPM, thanks to their properties, may come up to those expectations.

**Objectives:** The main aim of this work was to assess the clinical usefulness of system SATRO-ECG and BSPM in identifying the arrhythmogenic substrates within the heart of a patient with newly diagnosed diabetes mellitus type 2 (DMT2) but without overt diabetic vascular complications. Moreover, I estimated the frequency and the severity of diabetic heart diseases among examined group of patients, with special consideration to coronary artery disease, diabetic cardiomyopathy and cardiac autonomic neuropathy. Later, I evaluated the influence of above-mentioned pathologies on the risk of developing ventricular arrhythmias. At last, I analysed the correlations between parameters of SATRO-ECG and BSPM examination and other findings of echocardiography and standard electrocardiographic investigation.

**Subjects and methods:** I examined the group of 60 patients (25 females and 35 males, aged  $47 \pm 10$ ) with newly diagnosed DMT2 who were hospitalised in the Endocrinology Unit of Internal Medicine Clinic of the 4th Military Hospital in Wrocław between January 2014 and May 2015. Each patient had had the overt macro- and microangiopathy complications excluded. Later, the group of diabetics underwent electrocardiographic investigation in the Electrophysiology Department of Medical University in Wrocław, including standard procedures (12-lead ECG, 24-hour ECG Holter monitoring) and experimental methods (system SATRO-ECG and BSPM). Reference group consisted of 50 individuals who were free of cardiovascular diseases (30 females and 20 males, aged  $43 \pm 18$ ).

**Results:** All diabetics were diagnosed with the metabolic syndrome (DMT2 - 100%, enlarged waist circumference - 100%, dyslipidemia - 98%, hypertension - 62%). Further investigation (involving standard and experimental techniques) revealed that diabetic heart diseases were common among examined group: silent myocardial ischemia was diagnosed in 36/60 (60%) participants, diabetic cardiomyopathy was observed in 19/60 (32%) patients and cardiac autonomic neuropathy referred to 27/60 (45%) diabetics. Left ventricular hypertrophy was recognised in 35/60 (58%) patients and diastolic dysfunction referred to 23/60 (38%) participants. Prolonged QTc interval (with duration over 440 ms) was observed in 5/60 (8%) diabetics. Following abnormalities were detected in 24-hour ECG recordings: benign-to-moderate atrial arrhythmias in 51/60 (85%) patients, benign-to-moderate ventricular arrhythmias in 39/60 (65%) diabetics, ischemic episodes in 4/60 (7%) participants.

Diabetic patients showed the significant reduction of nearly all parameters of the time domain HRV analysis (excluding avHR and SDNN index) that is specific to the cardiac autonomic neuropathy. After the analyses of numerical and qualitative parameters of the isointegral and departure maps of ST-T interval, 36/60 (60%) participants were diagnosed with silent coronary artery disease. System SATRO-ECG showed the relatively high sensitivity (for the following walls of the left ventricle: anterior – 85%, inferior – 73%, lateral – 76%) and moderate specificity (for the following walls of the left ventricle: anterior – 48%, inferior – 46%, lateral – 45%) in indentifying the regions of the heart affected with ischemia. Nondipolarity (multipolarity) of QRST map was observed in 37/60 (62%) patients and it was statistically proven that the number of extrema of the above-mentioned maps positively correlated with the number of the premature ventricular contractions (corr.= 0,407). Among all tested relationships, the most significant ones referred to the correlation coefficient ( $r$ ) of ST-T interval departure maps - it affected duration of QTc interval (corr.= -0,493) and value of LVMI (corr.= -0,538). The ischemia of myocardium determined the bigger number of extrema on QRST interval isointegral maps ( $3,08 \pm 0,937$  vs  $2,50 \pm 0,589$ ), as well as more frequent episodes of ventricular arrhythmias (72% vs 54%). Diabetic cardiomyopathy was the risk factor of developing ventricular arrhythmias (74% vs 44%) and linked to the bigger number of premature ventricular contractions ( $106 \pm 257$  vs  $20 \pm 65$ ). Early stage of cardiac autonomic neuropathy caused the prolongation of QTc interval ( $413 \pm 23,59$  ms vs  $397 \pm 20,34$  ms) but did not destabilize the electrical activity of the heart.

**Conclusions:** 1) The most frequent arrhythmias among group of patients with newly diagnosed DMT2 were benign-to-moderate atrial and/or ventricular arrhythmias. 2) Frequent occurrence of the diabetic heart diseases in the examined group of newly diagnosed diabetics, emphasizes the need for early detection of cardiovascular diseases in such group of patients. 3) Echocardiographic examination was crucial for diagnosing the diabetic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy. 4) Silent myocardial ischemia, diabetic cardiomyopathy and/or left ventricular hypertrophy predisposed to ventricular arrhythmias. Early stage of cardiac autonomic neuropathy did not increase the risk for developing ventricular arrhythmias. 5) The time-domain analysis of daily heart rate variability was helpful technique in recognising the early stage of cardiac diabetic neuropathy, but its parameters had no prognostic value in predicting the development of ventricular arrhythmias. 6) The number of extrema on isointegral maps of QRST interval and the value of correlation coefficient of departure maps of ST-T interval were independent risk factors for developing ventricular arrhythmias. 7) BSPM method (isointegral maps of QRST interval and departure maps of ST-T interval) is of usefulness in identifying the arrhythmogenic substrates within the heart and stratifying the individual risk of developing arrhythmias among group of patients with newly diagnosed DMT2. 8) System SATRO-ECG was highly sensitive and moderately specific in identifying the areas of the heart affected with ischemia in the group of patients with newly diagnosed DMT2. Parameters of SATRO-ECG analysis had no prognostic value in predicting the development of ventricular arrhythmias. 9) BSPM method and SATRO-ECG system were useless at diagnosing early stage

of diabetic cardiomyopathy and cardiac autonomic neuropathy. **10)** Both, BSPM method (ST-T maps) and SATRO-ECG system were superior to standard electrocardiographic techniques (12-lead ECG, 24-h ECG monitoring) in diagnosing the ischemic heart disease.