

# Le variabili ergometriche non-ST nel paziente diabetico e il loro significato prognostico

## Non ST ergometric variables in the diabetic patient and their prognostic significance

Gianaugusto Slavich<sup>1</sup>, Paola Mapelli<sup>2</sup>, Rudy Fregolent<sup>1</sup>,  
Massimo Slavich<sup>2</sup>, Duilio Tuniz<sup>3</sup>

**ABSTRACT:** *Non ST ergometric variables in the diabetic patient and their prognostic significance. G. Slavich, P. Mapelli, R. Fregolent, M. Slavich, D. Tuniz.*

**Background.** Recent research based on large number of patients has demonstrated that there are strong exercise predictors of cardiovascular events other than ST-segment behaviour. Studies focused on non-ST segment variables in exercise testing (exercise capacity, chronotropic and pressure response, heart rate recovery) in diabetics are lacking.

The aim of our study is to find out differences in the exercise-testing variables between diabetics and non and to evaluate their prognostic role.

**Methods.** We analyzed non ST-variables in 1172 patients undergoing exercise testing with Bruce protocol: diabetics vs non diabetics: n=83 (7%) vs n=1089 (93%); mean

age: 64.37±8.44 vs 60.44±11.44; males: n=56 (67.47%) vs n=665 (61.06%). Mean follow-up was 13,5±4 months.

**Results.** Follow-up data were available in 74 diabetics (89%), 14 (18,9%) presented cardiac events (death, infarction, coronaric revascularization, heart failure). Diabetics with events showed significantly worse 1st min Heart Rate (HR) and 3rd min Systolic Blood Pressure (SBP) recovery.

**Conclusions.** Preliminary results highlight that non-ST variables (exercise time, chronotropic response, heart rate and blood pressure recovery) are significantly different in diabetics. Abnormal HR and SBP recovery identify a subgroup of diabetics at higher risk of cardiac events in the follow-up.

**Keywords:** diabetes, exercise test, non ST variables.

*Monaldi Arch Chest Dis 2010; 74: 28-35.*

<sup>1</sup> Dipartimento Scienze Cardiovascolari Azienda Ospedaliero-Universitaria Udine.

<sup>2</sup> Ospedale Vita-Salute San Raffaele Milano.

<sup>3</sup> Istituto Medicina Fisica e Riabilitazione Gervasutta Udine

Corresponding author: Dr. Gianaugusto Slavich; Azienda Ospedaliero-Universitaria S.M.M. di Udine Via Pieri 2 - 33100 Udine; Tel. 0432 552441; E-mail address: gianaugustoslavich@virgilio.it

### Introduzione

Nei diabetici le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte; essi presentano infatti un rischio da due a quattro volte maggiore, rispetto ai non diabetici, di incorrere in un evento cardiovascolare [1]. Elevato è il rischio di manifestare ischemia miocardica silente, secondo Alcuni, in più del 20% dei diabetici asintomatici tra i 50 e i 70 anni [2].

Una precoce individuazione dei soggetti ad elevato rischio sarebbe molto utile per permettere interventi terapeutici precoci e poter quindi modificare favorevolmente la prognosi.

Recenti studi [2,3,4] hanno proposto di utilizzare a questo scopo tecniche di imaging come la Scintigrafia Miocardica con tecnica Gated SPECT, e la Tomografia Computerizzata a fascio di elettroni (EBCT), la Tomografia Computerizzata Multi-slice e la Risonanza Magnetica.

Malgrado l'orientamento all'utilizzo, già nelle prime fasi diagnostiche, delle tecniche di imaging, il test ergometrico, peraltro meno costoso e di facile programmazione ed attuazione, sembra essere più facilmente utilizzabile in prima battuta per la diagnosi di cardiopatia ischemica nel soggetto diabeti-

co asintomatico [5,6]. Nel diabetico inoltre l'attenta valutazione del comportamento dei parametri ergometrici potrebbe fornire importanti informazioni prognostiche.

Il test da sforzo è un esame rapido, non invasivo, economico e di semplice esecuzione. Al tempo stesso il paziente diabetico è oramai riconosciuto come un paziente ad alto rischio per lo sviluppo di instabilità coronarica.

Negli ultimi anni numerosi studi hanno dimostrato l'importanza prognostica dei parametri ergometrici: capacità di esercizio, comportamento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa sistolica durante lo sforzo e nel recupero. Nella popolazione generale questi si sono dimostrati forti predittori di morte ed eventi cardiaci, più della semplice analisi della comparsa di angina e alterazioni del tratto ST.

In letteratura mancano valutazioni comparate tra il test ergometrico nella popolazione diabetica ed in quella non diabetica.

Scopo del nostro lavoro è ricercare eventuali differenze di comportamento dei parametri ergometrici tra la popolazione diabetica e quella non diabetica ed di valutarne il potere prognostico.

## Metodi

### Disegno dello studio

Dal novembre 2005 al settembre 2007, presso il Laboratorio di Ergometria del Dipartimento di Scienze Cardio-Polmonari dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria S.M.M. di Udine, abbiamo sottoposto a test ergometrico, limitato dai sintomi, n. 1172 pazienti, di cui 83 (7%) diabetici. Abbiamo definito come diabetici coloro che presentavano una storia clinica positiva ed erano in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti orali e/o insulina. L'intera popolazione era stata inviata al test per motivi clinici ed ha eseguito la prova al treadmill (Mortara, X-Scribe II) secondo il protocollo di Bruce. Dopo un periodo di follow-up è stato rilevato, dal database regionale gestito da Insiel SPA, il numero dei decessi accorsi tra i soggetti sottoposti al test, considerando come "end-point" la morte da qualsiasi causa. Degli ottantatré diabetici, settantaquattro (89%), sono stati contattati telefonicamente da personale infermieristico del Dipartimento, per indagare l'eventuale comparsa di sintomi e/o eventi cardiovascolari quali angina, infarto miocardico, scompenso cardiaco e verificare se erano stati sottoposti a procedure di rivascolarizzazione durante il follow-up; del restante 11% non è stato possibile ottenere dati anamnestici affidabili.

### Parametri analizzati

*Capacità di esercizio* espressa in minuti di prova sostenuti (TE: tempo di esercizio).

*Andamento della frequenza cardiaca (FC)* attraverso il rilevamento di: FC di riposo (FC rip), FC massima (FC max), incremento della FC per unità di tempo ( $\Delta FC / TE$ ), percentuale della FC max teorica ( $220 - \text{età}$ ) raggiunta, Indice Cronotropico dato da  $(FC \text{ max} - FC \text{ rip}) / [(220 - \text{età}) - FC \text{ rip}]$ , FC al primo minuto del recupero (FC 1° min rec), decremento della FC durante il primo minuto del recupero (Decr FC 1° min rec), decremento percentuale della FC durante il primo minuto del recupero rispetto alla massima FC raggiunta ( $\text{Decr FC } 1^\circ \text{ min rec} / FC \text{ max}$ ).

*Andamento della pressione arteriosa sistolica (PAS)* attraverso il rilevamento di: PAS a riposo (PAS rip), PAS massima (PAS max), incremento della PAS per unità di tempo ( $\Delta PAS / TE$ ), PAS al terzo minu-

to del recupero (PAS 3° min rec), rapporto percentuale tra la PAS al terzo minuto del recupero e la PAS massima raggiunta ( $\text{PAS } 3^\circ \text{ min rec} / \text{PAS max}$ ).

Analizzati questi parametri, abbiamo ricercato eventuali comportamenti anomali sia nella popolazione diabetica che in quella non diabetica, calcolando la percentuale di pazienti che presentavano un Indice Cronotropico  $< 0,8$ , un Decr FC 1° min rec  $< 12$  battiti, un rapporto PAS 3° min rec / PAS max  $> 0,9$  e infine la percentuale di pazienti che non raggiungeva l'85% dei METS predetti per l'età. Tali percentuali sono state determinate anche all'interno della stessa popolazione diabetica tra i pazienti risultati asintomatici e quelli sintomatici al follow-up.

### Analisi statistica

Per ogni parametro analizzato è stato calcolato il valore medio e la deviazione standard. Per valutare la presenza di significative differenze di comportamento dei parametri ergometrici nelle popolazioni studiate abbiamo utilizzato il test *T di Student*; un valore di  $P < 0,05$  è stato considerato significativo.

La diversa prevalenza di comportamento anomalo dei parametri analizzati nella popolazione diabetica e non diabetica è stata valutata con il test *Chi Quadro*; quella presente tra i diabetici sintomatici e asintomatici al follow-up, dato l'esiguo numero del campione, è stata invece indagata con il *Test Esatto di Fisher*. In entrambi i casi si è considerata significativa una  $P < 0,05$ .

## Risultati

L'età media era di  $60,72 \pm 11,3$  anni; i pazienti maschi erano 722 (61,6%), le femmine 450 (38,4%). Sono stati effettuati 734 (62,6%) test diagnostici e 438 (37,4%) valutazioni funzionali.

La prova da sforzo diagnostica è stata effettuata in soggetti con sintomi e/o alterazioni elettrocardiografiche sospette, al fine di confermare o escludere la presenza di cardiopatia ischemica; quella funzionale in pazienti con nota coronaropatia per valutare, a fini prognostici, l'obiettivo capacità di esercizio, la comparsa di sintomi e/o alterazioni del tratto ST.

Le caratteristiche principali della popolazione diabetica e di quella non diabetica sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. - Caratteristiche delle popolazioni diabetica e non diabetica

	Diabetici	Non diabetici	p
Pazienti	n=83 (7%)	n=1089 (93%)	
Maschi	n=57 (68,67%)	n=665 (61,07%)	ns
Femmine	n=26 (31,32%)	n=424 (38,93%)	ns
Età media (anni)	64,37 $\pm$ 8,44	60,44 $\pm$ 11,44	0,0022
BMI medio (Kg/m <sup>2</sup> )	28,88 $\pm$ 3,94	27,01 $\pm$ 4,01	0,00005
Valutazioni diagnostiche	n=48 (58%)	n=686 (63%)	ns
Valutazioni funzionali	n=35 (42%)	n=403 (37%)	ns
Terapia betabloccante	n=41 (49,40%)	n=356 (32,70%)	0,0019

BMI: body mass index.

Il follow-up medio è stato di  $13,5 \pm 4$  mesi.

Si sono verificati 9 decessi (0,76%) e l'incidenza di morte è stata tripla nella popolazione diabetica rispetto alla non diabetica; il decesso si è verificato in 2 degli 83 diabetici (2,4%) e in 7 dei 1089 non diabetici (0,6%).

I risultati del test sono sintetizzati nelle Tabelle 2 e 3.

Dall'analisi dei dati possiamo constatare un diverso comportamento dei parametri ergometrici nelle due popolazioni.

I soggetti diabetici hanno dimostrato una tolleranza allo sforzo significativamente ridotta rispetto ai soggetti normali ( $4,84 \pm 2,49$  min vs  $5,96 \pm 2,60$  min;  $p = 0,00016$ ).

Anche l'andamento della FC durante lo sforzo e nel recupero mostra significative differenze. La FC massima raggiunta è superiore nei non diabetici ( $130,73 \pm 21,83$  bpm vs  $124,40 \pm 21,14$  bpm;  $p = 0,01$ ). Il decremento della FC durante il primo minuto del recupero, è maggiore nel paziente non diabetico rispetto a quello diabetico, sia in termini assoluti ( $21,15 \pm 9,76$  battiti vs  $17,98 \pm 10,05$  battiti;  $p = 0,005$ ) che in termini percentuali rispetto alla FC

massima raggiunta all'acme del test ( $16,20 \pm 7,15\%$  vs  $14,37 \pm 7,54\%$ ;  $p = 0,026$ ).

I pazienti diabetici, oltre a presentare una PAS di riposo mediamente più elevata ( $140,54 \pm 17,72$  mmHg vs  $135,70 \pm 18,95$  mmHg;  $p = 0,025$ ), mostrano un peggior recupero della pressione arteriosa nella fase post-esercizio. Sia il valore assoluto della PAS al terzo minuto del recupero ( $153,13 \pm 19,01$  mmHg vs  $147,70 \pm 19,42$  mmHg;  $p = 0,014$ ) che il rapporto PAS al terzo minuto di recupero/PAS massima ( $88,47 \pm 10,63\%$  vs  $85,65 \pm 9,88\%$ ;  $p = 0,013$ ) risultano significativamente più elevati.

Il gruppo di pazienti diabetici presenta una percentuale significativamente maggiore di soggetti con Indice Cronotropico  $< 0,8$  ( $84,3\%$  vs  $72,45\%$ ;  $p = 0,018$ ). Significativa è anche la differenza, tra le due popolazioni, nel numero di pazienti con Decr FC 1° min rec  $< 12$  bpm ( $28,91\%$  di diabetici vs  $15,52\%$ ;  $p = 0,0015$ ) e in quello con rapporto PAS 3° min rec / PAS max  $> 0,9$  ( $45,78\%$  dei diabetici vs  $27,46\%$ ;  $p = 0,0004$ ). Non si riscontrano differenze sostanziali nel numero di pazienti non capaci di raggiungere l'85% dei METS previsti per l'età.

Tabella 2. - Comportamento dei parametri ergometrici nelle popolazioni diabetica e non diabetica

	Diabetici	Non diabetici	p
TE (min)	$4,84 \pm 2,49$	$5,96 \pm 2,60$	0,00016
DP	$21802 \pm 4982$	$22793 \pm 5144$	ns
FC rip (bpm)	$78,31 \pm 16,32$	$76,35 \pm 14,55$	ns
FC max (bpm)	$124,40 \pm 21,14$	$130,73 \pm 21,83$	0,011
$\Delta FC / TE$ (battiti / min)	$11,00 \pm 5,45$	$10,81 \pm 6,57$	ns
% FC max	$79,84 \pm 12,39$	$81,80 \pm 11,52$	ns
Indice Cronotropico	$0,61 \pm 0,21$	$0,66 \pm 0,20$	0,023
FC 1° min rec (bpm)	$106,41 \pm 20,06$	$109,59 \pm 20,74$	ns
Decr FC 1° min rec (battiti)	$17,98 \pm 10,05$	$21,15 \pm 9,76$	0,005
Decr FC 1° min rec / FC max (%)	$14,37 \pm 7,54$	$16,20 \pm 7,15$	0,026
PAS rip (mmHg)	$140,54 \pm 17,72$	$135,70 \pm 18,95$	0,025
PAS max (mmHg)	$174,16 \pm 19,55$	$173,60 \pm 22,64$	ns
$\Delta PAS / TE$ (mmHg / min)	$7,93 \pm 5,20$	$7,46 \pm 5,56$	ns
PAS 3° min rec (mmHg)	$153,13 \pm 19,01$	$147,70 \pm 19,42$	0,014
PAS 3° min rec / PAS max (%)	$88,47 \pm 10,63$	$85,65 \pm 9,88$	0,013

**Decr FC 1° min rec:** decremento della FC durante il primo minuto del recupero; **Decr FC 1° min rec / FC max:** decremento percentuale della FC durante il primo minuto del recupero rispetto alla massima FC raggiunta; **DP:** doppio prodotto; **FC max:** frequenza cardiaca massima; **FC rip:** frequenza cardiaca a riposo; **FC 1° min rec:** frequenza cardiaca al primo minuto di recupero; **PAS rip:** pressione arteriosa sistolica a riposo; **PAS max:** pressione arteriosa sistolica massima; **PAS 3° min rec:** pressione arteriosa sistolica al terzo minuto di recupero; **PAS 3° min rec / PAS max:** rapporto percentuale tra la pressione arteriosa sistolica al terzo minuto del recupero e la pressione arteriosa sistolica massima raggiunta; **TE:** tempo di esercizio;  **$\Delta FC / TE$ :** incremento della frequenza cardiaca per unità di tempo;  **$\Delta PAS / TE$ :** incremento della pressione arteriosa sistolica per unità di tempo; **%FC max:** percentuale della FC max teorica ( $220 - \text{età}$ ) raggiunta.

Tabella 3. - Indici prognostici negativi nelle popolazioni diabetica e non diabetica

	Diabetici	Non diabetici	p
Indice Cronotropico < 0,8	70 (84,34%)	789 (72,45%)	0,018
< 85% METS predetti per età	32 (38,55%)	316 (28,47%)	ns
Decr FC 1° min rec < 12 bpm	24 (28,91%)	169 (15,52%)	0,0015
PAS 3° min rec / PAS max > 0,9	38 (45,78%)	299 (27,46%)	0,0004

**Decr FC 1° min rec:** decremento della FC durante il primo minuto del recupero; **PAS 3° min rec / PAS max:** rapporto percentuale tra la pressione arteriosa sistolica al terzo minuto del recupero e la pressione arteriosa sistolica massima raggiunta.

Oltre a valutare il diverso comportamento dei parametri ergometrici tra la popolazione diabetica e quella non diabetica abbiamo evidenziato significative differenze nell'andamento di tali parametri all'interno della stessa popolazione diabetica tra i soggetti risultati sintomatici al follow-up e quelli che non hanno manifestato alcun disturbo cardiocircolatorio.

Il gruppo dei pazienti diabetici sintomatici (14 soggetti, pari al 18,9% dei diabetici intervistati) comprendeva i 2 pazienti deceduti e coloro che avevano riferito sintomi e/o eventi cardiocircolatori al questionario telefonico.

Le caratteristiche delle due sottopopolazioni diabetiche sono riassunte nella Tabella 4. I due gruppi non presentavano differenze significative di età e di BMI. Le modalità di esecuzione del test erano prevalentemente diagnostiche negli asintomatici (62%) e funzionali nei sintomatici (64%) anche se la differenza non è statisticamente significativa ( $p = 0,072$ ).

Il comportamento dei parametri durante il test e nel recupero nella popolazione diabetica è riassunto nelle Tabelle 5 e 6.

Significative differenze sono state riscontrate, come tra diabetici e non diabetici, nel recupero della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa.

Gli asintomatici recuperano in media  $19 \pm 9,42$  battiti nel primo minuto del recupero contro i  $12,07 \pm 9,05$  dei sintomatici, con un recupero percentuale del  $15,37 \pm 7,13\%$  nei primi rispetto al  $10,32 \pm 7,63\%$  dei secondi.

Anche il recupero della PAS è peggiore nei sintomatici, con un rapporto PAS al terzo minuto del recupero / PAS massima raggiunta di  $94,35 \pm 4,90\%$  contro  $87,13 \pm 10,76\%$  degli asintomatici; in altri termini, durante i primi tre minuti del post-esercizio, gli asintomatici recuperano in media quasi il 13% della PAS massima raggiunta, i sintomatici meno del 6%.

Tra queste due sottopopolazioni non abbiamo riscontrato sostanziali differenze di tolleranza allo sforzo e nemmeno comportamento significativamente diverso di FC e PAS durante l'esercizio.

Il gruppo dei pazienti diabetici sintomatici presentava valori pressori mediamente più elevati a riposo ( $148,93 \pm 17,56$  mmHg vs  $140,42 \pm 17,67$  mmHg;  $p = ns$ ), anche se non statisticamente significativi; analogo comportamento è stato osservato per i valori di PAS massima ( $178,57 \pm 20,33$  mmHg vs  $173,00 \pm 19,53$  mmHg;  $p = ns$ ). L'incremento PAS medio durante l'esercizio è sovrapponibile nei due gruppi ( $7,46 \pm 4,13$  mmHg/min vs  $7,49 \pm 4,90$  mmHg/min;  $p = ns$ ).

Tra i diabetici risultati sintomatici e quelli asintomatici al follow-up c'è una significativa differenza nel numero di pazienti che presentano Decr FC 1° min rec < 12 bpm (57,14% dei sintomatici vs 21,67%;  $p = 0,012$ ) e rapporto PAS 3° min rec / PAS max > 0,9 (71,43% dei sintomatici vs 40%;  $p = 0,033$ ). Nessuna differenza rilevante nel numero di soggetti che non raggiunge l'85% dei METS predetti per l'età e in quello con Indice Cronotropico < 0,8.

Tabella 4. - Caratteristiche delle popolazioni diabetica sintomatica e non sintomatica.

	Diabetici sintomatici	Diabetici asintomatici	p
Pazienti	14 (18,9%)	60 (81,1%)	
Maschi	9 (64,29%)	42 (70%)	ns
Femmine	5 (35,71%)	18 (30%)	ns
Età media (anni)	$65,78 \pm 6,63$	$64,30 \pm 8,06$	ns
BMI medio (Kg/m <sup>2</sup> )	$29,48 \pm 4,77$	$28,70 \pm 3,78$	ns
Valutazioni diagnostiche	5 (36%)	37 (62%)	ns
Valutazioni funzionali	9 (64%)	23 (38%)	ns
Terapia betabloccante	11 (78,57%)	28 (46,67%)	ns

**BMI:** body mass index.

Tabella 5. - Comportamento parametri ergometri nelle popolazioni diabetica sintomatica e non sintomatica.

	<b>Diabetici sintomatici</b>	<b>Diabetici asintomatici</b>	<b>p</b>
TE (min)	4,36 ± 1,34	4,97 ± 2,64	ns
DP	21044 ± 5354	21466 ± 4822	ns
FC rip (bpm)	73,86 ± 14,38	78,27 ± 17,14	ns
FC max (bpm)	116,36 ± 18,32	123,40 ± 21,00	ns
ΔFC / TE (battiti / min)	10,11 ± 2,91	10,61 ± 5,18	ns
% FC max	75,46 ± 11,61	79,12 ± 12,08	ns
Indice Cronotropico	0,54 ± 0,18	0,59 ± 0,19	ns
FC 1° min rec (bpm)	104,28 ± 18,64	104,40 ± 19,98	ns
Decr FC 1° min rec (battiti)	12,07 ± 9,05	19,00 ± 9,42	0,015
Decr FC 1° min rec / FC max (%)	10,32 ± 7,63	15,37 ± 7,13	0,021
PAS rip (mmHg)	148,93 ± 17,56	140,42 ± 17,67	ns
PAS max (mmHg)	178,57 ± 20,33	173,00 ± 19,53	ns
ΔPAS / TE (mmHg / min)	7,46 ± 4,13	7,49 ± 4,90	ns
PAS 3° min rec (mmHg)	168,21 ± 18,77	149,58 ± 16,81	0,0005
PAS 3° min rec / PAS max (%)	94,35 ± 4,90	87,13 ± 10,76	0,017

**Decr FC 1° min rec:** decremento della FC durante il primo minuto del recupero; **Decr FC 1° min rec / FC max:** decremento percentuale della FC durante il primo minuto del recupero rispetto alla massima FC raggiunta; **DP:** doppio prodotto; **FC max:** frequenza cardiaca massima; **FC rip:** frequenza cardiaca a riposo; **FC 1° min rec:** frequenza cardiaca al primo minuto di recupero; **PAS rip:** pressione arteriosa sistolica a riposo; **PAS max:** pressione arteriosa sistolica massima; **PAS 3° min rec:** pressione arteriosa sistolica al terzo minuto di recupero; **PAS 3° min rec / PAS max:** rapporto percentuale tra la pressione arteriosa sistolica al terzo minuto del recupero e la pressione arteriosa sistolica massima raggiunta; **TE:** tempo di esercizio; **ΔFC / TE:** incremento della frequenza cardiaca per unità di tempo; **ΔPAS / TE:** incremento della pressione arteriosa sistolica per unità di tempo; **%FC max:** percentuale della FC max teorica (220 – età) raggiunta.

Tabella 6. - Indici prognostici negativi nelle popolazioni diabetica sintomatica e non sintomatica

	<b>Diabetici sintomatici</b>	<b>Diabetici asintomatici</b>	<b>p</b>
Indice Cronotropico < 0,8	13 (92,86%)	53 (88,33%)	ns
< 85% METS predetti per l'età	6 (42,86%)	21 (35%)	ns
Decr FC 1° min rec < 12 bpm	8 (57,14%)	13 (21,67%)	0,012
PAS 3° min rec / PAS max > 0,9	10 (71,43%)	24 (40%)	0,033

**Decr FC 1° min rec:** decremento della FC durante il primo minuto del recupero; **PAS 3° min rec / PAS max:** rapporto percentuale tra la pressione arteriosa sistolica al terzo minuto del recupero e la pressione arteriosa sistolica massima raggiunta.

## Discussione

Al momento attuale, le principali variabili del test ergometrico valutate a scopo diagnostico e prognostico sono rappresentate dalle alterazioni elettrocardiografiche del tratto ST e dalla comparsa di angina durante l'esercizio. Numerosi studi hanno cercato di analizzare quale potesse essere il ruolo prognostico delle altre variabili ergometriche e ora è

diffusamente riconosciuto che i parametri ergometrici associati ad una peggiore prognosi sono la ridotta capacità di esercizio, l'anomalo andamento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa durante sforzo e nelle fasi di recupero.

La capacità d'esercizio è un predittore della mortalità cardiovascolare ben definito e strumenti quali il Duke Treadmill Exercise Score sono comunemente usati per ottenere informazioni prognostiche [7].

Cole [8] ha effettivamente dimostrato come, nella popolazione generale, il rallentato recupero della frequenza cardiaca al termine dell'esercizio, definito con criteri diversi a seconda degli studi analizzati, sia un predittore di mortalità.

Un anomalo recupero della pressione arteriosa correla con la presenza e la severità di coronaropatia in pazienti con e senza ipertensione [9]; risulta infatti associato ad un maggior grado di ipoperfusione miocardica alla scintigrafia [10].

Recentemente vari Autori hanno cercato di valutare se queste variabili ergometriche non-ST potessero fornire informazioni prognostiche anche nella popolazione diabetica.

Diversi studi hanno evidenziato come una riduzione della capacità di esercizio nel paziente diabetico si associ ad un aumentato rischio di mortalità e di eventi cardiovascolari [11, 12, 13].

In una popolazione di pazienti diabetici, di età media  $61 \pm 9$  anni, l'incapacità di raggiungere i 5 METS all'apice del test espone ad un rischio di morte nettamente aumentato rispetto a chi ha una capacità  $\geq 5$  METS [13]. Secondo Stewart [14] alla determinazione di una ridotta tolleranza allo sforzo nel diabetico contribuiscono un'alterata funzionalità endoteliale, una diminuita funzione ventricolare diastolica e un'aumentata rigidità arteriosa.

Wei *et al.* [15] hanno altresì dimostrato la presenza di una stretta associazione tra bassa capacità d'esercizio e mortalità nei pazienti diabetici; infine Rubler *et al.* [16] hanno ulteriormente definito come la durata dell'esercizio nel test da sforzo sia un predittore di eventi cardiovascolari (morte, infarto miocardico o angina) in una coorte di 68 pazienti diabetici.

Le alterazioni vascolari possono predisporre il soggetto diabetico ad un anomalo comportamento della pressione arteriosa durante lo sforzo. Scott *et al.* [17] hanno evidenziato che tra i diabetici c'è un più alto numero di risposte ipertensive durante il test ergometrico e questo potrebbe contribuire ad aumentare il loro rischio cardiovascolare.

Cheng *et al.* [18] hanno misurato la frequenza cardiaca per i 5 minuti successivi al picco massimale di esercizio ed hanno dimostrato come la mortalità cardiovascolare e la mortalità da tutte le cause fossero incrementate nei pazienti diabetici con un alterato recupero della frequenza cardiaca post-esercizio. Ho *et al.* [19] hanno evidenziato come i pazienti diabetici con alterata risposta cronotropa all'esercizio presentino eventi avversi in misura superiore rispetto ai pazienti diabetici con una normale risposta cronotropa. Questi dati suggeriscono che tale variabile potrebbe avere un effettivo valore prognostico al pari della variabile ST, della presenza o meno di angina e del tempo di esercizio. Albers *et al.* [20], in una revisione della letteratura pubblicata a riguardo, hanno riportato l'effettiva utilità di parametri quali il ritardato recupero della frequenza cardiaca nella popolazione diabetica, ma hanno anche confermato come effettivamente non sia ancora stato dimostrato con certezza il ruolo prognostico di alcune variabili ergometriche "non-ST" nella popolazione diabetica.

Fino ad ora non sono stati riportati in letteratura studi che abbiano analizzato in maniera sistematica,

e contemporaneamente, tutte le variabili del test ergometrico, effettuando un confronto tra la popolazione diabetica e la popolazione non diabetica e definendone l'effettivo valore prognostico.

In questo contesto si inserisce il nostro studio, nel quale abbiamo confrontato il comportamento dei parametri ergometrici nella popolazione diabetica e non diabetica, riscontrando, nella prima, una minore tolleranza allo sforzo, una percentuale significativamente più elevata di soggetti con incompetenza cronotropa, anomalo recupero della FC e della PAS che si associano ad un tasso di mortalità 3 volte superiore in un follow-up di  $13,5 \pm 4$  mesi. Anche all'interno della stessa popolazione diabetica un anomalo recupero di frequenza cardiaca e pressione arteriosa sono risultati associati ad una più elevata incidenza di sintomi e/o segni di malattia cardiovascolare al follow-up.

Il nostro studio dimostrerebbe come effettivamente il comportamento delle variabili prese in esame sia differente nelle due popolazioni e come queste variabili potrebbero predire lo sviluppo di malattia coronarica.

I pazienti diabetici hanno infatti una minore tolleranza allo sforzo che si riflette in una minore capacità di esercizio. La maggiore durata del test nella popolazione non diabetica potrebbe giustificare il raggiungimento di frequenze cardiache maggiori rispetto a quelle della popolazione diabetica che spesso interrompe il test a valori di frequenza cardiaca inferiori. Tale andamento potrebbe però essere correlato ad una iniziale alterazione del sistema nervoso autonomo che, a sua volta, potrebbe giustificare la presenza di una significativa maggior percentuale di pazienti diabetici con incompetenza cronotropa (Indice Cronotropico  $< 0,8$ ).

Oltre a questo, il decremento della frequenza cardiaca nelle fasi di recupero è diverso nelle due popolazioni. I diabetici presentano una più lenta riduzione della frequenza cardiaca che non è imputabile al suo minor incremento durante lo sforzo, infatti, anche il recupero percentuale rispetto alla FC massima raggiunta è significativamente minore. Questo si riflette in un più elevato numero di soggetti con anomalo recupero della FC, incapaci cioè di recuperare almeno 12 battiti nel primo minuto.

L'analisi del comportamento della pressione arteriosa sistolica, oltre ad evidenziare valori significativamente più elevati a riposo nei soggetti diabetici, conferma il trend evidenziato dall'analisi della frequenza cardiaca con una scarsa capacità di recupero dei valori basali dopo lo sforzo. I diabetici presentano perciò una maggior percentuale di soggetti con recupero anomalo della PAS nel recupero ( $PAS\ 3^\circ\ min\ rec / max > 0,9$ ), noto fattore diagnostico e prognostico negativo.

I dati riportati potrebbero essere giustificati dalla presenza di alterazioni dell'anatomia coronarica clinicamente non ancora rilevabili. Queste non rendono ancora possibile lo sviluppo di sintomi ed alterazioni ECG grafiche ma tuttavia sono presenti e si riflettono nella riduzione della capacità di esercizio e nella presenza di alterazioni cronotrope e barotrope.

È importante sottolineare che la popolazione diabetica ha un'età media significativamente maggiore rispetto a quella non diabetica ( $64,37 \pm 8,44$

anni vs  $60,44 \pm 11,44$  anni;  $p = 0,0022$ ), ed anche un BMI medio più elevato ( $28,88 \pm 3,94$  vs  $27,01 \pm 4,01$ ;  $p = 0,00005$ ); queste caratteristiche potrebbero aver influito sul diverso comportamento dei parametri analizzati, soprattutto sulla capacità di esercizio.

Per valutare ulteriormente il valore prognostico di questi dati, abbiamo eseguito un follow up che ha permesso di suddividere la popolazione diabetica tra coloro che hanno sviluppato sintomi riconducibili a malattia coronarica e quelli asintomatici. Il confronto delle prove ergometriche di queste due popolazioni ha confermato delle differenze statisticamente significative nel recupero sia della frequenza cardiaca che della pressione arteriosa sistolica.

Pertanto, i pazienti con tempi di recupero peggiore hanno maggiore possibilità di sviluppare malattia coronarica; questo conferma il ruolo prognostico del tempo di recupero della frequenza cardiaca e delle pressione arteriosa anche all'interno della stessa popolazione diabetica. Il ruolo prognostico è avvalorato dalla presenza di un maggior numero, statisticamente significativo, di recuperi anomali di FC e PAS nei diabetici che hanno manifestato sintomi o eventi cardiovascolari al follow-up. Nell'interpretare questi risultati dobbiamo comunque tenere presente che tra i pazienti risultati sintomatici al follow-up c'era una percentuale maggiore di individui con diagnosi nota di cardiopatia ischemica (test funzionali 64% vs 38%). Tra i diabetici che non hanno manifestato sintomi e/o eventi cardiovascolari era invece notevolmente maggiore il numero di pazienti che si sottoponeva al test per accertare la presenza o meno della patologia ischemica (test diagnostico), e quindi poteva anche non essere affetto da cardiopatia. Questo può aver influito sul diverso comportamento dei parametri ergometrici nelle due sottopopolazioni.

In conclusione, nonostante l'esiguità del campione studiato, i parametri ergometrici non-ST sembrano avere un differente comportamento nella popolazione diabetica e non, e, all'interno della stessa popolazione diabetica, mantengano il requisito di fattore prognostico sfavorevole.

Young *et al.* [21] hanno recentemente condotto uno studio in cui affermano che i test di screening per ischemia inducibile, non dovrebbero essere eseguiti routinariamente nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 per 4 ragioni: la possibilità di identificare ischemia inducibile è relativamente bassa; il tasso globale di eventi cardiaci è basso; i test di screening eseguiti routinariamente non sembrano condizionare globalmente l'outcome; lo screening routinario di milioni di pazienti diabetici asintomatici sarebbe improponibile in termini di costi.

A parer nostro invece, l'esecuzione di un test ergometrico nei pazienti diabetici di recente riscontro permetterebbe di identificare precocemente i pazienti a maggior rischio semplicemente analizzando la risposta cronotropa, barotropica e la capacità di esercizio. Questo consentirebbe una stratificazione del rischio e la messa in atto delle idonee manovre di prevenzione e terapia.

Il test ergometrico, in virtù anche del suo basso costo e della sua facile esecuzione, si dovrebbe proporre come primo ed insostituibile metodo di valutazione del paziente diabetico in ambito cardiologico.

## Riassunto

**Introduzione.** Recenti studi basati su ampie casistiche di pazienti hanno dimostrato che esistono fattori ergometrici predittivi di eventi cardiovascolari oltre al comportamento del tratto ST. Mancano tuttavia studi basati su variabili differenti dall'ST (capacità d'esercizio, risposta cronotropa e pressoria, recupero della frequenza cardiaca) nella popolazione diabetica.

**Lo scopo del nostro studio** è di identificare eventuali differenze tra queste variabili nella popolazione diabetica rispetto alla popolazione non diabetica.

**Metodi.** Abbiamo analizzato dati di 1172 pazienti, sottoposti a test ergometrico secondo il protocollo di Bruce: diabetici vs non diabetici:  $n=83$  (7%) vs  $n=1089$  (93%); età media:  $64,37 \pm 8,44$  vs  $60,44 \pm 11,44$ ; maschi:  $n=56$  (67,47%) vs  $n=665$  (61,06%).

**Risultati.** Il follow-up medio è stato di  $13,5 \pm 4$  mesi. I dati di follow-up erano disponibili per 74 pazienti diabetici (89%). Il 18,9% ha presentato eventi cardiovascolari (morte, infarto, rivascolarizzazione, insufficienza cardiaca). I pazienti diabetici che hanno presentato eventi cardiovascolari avevano una frequenza cardiaca al primo minuto del recupero ed un recupero della pressione arteriosa al terzo minuto significativamente peggiori.

**Conclusioni.** Questi risultati preliminari suggeriscono come le variabili non-ST (tempo di esercizio, risposta cronotropa, frequenza cardiaca e recupero della pressione arteriosa) sembrano essere significativamente differenti nella popolazione diabetica. Valori alterati di recupero di frequenza cardiaca e di pressione arteriosa sistolica possono identificare un gruppo di pazienti diabetici con elevato rischio di eventi cardiovascolari nel follow-up.

**Parole chiave:** diabete, test ergometrico, variabili non-ST.

## ABBREVIAZIONI O ACRONIMI

Decr FC 1° min rec: decremento della FC durante il primo minuto del recupero.

Decr FC 1° min rec / FC max: decremento percentuale della FC durante il primo minuto del recupero rispetto alla massima FC raggiunta.

DP: doppio prodotto.

FC: frequenza cardiaca.

FC max: frequenza cardiaca massima.

FC rip: frequenza cardiaca a riposo.

FC 1° min rec: frequenza cardiaca al primo minuto di recupero.

PAS: pressione arteriosa sistolica.

PAS rip: pressione arteriosa sistolica a riposo.

PAS max: pressione arteriosa sistolica massima.

PAS 3° min rec: pressione arteriosa sistolica al terzo minuto di recupero.

PAS 3° min rec / PAS max: rapporto percentuale tra la pressione arteriosa sistolica al terzo minuto del recupero e la pressione arteriosa sistolica massima raggiunta.

TE: tempo di esercizio.

$\Delta$ FC / TE: incremento della frequenza cardiaca per unità di tempo.

$\Delta$ PAS / TE: incremento della pressione arteriosa sistolica per unità di tempo.

%FC max: percentuale della FC max teorica ( $220 - \text{età}$ ) raggiunta.

## Bibliografia

1. Haffner SM, Lehto S, Rönemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
2. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, *et al.* Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetics: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1954-61.
3. Bax JJ, Bonow RO, Tschöpe D, Inzucchi SE, Barrett E. The potential of myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification of asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 754-60.
4. Anand DV, Lim E, Lahiri A, Bax JJ. The role of non-invasive imaging in the risk stratification of asymptomatic diabetic subjects. *Eur Heart J* 2006; 27: 905-12.
5. Inoguchi T, Yamashita T, Umeda F, *et al.* High incidence of silent myocardial ischemia in elderly patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47: 37-44.
6. Paillole C, Ruiz J, Juliard JM, Leblance H, Gourgon R, Passa PH. Detection of coronary artery disease in diabetic patients. *Diabetologia* 1995; 38: 726-31.
7. Mark DB, Shaw L, Harrel FE, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, McCants CB, Califf RM, Pryor DB. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 849-853.
8. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after exercise test as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999; 341: 1351-1357.
9. Tsuda M, Hatano K, Hayashi H, Yokota M, Hirai M, Saito H. Diagnostic value of postexercise systolic blood pressure response for detecting coronary artery disease in patients with or without hypertension. *Am Heart J* 1993 Mar; 125(3): 718-25.
10. Taylor AJ, Beller GA. Postexercise systolic blood pressure response: association with the presence and extent of perfusion abnormalities on thallium-201 scintigraphy. *Am Heart J* 1995 Feb; 129(2): 227-34.
11. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, *et al.* Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 30: 83-88.
12. Church TS, LaMonte MJ, Barlow CE, Blair SN. Cardiorespiratory fitness and body mass index as a predictor of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2114-2120.
13. McAuley PA, Myers JN, Abella JP, Tan SY, Froelicher VF. Exercise capacity and body mass as predictor of mortality among male veterans with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1539-1543.
14. Stewart KJ. Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: plausible mechanisms for improving cardiovascular health. *JAMA* 2002; 288: 1622-1631.
15. Wei M, Gibbons L, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000; 132: 605-611.
16. Rubler S, Gerber D, Reitano J, Chokshi V, Fisher VJ. Predictive value of clinical and exercise variables for detection of coronary artery disease in men with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1310-1313.
17. Scott JA, Coombes JS, Prins JB, Leano RL, Marwick TH, Sharman JE. Patients with type 2 diabetes have exaggerated brachial and central exercise blood pressure: relation to left ventricular relative wall thickness. *Am J Hypertens* 2008; 21(6): 715-21.
18. Cheng YJ, Lauer MS, Earnest CP, *et al.* Heart rate recovery following maximal exercise testing as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality in men with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(7): 2052-7.
19. Ho PM, Maddox TM, Ross C, Rumsfeld JS, Magid DJ. Impaired chronotropic response to exercise stress testing in patients with diabetes predicts future cardiovascular events. *Diabetes Care* 2008; 31(8): 1531-3.
20. Albers AR, Krichavsky MZ, Balady GJ. Stress testing in patients with diabetes mellitus: diagnostic and prognostic value. *Circulation* 2006; 113: 583-592.
21. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA *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(15): 1947-55.