

A TERHELÉSES VIZSGÁLAT PROGNOZTIKAI PARAMÉTEREINEK JELENTŐSÉGE

Doktori Tézisek

Dr. Sydó Tibor

Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola
Semmelweis Egyetem



Témavezető: Dr. Merkely Béla DSc, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Sós Csaba PhD, med.habil., c. egyetemi tanár
Dr. Hritz István PhD, egyetemi adjunktus

Komplex vizsga bizottság elnöke:

Dr. Benyó Zoltán DSc, egyetemi tanár

Komplex vizsga bizottság tagjai:

Dr. Pucsok József DSc, egyetemi tanár

Dr. Szabó Gergely PhD, egyetemi adjunktus

Budapest

2020

BEVEZETÉS

A szívfrekvencia megnyugvás fogalmát Lauer és munkatársai vezették be 1999-ben, innentől kezdve számos tanulmányban vizsgálták az alkalmazhatóságát a magas rizikójú betegek kiszűrésére különböző betegpopulációknál – koszorúérbetegek, nukleáris képzőanyagvizsgálatokon átesett betegek, koszorúér intervención átesett betegek. A szívfrekvencia megnyugvás kóros obstruktív alvási apnoe esetén, silet myocardialis ischaemia esetén, megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelen betegeknél, 2-es típus cukorbetegéknél, bár ezekben a tanulmányokban nem írnak le a hosszú távú kimenetellel kapcsolatos megfigyeléseket.

A cukorbetegség növeli a halálozási rizikót, jellemzősen a cardiovascularis (CV) események magasabb száma miatt. Gyakran eredményez autonóm neuropathiat, melynek egyik manifesztációja a kóros szívfrekvencia megnyugvás. Mind a kóros terheléses szívfrekvencia válaszok, mind a cukorbetegség a mortalitás erős és független előrejelzőjének bizonyultak, de cukorbetegség hatását a terheléses szívfrekvencia válaszokon és ezek halálozásban betöltött szerepét cukorbetegnél ezidáig még nem vizsgálták. Ahogyan a szívfrekvencia megnyugvás prognosztikus jelentőségét sem vizsgálták még primer prevenciók populáción. Ilyen betegcsoport esetén a halálozás nagy részét feltehetően nem-CV halálozás teszi ki, tehát fontos lenne tudni, hogy a nem-CV halálozás összefügg-e a kóros szívfrekvencia megnyugvással.

Fontos kérdés továbbá, hogy a szívfrekvencia megnyugvás korrigálása különböző alcsoportok esetén javítja-e a használhatóságát. A terheléses vizsgálat prognosztikai faktorai esetén a terhelhetőség (funkcionális aerob kapacitás – FAC) nemre és életkorra korrigált, míg a maximális frekvencia életkorra és béta blokkoló használatra. Mindezek alapján a nélkülözhetlen megvizsgálni, hogy a szívfrekvencia megnyugvás változik-e az életkorral, nemmel, béta-blokkoló használattal, illetve, hogy vajon korrekciója ezen faktorokra javítja-e használhatóságát.

Vizsgálatainkban ezen kérdésekre fókuszálva tanulmányoztuk a szívfrekvencia megnyugvás prognosztikai szerepét primer prevenciók betegcsoporton. Vizsgálatainkat kiterjesztettük a cukorbetegégek csoportjára is és felmértük a nyugalmi és maximális pulzus, szívfrekvencia rezerv és megnyugvás alakulását cukorbetegség jelenléte vagy hiánya szerint.

CÉLKITŰZÉSEK

A Mayo Klinika (Rochester, USA) Cardiovascularis részlegével szoros együttműködést folytatunk 2014 óta. A szívfrekvencia válaszok tanulmányozása érdekében feldolgoztuk a Mayo Integrated Stress Center (MISC) adatbázist. Ez az adatbázis 140 ezer beteg közel 200 ezer terheléses vizsgálatának eredményét tartalmazza.

1. Az elsődleges célunk a terheléses szívfrekvencia válaszok tanulmányozása volt egy primer prevenciós populáción, figyelemmel kísérve a szívfrekvencia megnyugvást:
 - a szívfrekvencia megnyugvás összefüggésének meghatározása az életkorral, nemmel, béta blokoló használatával, illetve, hogy az ezekre való korrekciója javítja a szívfrekvencia megnyugvás használhatóságát;
 - a szívfrekvencia megnyugvás prognosztikus szerepének validálása primer prevenciós csoporton és a hosszú távú prognosztikai jelentőségének meghatározása.
2. Másodlagos célunk a kutatás kiterjesztése a cukorbetegség csoportjára és ezen csoport terheléses szívfrekvencia válaszainak tanulmányozása:
 - a diabetes hatása a terheléses szívfrekvencia válaszokon: nyugalmi frekvencia, maximális frekvencia, szívfrekvencia rezerv és megnyugvás, chronotrop index (CI);
 - a kóros szívfrekvencia válaszok szerepe a megnövekedett halálozásban.

MÓDSZEREK

A kutatás retrospektív adatbázis elemzésen alapult, melyet jóváhagyott az „Institutional Review Board of Mayo Clinic, Rochester, Minnesota”. Kizártuk azon betegeket, akik nem járultak hozzá adataik felhasználásához a Minnesotai törvények (§144.335) alapján.

Vizsgált csoport

A vizsgálatokba azokat a betegeket vontuk be, akik terheléses vizsgálaton estek át 1993. szeptember 21. és 2010 december 20. között, amely vizsgálatokhoz a MISC adatbázisát használtuk. A bevonási kritériumaink a következők voltak: minnesotai lakosok, tünet limitált Bruce protokollon végzett terheléses vizsgálata. A vizsgálati csoportba ≥ 20 éven felüli és 90 éven aluli betegeket vontunk be, a szívfrekvencia megnyugvással kapcsolatos vizsgálatainkat 30-79 év közötti betegre szűkítettük. A kizárási kritériumaink: (1) dokumentált CV betegség az anamnézisben, beleértve az ischaemiás szívbeteget, szívelégtelenséget, szívsebészeti műtétet, strukturális vagy szívbillentyű betegséget, ritmuszavart, defibrillátor vagy pacemaker beültetést, kongenitális szívbetegeket, cerebrovascularis vagy perifériás érbeteget; (2) nem tünet-limitált terheléses vizsgálat, melyet ST-eltérés, ritmuszavar vagy kóros vérnyomásválasz miatt le kellett állítani; (3) az aktív pihenő nem volt teljesítő; (4) paroxysmalis ritmuszavar miatt nem volt értékelhető a maximális pulzus. Amennyiben egy beteg több terheléses vizsgálatot rendelkezett, az első eredményeit vettük alapul.

Klinikai paraméterek

A demográfiai és klinikai adatokat prospektíven gyűjtöttük a terheléses vizsgálat idején. A pulzus és más terheléses adatok elektronikusan fel lettek töltve az adatbázisba a GE CASE terheléses rendszerből (Milwaukee, WI). A betegek jellemzői, beleértve az életkor, nem, antropometria és rizikó faktorok, a betegek ambuláns lapjaiból származtak, melyek a terheléses vizsgálat előtti anamnéziszfelvétel során kerültek rögzítésre. Külön kiemelve a cukorbetegséget (megelőző diagnózis vagy vércukor csökkentő gyógyszer szedése), magasvérnyomás (megelőző diagnózis vagy vérnyomáscsökkentő gyógyszer szedése), elhízás ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), korábbi és jelen dohányzás. A szedett gyógyszerek – béta-blokkoló, kalcium csatorna-blokkoló, aszpirin, sztatinok, ACE-gátlók vagy angiotensin receptor blokkolók és cukorbetegség gyógyszerek – orális szerek és inzulin – elérhetőek voltak az adatbázisban.

Terheléses vizsgálati protokoll és paraméterek

A tünet-limitált terheléses EKG vizsgálatokat standard Bruce protokollon az ACC/AHA ajánlásoknak megfelelően végeztük a rendszeresen szedett gyógyszerek bevétele mellett. A nyugalmi pulzus és vérnyomás ülő helyzetben került meghatározásra. Az esetleges panaszok, a vérnyomás, pulzus értékek, valamint a szubjektív terhelésérzet bevitele az elektronikus rendszerben minden terhelési szint végén történt, maximális terhelésnél, valamint a restitúció első, harmadik és hatodik percében.

A terheléses vizsgálat kiértékelését – beleértve a megállás okát, tüneteket, kóros eltéréseket és EKG változásokat – a vizsgálat után azonnal feltöltöttük az adatbázisba. A funkcionális aerob kapacitás az aktuális és a Mayo labor által, életkor és nem szerint meghatározott, elvárt terhelési idő százalékos aránya. A maximális frekvenciát az elvárt arányában is feltüntettük. A szívfrekvencia rezervet a terhelés során elért maximális és a nyugalmi pulzus különbségéből számoltuk. A chronotrop index (CI) a szívfrekvencia rezerv és az elvárt szívfrekvencia rezerv hányadosa kóros, amennyiben értéke $CI < 0,8$. A szívfrekvencia megnyugvás a maximális és az egy perces restitúciós pulzus különbségéből számolt értékét (1,7 mérföld/óra/0%) kórosnak tekintettük, amennyiben a csökkenés kevesebb volt, mint 12/min.

A terheléses EKG kórosnak számított, amennyiben az ST depresszió vagy eleváció mértéke $> 1,0$ mm függetlenül a nyugalmi EKG-tól. Amennyiben a nyugalmi EKG-n szignifikáns ST-T eltérés nem volt megfigyelhető, pozitívnak tekintettük.

Halálozás

A halálozási adatokhoz a Mayo Klinika betegadatbázisát és a Minnesota állam halálozási adatait használtuk fel és összesítettük 2014 szeptemberében (célkitűzés 2) és 2016 márciusában (célkitűzés 1). Az utánkövetés során a terheléses vizsgálat és a halál bekövetkezte közötti időt használtuk fel (meghatározva a Minnesota Halálozási Indexet, mint utolsó utánkövetés). Ezzel a módszerrel 100%-os utánkövetést tudtunk elérni. A szívfrekvencia megnyugvással kapcsolatos vizsgálatainkhoz a halálozást CV és nem-CV halálozásra osztottuk fel. A halálozást CV eredetűnek tekintettük, ha az első három megadott halálok között szerepelt CV betegség. A CV halálozást az „International Classification of Diseases (ICD) 9 (391, 391.9, 394-398, 402, 404, 410-414, 415-417, 420-429, 430-438, 440-448, 451-454, 456-459) és ICD 10 (I101, I05-I09, I11, I13, I20-I25, I26-I28, I30-I52, I60-69, I70-I79, I80-89) kódok szerint osztályoztuk.

Statisztikai analízis

A betegek klinikai jellemzőit, a halálozást és a terheléses paramétereket életkorcsoportok szerint vizsgáltuk. A folyamatos változók közötti különbségeket variancia analízis segítségével, általános lineáris modellt alkalmazva többszörös összehasonlítással Tukey módszerrel végeztük, míg Pearson Chi teszt segítségével a diszkrét változók közötti különbségeket. A statisztikai analízist SAS 9.4 (Raleigh, NC) program segítségével végeztük. Az eltéréseket $P < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

Célkitűzés 1

Első lépésként meghatároztuk azon faktorokat, melyek szignifikánsan befolyásolják a szívfrekvencia megnyugvást lépcsőzetes multivariáns regresszió segítségével. Ezt követően kizártuk ezen befolyásoló faktorokat és létrehoztunk egy rizikófaktoroktól mentes csoportot. Ennek segítségével meg tudtuk határozni az életkor és hatását a szívfrekvencia megnyugvásra. Következő lépésként vizsgáltuk, hogy a standard $< 13/\text{min}$ alatti szívfrekvencia megnyugvás előrejelzi-e az össz-, CV és nem-CV halálozást ezen primer prevenciós betegcsoporton Cox regressziós analízis segítségével. A további analízisekben életkor, nem, terhelhetőség, magas vérnyomás, cukorbetegség, jelen dohányzás és szívfrekvencia csökkentő gyógyszer használata szerint soroltuk be a betegeket. A hazard ratio-k közötti különbségeket Z-score módszerrel határoztuk meg.

Célkitűzés 2

Multivariáns lineáris regresszió segítségével vizsgáltuk a cukorbetegség hatását a szívfrekvencia válaszokon életkorra, nemre és szívfrekvencia csökkentő gyógyszerre korrigálva, majd egy kiterjesztett modellben hozzáadtuk a rizikófaktorokat is (jelen dohányzás, magas vérnyomás, kóros terheléses EKG, cukorbetegség terápia). Vizsgáltuk a terheléses szívfrekvencia válaszok hatását a halálozáson Cox regresszió alkalmazásával. Szintén Cox regressziót alkalmazva vizsgáltuk a kóros szívfrekvencia válaszok számának (kóros szívfrekvencia megnyugvás és kóros chronotrop index) hatását a halálozáson cukorbetegnél és nem-cukorbetegnél.

EREDMÉNYEK

Vizsgált csoport

Összesen 19551 beteg került bevonásra a szívfrekvencia megnyugvással kapcsolatos vizsgálatokba. Demográfiai és klinikai jellemzőik életkor szerinti csoportonként az **1. Táblázatban** láthatók.

	Age: 30-39 N = 2664	Age: 40-49 N = 6703	Age: 50-59 N = 6047	Age: 60-69 N = 3112	Age 70-79 N = 1025	P
Age (years)	35.7 ± 2.8 ¹	44.7 ± 2.8 ²	54.0 ± 2.9 ³	63.9 ± 2.8 ⁴	73.0 ± 2.6 ⁵	< .0001
Female	810 (30.4) ¹	2170 (32.4) ¹	2097 (34.7) ²	2171 (40.8) ³	408 (39.8) ³	< .0001
BMI (kg/m ²)	29.2 ± 6.3 ³	28.8 ± 5.1 ²	28.8 ± 5.1 ²	28.4 ± 4.7 ²	27.2 ± 4.0 ¹	< .0001
Hypertension	285 (10.7) ¹	1000 (14.9) ²	1492 (24.7) ³	1059 (34.0) ⁴	444 (43.3) ⁵	< .0001
Diabetes	83 (3.1) ¹	273 (4.1) ¹	382 (6.3) ²	248 (8.0) ³	95 (9.3) ³	< .0001
Current smoker	416 (16.2) ⁴	892 (13.7) ³	633 (10.8) ²	196 (6.6) ¹	53 (5.3) ¹	< .0001
Obesity	1046 (39.3) ⁴	2410 (36.0) ^{2,3}	2259 (37.4) ^{3,4}	1072 (34.4) ²	255 (24.9) ¹	< .0001
Poor CRF	866 (32.5) ⁴	1532 (21.4) ^{1,2}	1245 (20.6) ¹	724 (23.3) ^{2,3}	278 (27.1) ³	< .0001
Deaths	40 (1.5) ¹	158 (2.4) ¹	287 (4.8) ²	437 (14.0) ³	350 (34.2) ⁴	< .0001
CV death	11 (0.4) ¹	50 (0.8) ¹	69 (1.1) ¹	133 (4.3) ²	142 (13.8) ³	< .0001
Non-CV death	29 (1.1) ¹	108 (1.6) ¹	218 (3.6) ²	304 (9.8) ³	208 (20.3) ⁴	< .0001

Continuous data are presented mean ± SD; categorical data as N (percentage of sample).

BMI = body mass index, CRF = cardiorespiratory fitness, CV = cardiovascular

Poor cardiorespiratory fitness defined as functional aerobic capacity (FAC) < 80% predicted for age and sex on exercise test.

Different superscripts indicate a statistically significant difference between age groups. Superscript = 1 is arbitrarily set at the lowest value for each variable.

A cukorbetegség és a magasvérnyomás aránya az életkor növekedésével párhuzamosan emelkedett, míg az elhízás és a jelen dohányzás aránya csökkent. Nem meglepő módon, az idősebb korcsoportokban nagyobb volt a nők aránya. Az alacsony terhelhetőség aránya – funkcionális aerob kapacitás < 80% – a legmagasabb a legfiatalabb csoportban volt, ezzel jelezve a terheléses vizsgálat indikációiba szereplő különbséget.

A cukorbetegséggel kapcsolatos vizsgálatainkhoz először a kutatási periódus alatt 21396 betegen elvégzett 101544 terheléses vizsgálatot elemeztük, mely megfelelt a bevonási kritériumainknak. A terheléses vizsgálat indikációi között 42%-ban szerepeltek a panaszok (elsősorban mellkasi fájdalom, 31%), a fennmaradó 58%-ban pedig a betegek kardiológiai prevenció részeként terhelési javaslat miatt érkeztek. Közülük 1200 beteg volt cukorbeteg (5,4%), főként 2-es típusú; az 1-es típusú cukorbetegek kis százalékban voltak jelen (N = 137; 11,4%). A betegek cukorbetegségének jelenléte, illetve hiánya szerinti klinikai jellemzői a dolgozat **2. Táblázatában** található. A betegek nagyjából 90%-a fehér, 3%-a afroamerikai, míg 7%-a egyéb etnikumhoz tartozott. Általánosan elmondható, hogy a CV rizikófaktorok jelenléte alacsony volt, melyet a vidék szocio-demográfiai jellemzőiből és a CV betegséggel rendelkező betegek kizárásából adódik. A cukorbetegek közül 352 (29%) beteg részesült inzulin terápiában, 625 (52%) orális vércukorcsökkentő kezelésben, míg 69 (6%) mindkettőben.

Terheléses EKG eredmények

A dolgozat **3. Táblázatában** láthatóak 19551 beteg a terheléses vizsgálati eredményei. A nagy esetszám miatt kis különbségek is, mint például a nyugalmi pulzus vagy a legmagasabb elért szubjektív terhelésérzet szint, elérhettek statisztikai különbségeket, azonban az életkor szerinti szívfrekvencia változások szembetűnőek voltak, mint például az életkorral csökkenő maximális frekvencia. A szívfrekvencia megnyugvás szintén jelentősen csökken az életkor előrehaladtával, míg a kóros szívfrekvencia megnyugvással rendelkező betegek aránya nő. Nem meglepő módon a szívfrekvencia csökkentő gyógyszer szedők aránya az életkor előrehaladtával nő. A kóros és pozitív terheléses EKG előfordulási aránya is nő az életkorral.

Szívfrekvencia megnyugvást befolyásoló faktorok

Az analízis következő lépésében lépcsőzetes multivariáns regressziót alkalmaztunk, hogy meghatározzuk azokat a faktorokat, amelyek szignifikánsan befolyásolják a szívfrekvencia megnyugvást (**4. Táblázat**).

Table 4. Multivariate regression analysis to determine factors affecting HR recovery.

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Partial R ²	Model R ²	F	P-value
Intercept	31.79	0.29			12107.3	<.0001
Age	-0.21	0.0055	0.071	0.071	1445.6	<.0001
Poor CRF	-3.92	0.14	0.063	0.134	1368.1	<.0001
Obesity	-1.32	0.12	0.0060	0.140	132.5	<.0001
Current smoking	-1.90	0.18	0.0051	0.145	113.2	<.0001
Hypertension	-1.08	0.15	0.0027	0.148	60.9	<.0001
Diabetes	-1.46	0.25	0.0016	0.149	35.8	<.0001

CRF = cardiorespiratory fitness

Az esetszám a vizsgálat ezen részében 18887 volt, mert 664 betegnél (3,4%) hiányzott egy változó, jellemzően a dohányzási státusz. Intercept és életkor jelentős változást mutatott a regresszióban és 5 faktor – alacsony terhelhetőség, elhízás, jelen dohányzás, magasvérnyomás és cukorbetegség – mutatott jelentős negatív hatást a szívfrekvencia megnyugvásra, míg a nem, a szívfrekvencia csökkentő kezelés és a kóros EKG jelenléte nem befolyásolta. Ezen eredményeket alapul véve létrehoztunk egy új, „rizikófaktoroktól mentes” csoportot, mely 7852 beteget tartalmazott.

Szívfrekvencia megnyugvás életkor csoportok szerint

Az 5. Táblázatban láthatók a szívfrekvencia megnyugvás átlagai, mediánjai és interkvartilis szakaszai, valamint a kóros szívfrekvencia megnyugvással rendelkező betegek, életkorcsoportok szerint.

Table 5. Heart rate recovery distribution in the pure cohort.

	Age: 30-39 N = 1056	Age: 40-49 N = 2967	Age: 50-59 N = 2390	Age: 60-69 N = 1116	Age 70-79 N = 323	P
Resting HR (bpm)	76.1 ± 12.7 ²	74.8 ± 12.4 ¹	74.6 ± 12.1 ¹	75.1 ± 12.1 ^{1,2}	73.8 ± 11.1 ¹	<.001
Peak exercise HR (bpm)	182.4 ± 11.4 ⁵	176.4 ± 11.9 ⁴	168.6 ± 12.9 ³	159.1 ± 13.7 ²	149.4 ± 14.6 ¹	<.001
Female (%)	327 (31.0) ¹	990 (33.4) ^{1,2}	880 (36.8) ²	509 (45.6) ³	147 (45.5) ³	<.001
HR-lowering drug use (%)	23 (2.2) ^{1,2}	54 (1.8) ¹	60 (2.5) ^{1,2}	43 (3.8) ²	23 (7.1) ³	<.001
Mean HR recovery (bpm)	22.9 ± 8.3 ⁴	22.3 ± 8.2 ⁴	21.1 ± 8.0 ³	18.4 ± 7.4 ²	14.9 ± 7.3 ¹	<.001
Median HR recovery (bpm)	22	22	21	18	14	
Interquartile range (bpm)	17 - 28	17 - 27	16 - 26	13 - 23	10 - 20	
HR recovery < 13 bpm (%)	87 (8.4) ¹	298 (10.0) ¹	311 (13.0) ²	240 (21.5) ³	134 (41.5) ⁴	<.001

Continuous data are presented mean ± SD; categorical data as number (percentage of sample).

HR = heart rate

Pure cohort created by excluding patients with hypertension, diabetes, current smoking, obesity (BMI ≥ 30 kg/m²), and poor cardiorespiratory fitness (functional aerobic capacity < 80% age-sex predicted).

Different superscripts indicate a statistically significant difference between groups. Superscript = 1 is arbitrarily set at the lowest value for each variable.

Ezekon az adatokon szemléltetjük az életkor valódi hatását a szívfrekvencia megnyugvásra. Minden életkor csoportban megfigyelhető, hogy a szívfrekvencia megnyugvás a vártan megfelelően magasabb a rizikófaktormentes csoportnál. Az átlagos szívfrekvencia megnyugvás relatív állandó 30 – 39 éves korig, majd 50 – 59 éves kor után elkezdi nagyobb ütemben csökkenni. A kóros szívfrekvencia megnyugvással rendelkező betegek aránya csak 8,4% 30 – 39 éves kor között, de 41,5%-ra emelkedik 70 – 79 éves kor között.

Halálozás és kóros szívfrekvencia megnyugvás

Az átlagosan $12,4 \pm 5,0$ év utánkövetési idő alatt összesen 1271 haláleset (6,5%) fordult elő a teljes vizsgálati csoportban. A CV betegségek kizárása és a Minnesotai vidékhez köthető alacsony CV halálozási ráta miatt több nem-CV haláleset (867; 4,4%) fordult elő, mint CV (405; 2,1%). Nem meglepő módon a nők alacsonyabb életkor szerinti halálozási rizikóval (0,70; 95% konfidencia intervallum [0,62 – 0,90]) rendelkeztek, mint a férfiak. A teljes populációt vizsgálva a kóros szívfrekvencia megnyugvás ($< 13/\text{min}$ a terhelést követő aktív pihenés első percében) az összhálaózás, CV és a nem-CV halálozás szignifikáns prediktora is ebben a primer prevenció csoportban. A kóros szívfrekvencia megnyugvás hazard ratio-i az összhálaózás, CV és nem-CV halálozás becslésére láthatók az **5. Ábrán**.

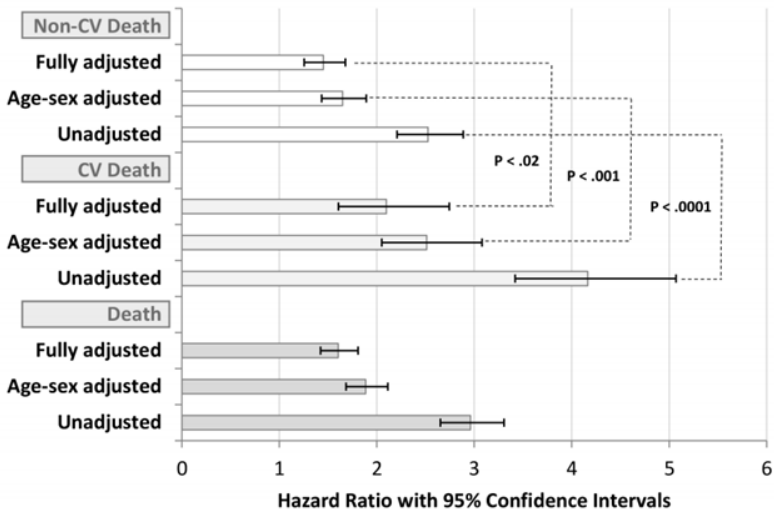


Figure 5. Hazard ratios with 95% confidence intervals for an abnormal heart rate (HR) recovery predicting death, cardiovascular (CV) death, and non-CV death.

Three models are shown for each outcome: unadjusted; adjusted for age and sex; fully adjusted for age, sex, diabetes, hypertension, obesity, current smoking, and poor cardiorespiratory fitness.

Hazard ratios for CV and non-CV death are compared by the Z-score method.

Három modellt alkalmaztunk: nem-korrigált, életkorra és nemre korrigált, valamint életkorra, nemre és rizikófaktorokra (cukorbetegség, magasvérnyomás, elhízás, jelen dohányzás, alacsony terhelhetőség) korrigált. A hazard ratio-k mindhárom modellben szignifikánsak voltak.

A kóros szívfrekvencia megnyugvás hazard ratio CV versus nem-CV halálózásra szignifikánsan magasabb volt mindhárom korrekció szerinti csoportban ($P < 0,0001$, $P < 0,001$, $P < .02$).

A további analízisekhez a CV halálózásra fókuszáltunk, mivel ennek az összefüggése volt a legerősebb a kóros szívfrekvencia megnyugvással. A teljes csoportot 3 életkor csoportra bontottuk: 30 – 59 (a korábban említett minimális szívfrekvencia változásra alapozva), 60 – 69 és 70 – 79, mivel ezekben a csoportokban már jelentős csökkenést mutatott. A kóros szívfrekvencia megnyugvás CV halálózásra vonatkoztatott hazard ratio-i a 3 életkor csoportban a **6. Ábrán** láthatók. A hazard ratio-k mindhárom korcsoportban szignifikánsak, de a csoportok között nem volt különbség.

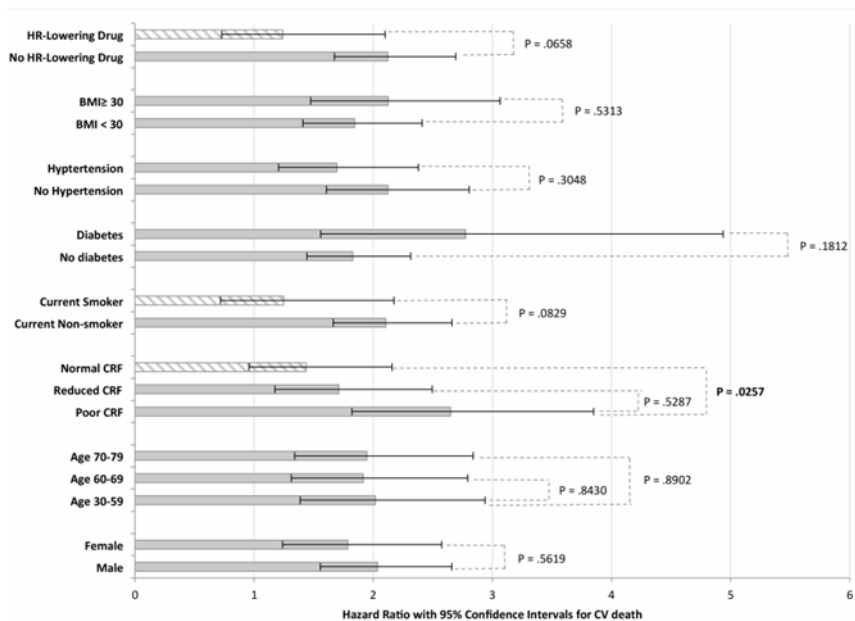


Figure 6. Hazard ratios with 95% confidence intervals for an abnormal heart rate (HR) recovery predicting cardiovascular (CV) death stratified by age, sex, presence of obesity, hypertension, diabetes, current smoking, use of HR-lowering drug, and level of cardiorespiratory fitness (CRF).

Poor CRF refers to functional aerobic capacity (FAC) < 80%, reduced CRF to FAC 80 – 99%, and normal CRF to FAC ≥ 100% predicted. All models are fully adjusted for age, sex, diabetes, hypertension, obesity, current smoking, and poor CRF. Hazard ratios for CV death are compared by the Z-score method.

Hazard ratio bars filled with striped pattern indicate non-significant findings.

A **6. Ábrán** látható továbbá a szívfrekvencia megnyugvás prediktív értéke nem, terhelhetőség, dohányzási státusz, magasvérnyomás, elhízás és szívfrekvencia csökkentő gyógyszer szedése szerint. A kóros szívfrekvencia megnyugvás szignifikánsan előrejelezte a halálozást minden alcsoportban, kivéve jelen dohányosoknál, normál terhelhetőségű betegeknél ($\geq 100\%$ FAC) és szívfrekvencia csökkentő gyógyszert szedő betegeknél, ezeknél a csoportoknál a hazard ratio-k konfidencia intervallumai magukban foglalják az 1,0-et. Ahogy a feltüntetett P értékeken látható, szignifikáns különbség volt a hazard ratio-k között alacsony és normál terhelhetőségű betegek között, míg a szívfrekvencia csökkentő gyógyszer és jelen dohányzás esetén határérték szignifikancia volt megfigyelhető. Másrészről, a kóros szívfrekvencia megnyugvás egyaránt jól használható férfiaknál és nőknél, csökkent és normál terhelhetőségű betegeknél, minden korcsoportban, cukorbetegség, magasvérnyomás, és elhízás jelenléte vagy hiánya esetén is.

Terheléses vizsgálati eredmények diabetes szerint

A terheléses vizsgálati eredmények a **6. Táblázatban** láthatók cukorbetegség jelenléte szerint.

	Patients without Diabetes (N = 20196)	Patients with Diabetes (N = 1200)	P-value
Exercise time (min)	9.2 ± 2.5	7.5 ± 2.2	<.001
FAC (%)	96 ± 22	82 ± 22	<.001
Resting HR (beats/minute)	77 ± 13	81 ± 14	<.001
Peak HR (beats/minute)	165 ± 19	154 ± 20	<.001
HR reserve (beats/minute)	88 ± 19	73 ± 19	<.001
HR recovery (beats/minute)^a	19 ± 9	15 ± 8	<.001
HR recovery < 13 beats/minute (%)	4243 (21.0)	463 (38.6)	<.001
Chronotropic Index^b	0.99 ± 0.20	0.86 ± 0.22	<.001
Chronotropic Index < 0.8 (%)	3329 (16.5)	478 (39.8)	<.001
Resting systolic BP (mmHg)	123 ± 18	128 ± 19	<.001
Resting diastolic BP (mmHg)	80 ± 11	78 ± 11	<.001
Peak systolic BP (mmHg)	177 ± 26	184 ± 27	<.001
Peak diastolic BP (mmHg)	77 ± 16	78 ± 16	<.001
Peak RPE	18.1 ± 1.0	18.0 ± 1.0	.06
Positive ECG (%)	923 (4.6)	103 (8.6)	<.001
Abnormal ECG (%)^c	1593 (7.9)	141 (11.8)	<.001

Continuous data are presented mean ± SD, categorical data as percentage of sample.

Abbreviations: BP = Blood Pressure; CI = Chronotropic Index, ECG = electrocardiogram;

FAC = Functional Aerobic Capacity; HR = Heart Rate; RPE = Rating of Perceived Exertion

^a Heart rate recovery was defined as peak HR minus HR at 1 minute of active recovery (1.7 MPH/0% grade)

^b CI was defined as the ratio of observed HR reserve to predicted HR reserve for a large cohort of healthy subjects previously defined in our laboratory

^c Abnormal exercise ECG was defined as any test with ≥ 1.0 mm ST deviation irrespective of whether the resting ST segments were normal, so this included non-diagnostic studies.

A terhelhetőség (FAC) magasabb, közel 100% volt nem-cukorbetegknél, mint cukorbetegknél. A vizsgálatok 96%-a tünetlimitált volt, 2%-ban a beteg kérésére történt a megállás és a maradék 2%-ban a vizsgáló döntése miatt. A Borg skála, azaz a szubjektív terhelésérzet a terhelés csúcán, ~ 18 volt mindkét csoportban.

A cukorbetegknél magasabb volt a nyugalmi szívfrekvencia, míg a terhelés során elért maximális frekvencia, frekvencia rezerv, CI és szívfrekvencia megnyugvás alacsonyabb. A cukorbeteg nyugalmi és csúcs szisztolés vérnyomása szintén magasabb volt a nem-cukorbeteghez képest. A pozitív és kóros terheléses EKG aránya szintén magasabb volt cukorbetegknél. A kóros szívfrekvencia megnyugvás ($\leq 13/\text{min}$) és kóros CI ($< 0,8$) gyakrabban fordult elő cukorbetegknél a nem-cukorbeteghez képest. Az alacsony CI a nem-cukorbetegek 16%-ánál, míg a cukorbetegek 39%-ánál fordult elő. A kóros szívfrekvencia megnyugvás a nem-cukorbetegek 22%-ánál, míg a cukorbetegek 39%-ánál volt megfigyelhető. A CI-t valószínűleg befolyásolta a cukorbeteg és nem-cukorbeteg eltérő szívfrekvencia-csökkentő gyógyszer használatának aránya, azonban a szívfrekvencia megnyugvást főként a paraszimpatikus tónus befolyásolja. A nem-cukorbeteg páciensek között 14048-nak (70%) nem rendelkezett kóros szívfrekvencia válaszzal (kóros megnyugvás vagy CI), 4724-nak (23%) egy eltérésük rendelkezett, míg 1424 (7%) kettővel. Cukorbetegnél ezzel szemben 539 (45%) betegnek nem volt eltérése, 381 (32%) betegnek egy eltérése volt, míg 280 betegnek két eltérése.

A cukorbetegség hatása a szívfrekvencia paraméterekre

A 7. Táblázatban látható a cukorbetegség hatása a terheléses szívfrekvencia paraméterekre kontrollált változókra, melyek potenciálisan befolyásolják a terheléses szívfrekvenciát, és melyekben különbség volt cukorbeteg és nem cukorbeteg között.

	Effect Simple		Effect Full	
	Model	P	Model	P
Resting HR (bpm)	+ 4.9	<.001	+ 2.9	<.001
Peak HR (bpm)	- 6.4	<.001	- 4.5	<.001
HR reserve (bpm)	- 11.4	<.001	- 7.4	<.001
HR recovery (bpm)	- 3.0	<.001	- 1.9	<.001
Chronotropic Index (CI)	- 0.128	<.001	- 0.08	<.001

Abbreviations: HR = Heart Rate

Az egyszerű modellben szerepelt az életkor, a nem és a szívfrekvencia csökkentő gyógyszer, míg a teljes modellben ezt kiegészítettük az aktív jelen dohányzással, magasvérnyomással, kóros terheléses EKG-val, orális vércukorcsökkentő terápiával és inzulinnal. A cukorbetegség szignifikáns hatással volt a szívfrekvenciára mindkét modellben. Az egyszerű modellben minden faktornak szignifikáns hatása volt minden paraméterre, kivéve a női nemnek szívfrekvencia megnyugvásra. A teljes modellben az életkor, a női nem, a szívfrekvencia csökkentő gyógyszer, a dohányzás, a magasvérnyomás és az inzulin szignifikánsan csökkentette a szívfrekvencia paramétert, míg az orális cukorgyógyszereknek nem volt hatása a nyugalmi, a maximális frekvenciára és a szívfrekvencia megnyugvásra, valamint a kóros terheléses EKG-nak sem a maximális pulzusra és a szívfrekvencia megnyugvásra.

Halálozás cukorbetegség és kóros szívfrekvencia válasz szerint

Általánosságban elmondható, hogy a halálozás alacsony volt. Összesen 1362 haláleset (6,4%) fordult elő az átlagos $11,9 \pm 4,9$ év utánkövetés alatt. A túlélésbeli különbségek cukorbetegség jelenléte vagy hiánya szerint a két terheléses paraméterre itt láthatók (7. Ábra).

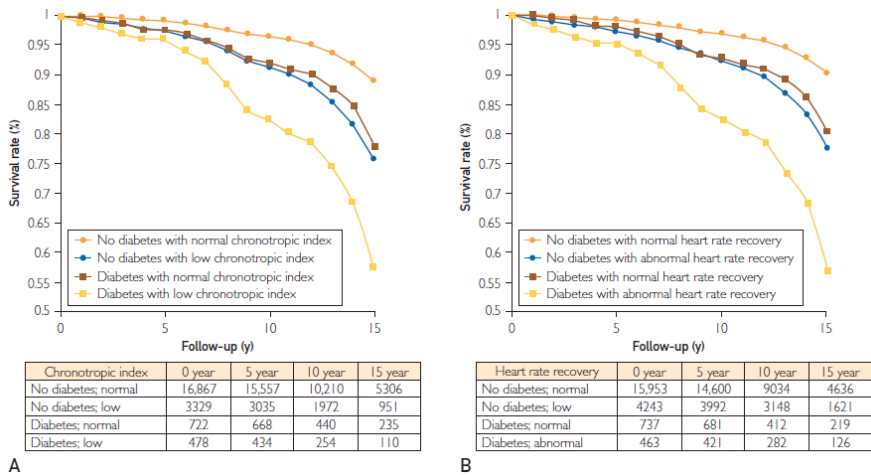


Figure 7. Survival for the first 15 years of follow-up according to presence or absence of diabetes and normal or low chronotropic index (CI) [A] and normal or abnormal heart rate (HR) recovery [B].

A túlélésbeli csökkenés alacsony chronotrop indexre (**7A Ábra**) nagyon hasonló a kóros szívfrekvencia megnyugvásához (**7B Ábra**) mind cukorbetegknél, mind nem cukorbetegknél. Multivariáns analízisben az egyszerű modellben (életkor, nem, szívfrekvencia csökkentő gyógyszer) mind az alacsony chronotrop index ($CI < 0,8$), mind a kóros szívfrekvencia megnyugvás független predictora a halálozásnak cukorbetegknél és nem cukorbetegknél. Az alacsony chronotrop index ($CI < 0,8$) hazard ratio-ja 2,21; 95%-os konfidencia intervallum: 1,62 – 3,00, $P < 0,001$ cukorbetegknél és 1,94; 95%-os konfidencia intervallum: 1,71 – 2,20, $P < 0,001$ nem cukorbetegknél. A kóros szívfrekvencia megnyugvás hasonlóan előjelezte a halálozást (hazard ratio 2,21; 95% konfidencia intervallum: 1,60 – 5,05, $P < 0,001$ cukorbetegknél versus 1,75; 95% konfidencia intervallum: 1,55 – 1,97, $P < 0,001$ nem cukorbetegknél). A teljes modellnél kis eltérések figyelhetők meg a hazard ratio-kban.

A 8. Ábrán tovább vizsgáljuk a halálozás és a két leggyakrabban használt terheléses szívfrekvencia paraméter – a kóros chronotrop index és a kóros szívfrekvencia megnyugvás kapcsolatát cukorbetegknél és nem cukorbetegknél.

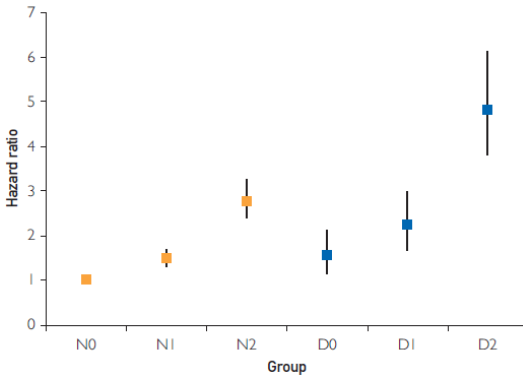


Figure 8. Hazard ratios with 95% confidence intervals for mortality by diabetes and number of exercise heart rate (HR) abnormalities (chronotropic index (CI) and HR recovery). Patients with no diabetes and 0 exercise HR abnormalities form the referent group.

A halálozás növekszik a kóros terheléses szívfrekvencia paraméterek számával mind cukorbetegknél, mind nem cukorbetegknél. A terheléses szívfrekvencia paraméterek halálozás előrejelzésében betöltött szerepének hangsúlyozása érdekében összehasonlítottuk cukorbeteg és nem cukorbeteg halálozását egy vagy két eltérés jelenléte szerint. A referencia csoportot a nem cukorbeteg, eltéréssel nem rendelkező betegek alkották. A halálozás cukorbetegknél, akiknek nincs kóros szívfrekvencia válaszuk (Hazard Ratio = 1,56 [95% konfidencia intervallum: 1,14 – 2,12]) pontosan ugyanakkora, mint nem cukorbetegknél, akik egy kóros szívfrekvencia paraméterrel rendelkeznek (Hazard Ratio = 1,50 [95% konfidencia intervallum: 1,31 – 1,71]), és a konfidencia intervallumaik teljesen átfednek. Tovább vizsgálva a terheléses szívfrekvencia válaszok jelentőségét a prognózis becslésben, a két kóros eltéréssel rendelkező nem cukorbeteg halálozása szignifikánsan magasabb (Hazard Ratio = 2,78 [95% konfidencia intervallum: 2,38 – 3,24]) a cukorbeteg, de kóros szívfrekvencia válasszal nem rendelkezőkhöz képest, konfidencia intervalum átfedés nélkül. Minden modell kontrollálva volt életkorra, nemre és szívfrekvencia csökkentő gyógyszert használatra.

KÖVETKEZTETÉSEK

Vizsgálatunkban megerősítjük a feltevést, miszerint a szívfrekvencia megnyugvásnak van prognosztikai jelentősége primer preventációs betegpopuláción. Elsőként írjuk le, hogy a kóros szívfrekvencia megnyugvás nemcsak az összhalálozás, hanem mint, ahogyan már korábban leírták, erős prediktora a CV és meglepő módon a nem-CV halálozásnak is. A kóros szívfrekvencia megnyugvás összefügg számos CV rizikó faktoral, mint például a cukorbetegség, magasvérnyomás, jelen dohányzás, alacsony terhelhetőség, de nem függ a beteg nemétől, vagy szívfrekvencia csökkentő gyógyszer használatától. Megfigyelhető továbbá, hogy a szívfrekvencia megnyugvás egyaránt jól használható minden felnőtt korcsoportban, férfiaknál és nőknél, elhízott, magas vérnyomással rendelkező és cukorbeteg pácienseknél is. Kevésbé jól használható azonban normál terhelhetőségű betegeknél, jelen dohányosoknál és béta-blokkoló kezelésben részesülő betegeknél. Eredményeink alapján mindeképpen javasoljuk a szívfrekvencia megnyugvás mérését és leírását minden terheléses vizsgálat értékelésénél. A kóros terheléses szívfrekvencia válaszok gyakoriak cukorbetegknél és előrejelzik a megnövekedett halálozási rizikót. Cukorbeteg terheléses vizsgálata az ischaemia jelenlétének igazolásán túl jelentős többletinformációt rejthet, melyhez a szakszerű kiértékelés szükséges a terhelhetőség, és a terheléses szívfrekvencia válaszok meghatározásával.

Az értekezés témájában megjelent közlemények

1. Sydó N*, Sydó T*, Carta KG, Hussain N, Farooq S, Murphy JG, Merkely B, Lopez-Jimenez F, Allison TG. (2018) Prognostic performance of heart rate recovery on an exercise test in a primary prevention population. J Am Hear Assoc. DOI: 10.1161/JAHA.117.008143
IF: 4,660 * *megosztott szerzőség*
2. Sydó N, Sydó T, Merkely B, Carta KG, Murphy JG, Lopez-Jimenez F, Allison TG. (2016) Impaired heart rate response to exercise in diabetes and its long-term significance. Mayo Clin Proc, S0025-6196(15)00892-7.
IF: 6,686

Egyéb közlemények

1. Sydó N, Kiss O, Vargha P, Édes E, Merkely G, Sydó T, Merkely B. (2015) Prevalence of physiological and pathological electrocardiographic findings in Hungarian athletes. Acta Physiol Hung, 102(2):228-37.
IF: 0,814
2. Sydó N, Kiss O, Vargha P, Vágó H, Czibalmos Cs, Édes E, Zima E, Apponyi Gy, Merkely G, Sydó T, Becker D, Allison TG, Merkely B. (2016) Detailed heart rate variability analysis in athletes. Clin Auton Res. 26(4):245-52.
IF: 1,276
3. Sydó N, Sydó T, Gonzalez Carta K, Hussain N, Farooq S, Murphy JG, Becker D, Merkely B, Lopez-Jimenez F, Allison TG. (2018) Effect of cardiorespiratory fitness on comorbidities and mortality in never, past and current smokers. Submitted to Am J Cardiol.
IF: 2,843