

糖尿病における無痛性心筋  
虚血の検討:トレッドミル運  
動負荷心電図による検討

Painless myocardial  
ischemia in diabetic  
patients with coronary  
artery disease: Evalua-  
tions by treadmill exer-  
cise tests

中川 晋  
三田村秀雄  
宇井 進  
片山 久  
木村 満

Susumu NAKAGAWA  
Hideo MITAMURA  
Susumu UI  
Hisashi KATAYAMA  
Mitsuru KIMURA

**Summary**

To elucidate the prevalence and features of painless myocardial ischemia among diabetic patients, 44 consecutive patients with angiographically-documented coronary artery disease and positive treadmill tests were examined. They were 26 with diabetes and 18 without it. Painless myocardial ischemia was defined as the absence of chest pain with 1 mm or more ST segment depression during the exercise stress tests. The severity of ischemia was determined by the magnitude of the ST segment depression.

Painless myocardial ischemia was observed in 18 of the 26 (69%) diabetics, and in three of the 18 (17%) non-diabetics ( $p < 0.005$ ). The frequency of painless ischemia in the diabetics was relatively high regardless of the severity of ischemia, while painless ischemia was less frequent in the non-diabetics with severe ischemia. With a level of 2.5 mm ST depression, 11 of 12 (92%) diabetics were free of pain compared to four of 11 (36%) non-diabetics ( $p < 0.01$ ).

Absence of chest pain during the exercise tests was not concordant with prior angina in diabetics, as opposed to non-diabetics in whom both clinical and exercise-induced angina developed concordantly.

The diabetic patients without chest pain had a higher prevalence of three major diabetic complications such as neuropathy, nephropathy and retinopathy compared to those developing chest pain ( $p < 0.025$ ).

It was concluded that in diabetics, painless myocardial ischemia is frequently observed during exercise stress tests and its prevalence is relatively high regardless of the severity of ischemia. Special attention should be afforded the management of diabetic patients, especially those with major diabetic complications who may not experience angina during exercise even though they previously experienced angina.

**Key words**

Painless myocardial ischemia

Diabetes mellitus

Treadmill exercise test

はじめに

心筋に虚血が生じているにもかかわらず、胸痛などの狭心症状を欠く無痛性心筋虚血の存在が注目されている。糖尿病患者には比較的高頻度に無痛性心筋梗塞が生じるとされ<sup>1)</sup>、その成因として糖尿病性自律神経障害が示唆されている<sup>2)</sup>。しかし、その前段階としての無痛性心筋虚血の合併頻度や、無痛の成因に関する報告はほとんどない。

本研究では、糖尿病例における無痛性心筋虚血の頻度を明らかにし、その特徴を検討する目的で、トレッドミル負荷により心筋虚血の誘発を試み、心筋虚血の程度と狭心痛出現との関係、負荷時狭心痛と臨床的狭心症歴との関係、糖尿病の諸因子と狭心痛出現との関係を検討した。

対象および方法

対象

1986年4月より1988年3月までの2年間に当院で施行した冠動脈造影連続232例のうち、1)冠動脈造影で主要枝に有意狭窄を認め、2)同時期に施行したトレッドミル負荷試験で陽性と判定された44例を対象とした。これをさらに、日本糖尿病学会診断基準により、糖尿病合併例(26例)および非合併例(18例)に分け、両群間で比較検討を行った。

糖尿病合併例では、負荷時に狭心痛を自覚した有痛例と自覚症状の欠如した無痛例について、糖尿病の諸因子を比較した。糖尿病の三大合併症である腎症の指標として持続性蛋白尿を、神経障害の指標としてアキレス腱反射の消失を用い、網膜症は全例眼科医による判定を基準とした。

心臓カテーテル検査

冠動脈造影はJudkins法で行い、AHA分類に基づき視覚的に判定した。右冠動脈・左冠動脈前下行枝・左冠動脈回旋枝のうち、一枝以上に75%

以上の狭窄を認めるものを有意狭窄とした。冠動脈病変の重症度の指標として、病変冠動脈数とともに jeopardy score を用いたが、この score は Califf ら<sup>3)</sup>が提唱したもので、虚血または壊死にさらされる障害心筋量を大まかに数値化したものである。主要冠動脈6枝が灌流する心筋領域におのおの2点を与え、有意狭窄により障害される心筋領域の点数を合算出した。右心系圧測定はSwan-Ganzカテーテルを用いて行い、熱希釈法による心拍出量測定を行った。左室造影は右前斜位30°より撮像し、左室拡張末期容積、左室駆出率などを算出した。左室壁運動は、AHA分類に基づく5セグメントのそれぞれについて6段階評価(1: normal, 2: moderate hypokinesis, 3: severe hypokinesis, 4: akinesis, 5: dyskinesis, 6: aneurysm)を行い、その合計を左室壁運動指数(wall motion score)とした。

トレッドミル負荷試験

トレッドミル負荷は、Bruce法または同変法を用い、予測最大心拍数の85%、胸痛、呼吸困難、下肢疲労、あるいは3mm(1mm=0.1mV)以上のST低下を終了点として行った。血圧・心拍数・標準12誘導心電図は毎分記録し、運動中あるいは運動終了後に1mm以上の水平型または下降型ST低下を生じたものを陽性とした。判定に偽陽性を生じると思われる、左脚ブロックやWPW症候群の合併例、ジギタリス製剤使用例は対象から除外した。狭心痛は、胸痛・胸部不快感・胸部圧迫感をはじめ、下顎部・左肩・背部に放散する痛みも含め、運動により誘発され休息により軽快するものと定義した。心筋虚血の程度の指標としては、12誘導心電図におけるST低下度を用いた。すなわち、運動負荷試験中に記録された12誘導心電図で、最大のST低下を示した誘導を選び、同誘導におけるST変位度を心筋虚血の程度の指標とした。この指標を用い、心筋虚血の

程度と狭心痛出現の関係について解析した。

#### 統計および検定法

連続数は平均値±標準偏差で示し、両群間の比較統計処理は、Student's t-test および Yates の修正を行った  $\chi$ -square test を用いた。狭心痛出現に関する一致度の検定には McNemar 検定を用いた。危険率  $p < 0.05$  をもって有意と判定した。

### 成 績

#### 1. 臨床的特徴 (Table 1)

冠動脈造影で有意狭窄を認め、トレッドミル負荷試験で陽性と判定されたものは、232 例のうち 44 例であった。このうち 26 例は糖尿病群に、18

例は非糖尿病群に属した。両群間で、年齢、性、喫煙歴、あるいは高血圧・狭心症・心不全などの既往に差はなく、血清総コレステロールおよび中性脂肪にも有意差はなかった。心筋梗塞は非糖尿病群の 18 例中 13 例 (72%) に認められ、糖尿病群 26 例中 10 例 (38%) に比し高率であったが、有意差には至らなかった。左室拡張末期圧、心係数、左室駆出率、左室壁運動指数のいずれにも有意差はなく、平均病変冠動脈数、jeopardy score、病変冠動脈の分布にも差を認めなかった。

#### 2. トレッドミル負荷試験

両群間で、トレッドミル負荷試験時の運動持続時間、ピーク時心拍数、ピーク時収縮期血圧に有意差はなく、最大 ST 低下度も、糖尿病群 2.6 mm

Table 1. Clinical variables of diabetics (DM) and non-diabetics (non-DM)

	DM (n=26)	Non-DM (n=18)	p value
Age (yrs)	58±9	59±9	NS
Sex (% male)	22/26 (85%)	14/18 (78%)	NS
Smoking history	21/26 (81%)	14/18 (78%)	NS
History of			
hypertension	15/26 (58%)	9/18 (50%)	NS
angina	20/26 (77%)	13/18 (72%)	NS
MI	10/26 (38%)	13/18 (72%)	NS
heart failure	1/26 (4%)	2/18 (11%)	NS
Total cholesterol (mg/dl)	233±53	212±47	NS
HDL-cholesterol (mg/dl)	46±31	37±8	NS
Triglyceride (mg/dl)	232±240	165±124	NS
Hemodynamics			
LVEDP (mmHg)	7±3	10±5	NS
Cardiac index (ml/min/m)	2.9±0.4	2.8±0.5	NS
LVEF (%)	63±11	59±14	NS
Wall motion score	6.7±2.8	8.7±3.3	NS
Severity of CAD			
Number of diseased vessels	2.2±0.9	2.2±0.9	NS
Jeopardy score	6.8±3.6	6.8±3.2	NS
Distribution of coronary lesions			
Right coronary artery	16/26 (62%)	11/18 (61%)	NS
Left anterior descending artery	22/26 (85%)	16/18 (89%)	NS
Left circumflex artery	20/26 (77%)	10/18 (56%)	NS

MI=myocardial infarction; LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure; LVEF=left ventricular ejection fraction; CAD=coronary artery disease.

**Table 2. Treadmill parameters of diabetics (DM) and non-diabetics (non-DM)**

	DM (n=26)	Non-DM (n=18)	p value
Duration of exercise (sec)	402±145	435±122	NS
Peak heart rate (beats/min)	127±21	125±19	NS
Peak systolic blood pressure (mmHg)	179±33	164±37	NS
Maximum ST depression (mm)	2.6±1.1	2.5±1.6	NS
At 1 mm of ST depression			
Elapsed time (sec)	265±142	269±132	NS
Heart rate (beats/min)	108±18	105±20	NS
Systolic blood pressure (mmHg)	173±31	158±32	NS

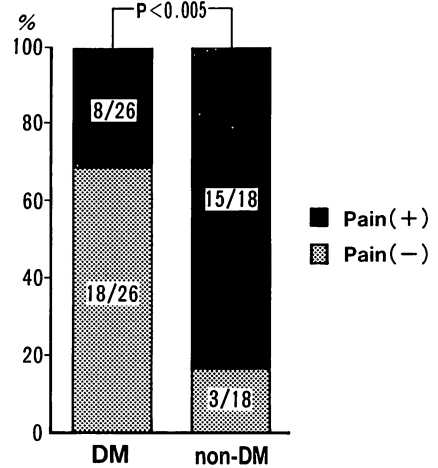
に対し非糖尿病群 2.5 mm と差を認めなかった (Table 2). また ST が 1 mm 低下するまでの所要時間, 心拍数, 収縮期血圧にも有意差はなかった.

**3. 無痛性心筋虚血の頻度**

運動負荷により心電図上有意の ST 低下を生じながら狭心痛を認めない, いわゆる無痛性心筋虚血症例の頻度を Fig.1 に示した. 非糖尿病群では, 18 例中 15 例 (83%) が負荷中に何らかの狭心痛を自覚しており, 無痛性心筋虚血は残りの 3 例 (17%) のみに認められたのに対し, 糖尿病群では 26 例中 8 例 (31%) に狭心痛を認めただけで, 残りの 18 例 (69%) は負荷中, 負荷後を通じ全く無症状であった ( $p < 0.005$ ).

**4. 心筋虚血の程度と狭心痛の関係**

心電図上の各 ST レベルにおける無痛性心筋虚血の頻度を Fig.2 に示した. ST 低下 1 mm の時点では, 非糖尿病群 18 例中 10 例 (56%) が無痛であったのに対し, 糖尿病群では, 26 例中 25 例 (96%) が無痛であった ( $p < 0.005$ ). ST 低下 1.5 mm の時点では, 非糖尿病群 14 例中 6 例 (43%) に対し, 糖尿病群 24 例中 21 例 (88%) が無痛であった ( $p < 0.025$ ). ST 低下が 2.0 mm となると, 非糖尿病群 11 例中 4 例 (36%) が無痛であり, 糖尿病群では 20 例中 17 例 (85%) が無痛のままであった ( $p < 0.025$ ). さらに ST 低下が 2.5 mm となっても, 糖尿病群では 12 例中 11 例 (92%) が無痛であり, 非糖尿病群 8 例中 2 例



**Fig. 1. Frequency of painless ischemia in diabetic (DM) and non-diabetic (non-DM) patients during treadmill exercise tests.**

Eighteen of 26 diabetics (69%) are free of chest pain, while only 3 of 18 non-diabetics (17%) are asymptomatic.

(25%) に比し有意に高率であった ( $p < 0.01$ ). 糖尿病群では ST 低下 3.0 mm の時点でも, 12 例中 8 例 (67%) が依然無痛であった ( $p = NS$ ).

非糖尿病群では, ST 低下の程度が強くなるに従い無痛例は減少したが, 糖尿病群では, 少なくとも ST 低下が 2.5 mm に達するまでは, 高率かつほぼ一定の割合で無痛例が存在しており, 心筋虚血の進行にもかかわらず胸痛の出現を見なかった (Fig. 3).

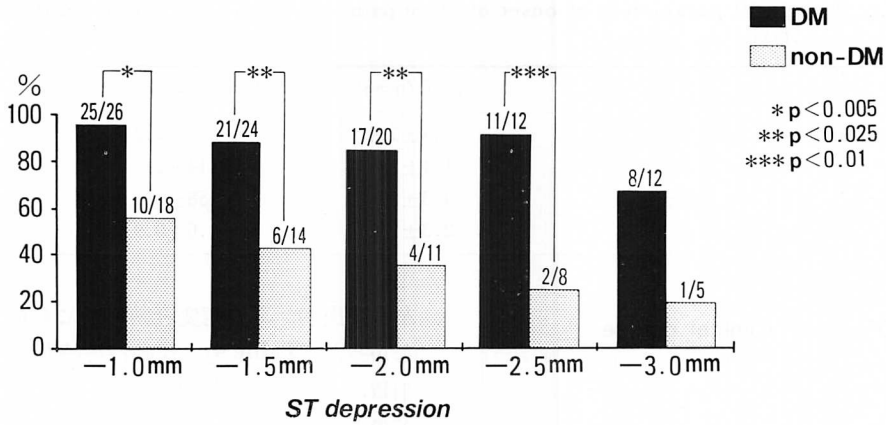


Fig. 2. Painless ischemia at each ST depression level in diabetics (DM) and non-diabetics (non-DM).

Painless ischemia is more frequently observed in diabetics at any level of ST depression.

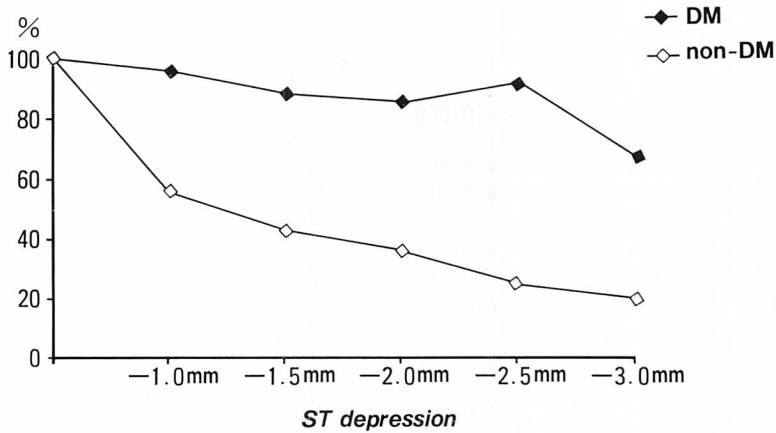


Fig. 3. Frequency of painless ischemia according to degree of ST depression.

In diabetics, the frequency of painless ischemia is relatively high, regardless of the severity of ischemia, while in non-diabetics, its frequency decreases as the ischemia progresses.

一方、無痛例に対し有痛例は糖尿病群に8例、非糖尿病群に15例存在した。これらの糖尿病有痛例は、非糖尿病有痛例に比し、狭心痛出現までの運動時間が長く、心拍数や収縮期血圧は高く、狭心痛出現時のST低下も深い傾向にあったが、いずれも有意差には至らなかった (Table 3).

#### 5. 運動負荷時狭心痛と臨床的狭心痛

トレッドミル負荷時の狭心痛の出現と臨床的狭

心症歴の関係を Fig. 4 に示した。非糖尿病群では、負荷時の狭心痛の出現と臨床的狭心痛の有無がほぼ一致していたのに対し、糖尿病群では、トレッドミル負荷時に無痛であった18例のうち13例(72%)は臨床的に狭心症の既往があり、両者で明らかな不一致が見られた ( $p < 0.005$ )。この13例中5例は心筋梗塞の既往があったが、うち4例は心筋梗塞後も狭心痛を自覚していた。残りの8

**Table 3. Treadmill parameters at onset of chest pain in diabetics (DM) and non-diabetics (non-DM)**

	DM (n=8)	Non-DM (n=15)	p value
Exercise time (min)	6.1±2.4	5.2±2.2	NS
Heart rate (beats/min)	124±24	114±21	NS
Systolic blood pressure (mmHg)	153±36	158±35	NS
ST depression (mm)	2.3±1.2	1.6±0.9	NS

non-DM (n=18)		Clinical course		
		(+)	(-)	
Treadmill test	(+)	11	4	p=NS
	(-)	2	1	

DM (n=26)		Clinical course		
		(+)	(-)	
Treadmill test	(+)	7	1	p<0.005
	(-)	13	5	

**Fig. 4. Onset of angina during exercise tests and during clinical courses in diabetics (DM) and non-diabetics (non-DM).**

In non-diabetics, angina was reproduced by exercise test in nearly all patients (11/13, 85%), while in diabetics only 7 of 20 (35%) with prior histories of angina developed chest pain during exercise.

例は狭心症の症例であり, 梗塞後狭心症4例と合わせ, 13例中12例は狭心症の評価目的でトレッドミル検査を施行していた. 過去に狭心症歴もなく運動負荷試験でも狭心痛を認めなかった全くの無痛例 (totally asymptomatic) は, 糖尿病群に5例認められたが, このうち3例は心電図上Q波を認めており, 無自覚心筋梗塞症例 (unrecognized myocardial infarction) であった.

**6. 糖尿病有痛例と無痛例の比較**

糖尿病群 26 例のうち, 運動負荷時に狭心痛を自覚した有痛例は 8 例, 自覚しなかった無痛例は 18 例であったが, 両者間で年齢, 性, 喫煙歴, 高血圧や心筋梗塞の既往に有意差はなく, 心係数,

左室駆出率, 平均病変冠動脈数にも有意差を認めなかった (Table 4). 運動持続時間, ピーク時心拍数, ピーク時収縮期血圧, 最大 ST 低下度などのトレッドミル指標についても有意差はなかった.

糖尿病の諸指標について比較すると, 無痛例では空腹時血糖 (170 vs 133 mg/dl), HbA<sub>1c</sub> (9.3 vs 7.7%) の値は高く, 糖尿病罹患年数 (12 vs 9 年) も長い傾向にあったが, 有意差はなかった (Table 5). 神経障害, 腎症, 網膜症についても, 無痛例にそれぞれの合併頻度が高い傾向がみられたが, 有意差は認められなかった. しかし, これら三大合併症のうちいずれかを有する頻度は, 有痛例では 8 例中 2 例 (25%) であるのに対し, 無痛例では 18 例中 15 例 (83%) であり, 無痛例に有意に高率であった (p<0.025).

**考 按**

1973 年, Froelicher らは冠動脈造影で有意狭窄を確認した 76 名の患者にトレッドミル負荷を行い, 有意な虚血性心電図変化を生じながら, 胸痛などの狭心症状を欠く症例が多く見られたと報告した<sup>4)</sup>. 一方, Stern らはホルター心電図を用いた解析で, 虚血性 ST 変化が全く無症状の時期にしばしば見られたと報告し<sup>5)</sup>, 以来, 無痛性心筋虚血に対する関心が高まった. 糖尿病例については, 無痛性心筋梗塞の合併が高率に見られることが従来より知られているが<sup>1,6)</sup>, 無痛性心筋虚血の頻度や成因に関する報告はほとんどみられない.

今回我々は, 冠動脈造影で有意狭窄の存在を確認した症例にトレッドミル負荷を行い, 心電図上

Table 4. Clinical and treadmill parameters of diabetics with and without chest pain

	Chest pain (+) (n=8)	Chest pain (-) (n=18)	p value
Age (yr)	57±7	58±7	NS
Sex (male, %)	8 (100%)	14 (78%)	NS
History of			
smoking	7 (88%)	14 (78%)	NS
hypertension	2 (25%)	13 (72%)	NS
angina	7 (88%)	13 (72%)	NS
MI	2 (25%)	7 (39%)	NS
Cardiac index (ml/min/m)	2.9±0.2	2.9±0.4	NS
LVEF (%)	63±13	64±10	NS
Mean number of diseased vessels	2.3±0.9	2.2±0.9	NS
Treadmill parameters			
Duration of exercise (sec)	400±140	412±146	NS
Peak heart rate (beats/min)	129±20	127±22	NS
Peak systolic blood pressure (mmHg)	162±31	188±31	NS
Maximum ST depression (mm)	2.9±1.0	2.4±1.2	NS

MI=myocardial infarction; LVEF=left ventricular ejection fraction.

Table 5. Diabetic parameters of the patients with and without chest pain

	Chest Pain (+) (n=8)	Chest Pain (-) (n=18)	p value
Fasting plasma glucose (mg/dl)	133±43	170±63	NS
Hemoglobin A <sub>1c</sub> (%)	7.7±1.7	9.3±2.6	NS
DM duration (yr)	9±9	12±8	NS
Modality of therapy			
Diet	7 (87%)	12 (67%)	
Oral agents	0	1 (5%)	NS
Insulin	1 (13%)	5 (28%)	
Complications			
Neuropathy	2 (25%)	10 (59%)	NS
Nephropathy	1 (13%)	7 (39%)	NS
Retinopathy	1 (13%)	7 (39%)	NS
One of the above (No. of patient)	2 (25%)	15 (83%)	<0.025

有意な ST 変化を示しながら自覚症状のない、いわゆる無痛性心筋虚血を糖尿病群の 69% に認めた。Nesto ら<sup>7)</sup>は、タリウム心筋シンチグラムを用いた研究で、糖尿病例の 72% に無痛性心筋虚血を認めたと報告しており、その頻度は我々の報告と一致する。しかしながら彼らの対象例は冠動

脈造影で有意狭窄を確認しておらず、全例運動負荷タリウム心筋シンチグラムで可逆性欠損を生じたとされるにもかかわらず、同時に記録された心電図の ST 変化は糖尿病群の 56%、非糖尿病群の 64% に認めただけである。心電図との診断精度の格差が大きいことは、彼らのタリウム心筋シ

ンチグラムの視覚による判定が、虚血を過大評価していた可能性を疑わせる。

一方 Chipkin らは、トレッドミル負荷により糖尿病患者の 54% に無痛性心筋虚血を認めたが、非糖尿病群でも 47% は無痛であり、両群間に有意差はなかったと報告している<sup>8)</sup>。糖尿病群の無痛性心筋虚血の頻度は、我々や Nesto らの報告とほぼ一致するが、非糖尿病群の無痛性心筋虚血の頻度が 47% というのは、我々の 17%、Nesto らの 32% に比し高率である。一般に、虚血性心疾患例を対象としたトレッドミル負荷の従来<sup>9)</sup>の報告では、17~45% に無痛性心筋虚血が見られるとされている<sup>9~11)</sup>、対象例の選定や虚血の指標である ST 低下の基準に相違があり、単純な比較はできない。Chipkin らは ST が 2 mm 以上低下したものを心筋虚血合併例としているが、我々が対象とした非糖尿病群の 18 例中 14 例は ST 低下 2 mm 以前に胸痛を認めており、もしこれらの症例が胸痛出現時に運動を中止していたとすれば、この 14 例は Chipkin らの対象に含まれないことになる。非糖尿病群で ST 低下 2 mm まで胸痛を生じなかった例は、むしろ初めから痛覚閾値に異常があり、非糖尿病群一般を代表するものではないと思われる。

無痛性心筋虚血の成因として、心筋虚血の程度の不足<sup>12)</sup>や、自律神経障害・脱神経 (denervation) による痛覚閾値の低下ないしは消失<sup>13)</sup>が推測されている。しかし、糖尿病例における無痛性心筋虚血の成因に関する報告はほとんどない。我々の今回の検討で、ST 低下が高度になるに従い、非糖尿病群では無痛例は減少したが、糖尿病群では ST 低下が 2.5 mm となっても、約 9 割が依然無痛であった。ST 低下の程度を心筋虚血の重症度の指標とすれば、今回対象とした糖尿病例の無痛の原因を、心筋虚血の不足のみに求めることには無理がある。一方、有痛例を見ると、糖尿病群では非糖尿病群に比し、狭心痛出現までの運動時間が長く、胸痛出現時の ST 低下も深い傾向にあり、これらの症例では痛覚閾値の低下が示唆され

た。我々の成績では、糖尿病の無痛例と有痛例で、糖尿病の合併症である神経障害・腎症・網膜症の合併頻度に有意差はなかったが、いずれの合併症も無痛例にその頻度は高く、特にこれら 3 大合併症のいずれかを有する例は、無痛例に有意に多く認められた。Nesto らはこれらの合併頻度に差はなかったと報告している<sup>7)</sup>。我々の糖尿病群には食事療法のみ<sup>14)</sup>の症例が多いのに対し、Nesto らの対象は全て経口糖尿病薬かインスリンを使用している患者群であり、人種差とあわせ、対象に質的な差があるものと思われた。

糖尿病の無痛例が完全に胸痛を感知し得ないのか、運動をさらに継続すれば胸痛の出現を見るのかについては明らかでない。しかし糖尿病無痛例の 72% が何らかの形で胸痛を自覚しており、全くの無自覚症例は少ないものと思われる。Nesto らも、臨床的には胸痛を認めながら運動負荷試験時に胸痛を認めないことが糖尿病群によく見られたと報告している<sup>7)</sup>。この原因については、冠血管のスパズム、血糖コントロールの状態などの因子の関与が示唆されるが、明確な説明は得られていない。

胸痛の強さそのものが冠動脈疾患の重症度や予後を反映しないことはすでに報告されているが<sup>14)</sup>、狭心症の治療に際して胸痛の有無はなお重要な治療の指標である。しかし糖尿病では、今回の検討でも明らかのように、運動負荷試験に際して胸痛を欠くことは高頻度に見られ、糖尿病を合併した狭心症患者の管理上注意を要すると思われた。特に糖尿病の罹患年数が長く、糖尿病特有の合併症である神経障害や腎障害・網膜症を併発した患者では、定期的に運動負荷心電図を施行し、冠動脈疾患の早期発見に努めるべきと考えられた。

## 要 約

糖尿病における無痛性心筋虚血の頻度と特徴を検討する目的で、冠動脈造影により有意狭窄が確認され、トレッドミル運動負荷試験で陽性と判定



された糖尿病 26 例, 非糖尿病 18 例を対象とし, 胸痛の出現様式, 負荷時狭心痛の有無と臨床的狭心症歴の有無, 糖尿病諸指標と胸痛の関係について検討した。

無痛性心筋虚血は糖尿病群の 18 例 (69%) に見られたのに対し, 非糖尿病群では 3 例 (17%) にすぎなかった ( $p < 0.005$ )。ST 低下を心筋虚血の指標とすると, 糖尿病群ではいずれの段階でも非糖尿病群に比し有意に高率に無痛例が存在していた。非糖尿病群では, ST 低下が高度になるに従い無痛例の頻度は減少したが, 糖尿病群では ST 低下 2.5 mm の段階でも 92% がなお無痛であった。非糖尿病群では負荷時狭心痛と臨床的狭心症歴の出現がほぼ一致していたが, 糖尿病群では, 臨床的に狭心痛を認めながら負荷時に胸痛の欠如する例が多くみられた。糖尿病の無痛例は, 有痛例に比し, 神経障害・腎障害・網膜症のいずれかを合併する例が多かった。

#### 文 献

- 1) Cabin HS, Roberts WC: Quantitative comparison of extent of coronary narrowing and size of healed myocardial infarct in 33 necropsy patients with clinically recognized and in 28 with clinically unrecognized ("silent") previous acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **50**: 677-681, 1982
- 2) Faerman I, Faccio E, Nunez R, Jadzinsky M, Fox D, Rapaport M: Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients. *Diabetes* **26**: 1147-1158, 1977
- 3) Califf RM, Phillips HR III, Hindman MC, Mark DB, Lee KL, Behar VS, Johnson RA, Pryor DB, Rosati RA, Wagner GS, Harrell FE: Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol* **5**: 1055-1063, 1985
- 4) Froelicher VF Jr, Yanowitz FG, Thompson AJ, Lancaster MC: The correlation of coronary angiography and the electrocardiographic response to maximal treadmill test in 76 asymptomatic men. *Circulation* **48**: 597-604, 1973
- 5) Stern S, Tzivoni D: Early detection of silent ischaemic heart disease by 24-hour electrocardiographic monitoring of active subjects. *Br Heart J* **35**: 481-486, 1974
- 6) Bradley RF, Schonfeld A: Diminished pain in diabetic patients with myocardial infarction. *Geriatrics* **17**: 322-326, 1962
- 7) Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, Hill T, Perper E, Young E, Leland OS Jr: Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: Assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med* **108**: 170-175, 1988
- 8) Chipkin SR, Frid D, Albert JS, Baker SP, Dalen JE, Aronin N: Frequency of painless myocardial ischemia during exercise tolerance testing in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* **59**: 61-65, 1987
- 9) Bartel AG, Behar VS, Peter RH, Orgain ES, Kong Y: Graded exercise stress tests in angiographically documented coronary artery disease. *Circulation* **49**: 348-356, 1974
- 10) Tonkon MJ, Miller RR, DeMaria AN, Vismara LA, Amsterdam EA, Mason DT: Multifactor evaluation of the determinants of ischemic electrocardiographic response to maximal treadmill testing in coronary disease. *Am J Med* **62**: 339-346, 1977
- 11) Weiner DA, McCabe C, Hueter DC, Ryan TJ, Hood WB Jr: The predictive value of anginal chest pain as an indicator of coronary disease during exercise testing. *Am Heart J* **96**: 458-462, 1978
- 12) Chierchia S, Lazzari M, Freedman B, Brunelli C, Maseri A: Impairment of myocardial perfusion and function during painless myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* **1**: 924-930, 1983
- 13) Droste C, Roskamm H: Experimental pain measurement in patients with asymptomatic myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* **1**: 940-945, 1983
- 14) Hultgren H, Peduzzi P, Pierpont G: Veterans Administration Cooperative Study of medical versus surgical treatment for stable angina-progress report: Section 6: Symptom severity and prognosis. *Prog Cardiovasc Dis* **28**: 273-278, 1986