

Diabetická kardiovaskulárna autonómna neuropatia a jej diagnostika vyšetrením variability srdcovej frekvencie spektrálnou analýzou

A. Lacko, R. Bednárík, D. Bestvina, M. Mokáň

Súhrn:

Dysfunkcia autonómneho nervového systému u diabetikov je závažným prejavom diabetickej neuropatie. Diabetická kardiovaskulárna autonómna neuropatia zhoršuje prognózu pacientov, môže sa podieľať na vzniku asymptomatickej ischemie myokardu, možná je i jej úloha v patogenéze artériovej hypertenzie. Výskyt ICHS je u diabetikov zvýšený. Ak sa diagnostikuje diabetická kardiálna autonómna neuropatia, je potrebné týmto pacientom venovať zvýšenú starostlivosť. Cieľom predkladanej práce je prezentovať prehľad poznatkov v oblasti vplyvu vegetatívneho nervového systému na kardiovaskulárny systém u diabetikov.

Kľúčové slová:

kardiovaskulárna autonómna neuropatia – diabetes mellitus – variabilita srdcového rytmu – tichá ischemia myokardu – artériová hypertenzia

Summary:

Autonomic nervous system dysfunction in patients with diabetes forms part of diabetic neuropathy. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy worsens the prognosis of patients, it may cause asymptomatic myocardial ischemia and may also play a role in the pathogenesis of arterial hypertension. The prevalence of coronary artery disease is higher in diabetic patients. If dysfunction of autonomic nervous system is diagnosed, it is necessary to pay special attention to the diabetic patients affected. The author's aim was to give a review of the influence of the vegetative nervous system on the cardiovascular system in diabetic patients.

Key words:

cardiovascular autonomic neuropathy – diabetes mellitus – heart rate variability – silent myocardial ischemia - arterial hypertension.

ÚVOD

Termínom diabetes mellitus sa označuje syndróm zahŕňajúci skupinu porúch glycidového metabolizmu rôznej etiológie. Ich spoločným znakom je hyperglykémia (v neliečenom stave) so závažnou poruchou glycidového metabolizmu, s následnou poruchou celkového metabolizmu, a tendencia na vznik komplikácie, najmä diabetickej mikroangiopatie, makroangiopatie a neuropatie. Postihnutie vegetatívneho nervového systému je častou komplikáci-

ciou cukrovky. Autonómna neuropatia (AN) postihuje sympatikový a parasympatikový oddiel. Dôsledkom sú viaceré systémové poruchy. V nadväznosti na rozvoj AN môže zanikať hormonálna kontraregulácia na hypoglykémii, napr. pri glukagóne, potom pri katecholamínoch, nakoniec môže chýbať aj odpoveď rastového hormónu a kortizolu. Nastáva „contraregulatory failure“ s ťažko kompenzovateľným a hypoglykémiami ohrozujúcim stavom. Kardiálna autonómna neuropatia (KAN) je

súčasťou AN. Vyskytuje sa u 20 % až 40 % diabetikov. Táto komplikácia diabetu často prebieha asymptomaticky, čím uniká pozornosti [1, 2].

METÓDY VYŠETRENIA A SÚBOR VYŠETRENÝCH

U všetkých jedincov sme vykonali vyšetrenie kardiálnej autonómnej neuropatie súborom testov podľa Ewinga telemetrickým meracím systémom a vyšetrenie variability srdcovej frekvencie (VSF) spektrál-

nou analýzou (SA) mikro počítačovým systémom, typ VariaCardio TF4 (Sima Media Olomouc) [3,4]. Vyšetřili sme 120-členný súbor diabetikov vo veku od 25 do 55 rokov s vekovým priemerom 39 rokov. Súbor sme rozdelili na tri podskupiny. Prvá podskupina pozostávala zo štyridsiatich diabetikov, u ktorých nebola diagnostikovaná KAN. Druhú podskupinu tvorilo 40 diabetikov s incipientnou KAN. V tretej podskupine bolo 40 diabetikov s rozvinutou KAN. Vyšetřenie sme robili za štandardných podmienok: stála teplota v miestnosti, v priebehu dopoludnia, 2-hodinový odstup po jedle, pri vylúčení vonkajších vplyvov atď.. Kontrolnú skupinu tvoril 100-členný súbor zdravých jedincov vo veku od 20 do 49 rokov (tab. 1.). Skupine 15 diabetikov s rozvinutou KAN sme podávali kardioselektívny betablokátor. Prípravok bol aplikovaný dlhodobo. Vyšetřenie KAN telemetrickým systémom a spektrálnou analýzou sme urobili pred začatím, po pol roku a po roku liečby.

VÝSLEDKY

V 40-člennej podskupine diabetikov s rozvinutou KAN bola VSF patologická (tab. 1). Znížená bola celková sila denzity spektra, relatívne vyššie hodnoty hustoty spektra nízkej frekvencie (LF), veľmi nízke hodnoty hustoty spektra vysokej frekvencie (HF), pomer LF/HF svedčil o prevahe sympatickej aktivity. Priemerná frekvencia spektra maximálnych výchylek sa posúva k nižším frekvenciám (LF 77mHz), variabilita RR je málo vyjadrená (SD 19 ms), je znížený tonus parasympatika (power HF < 100 ms²).

V skupine pätnástich diabetikov s rozvinutou KAN po dlhodobej aplikácii kardioselektívneho betablokátora sme zaznamenali zvýšenie celkovej sily vagovej zložky spektra s poklesom sympatickej aktivity, čo je prognosticky priaznivé (tab. 2). Zlepšenie jednotlivých ukazovateľov spektrálnej analýzy je štatisticky významné (p < 0,005).

DISKUSIA

Hyperglykémia a následná celková metabolická porucha vyvoláva sériu funkčných a štruktúrnych zmien nervov, ktoré prispievajú k vývoju klinicky manifestnej neuropatie [1, 5, 6]. V podmienkach hyperglykémie vplyvom enzýmu aldózoreduktázy sa vo zvýšenej miere premieňa glukóza na sorbitol, ktorý sa transformuje na fruk-

Tab. 1. Priemerné hodnoty (x) ukazovateľov spektrálnej analýzy u zdravých jedincov a u diabetikov pri jednotlivých stupňoch KAN (100-členný súbor zdravých jedincov, 120-členný súbor diabetikov) pri vyšetření v ľahu a spontánnom dýchaní.

Parametre SA	ZDRAVÍ		DIABETICI		
	20-39 r.	40-49r	Bez KAN	Inc.KAN	Roz.KAN.
Power LF (ms ²)	720	560	525	256	83
Power HF (ms ²)	963	739	589	110	20
PSD LF (ms ⁻¹ /Hz)	13 580	11 396	10 470	2 691	366
PSD HF (ms ² /Hz)	14 860	12 250	11 120	850	100
MSSD (ms ²)	2 446	1 100	800	312	235
SD -stand. dev. (ms)	83	78	72	44	19

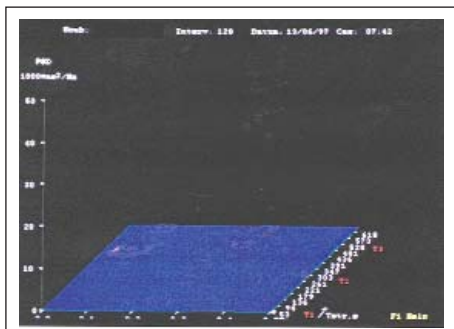
Tab. 2. Priemerné hodnoty (x) ukazovateľov spektrálnej analýzy pri medikamentóznom ovplyvnení rozvinutej KAN pred zahájením liečby a počas liečby.

Parametre SA	DIABETICI S ROZVINUTOU KAN		
	pred začatím th	po polroku th	po roku th
Power LF (ms ²)	15	386	410
Power HF (ms ²)	4	55	61
PSD LF (ms ⁻¹ /Hz)	270	3 680	3710
PSD HF (ms ² /Hz)	14	325	415
MSSD (ms ²)	55	230	350
SD -stand. dev. (ms)	12	34	38

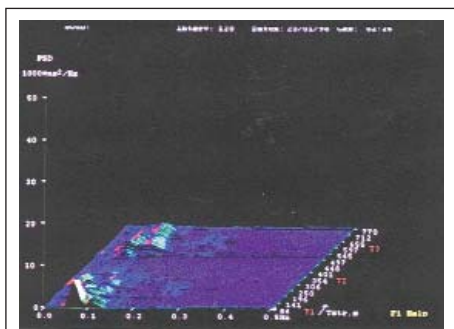
tózu za katalýzy sorbitol-dehydrogenázy. Táto oxidácia sorbitolu vyžaduje NAD⁺ ako akceptor vodíka, pritom vzniká NADH (hyperglykemická pseudohypoxia). Zmena pomeru NAD⁺/NADH sa premieta do transportu iónov cez bunkovú membránu prostredníctvom Na-K-ATP-ázy, ktorej pokles bol opakovane potvrdený. Dôsledkom týchto zmien je znížená vodivosť vzruchov nervom. Metabolickým podkladom pri vzniku diabetickej neuropatie môže byť i neenzymatická glykácia proteínov v periférnych nervoch, čo môže taktiež viesť k zmene ich funkcie. Polyolová cesta teda prispieva v bunkách (kde prebieha, napr. v nervovom tkanive) k rozvoju chemicko-metabolických zmien a pritom doplňuje alebo akcentuje nepriaznivé následky glykácie proteínov.

24-hodinové monitorovanie EKG Holterovým systémom potvrdilo, že diabetici majú oproti nediabetikom zvýšenú srdcovú frekvenciu (SF). Zistila sa znížená variabilita srdcovej frekvencie (VSF), tzv. stabilná frekvencia srdca, čo je rozdiel medzi maximálnou a minimálnou SF počas 24 hodín menší ako 16 úderov. Typická je strata diurnálneho rytmu, nepozoruje sa

zníženie SF v nočných hodinách. Toto sú prejavy vagovej dysfunkcie. Pri pridružení aj sympatickej neuropatie sa SF spomaľuje. U DM bol dokázaný vyšší výskyt bezbolestných AIM voči nediabetikom, vyšší výskyt tichých ischémií myokardu (silent myocardial ischaemia) [7, 8]. Opakovane sa preukázalo, že diabetici majú predĺžený QT interval na EKG (predpoklad náhlych srdcových dysrytmí). Zistilo sa, že stimulácia ľavého ganglion stellatum alebo ablácia pravého ganglia predlžuje QT interval. Tieto zistenia viedli k hypotéze, že pacienti so syndrómom predĺženého QT intervalu majú porušenie rovnováhu medzi ľavostrannou a pravostrannou sympatickou inerváciou srdca. Samozrejme, tieto zmeny potenciujú i prítomné metabolické vplyvy, ako je hladina kálie, atď. [9, 10, 11, 12]. V srdciach diabetikov je znížená koncentrácia noradrenalínu. V stresových situáciách je potrebná zvýšená aktivita sympatického nervového systému na udržanie výkonu srdca, ktoré je pri kardiálnej denervácii oslabené. Môže sa objaviť i porucha funkcie EK, ktorá dobre koreluje so stupňom KAN. Hypoxia počas anestézy bola pravdepodobne príčinou kardiorespiračné-



Obr. 1. Patologický nález VSF a rozvinutej KAN u pacienta s DM.



Obr. 2. Medikamentózne ovplyvnenie patologického nálezu VSF po polroku a roku liečby u toho istého pacienta.

ho zlyhania u niektorých pacientov s KAN. Počas anestézy u diabetikov s KAN je zvýšená kardiovaskulárna labilita. Často sa u nich počas anestézy vyvíja hypotenzia a pacienti vyžadujú zvýšené dávky vazopresorických látok na udržanie primeraného krvného tlaku [13]. Pokles krvného tlaku pri náhlej zmene tela môže byť prejavom ťažkej sympatickej denervácie periférnej cirkulácie. Hypoadrenergna ortostatická hypotenzia, ktorá sa prejaví zníženou reakciou SF a katecholamínov na postavenie, sa môže považovať za následok KAN [14, 15].

Pri porušenom autonómnom reflexnom oblúku nie je v plazme počas ortostázy prítomný dostatočný vzostup noradrenalinu. Tento stav sa označuje ako hypoadrenergna posturálna hypotenzia, ktorá vzniká v dôsledku iných patogenetických mechanizmov, ako je znížený intravaskulárny objem alebo znížená kardiovaskulárna citlivosť na noradrenalin, ktorá vyvolá kompenzačný nadmerný vzostup plazmatickej koncentrá-

cie tohto hormónu, a vzniká hyperadrenergna posturálna hypotenzia. Diabetici s KAN majú vyšší TK v porovnaní s nediabetikmi bez komplikácií. Je porušený cirkadiánný rytmus krvného tlaku. Chýba pokles krvného tlaku v nočných hodinách, naopak je tendencia na hypertenziu. Sú známky posturálnej hypotenzie najmä v ranných hodinách [16]. Počas telesnej záťaže môže dôjsť k zníženiu TK, preto pri ergometrických vyšetreniach u pacientov s KAN musí byť individuálny prístup. VSF je ovplyvňovaná osciláciou tonusu vegetatívneho nervstva, ale i činnosťou baroreceptorov a chemoreceptorov a celým radom autokrinných a parakrinných mechanizmov. Autonómna dysfunkcia je charakterizovaná hypotenziou, často hypertenziou v ľahu, pri synkope chýba tachykardia, potenie (jej ďalšie prejavy sú impotencia, porucha pasáže v zažívacom trakte, nedostatočná odpoveď na infúziou s katecholamínami atď.).

Vzhľadom na riziko komplikácií KAN sa viacerí autori venovali možnostiam terapeutického ovplyvnenia KAN a aktivity baroreceptorov. Dosiachnutie normoglykémie je hlavný terapeutický cieľ. Sledujú sa účinky viacerých prípravkov (cimetidín, metoclopramid, inhibítory aldozo-reduktázy, kyseliny alfa-lipoovej, kardioselektívnych betablokátorov atď.). Je preukázaný účinok betablokátorov pri ochrane myokardu pred účinkom katecholamínov, známy je ich arytmogénny efekt, ovplyvňujú aktívovaný neurohumorálny systém atď. (obr. 1, 2). Štúdie s použitím inhibítorov ACEI receptorov Angiotenzínu II podporujú hypotézu kardioprotektívnej úlohy týchto prípravkov (samostatne i v kombinácii s betablokátorami) pri ovplyvnení oxidatívneho stresu, redukcii tonusu sympatika, vychytávaní voľných radikálov a týmto mechanizmom aj pri redukcii arytmií a priaznivom ovplyvnení VSF [17, 18, 19].

ZÁVER

Vyšetrenie KAN v diabetologickej praxi sa pomerne málo využíva, hoci má široké možnosti uplatnenia. Malo by ísť o skríninogové vyšetrenie. Hlavne u diabetikov s príznakmi upozorňujúcimi na prítomnosť KAN pred plánovanou operáciou v celko-

vej anestéze, pri plánovaní tehotenstva u diabetičky a pri trvaní DM viac ako 5 rokov, by malo byť toto vyšetrenie samozrejmosťou.

Literatúra

1. BARTOŠ V, PELIKÁNOVÁ T, ET AL. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf-Jesenius 1996.
2. VINIK AL, MASER RE, MITCHELL BD ET AL. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553-1579.
3. OPAVSKÝ J, PUMPRLA J, SALINGER J ET AL. Spektrální analýza variability srdeční frekvence - přínos pro diagnostiku diabetické autonomní neuropatie. *Scripta medica Facultatis medicae Universitatis Brunensis Masarykianae* 1994; 67 (Suppl 1): 29-32.
4. OPAVSKÝ J, SALINGER J. Vyšetřovací metody funkcí autonomní nervové soustavy - přehled pro potřeby klinické praxe. *Noninvasive Cardiol* 1995; 4: 139-153.
5. PERUŠÍČOVÁ J ET AL. Diabetes mellitus 2. typu. Praktická rukověť. Praha: Galén 1996.
6. MOKÁŇ M. Hypoglykémia. *Turany, P+M* 2005.
7. NESSTO RW, PHILLIPS TR. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetic patients. *Am J Med* 1986; 80(Suppl 4C): 40-47.
8. CUGINI P, BERNARDINI F, CAMMAROTA C ET AL. Is a Reduced Entropy in Heart rate Variability an Early Finding of Silent Cardiac Neurovegetative Dysautonomia in Type 2 Diabetes Mellitus? *J Clinical and Basic Cardiology* 2001; 4: 289-294.
9. KAHN K, SISSON CJ, VINIK A. QT interval Prolongation and Sudden Cardiac Death in Diabetic Autonomic Neuropathy. *J Clinical Endocrinology and MET* 1987; 64(4): 751-754.
10. MURAKAWA Y, INOUE H, NOZAKI A, SUGIMOTO T. Role of Sympathovagal Interaction in Diurnal Variation of QT interval. *Am J Cardiol* 1992; 69(4): 339-343.
11. FARREL TG, BASHIR Y, CRIPPS T ET AL. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Amer Cardiol* 1991; 18(3): 687-697.
12. VERRIER RL, ANTZELEVITCH C. Autonomic aspects of arrhythmogenesis: the enduring and the new. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 2-11.
13. BURGOS LG, EBERT TJ, ASIDDAD C ET AL. Increased Intraoperative cardiovascular Morbidity in Diabetic with Autonomic Neuropathy. *Anesthesiology* 1989; 70(4): 591-597.
14. GRILLOT M, FAUVEL JP ET AL. Spectral analysis of Stress-Induced Change in Blood pressure and Heart Rate in Normotensive Subjects. *J. of Cardiovascular Pharmacology* 1995; 25(3): 448-452.
15. KACER A, AKTURK Z, MADEN E, TASCİ A. Orthostatic hypotension and Heart Rate variability as indicators of Cardiac autonomic neuropathy in Diabetes mellitus. *Medical investigations society* 2005; 2(1): 5-9.
16. WIEGMANN TB ET AL. Recognition of Hypertension and Abnormal Blood pressure Burden with Ambulatory Blood Pressure Recordings in Type I Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1990; 39(12): 1556-1560.
17. PORSTI I, ARVOLA P ET AL. Effects of single doses of Quinapril and Atenolol on Autonomic nervous function and exercise capacity in Healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 541-546.
18. OLSSON G, RYDÉN L. Prevention of Sudden Death Using B-blockers. *Circulation* 1991; 84 (Suppl VI): 33-37.
19. NARULA J, HAJAR RJ, WILIAM G. Apoptosis in the failing heart. *Cardiology Clinics* 1998; 16(4): 691-710.

Doc. MUDr. Anton Lacko, CSc.

ÚVN Ružomberok - Interná klinika,
pracovisko nukleárnej medicíny