

<sup>1</sup>Studium Doktoranckie Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany Materii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Biochemii i Chemii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

# Ocena wpływu L-karnityny na dobowy rytm ciśnienia tętniczego u otyłych osób z cukrzycą typu 2 i neuropatią autonomiczną

## Influence of L-carnitine supplementation on diurnal blood pressure rhythm in obese type 2 diabetic subjects with autonomic neuropathy

### Summary

**Background** Diabetic autonomic neuropathy can be associated with abnormalities in diurnal blood pressure rhythm. It has been suggested that carnitine deficiency can be involved in the development of both diabetic neuropathy and insulin resistance. The aim of the study was to assess serum carnitine levels and diurnal blood pressure rhythm in obese type 2 diabetic subjects with subclinical autonomic neuropathy and without neuropathy and to determine influence of L-carnitine supplementation on autonomic neuropathy and blood pressure rhythm.

**Material and methods** Study was performed in 30 obese type 2 diabetic patients treated with oral antidiabetic agents. Subclinical autonomic neuropathy of cardiovascular system was present in 15 of them — group NA(+) and was not found in 15 others — group NA(-). Control group consisted of 15 obese, nondiabetic subjects. In all subjects body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR), fasting serum free and total carnitine, glucose, insulin, C-peptide, lipids and HbA<sub>1c</sub> were measured. Assessment of autonomic neuropathy was based on a Ewing's battery of autonomic function tests. Ambulatory blood pressure monitoring was performed with SpaceLabs 90207. Investigation was performed twice, before and after supplementation of 1000 mg L-carnitine per day, given orally for 3 month.

**Results** No differences in age, sex, BMI and WHR was found in all investigated groups. Diurnal blood pressure rhythm and number of subjects with normal night blood pressure fall was similar in NA(-) and NA(+) patients. Similar levels of free and total carnitine, glucose, insulin, C-peptide, HbA<sub>1c</sub>, total cholesterol, LDL, HDL cholesterol and triglycerides were found in NA(+) and NA(-) groups. After supplementation of L-carnitine in diabetic patients, serum carnitine levels increased but there was no change in BMI, autonomic nervous system function and blood pressure rhythm.

**Conclusions** Subclinical autonomic neuropathy in obese type 2 diabetic subjects is not associated with serum carnitine concentration and abnormalities in blood pressure rhythm. Supplementation of L-carnitine does not influence the autonomic neuropathy and diurnal blood pressure rhythm.

**key words:** diabetes mellitus type 2, obesity, autonomic neuropathy, diurnal blood pressure rhythm, carnitine, L-carnitine

*Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 4, pages 215–229.*

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Liliana Majkowska  
Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany Materii  
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie  
ul. Arkońska 4, 71–455 Szczecin  
tel.: (091) 431–62–41, faks: (091) 431–62–43

 Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428–5851

Praca finansowana z grantu KBN nr 6P05B 03320.

### Wstęp

Neuropatia cukrzycowa jest to możliwe do udokumentowania jawne zaburzenie kliniczne lub przedkliniczne, które pojawia się w przebiegu cukrzycy, przy braku innych przyczyn uszkodzenia układu nerwowego [1]. Może ona przebiegać jako obwodowa neuropatia symetryczna, neuropatia ogniskowa oraz jako neuropatia układu autonomicznego. Uwa-

za się, że cukrzycowa neuropatia autonomiczna dotyczy około 25% chorych na cukrzycę typu 1 oraz 34% chorych na cukrzycę typu 2 [2]. Uszkodzenie autonomicznego układu nerwowego w przebiegu cukrzycy może obejmować każdy układ w organizmie, ale najczęściej dotyczy układu sercowo-naczyniowego, moczowo-płciowego i pokarmowego [3]. Obraz kliniczny neuropatii autonomicznej jest zależny od funkcji zajętego układu.

Objawem uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego może być hipotonia ortostatyczna, a także bezbołowy zawał serca [4]. U osób z cukrzycą występuje on 6–7 razy częściej [5]. Neuropatia autonomiczna zwiększa ryzyko wystąpienia nagłych zgonów, niemego niedokrwienia, zawału serca, ciężkich zaburzeń rytmu serca i zwiększonej umieralności po zawale serca [4]. Poza tym upośledza tolerancję wysiłku i zwiększa wrażliwość na leki pobudzające układ autonomiczny. Neuropatia autonomiczna jest czynnikiem ryzyka nagłego zgonu w następstwie zatrzymania krążenia i oddychania. Wykrycie tej postaci neuropatii ma bardzo istotne znaczenie, ponieważ rozpoznanie neuropatii autonomicznej układu krążenia upoważnia do rozpoznania neuropatii innych układów [4].

Przedkliniczna postać neuropatii cukrzycowej przebiega bezobjawowo i może być zdiagnozowana jedynie na podstawie wielu testów [6]. Diagnostyka wczesnej, przedklinicznej postaci neuropatii autonomicznej i jej ewentualne leczenie pozwoliłyby prawdopodobnie na uniknięcie niebezpiecznych dla życia zagrożeń, które się z nią wiążą. Istnieje kilka sposobów diagnostyki neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego. Należy do nich ocena czynności układu autonomicznego na podstawie analizy zmienności rytmu serca, bateria testów według Ewinga, analiza zmienności odstępu QT elektrokardiogramu oraz badanie izotopowe serca [7].

Ostatnio neuropatii autonomicznej przypisuje się udział w zaburzeniach dobowego rytmu ciśnienia tętniczego [8]. Prawidłowy dobowy rytm ciśnienia, zarówno u osób z jego prawidłowymi wartościami, jak i osób z nadciśnieniem, charakteryzuje się obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca w godzinach nocnych. Osoby, u których obserwowany spadek ciśnienia tętniczego jest niewielki (< 10%) lub nie występuje, klasyfikuje się jako *non-dippers* [9].

Przyczyny powstania neuropatii cukrzycowej są nadal niejasne, mimo że istnieje wiele koncepcji dotyczących jej etiologii. Pod uwagę brany jest przyspieszony metabolizm polioli, lipidów, tworzenie wolnych rodników, niewydolność naczyniowa, nieodpowiedni transport aksonalny czy przewlekły niedobór prosta-cyklin i prostaglandyn [6, 10–12]. Ostatnio wysunięto przypuszczenie, iż jednym z czynników biorących

udział w rozwoju neuropatii może być niedobór karnityny [13–16]. Ukazały się także doniesienia o możliwym korzystnym wpływie acetylo-L-karnityny stosowanej u osób z neuropatią cukrzycową [14, 16–21]. Problem wydaje się niezwykle interesujący, zwłaszcza u otyłych chorych na cukrzycę typu 2, ze względu na fakt, iż niedobór karnityny poprzez wpływ na metabolizm kwasów tłuszczowych może być rozpatrywany jako jeden z czynników biorących udział w rozwoju insulinooporności. Ponadto wiadomo, że osoby otyłe często stosują karnitynę na własną rękę, ponieważ zgodnie z ulotką dołączaną do preparatu przez producentów wspomaga ona odchudzanie, a równocześnie jest dostępna w aptekach bez recepty.

Celem pracy była ocena stężeń karnityny oraz dobowego rytmu ciśnienia tętniczego u otyłych chorych na cukrzycę typu 2 z neuropatią autonomiczną i bez neuropatii, jak również ocena wpływu podawania L-karnityny na dobowy rytm ciśnienia tętniczego i niektóre parametry testów oceniających neuropatię autonomiczną w tej grupie chorych.

## Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 30 osób otyłych (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*]  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) chorych na cukrzycę typu 2, leczonych wyłącznie lekami doustnymi (grupa DM). U 15 chorych stwierdzono subkliniczną neuropatię autonomiczną układu sercowo-naczyniowego (grupa NA(+)). U pozostałych 15 osób nie stwierdzono cech neuropatii autonomicznej (grupa NA(-)). Grupę kontrolną stanowiło 15 otyłych osób bez cukrzycy, dobranych pod względem płci, wieku i BMI (grupa K). Kryterium wykluczającym z badania była choroba niedokrwienia serca w wywiadzie oraz zażywanie leków wpływających na czynność układu autonomicznego. Badanie przeprowadzono po uzyskaniu zgody Komisji Bioetyki przy Pomorskiej Akademii Medycznej u osób pozostających pod opieką Regionalnej Poradni dla Chorych na Cukrzycę oraz Poradni Otyłości przy Klinice Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany Materii PAM w Szczecinie.

Po uzyskaniu świadomej zgody na udział w badaniu u każdej osoby zebrano wywiad obejmujący wiek, czas trwania cukrzycy, obecność nadciśnienia tętniczego, choroby współistniejące oraz rodzaj stosowanych leków. U wszystkich osób wykonano następujące badania: pomiar BMI i wskaźnika talia/biodra (WHR, *waist/hip ratio*), ambulatoryjny, 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego (aparatury SpaceLabs 90207 — pomiary co 20 min w godz. 6.00–22.00 i co 30 min w godz. 22.00–6.00), badanie okulistyczne dna oka.

Oceny neuropatii autonomicznej dokonano na podstawie tak zwanej baterii testów według Ewinga [22]. U wszystkich badanych osób w warunkach wyjściowych, a następnie po 3 miesiącach stosowania karnityny, w surowicy krwi żyłnej pobieranej rano, na czczo, oznaczano: karnitynę wolną i całkowitą, glukozę, insulinę, C-peptyd, cholesterol całkowity, cholesterol frakcji HDL i LDL, triglicerydy oraz lipidy całkowite. Pomiar stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) wykonano w próbce krwi żyłnej z tego samego pobrania. W celu oceny nefropatii cukrzycowej i wykluczenia innej choroby nerek wykonano badanie ogólne moczu, oznaczenie mikroalbuminurii dobowej, oznaczenie kreatyniny i jonogramu w surowicy krwi żyłnej.

Badania przeprowadzono w warunkach wyjściowych oraz po 3 miesiącach doustnego przyjmowania L-karnityny (preparat L-karnityna firmy Naturell) w dawce 1000 mg/d.

Stężenie karnityny wolnej i całkowitej oznaczono metodą enzymatyczną według G. Cederblad, P. Harper, K. Lindgren, opracowaną do celów klinicznych przez W. Łysiak-Szydłowską [23]. Oznaczenia stężeń karnityny wykonano w Zakładzie Żywienia Klinicznego i Diagnostyki Laboratoryjnej Akademii Medycznej w Gdańsku. Glukozę oznaczono metodą enzymatyczną (zestaw Cormay z heksokinazą), stężenie insuliny i C-peptydu — metodą immunoradiometryczną (zestaw Insulina — IRMA firmy BioSource), stężenia lipidów — metodą enzymatyczną i wyliczeniową (zestaw Integra), stężenie kreatyniny — metodą kinetyczną z alkalicznym pikrynianem (zestaw Integra firmy Roche), jonogram — stężenia jonów Na i K — metodą potencjometrii pośredniej za pomocą elektrod jonoselektywnych (zestaw AVL 883-3 lub Integra firmy Roche), HbA<sub>1c</sub> — metodą wysokorozdzielczej chromatografii cieczowej (firma Biorad), badanie ogólne moczu — metodą z użyciem 9-parametrowych pasków testowych (Rapimat firmy DADE BEHRING), oznaczenie mikroalbuminurii — metodą immunochemiczną (RIA KIT firmy Immunotech).

## Bateria testów według Ewinga

### — metodyka i interpretacja

Neuropatię autonomiczną oceniano na podstawie częstości załamek RR w zapisie EKG w czasie próby Valsalvy, próby głębokich oddechów, próby pionizacji oraz wartości ciśnienia skurczowego w czasie próby ortostatycznej i wartości ciśnienia rozkurczowego w czasie próby z dynamometrem [22].

*Próba Valsalvy:* badany wykonuje wydech pod ciśnieniem 40 mm Hg przez 15 s, próbę powtarza się 3-krotnie. Wskaźnik Valsalvy obliczano, dzieląc długość najdłuższego odstępu RR w zapisie EKG po zaprzestaniu wydechu przez długość najkrótszego odstępu RR

zmierzonego w trakcie wydechu. Z otrzymanych 3 wyników uzyskano średnią do interpretacji. Interpretacja: wartość  $\geq 1,21$  przyjmuje się za wynik prawidłowy, 1,11–1,20 — za graniczny,  $\leq 1,10$  — za nieprawidłowy.

*Próba głębokich oddechów:* badany przez 1 minutę oddycha głęboko, wykonując na przemian 5-sekundowy wdech i 5-sekundowy wydech. Podczas całego badania wykonuje się zapis EKG z zaznaczonymi fazami oddechowymi. Obliczano najkrótszą w czasie wdechu i najdłuższą w czasie wydechu częstość rytmu serca dla każdego cyklu oddechowego. Wynik końcowy jest średnią z różnicy częstości rytmu serca dla każdego cyklu oddechowego. Interpretacja: wynik  $\geq 15/\text{min}$  uważa się za prawidłowy, 11–14/min za graniczny,  $\leq 10/\text{min}$  za nieprawidłowy.

*Próba pionizacji — wskaźnik 30/15:* badany po 15-minutowym odpoczynku w pozycji leżącej wstaje do pozycji pionowej. Podczas pionizacji wykonuje się zapis EKG. Analizowano najkrótszy (15. od początku pionizacji) i najdłuższy (30. od początku pionizacji) odstęp RR, wyliczając wskaźnik 30/15. Interpretacja: wynik  $\geq 1,04$  uważa się za prawidłowy, 1,01–1,03 za graniczny,  $\leq 1,00$  za nieprawidłowy.

*Próba ortostatyczna:* po 15-minutowym odpoczynku w pozycji leżącej mierzy się ciśnienie tętnicze. Kolejny pomiar wykonuje się po pionizacji. Obliczano różnicę wartości ciśnienia skurczowego przed pionizacją i po niej. Interpretacja: wynik  $\leq 10$  mm Hg uważa się za prawidłowy, 11–29 mm Hg za graniczny,  $\geq 30$  mm Hg za nieprawidłowy.

*Próba z użyciem dynamometru ręcznego (Handgrip test):* wynik testu jest różnicą pomiędzy najwyższą wartością rozkurczowego ciśnienia tętniczego otrzymaną podczas ściskania dynamometru i średnią z 3 pomiarów rozkurczowego ciśnienia tętniczego wykonanych przed badaniem. Interpretacja: wzrost ciśnienia rozkurczowego  $\geq 16$  mm Hg uważa się za prawidłowy, w przedziale 11–15 mm Hg za graniczny,  $\leq 10$  mm Hg za nieprawidłowy.

Za brak uszkodzenia układu autonomicznego uznano 1 graniczny lub 5 prawidłowych wyników testów według Ewinga.

## Analiza statystyczna

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu Statistica 5.1, przyjmując jako próg istotności  $p < 0,05$ .

## Wyniki

### Charakterystyka badanych osób

Charakterystykę badanych osób przedstawiono w tabeli I. Badane grupy nie różniły się pod względem wieku, płci, BMI, WHR, czasu trwania otyłości oraz

zmian na dzień oka (tab. I, II). U chorych na cukrzycę z neuropatią autonomiczną czas trwania cukrzycy wynosił  $8,5 \pm 6,1$  roku i był nieco dłuższy niż u chorych bez neuropatii, u których wynosił  $4,8 \pm 3,7$  roku, jednak różnica nie była istotna statystycznie. W obydwu grupach chorych na cukrzycę NA(-) i NA(+) podobna była liczba osób z nadciśnieniem tętniczym i podobny czas trwania nadciśnienia (tab. I). Był on dłuższy niż czas trwania nadciśnienia w grupie kontrolnej. W grupie NA(+) istotnie częściej stwierdzano obecność retinopatii, istotnie większa była także mikroalbuminuria dobową, zarówno w porównaniu z grupą kontrolną, jak i z grupą NA(-), podczas gdy zmiany o typie retinopatii nadciśnieniowej stwierdzano podobnie często (tab. I). W obydwu grupach chorych na cukrzycę — NA(-) i NA(+) — stosowano podobne leczenie przeciwcukrzycowe i hipotensyjne. W grupie kontrolnej osób otyłych, u których stwierdzano nadciśnienie tętnicze, liczba i rodzaj leków hipotensyjnych nie różniły się od tych, które stosowano w pozostałych grupach.

Po 3 miesiącach podawania karnityny istotne zmniejszenie masy ciała zaobserwowano jedynie w grupie kontrolnej (tab. IIA). Masa ciała w tej grupie zmniejszyła się ze  $104,5 \pm 24,3$  kg do  $101,6 \pm 24,4$  kg ( $p < 0,01$ ), natomiast BMI z  $36,1 \pm 5,9$  kg/m<sup>2</sup> do  $35,1 \pm 6,0$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). W obydwu grupach chorych na cukrzycę NA(-) i NA(+) masa ciała nie uległa istotnym zmianom. Wskaźnik talia/biodra w żadnej z badanych grup nie zmienił się w sposób istotny (tab. IIA).

### Stężenie karnityny w surowicy

Oznaczane wyjściowo stężenia karnityny całkowitej i wolnej były zbliżone we wszystkich bada-

nych grupach (tab. II). Średnie stężenie karnityny całkowitej w grupie chorych na cukrzycę NA(-) wynosiło  $71,6 \pm 13,1$  μmol/l, w grupie NA(+)  $66,1 \pm 18,0$  μmol/l, a w grupie kontrolnej osób otyłych  $64,6 \pm 14,5$  μmol/l. Stężenia karnityny wolnej wynosiły odpowiednio  $55,0 \pm 13,1$  μmol/l,  $50,4 \pm 14,0$  μmol/l i  $53,9 \pm 10,8$  μmol/l. Zarówno stężenia karnityny całkowitej, jak i wolnej we wszystkich badanych grupach mieściły się w zakresie przyjętych norm laboratoryjnych.

Po 3 miesiącach podawania karnityny stwierdzono istotny wzrost jej stężenia w surowicy chorych na cukrzycę (tab. IIA). W surowicy osób otyłych bez cukrzycy wzrost ten był niewielki i statystycznie nieistotny. Podobnie jak w warunkach wyjściowych, stężenia karnityny po okresie 3 miesięcy nie różniły się istotnie między poszczególnymi grupami.

### Gospodarka węglowodanowa i lipidowa

Wyrównanie cukrzycy w obydwu badanych grupach było zbliżone (tab. II). Stężenie hemoglobiny glikowanej HbA<sub>1c</sub> w grupie NA(-) wynosiło  $7,1 \pm 1,4\%$ , w grupie NA(+)  $7,0 \pm 1,0\%$ . Stężenia glukozy, insuliny i peptydu C na czczo w obydwu badanych grupach NA(-) i NA(+) były zbliżone i istotnie większe niż w grupie kontrolnej. We wszystkich badanych grupach stwierdzano umiarkowanie podwyższone stężenia triglicerydów, a także podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL. Badane grupy nie różniły się istotnie w zakresie poszczególnych parametrów gospodarki lipidowej.

We wszystkich badanych grupach zaobserwowano tendencję do poprawy glikemii i stężeń hemoglobiny HbA<sub>1c</sub>, jednak statystycznie istotną poprawę odnotowano jedynie w grupie osób NA(+), w której

**Tabela I.** Charakterystyka badanych grup  
**Table I.** Characteristics of investigated subjects

	Grupa DM		Grupa K (n = 15)	Istotność statystyczna
	NA(-) (n = 15)	NA(+) (n = 15)		
Wiek (lata)	$50 \pm 6,5$	$53 \pm 4,6$	$50 \pm 7,2$	—
Czas trwania cukrzycy (lata)	$4,8 \pm 3,7$	$8,5 \pm 6,1$	—	—
Osoby z nadciśnieniem tętniczym (liczba)	12/15	11/15	6/15	—
Czas trwania nadciśnienia tętniczego (lata)	$6,5 \pm 5,9^*$	$10,1 \pm 10,7^{\#}$	$1,7 \pm 3,05$	* $p < 0,01$ # $p = 0,05$
Czas trwania otyłości (lata)	$12,9 \pm 7,2$	$21,2 \pm 13,8$	$15,4 \pm 12,3$	—
Retinopatia cukrzycowa (liczba)	2/15	8/15	—	* $p < 0,051$
Retinopatia nadciśnieniowa (liczba)	9/15	11/15	—	—

\*DM NA (-) vs. K

#DM NA (+) vs. K

\*DM NA (+) vs. DM NA (-)

**Tabela II.** Parametry antropometryczne, stężenia karnityny, glukozy, insuliny, peptydu C, HbA<sub>1c</sub> i lipidów przed przyjmowaniem L-karnityny**Table II.** Anthropometric parameters, carnitine, glucose, insulin, C-peptide, HbA<sub>1c</sub> and lipids levels before L-carnitine supplementation

	Grupa DM		Grupa K (n = 15)	Istotność statystyczna
	NA(-) (n = 15)	NA(+) (n = 15)		
Masa ciała [kg]	101,5 ± 21,9	99 ± 12,5	104,5 ± 24,3	—
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	36,8 ± 5,7	34,1 ± 3,8	36,1 ± 5,9	—
WHR	0,96 ± 0,10	0,96 ± 0,07	0,93 ± 0,08	—
Glukoza [mg%]	144,5 ± 43,5*	137,3 ± 26,0 <sup>#</sup>	100,0 ± 12,9	*p < 0,0001 <sup>#</sup> p < 0,0005
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,1 ± 1,4*	7,0 ± 1,06 <sup>#</sup>	5,8 ± 0,4	*p < 0,005 <sup>#</sup> p < 0,00005
Peptyd C [pmol/ml]	0,82 ± 0,24*	0,82 ± 0,34 <sup>#</sup>	0,57 ± 0,22	*p < 0,05 <sup>#</sup> p = 0,05
Insulina [μj.m./ml]	23,2 ± 13,2*	19,8 ± 19,0	15,4 ± 7,5	*p = 0,055
Kreatynina [mg/dl]	0,86 ± 0,14	0,90 ± 0,12	0,86 ± 0,14	—
Kwas moczowy [mg/dl]	5,6 ± 1,2	5,7 ± 1,2	5,5 ± 1,7	—
Triglicerydy [mg/dl]	175,8 ± 101,4	185,9 ± 68,0	165,7 ± 104,2	—
Cholesterol [mg/dl]	202,1 ± 29,7	216,5 ± 33,5	229,9 ± 51,3	—
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	120,5 ± 32,0	130,1 ± 28,3	143,8 ± 33,3	—
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	48,1 ± 13,4	49,4 ± 7,6	52,0 ± 15,1	—
Lipidy całkowite [mg/dl]	705,9 ± 119,5	747,8 ± 119,5	757,7 ± 199,7	—
Karnityna wolna [μmol/l]	55 ± 13,1	50,4 ± 14,0	53,9 ± 10,8	—
Karnityna całkowita [μmol/l]	71,6 ± 13,1	66,1 ± 18,0	64,6 ± 14,5	—
Mikroalbuminuria [mg/d.]	19,4 ± 24,5	44,9 ± 38,1 <sup>#×</sup>	20,5 ± 24,7	<sup>#</sup> p = 0,01 <sup>×</sup> p < 0,01

BMI, *body mass index*, wskaźnik masy ciałaWHR, *waist/hip ratio*, wskaźnik talia/biodra

\*DM NA (-) vs. K

<sup>#</sup>DM NA (+) vs. K<sup>×</sup>DM NA (+) vs. DM NA (-)

stężenie HbA<sub>1c</sub> obniżyło się z 7,0 ± 1,06% do 6,5 ± 1,07% (p < 0,05; tab. IIA). Tylko w tej grupie odnotowano istotną zmianę w zakresie wydzielania insuliny — stężenie peptydu C obniżyło się z 0,82 ± 0,34 pmol/ml do 0,65 ± 0,20 pmol/ml (p < 0,03). Stężenia insuliny oznaczane na czczo nie zmieniły się istotnie w żadnej z badanych grup.

W grupie NA(-) po 3 miesiącach podawania L-karnityny odnotowano istotny wzrost stężenia lipidów całkowitych i triglicerydów, a także nieznaczny, statystycznie nieznamienny wzrost stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL. W tej grupie chorych można było zaobserwować także tendencję do nieco niższych stężeń glukozy i wyższych stężeń insuliny na czczo. W grupie NA(+) nie zaobserwowano żadnych zmian w zakresie stężenia lipidów. W grupie kontrolnej po 3 miesiącach podawania karnityny zaobserwowano tendencję do niższych stężeń

lipidów całkowitych i triglicerydów, jednak różnice nie były istotne statystycznie (tab. IIA).

### Ocena neuropatii autonomicznej

Ocena neuropatii autonomicznej w warunkach wyjściowych wykazała u chorych NA(+) istotnie gorsze wyniki w zakresie dwóch badanych parametrów — wskaźnika HR/min, ocenianego w próbie głębokich oddechów, oraz wskaźnika 30/15 (tab. III). Różnica była istotna zarówno w porównaniu z grupą kontrolną, jak i grupą NA(-). W grupie NA(+) wskaźnik HR/min, oceniany w próbie głębokich oddechów, był istotnie mniejszy niż w grupie NA(-) oraz w grupie kontrolnej. W grupie z neuropatią wskaźnik 30/15 był istotnie mniejszy w porównaniu z grupą NA(-) oraz grupą kontrolną.

Po 3 miesiącach stosowania karnityny w obydwu grupach chorych na cukrzycę NA(+) i NA(-) nie stwier-



**Tabela IIA.** Parametry antropometryczne, stężenia karnityny, glukozy, insuliny, peptydu C, HbA<sub>1c</sub> i lipidów po przyjmowaniu L-karnityny

**Table IIA.** Anthropometric parameters and carnitine, glucose, insulin, C-peptide, HbA<sub>1c</sub> and lipids levels after L-carnitine supplementation

	Grupa DM		Grupa K (n = 15)	Istotność statystyczna
	NA(-) (n = 15)	NA(+) (n = 15)		
Masa ciała [kg]	99,9 ± 20,2	96,2 ± 12,3	101,6 ± 24,4e <sup>§</sup>	—
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	36,3 ± 5,1	33,2 ± 3,5	35,1 ± 6,0e <sup>§</sup>	—
WHR	0,95 ± 0,088	0,95 ± 0,07	0,92 ± 0,08	—
Glukoza [mg%]	132,3 ± 29,8*	131,2 ± 39,2 <sup>#</sup>	97,9 ± 9,3	*p < 0,0001 <sup>#</sup> p < 0,005
HbA <sub>1c</sub> (%)	6,9 ± 1,3*	6,5 ± 1,07 <sup>#b</sup>	5,7 ± 0,4	*p < 0,001 <sup>#</sup> p < 0,05
Peptyd C [pmol/ml]	0,86 ± 0,21*	0,65 ± 0,20 <sup>xc</sup>	0,52 ± 0,17	*p < 0,05 <sup>x</sup> p < 0,0005
Insulina [μjm./ml]	27,3 ± 18,5*	15,7 ± 7,5 <sup>x</sup>	14,8 ± 4,8	*p = 0,0027 <sup>x</sup> p < 0,01
Kreatynina [mg/dl]	0,81 ± 0,14	0,85 ± 0,17	0,84 ± 0,13	—
Kwas moczowy [mg/dl]	6,4 ± 1,7	5,6 ± 1,7	5,1 ± 1,5	—
Triglicerydy [mg/dl]	255,5 ± 173,9a <sup>§</sup>	182,5 ± 101,8	148,5 ± 74,4	—
Cholesterol [mg/dl]	224,8 ± 45,3	217,2 ± 35,3	223 ± 46,6	—
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	129,1 ± 35,2	128,9 ± 35,8	143,9 ± 40,4	—
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	48,1 ± 11,6	51,9 ± 6,8	51,8 ± 9,2	—
Lipidy całkowite [mg/dl]	836,3 ± 247,2c <sup>§</sup>	746,4 ± 142,6	725,5 ± 144,0	—
Karnityna wolna [μmol/l]	60,4 ± 11,9c <sup>§</sup>	62,4 ± 15,8a <sup>§</sup>	58,2 ± 11,7	—
Karnityna całkowita [μmol/l]	78,5 ± 16,0b <sup>§</sup>	82,1 ± 24,1e <sup>§</sup>	71,3 ± 13,1	—
Mikroalbuminuria [mg/d.]	18,8 ± 23,9	43,1 ± 34,8	18,0 ± 19,6	—

BMI, *body mass index*, wskaźnik masy ciała

WHR, *waist/hip ratio*, wskaźnik talia/biodra

\*DM NA (-) vs. K

<sup>#</sup>DM NA (+) vs. K

<sup>x</sup>DM NA (+) vs. DM NA (-)

<sup>§</sup>zaznaczono istotne statystycznie zmiany poszczególnych parametrów przed przyjmowaniem L-karnityny i po jej przyjmowaniu

a, b, c, d, e, f — oznaczono istotność statystyczną wybranych parametrów przed przyjmowaniem L-karnityny i po jej przyjmowaniu

a — p < 0,005, b — p < 0,05, c — p < 0,03, d — p < 0,02, e — p < 0,01, f — p = 0,053

**Tabela III.** Ocena układu autonomicznego według baterii testów Ewinga przed przyjmowaniem L-karnityny

**Table III.** Assessment of autonomic neuropathy according to Ewing's battery tests before L-carnitine supplementation

	Grupa DM		Grupa K (n = 15)	Istotność statystyczna
	NA(-) (n = 15)	NA(+) (n = 15)		
Wskaźnik Valsalvy	1,43 ± 0,22	1,42 ± 0,21	1,56 ± 0,35	—
Próba głębokich oddechów [HR/min]	19,9 ± 8,3	9,49 ± 3,61 <sup>#x</sup>	17,8 ± 6,26	<sup>#</sup> p < 0,00002 <sup>x</sup> p < 0,00001
Wskaźnik 30/15	1,13 ± 0,15	1,05 ± 0,09 <sup>#x</sup>	1,09 ± 0,07	<sup>#</sup> p < 0,03 <sup>x</sup> p < 0,03
Próba pionizacji Δ [mm Hg]	3,33 ± 4,08	5,33 ± 4,80	5,66 ± 4,16	—
Handgrip test [mm Hg]	22,3 ± 5,30	22,68 ± 5,02	24,0 ± 5,11	—

\*DM NA (-) vs. K

<sup>#</sup>DM NA (+) vs. K

<sup>x</sup>DM NA (+) vs. DM NA (-)

Δ wyrażona w mm Hg różnica wysokości ciśnienia skurczowego przed pionizacją i po pionizacji

dzono różnic w zakresie ocenianych parametrów baterii testów według Ewinga w porównaniu z wartościami wyjściowymi (tab. IIIA). W grupie osób otyłych bez cukrzycy, w testach oceniających funkcję układu autonomicznego stwierdzono poprawę parametru, takiego jak spadek ciśnienia tętniczego w próbie pionizacji ( $p < 0,02$ ) i równocześnie pogorszenie wartości wskaźnika RR w próbie głębokich oddechów ( $p < 0,05$ ) (tab. IIIA).

### Dobowy rytm ciśnienia tętniczego

Wartości ciśnienia tętniczego w zapisie całodobowym nie różniły się istotnie między trzema badanymi grupami (tab. IV). Średnie ciśnienie tętnicze (MAP, *mean arterial pressure*) z całej doby wynosiło w grupie z cukrzycą bez neuropatii  $91,9 \pm 8,4$  mm Hg, w grupie z neuropatią  $90,1 \pm 4,5$  mm Hg, i było podobne do obserwowanego w grupie kontrolnej, gdzie wynosiło

**Tabela IIIA.** Ocena układu autonomicznego według baterii testów Ewinga po przyjmowaniu L-karnityny  
**Table IIIA.** Assessment of autonomic neuropathy according to Ewing's battery tests after L-carnitine supplementation

	Grupa DM		Grupa K (n = 15)	Istotność statystyczna
	NA(-) (n = 15)	NA(+) (n = 15)		
Wskaźnik Valsalvy	1,45 ± 0,20	1,42 ± 0,25	1,63 ± 0,27	—
Próba głębokich oddechów [HR/min]	15,9 ± 7,79	9,19 ± 5,13 <sup>#*</sup>	15,9 ± 8,00 <sup>b</sup>	<sup>#</sup> p < 0,0023 <sup>*</sup> p < 0,013
Wskaźnik 30/15	1,08 ± 0,06	1,06 ± 0,07	1,11 ± 0,07	—
Próba pionizacji Δ [mm Hg]	5,0 ± 5,97	5,66 ± 4,57	2,66 ± 3,71 <sup>d</sup>	—
Handgrip test [mm Hg]	24,2 ± 6,57	24,2 ± 5,82	25,8 ± 7,15	—

Δ wyrażona w mm Hg różnica wysokości ciśnienia skurczowego przed pionizacją i po niej  
b — p < 0,05, d — p < 0,02

<sup>\*</sup> zaznaczono istotne statystycznie zmiany poszczególnych parametrów przed przyjmowaniem L-karnityny i po jej przyjmowaniu

<sup>#</sup> DM Na (+) vs. K

<sup>d</sup> DM Na (+) vs. DM Na (-)

**Tabela IV.** Dobowy rytm ciśnienia tętniczego przed przyjmowaniem L-karnityny  
**Table IV.** Diurnal blood pressure rhythm before L-carnitine supplementation

	Grupa DM		Grupa K (n = 15)	Istotność statystyczna
	NA(-) (n = 15)	NA(+) (n = 15)		
Dobowe MAP	91,9 ± 8,4	90,1 ± 4,5	92,6 ± 7,8	—
Dzienne MAP	94,5 ± 8,9	93,0 ± 5,5	95,6 ± 9,0	
Nocne MAP [mm Hg]	84,5 ± 7,3	83,0 ± 3,7	83,3 ± 8,7	
Dobowe SBP	124,7 ± 9,3	124,4 ± 7,5	122,7 ± 10,1	—
Dzienne SBP	127,8 ± 9,7	127,6 ± 8,8	126 ± 11,1	
Nocne SBP [mm Hg]	117,1 ± 8,9	116,7 ± 5,3	113 ± 11,9	
Dobowe DBP	74,7 ± 8,8	71,5 ± 6,0	76,7 ± 8,2	—
Dzienne DBP	77,2 ± 8,7	74,2 ± 6,8	79,8 ± 9,2	
Nocne DBP [mm Hg]	68,5 ± 8,3	64,7 ± 5,1	67,3 ± 8,0	
Różnica MAP dzień/noc [mm Hg]	10,0 ± 5,6	10,0 ± 4,7	12,3 ± 9,8	—
Spadek MAP dzień/noc [%]	10,6	10,7	12,9	—
Tętno dobowe	82,7 ± 8,1	79,9 ± 8,0	77,5 ± 7,2	—
Tętno dzienne	85,7 ± 7,8	83,2 ± 8,3	80,2 ± 8,0	
Tętno nocne [1/min]	76,1 ± 12,7	71,5 ± 8,4	67,7 ± 10,4	
Osoby o typie <i>dippers</i>	9/15	10/15	10/15	—

MAP, *mean arterial pressure*, średnie ciśnienie tętnicze

SBP, *systolic blood pressure*, skurczowe ciśnienie tętnicze

DBP, *diastolic blood pressure*, rozkurczowe ciśnienie tętnicze

*dippers* — osoby z zachowaną fazą nocnego spadku ciśnienia tętniczego

92,6 ± 7,8 mm Hg. Podobne wartości MAP, ciśnienia skurczowego i rozkurczowego obserwowano w zapisie z całej doby, z dnia oraz z nocy. We wszystkich grupach stwierdzono podobny średni spadek ciśnienia tętniczego w nocy w porównaniu z dniem (wynosił on ok. 10 mm Hg u chorych na cukrzycę i ok. 12 mm Hg u osób otyłych bez cukrzycy), podobna była też częstość zjawiska prawidłowego obniżenia ciśnienia tętniczego dzień/noc (*dipping*). Stwierdzono je u 9 osób z grupy NA(-), u 10 z grupy NA(+), i u 10 z grupy kontrolnej. Wszystkie grupy nie różniły się w badaniu wyjściowym także w zakresie średniej częstości tętna ocenianego wraz z ciśnieniem w zapisie całodobowym (tab. IV). Wartości tętna z całej doby wynosiły: w grupie NA(-) — 82,7 ± 8,1 t/min, w grupie NA(+), — 79,9 ± 8,0 t/min i w grupie kontrolnej 77,5 ± 7,2 t/min.

Podawanie karnityny przez 3 miesiące nie wywarło istotnego wpływu na dobowy rytm ciśnienia tętniczego i tętno w żadnej z badanych grup (tab. IVA). Niewielki i statystycznie nieistotny wzrost ciśnienia rozkurczowego w nocy oraz nieznaczne zwolnienie

dziennego i dobowego tętna obserwowane w grupie kontrolnej stały się przyczyną pojawienia się istotnych różnic w zakresie wspomnianych parametrów między grupą kontrolną a badanymi grupami chorych na cukrzycę. Podawanie karnityny w żadnej z grup nie wpłynęło istotnie na częstość zjawiska *dipping*, choć w całej grupie 45 badanych osób stwierdzono, iż liczba osób *dippers* po 3 miesiącach podawania karnityny zmniejszyła się z 29 do 24. W grupie chorych na cukrzycę bez neuropatii autonomicznej po 3 miesiącach podawania karnityny zaobserwowano, że wartości dobowego MAP były tym większe, im większe były stężenia karnityny całkowitej ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,006$ ) (ryc. 1). Podobną zależność zaobserwowano w tej grupie dla stężenia karnityny całkowitej i średniego MAP w nocy ( $r = 0,75$ ,  $p < 0,002$ ) (ryc. 1). W tej samej grupie zaobserwowano dodatnią korelację między stężeniami wolnej karnityny a MAP dobowym, dziennym i nocnym (ryc. 2). W grupie chorych z cukrzycą i neuropatią różnica ciśnienia MAP między dniem i nocą była tym

**Tabela IVA.** Dobowy rytm ciśnienia tętniczego po przyjmowaniu L-karnityny  
**Table IVA.** Diurnal blood pressure rhythm after L-carnitine supplementation

	Grupa DM		Grupa K (n = 15)	Istotność statystyczna
	NA(-) (n = 15)	NA(+) (n = 15)		
Dobowe MAP	91,3 ± 6,7	90,9 ± 7,7	92,8 ± 7,9	—
Dzienne MAP	94,0 ± 6,3	93,7 ± 8,7	96,1 ± 8,4	
Nocne MAP [mm Hg]	85,7 ± 8,8	82,6 ± 6,0	87,5 ± 7,5	
Dobowe SBP	124,4 ± 9,0	126,6 ± 9,6	124,0 ± 9,2	
Dzienne SBP	128,0 ± 8,8	129,5 ± 10,8	127,4 ± 9,5	—
Nocne SBP [mm Hg]	117,1 ± 10,8	118,1 ± 7,9	118,0 ± 8,8	
Dobowe DBP	73,3 ± 7,0	70,9 ± 8,6	75,5 ± 8,2	
Dzienne DBP	75,7 ± 7,5	73,7 ± 9,7	79,1 ± 9,2	#p < 0,02
Nocne DBP [mm Hg]	68,8 ± 8,1	63,5 ± 7,3* <sup>x</sup>	69,8 ± 7,7	*p = 0,05
Różnica MAP dzień-noc [mm Hg]	8,3 ± 7,3	11,1 ± 7,3	8,6 ± 6,4	—
Spadek MAP dzień-noc [%]	8,8	11,8	8,9	—
Tętno dobowe	81,9 ± 8,0*	80,5 ± 8,0 <sup>#</sup>	73,9 ± 5,4	*p < 0,005 #p < 0,05
Tętno dzienne	84,9 ± 8,4*	82,9 ± 8,4 <sup>#</sup>	77,0 ± 5,9	*p < 0,01 #p < 0,05
Tętno nocne [1/min]	74,1 ± 8,6*	74,1 ± 7,9 <sup>#</sup>	67,4 ± 5,6	*p < 0,05 #p < 0,05
Osoby o typie <i>dippers</i>	8/15	9/15	7/15	—

MAP, mean arterial pressure, średnie ciśnienie tętnicze

SBP, systolic blood pressure, skurczowe ciśnienie tętnicze

DBP, diastolic blood pressure, rozkurczowe ciśnienie tętnicze

\*DM NA (-) vs. K

#DM NA (+) vs. K

\*DM NA (+) vs. DM NA (-)

*dippers* — osoby z zachowaną fazą nocnego spadku ciśnienia tętniczego

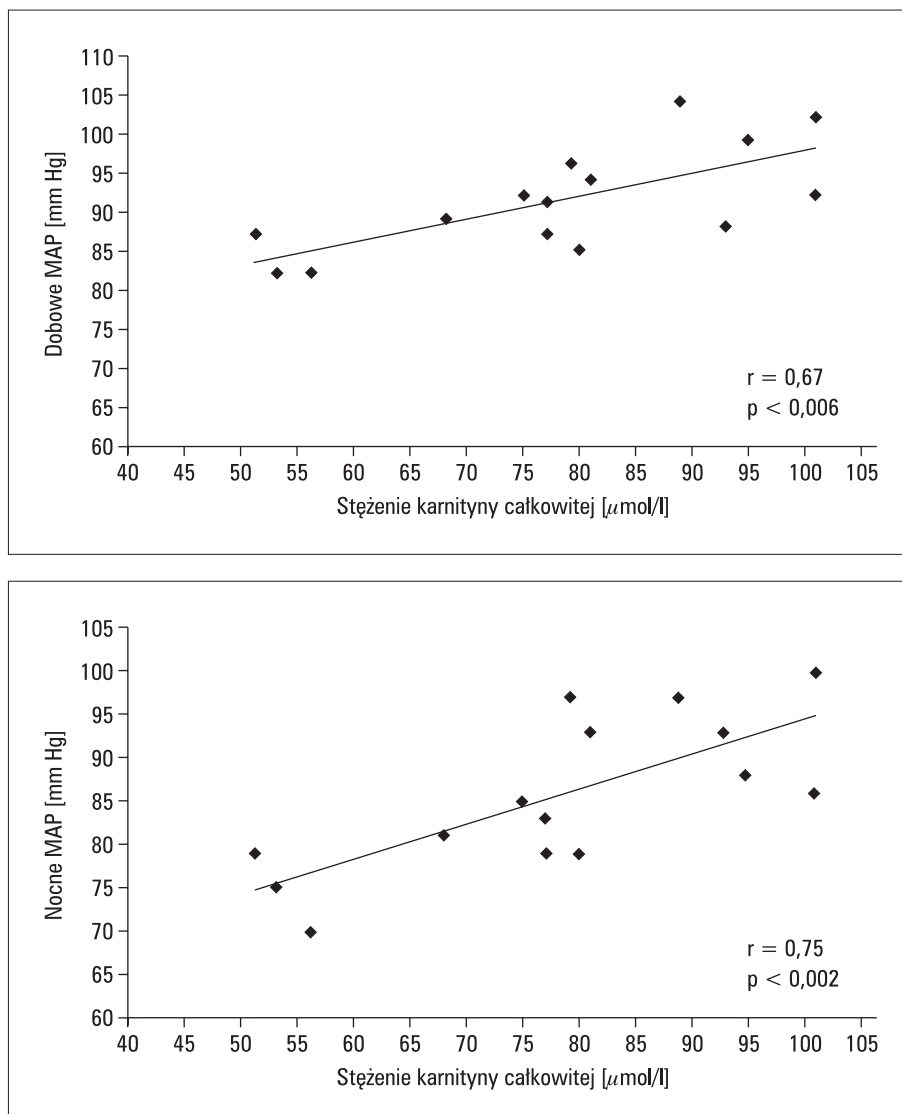


mniejsza, im większe były stężenia karnityny całkowitej w surowicy badanych osób ( $r = -0,57$ ,  $p < 0,03$ ) (ryc. 3). Podobną zależność zaobserwowano dla karnityny wolnej ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,009$ ).

## Dyskusja

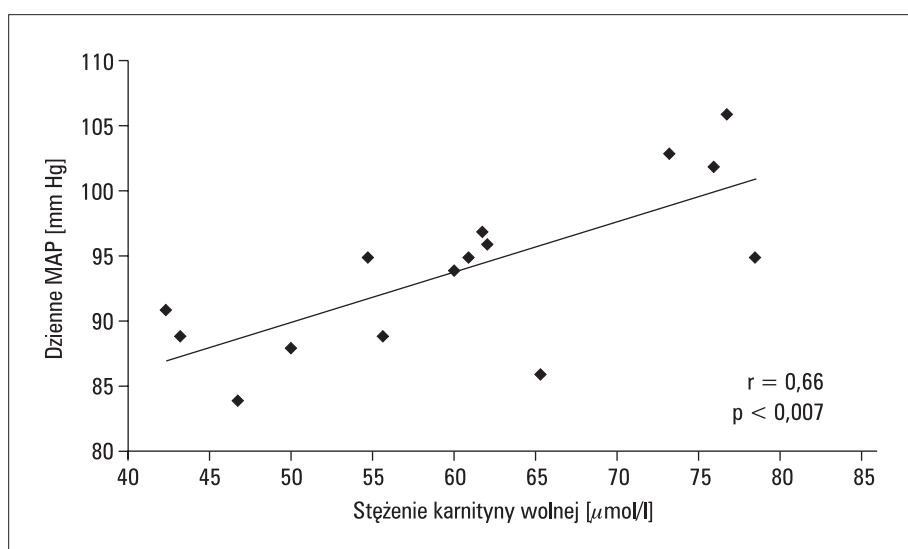
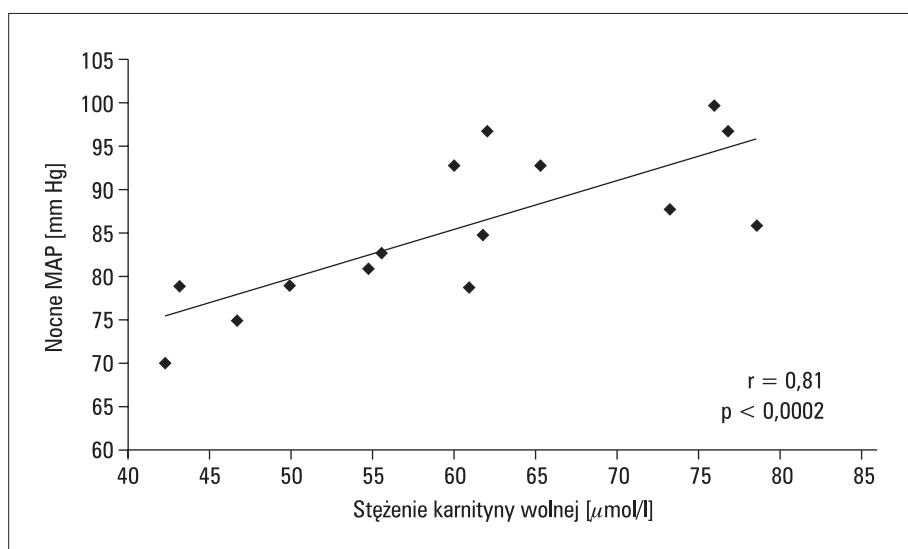
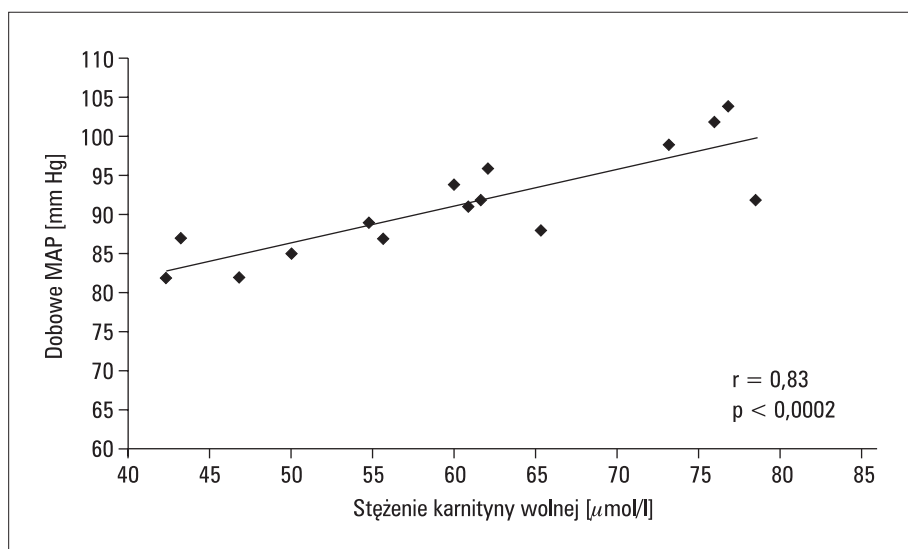
Kliniczne objawy neuropatii autonomicznej ujawniają się zazwyczaj dopiero po wielu latach trwania choroby. Wiadomo jednak, że objawy subkliniczne wykrywane za pomocą testów diagnostycznych mogą pojawiać się już po roku od rozpoznania cukrzycy typu 2 i po 2 latach trwania cukrzycy typu 1 [24]. Bezobjawo-

wy przebieg neuropatii autonomicznej stwarza trudności diagnostyczne i opóźnia zastosowanie leczenia, stanowiąc dla chorego istotne zagrożenie. Zgodnie z wynikami Clarke i wsp. śmiertelność w grupie chorych na cukrzycę bez neuropatii w czasie 5-letniej obserwacji wynosiła 15% po 2,5 roku i 21% po 5 latach, natomiast w grupie chorych z nieprawidłowymi wynikami testów oceniających neuropatię śmiertelność wynosiła odpowiednio 40% i 56% [25]. Zgodnie z analizą kilkunastu badań klinicznych, której dokonali Maser i wsp. śmiertelność w grupie chorych z cukrzycą i neuropatią autonomiczną układu sercowo-naczyniowego była tym większa, im większe było nasilenie neuropatii [26]. W grupie pacjentów, u których nieprawidłowości stwierdza-



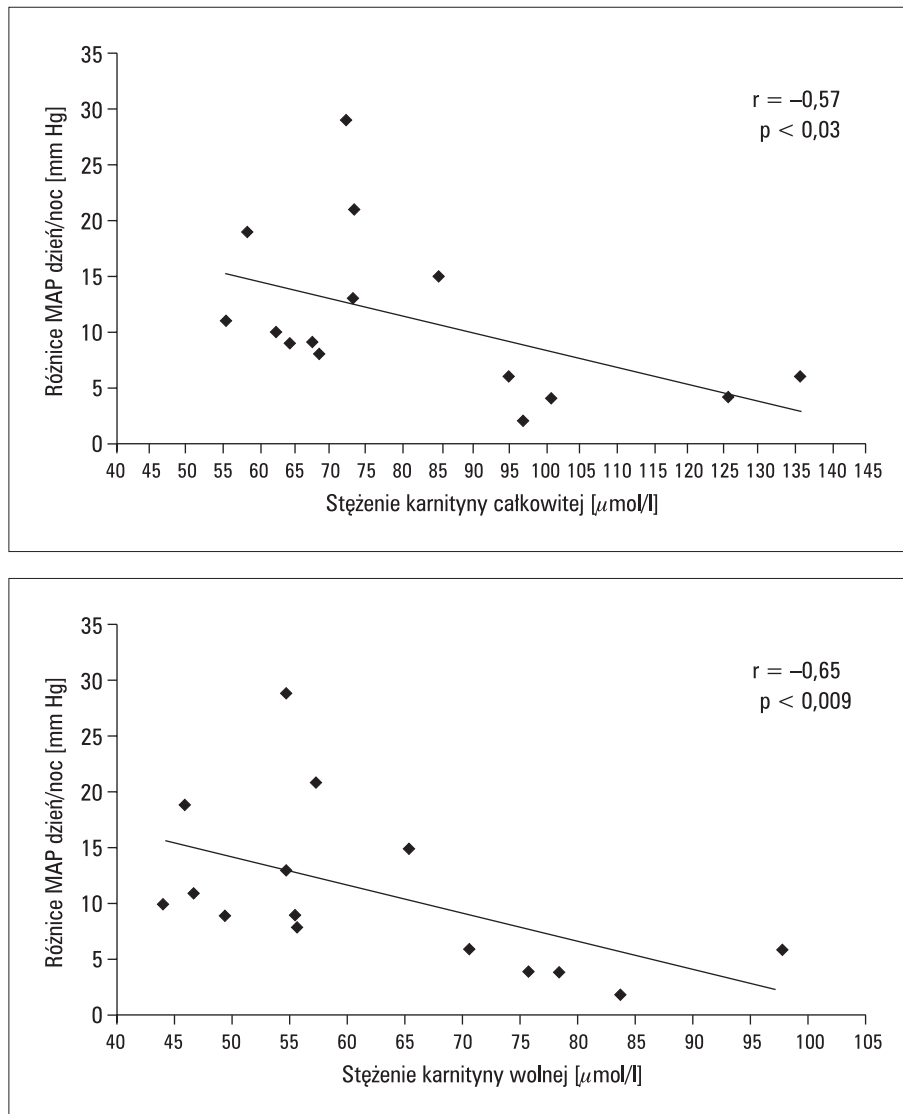
**Rycina 1.** Zależność między MAP a stężeniem karnityny całkowitej po przyjmowaniu L-karnityny u chorych na cukrzycę bez neuropatii

**Figure 1.** Relationship between MAP and total serum carnitine levels after supplementation of L-carnitine in diabetic subjects without neuropathy



**Rycina 2.** Zależność między MAP a stężeniem karnitiny wolnej po przyjmowaniu L-karnitiny u chorych na cukrzycę bez neuropatii

**Figure 2.** Relationship between MAP and free serum carnitine levels after supplementation of L-carnitine in diabetic subjects without neuropathy



**Rycina 3.** Zależność między różnicą MAP w ciągu dnia i nocy a stężeniem karnityny po przyjmowaniu L-karnityny u pacjentów z cukrzycą i neuropatią autonomiczną

**Figure 3.** Relationship between day/night MAP difference and total serum carnitine levels after supplementation of L-carnitine in diabetic subjects with neuropathy NA(+)

no w dwóch lub więcej testach diagnostycznych oceniających neuropatię, względne ryzyko zgonu wynosiło 3,45 (2,66–4,47) w porównaniu z chorymi bez neuropatii. Natomiast w grupie, w której neuropatię potwierdził nieprawidłowy wynik jednego testu, względne ryzyko zgonu wynosiło 1,2 (1,02–1,41). Metody diagnostyki są różne, jednak nadal zastosowanie znajdują testy zaproponowane przez Ewinga. Zgodnie z opinią Vinika i wsp. stosowanie testów oceniających neuropatię autonomiczną według schematu zaproponowanego przez Ewinga jest nadal aktualne i bardzo przydatne, a czułość wskaźnika wydech/wdech w czasie próby głębokich oddechów wynosi 93%, przy 93-procentowej swoistości [27].

Ponieważ ocena układu autonomicznego przy użyciu baterii testów według Ewinga jest dość trudna i niezwykle pracochłonna, poszukuje się innych metod oceny tego układu, o czym pisano we wstępie. Jedną z nich jest całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego, prowadzony metodą ciągłą w warunkach ambulatoryjnych (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Uważa się, że cechą charakterystyczną neuropatii autonomicznej może być brak prawidłowego, większego niż 10% obniżenia ciśnienia w nocy w porównaniu z dniem (zjawisko *non-dipping*). Osoby uznane za *non-dippers* narażone są na zwiększone obciążenie hemodynamiczne przez 24 godziny. Może to się wiązać z podwyższonym ryzykiem uszko-

dzenia narządów docelowych, objawiającym się przestaniem lewej komory mięśnia sercowego, zwiększeniem grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych, mikroalbuminurią, a w konsekwencji incydentami sercowymi i naczyniowo-mózgowymi [28]. Osoby, u których nocny spadek ciśnienia jest mniejszy niż 10%, częściej są narażone na uszkodzenia serca, mózgu, nerek i incydenty sercowo-naczyniowe [29]. Autorzy japońscy już w 1991 roku wykazali, że w cukrzycy typu 2 bez współistniejącego nadciśnienia tętniczego wyższe wartości MAP stwierdzone w godzinach nocnych wiążą się z obecnością neuropatii autonomicznej i nefropatii, podczas gdy nie obserwowano takiego związku z obecnością lub nasileniem retinopatii i z neuropatią obwodową [30]. Podobną zależność opisano także dla cukrzycy typu 1 [31].

Wyniki cytowanych prac nie przyniosły jednak odpowiedzi na pytanie, czy zmieniony rytm ciśnienia ma związek z neuropatią autonomiczną czy nefropatią, ponieważ w badanych grupach obydwie powikłania występowały równocześnie. Do tej pory ukazało się zaledwie kilka prac dotyczących tego zagadnienia [32–34]. Sivieri i wsp. wykazali, że u chorych na cukrzycę typu 1 z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego i normoalbuminurią w godzinach nocnych można także zaobserwować wyższe wartości ciśnienia [32]. W badaniach Jermendy i wsp. wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 z subkliniczną, bezobjawową neuropatią autonomiczną, którą rozpoznano na podstawie standardowych testów diagnostycznych, stwierdza się wyższe wartości ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych i mniejszą różnicę średniego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w ciągu dnia i nocy [33]. W badaniu tym nie stwierdzono natomiast różnic między wartościami ciśnienia tętniczego w grupie z normo- i mikroalbuminurią. Spallone i wsp. wykazali, że zmniejszenie nocnego spadku ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 1 wiąże się z obecnością neuropatii autonomicznej i albuminurią, natomiast u chorych na cukrzycę typu 2 wyższe wartości ciśnienia tętniczego w nocy mają związek jedynie z obecnością neuropatii [35]. Przyczyny zaburzeń upatruje się w nieprawidłowej regulacji autonomicznej układu krążenia. Dzięki 24-godzinnemu pomiarowi ciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą powikłaną neuropatią autonomiczną można rejestrować epizody hipotensji związane z przyjęciem pozycji stojącej, wysiłkiem, spożyciem posiłku. Różnica ciśnienia tętniczego w ciągu dnia i nocy się zmniejsza. U niektórych chorych może nawet dojść do odwrócenia rytmu dobowego ciśnienia, co objawia się wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych, z następowym spadkiem ciśnienia w godzinach rannych [36].

W badaniu przeprowadzonym przez autorów niniejszego artykułu średnie wartości ciśnienia tętniczego w ciągu dnia i nocy były zbliżone we wszystkich badanych grupach, podobna była także częstość tętna. Prawidłowy spadek ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych występował w badanych grupach u porównywalnej liczby osób, czyli u 9–10 na 15 badanych. Średni spadek MAP w nocy w porównaniu z dniem był we wszystkich grupach podobny i wynosił około 10 mm Hg. Obecność neuropatii autonomicznej w grupie chorych na cukrzycę nie miała zatem istotnego wpływu na dobowe wartości ciśnienia tętniczego ani na jego rytm. Do badań własnych kwalifikowano osoby z cukrzycą leczone jedynie lekami doustnymi, czas trwania choroby był stosunkowo krótki, a zmiany o typie neuropatii autonomicznej o niewielkim stopniu zaawansowania. Być może uszkodzenie układu autonomicznego w badanej grupie chorych z neuropatią nie było nasilone na tyle, aby wpłynąć na rytm ciśnienia tętniczego. Taka możliwość wydaje się prawdopodobna, ponieważ zgodnie z doniesieniami kilku autorów zaburzenia w zakresie prawidłowego spadku ciśnienia tętniczego w nocy są tym większe, im bardziej nasilone są cechy neuropatii autonomicznej, oceniane testami zbliżonymi do tych, które zastosowano w badaniu własnym [34, 37–40]. Można się również zastanawiać nad tym, czy podobna częstość zjawiska *dipping* w badanych grupach nie wynikała z faktu, iż pewne zaburzenia funkcji układu autonomicznego, oceniane w próbie głębokich oddechów, występowały z podobną częstością (choć z różnym nasileniem) we wszystkich ocenianych grupach, także w grupie kontrolnej osób otyłych bez cukrzycy. Brak istotnych różnic w zakresie wartości ciśnienia tętniczego i jego rytmu dobowego między grupą chorych na cukrzycę, zarówno z neuropatią, jak i bez neuropatii, a grupą kontrolną może wynikać ze specyfiki grupy kontrolnej, którą stanowiły osoby otyłe o BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. W badaniach innych autorów grupę kontrolną stanowiły zazwyczaj osoby zdrowe, bez otyłości.

Jak wspomniano we wstępie pracy, istnieją jedynie pojedyncze doniesienia dotyczące stężenia karnityny w surowicy chorych na cukrzycę. Karnityna uczestniczy w metabolizmie tłuszczów, węglowodanów i aminokwasów, pełni główną rolę w przemianach długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Zgodnie ze wspomnianymi doniesieniami u chorych na cukrzycę można stwierdzić obniżone stężenie karnityny wolnej, a u chorych z powikłaniami w postaci retinopatii i neuropatii autonomicznej — obniżone stężenie karnityny wolnej i całkowitej [16, 41]. De Palo zaobserwował znamienne niższe stężenie wolnej karnityny w surowicy i moczu chorych na

cukrzycę [41]. Autor uważa, że jest to związane z redystrybucją pomiędzy frakcją wolną a zestryfikowaną karnityny i wynika ze zwiększonego zużycia wolnej karnityny do tkankowej syntezy acylokarnityny. Tamamogullari i wsp. wykazali, że u chorych na cukrzycę typu 2, u których doszło do powstania retinopatii, neuropatii i hiperlipidemii, stężenie karnityny wolnej i całkowitej w surowicy jest obniżone. Wysłunięto przypuszczenie, że nieprawidłowa przemiana karnityny może spełniać istotną rolę w powstawaniu powikłań cukrzycy [16].

W badaniach własnych nie potwierdzono tych obserwacji, ponieważ stężenia karnityny wolnej i całkowitej u otyłych chorych na cukrzycę typu 2 były zbliżone do stężeń stwierdzanych u osób otyłych bez cukrzycy. Grupy chorych z neuropatią autonomiczną i bez neuropatii także nie różniły się pod względem stężeń karnityny.

Soneru i wsp. opisali korzystny wpływ acetylo-L-karnityny na przyspieszenie regeneracji nerwów w doświadczalnie wywołanej cukrzycy [19]. Uważa się, iż suplementacja dużymi dawkami acetylo-L-karnityny może w znaczącym stopniu zapobiec rozwojowi zaburzeń przewodnictwa nerwowego u zwierząt z doświadczalnie wywołaną cukrzycą [10, 13]. Wysłunięto przypuszczenie, że stosowanie acetylo-L-karnityny u chorych z neuropatią może przynieść istotne korzyści [42].

W piśmiennictwie można znaleźć różne informacje na temat wpływu karnityny na neuropatię cukrzycową. Nakamura i wsp. wykazali ścisłą zależność między obniżonym stężeniem karnityny a zwiększoną aktywnością przemian polioli oraz zasugerowali stosowanie acetylo-L-karnityny w leczeniu neuropatii cukrzycowej [43]. Malone i wsp. badali przewodnictwo nerwowe (NCV, *nerve conduction velocity*) u szczurów rasy Wistar, u których doświadczalnie wywołano cukrzycę [44]. Po 16 tygodniach podawania acetylo-L-karnityny u zwierząt tych zwiększyło się przewodnictwo nerwowe, grubość mieliny i ilość grubych włókien mielinowych. Mechanizm takiego działania karnityny pozostaje nadal niejasny. Prawdopodobnie jest to związane ze zwiększeniem zasobów ATP. Autorzy sugerują możliwość wpływu karnityny na funkcję  $Ca^2+$  ATP-azy i wychwyt wapnia, co ma korygować komórkowe deficyty tych jonów odpowiedzialne za zaburzenia nerwowo-naczyniowe [10]. Przyjmuje się, że może ona poprzez liczne mechanizmy wywierać korzystny wpływ na funkcję nerwów u pacjentów z cukrzycą [42]. Acetylo-L-karnityna szybko zwiększa stężenie endogennych  $\beta$ -endorfin w surowicy, wywołując efekt analgetyczny u zdrowych ochotników [12]. Podnosi ona także liczbę receptorów dla czynnika wzrostu nerwu (NGF,

*nerve growth factor*) w mózgu oraz zapobiega utracie substancji P w nerwie strzałkowym i rdzeniu kręgowym u zwierząt z cukrzycą — jest to efekt neurotropowy [11]. Ponadto acetylo-L-karnityna wywiera działanie metaboliczne, wpływając na mitochondrialną syntezę białek i ich transport, przez co zwiększa się metabolizm neuronów [42]. Zwiększa również aktywność antyoksydantów, takich jak zredukowany glutation i chroni komórki przed peroksydacją lipidów [42].

Pojedyncze doniesienia wskazują, że podawanie karnityny może wywierać korzystny efekt także w przypadku neuropatii autonomicznej. Lo Giudice i wsp. w badaniu na zwierzętach (szczury) chorych na cukrzycę dowiedli korzystnego wpływu acetylo-L-karnityny na neuropatię autonomiczną serca [21]. Posługując się pomiarem zmienności częstości akcji serca, ustalili, że u zwierząt była zaburzona funkcja zarówno układu współczulnego, jak i przywspółczulnego, przy czym stwierdzana bradykardia, wynikająca prawdopodobnie z bardziej upośledzonej funkcji układu współczulnego, ulegała poprawie po leczeniu karnityną. Na tej podstawie zespół badawczy wysunął hipotezę o ochronnym wpływie acetylo-L-karnityny na rozwój neuropatii autonomicznej u szczurów z laboratoryjnie wywołaną cukrzycą. W trwającym rok badaniu Turpeinen i wsp. wykazano korzystny wpływ L-karnityny na czynność układu współczulnego w obrębie mięśnia sercowego u osób z cukrzycą [45]. W wykonanym dwukrotnie, w odstępie roku, badaniu SPECT (*single photon emission tomography*) z użyciem metaiodobenzylguanidyny (MIBG, *metaiodobenzylguanidine*) w grupie osób otrzymujących placebo zaobserwowano pogorszenie wychwytu MIBG przez mięsień sercowy, natomiast u osób otrzymujących acetylo-L-karnitynę wychwyt znacznika nie zmienił się istotnie. Autorzy artykułu sugerowali, że podawanie acetylo-L-karnityny u osób z cukrzycą może zapobiegać postępującej utracie czynności współczulnego układu nerwowego w obrębie serca. W badaniu na modelu zwierzęcym (szczury) podawanie L-karnityny przez 6 tygodni osobnikom z nadciśnieniem tętniczym prowadziło do istotnego spadku ciśnienia skurczowego i MAP, przy niewielkim wpływie na ciśnienie rozkurczowe i tętno [46].

W badaniu własnym podawanie karnityny przez 3 miesiące, mimo że doprowadziło do wzrostu stężenia karnityny w surowicy badanych osób, nie miało wpływu na parametry odzwierciedlające funkcję układu autonomicznego, ocenianą za pomocą baterii testów według Ewinga. Stosowanie karnityny nie miało także istotnego wpływu na profil dobowy ciśnienia tętniczego ani w zakresie wartości ciśnienia,



ani jego rytmu dobowego. W grupie chorych na cukrzycę zaobserwowano jednak pewną niepokojącą zależność — w grupie osób bez neuropatii po 3 miesiącach podawania karnityny wartości MAP z całej doby, z dnia i z nocy, były tym większe, im większe były stężenia karnityny całkowitej i wolnej w surowicy badanych; zależność ta była bardzo wyraźna. W grupie chorych z cukrzycą i neuropatią także wystąpiła niepokojąca tendencja — im większe były stężenia karnityny wolnej i całkowitej w surowicy badanych, tym mniejszy był spadek MAP w godzinach nocnych. Jest to niewątpliwie zjawisko niekorzystne. Nie można wykluczyć, że stosowanie L-karnityny przez czas dłuższy niż trzy miesiące mogłoby prowadzić do nasilenia tych niekorzystnych tendencji.

## Wnioski

Obecność subklinicznej neuropatii autonomicznej u otyłych chorych na cukrzycę typu 2 nie wykazuje związku ze stężeniami karnityny wolnej i całkowitej. Stosowanie karnityny nie wpływa na neuropatię autonomiczną ani na dobowy rytm ciśnienia tętniczego.

## Streszczenie

**Wstęp** Neuropatia cukrzycowa może wpływać na dobowy rytm ciśnienia tętniczego. Istnieją przypuszczenia, że w rozwoju neuropatii cukrzycowej oraz insulinoooporności może brać udział zaburzona przemiana karnityny. Celem podjętych badań była ocena stężeń karnityny całkowitej i wolnej w surowicy oraz dobowego rytmu ciśnienia tętniczego u otyłych chorych na cukrzycę typu 2 z neuropatią autonomiczną i bez neuropatii, jak również ocena wpływu stosowania L-karnityny na funkcję układu autonomicznego i dobowy rytm ciśnienia u tych chorych.

**Materiał i metody** Badaniami objęto 30 otyłych osób chorych na cukrzycę typu 2, leczonych lekami doustnymi. U 15 chorych stwierdzono subkliniczną neuropatię autonomiczną układu sercowo-naczyniowego (grupa NA(+)), natomiast u 15 osób nie stwierdzono obecności tego powikłania (grupa NA(-)). Grupę kontrolną stanowiło 15 otyłych osób bez cukrzycy. U wszystkich badanych wykonano pomiar wskaźnika masy ciała (BMI), wskaźnika talia/biodra (WHR), oznaczano stężenie karnityny wolnej i całkowitej, glukozy, insuliny, peptydu C, HbA<sub>1c</sub> i lipidów. Neuropatię autonomiczną układu sercowo-naczyniowego oceniano na podstawie baterii testów według Ewinga.

Ambulatoryjny, 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego wykonano za pomocą urządzenia SpaceLabs 90207. Badania przeprowadzono w warunkach wyjściowych oraz po 3 miesiącach stosowania L-karnityny podawanej doustnie w dawce 1000 mg/d.

**Wyniki** We wszystkich badanych grupach wiek, płęć, wskaźnik BMI i WHR były zbliżone. Podobny był także dobowy rytm ciśnienia tętniczego i liczba osób wykazujących prawidłowy spadek ciśnienia w nocy. Grupy NA(+) i NA(-) nie różniły się pod względem stężenia karnityny wolnej i całkowitej, wyrównania cukrzycy, stężenia insuliny i peptydu C, a także stężeń cholesterolu i jego frakcji oraz triglicerydów. Mimo iż stosowanie karnityny u chorych na cukrzycę prowadziło do istotnego wzrostu jej stężenia w surowicy, nie miało wpływu na masę ciała, funkcję układu autonomicznego i dobowy rytm ciśnienia.

**Wnioski** Obecność subklinicznej neuropatii autonomicznej u otyłych chorych na cukrzycę typu 2 nie wpływa na dobowy rytm ciśnienia i nie wykazuje związku ze stężeniami karnityny wolnej i całkowitej. Stosowanie karnityny nie wpływa na neuropatię autonomiczną ani na dobowy rytm ciśnienia tętniczego.

**słowa kluczowe:** cukrzyca typu 2, otyłość, neuropatia autonomiczna, dobowy rytm ciśnienia tętniczego, karnityna, L-karnityna

*Naciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 4, strony 215–229.*

## Piśmiennictwo

1. Klimecka I., Służewski W., Pawlaczyk B., Grottel K., Walczak M. Zaburzenia przewodnictwa nerwowego u dzieci i młodzieży z cukrzycą insulinozależną typu 1. *Neurologia Dziecięca* 1988; 7: 19–29.
2. Ziegler D., Gries F.A., Spuler M., Lessmann F. Epidemiology of diabetic neuropathy. The diabetic cardiovascular autonomic neuropathy multicenter study group. *J. Diabetes. Comp.* 1992; 6: 49–57.
3. Vinik A.I., Park T.S., Stansberry K.B., Pittenger G.L. Diabetic Neuropathy. *Diabetologia* 2000; 43: 957–973.
4. Tatoń J., Czech A., Bernas M. *Kardiadiabetologia*, rozdz. 16. Via Medica, Gdańsk 2002.
5. Vinik A.I., Holland M.T., Le Beau J.M., Liuzzi F.J., Stansberry K.B., Colen L.B. Diabetic Neuropathies. *Diabetic Care* 1992; 15: 1926–1975.
6. Czyżyk A. *Patofizjologia i klinika cukrzycy*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1997.
7. Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy: Prognosis, Diagnosis and Treatment. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1994; 10: 339–383.
8. Nielsen F., Rossing P., Gall M.G., Parving H.H. Impaired nocturnal decline in arterial blood pressure in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with nephropathy. *Diabetologia* 1995; 44: 783–789.
9. Staessen J.A., Bieniaszewski L., O'Brien E. i wsp. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. *Hypertension* 1997; 29: 30–39.

10. Cameron N.E., Cotter M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (supl. 2): 31–37.
11. Feldman E.L., Stevens M.J., Greene D.A. Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Clin. Neurosci.* 1997; 4: 365–370.
12. Hotta N. New concepts and insights on pathogenesis and treatment of diabetic complications: polyol pathway and its inhibition. *Nagoya J. Med. Sci.* 1997; 60: 89–100.
13. Stevens M.J., Lattimer S.A., Feldman E.L. i wsp. Acetyl-L-carnitine deficiency as a cause of altered nerve myo-inositol content, Na, K-ATPase activity, and motor conduction velocity in the streptozotocin-diabetic rat. *Metabolism* 1996; 45: 865–872.
14. De Grandis D., Minardi Ch. Acetyl-L-Carnitine (Levacecarnine) in the Treatment of Diabetic Neuropathy. *Drugs R&D* 2002; 3: 223–231.
15. Pop-Busui R., Marinescu V., Van Huysen C. i wsp. Dissection of Metabolic, Vascular, and Nerve Conduction Interrelationship in Experimental Diabetic Neuropathy by Cyclooxygenase Inhibition and Acetyl-L-Carnitine administration. *Diabetes* 2002; 51: 2619–2628.
16. Tamamogullari N., Silig Y., Icagasioglu S., Atalay A. Carnitine deficiency in diabetes mellitus complications. *J. Diabetes Complications* 1999; 13: 251–253.
17. Jacob B., Belleville F. L-carnitine: metabolism, function and value in pathology. *Pathol. Biol. (Paris)* 1992; 40: 910–919.
18. McCarty M.F. Nitric oxide deficiency, leukocyte activation, and resultant ischemia are crucial to the pathogenesis of diabetic retinopathy/neuropathy-preventive potential of antioxidants, essential fatty acids, chromium, ginkgolides, and pentoxifyline. *Med. Hypotheses* 1998; 50: 435–449.
19. Soneru I.L., Khan T., Orfalian Z., Abaira C. Acetyl-L-carnitine effects on nerve conduction and glycemic regulation in experimental diabetes. *Endocr. Res.* 1997; 23: 27–36.
20. Swamy-Mruthinti S., Carter A. Acetyl-L-carnitine decreases glycation of lens proteins: in vitro studies. *Exp. Eye Res.* 1999; 69: 109–115.
21. Lo Giudice P., Careddu A., Magni G., Quagliata T., Pacifici L., Carminati P. Autonomic neuropathy in streptozotocin diabetic rats: effect of acetyl-L-carnitine. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2002; 56: 173–80.
22. Ewing D.J., Campbell W., Clarke B.F. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann. In. Med.* 1980; 92 (cz. 2): 308–311.
23. Cederblad G., Harper P., Lindgren K. Spectrophotometry of carnitine in biological fluids and tissue with a Cobas Bio centrifugal analyzer. *Klin. Chem.* 1986; 32: 342–346.
24. Pfeifer M.A., Weinberg C.R., Cook D.L. i wsp. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984; 7: 447–453.
25. Clarke B.F., Cambell I.W., Ewing D.J. Prognosis in diabetic autonomic neuropathy. *Horm. Metab. Res.* 1980; supl. 9: 101–104.
26. Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A.I., Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1895–1901.
27. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553–1579.
28. Cuspidi C., Macca G., Michev I. i wsp. Short-term reproducibility of nocturnal non-dipping pattern in recently diagnosed essential hypertensives. *Blood Pressure* 2002; 11: 79–83.
29. Kitamura T., Onishi K., Dohi K. i wsp. Circadian rhythm of blood pressure is transformed from a dipper to a non-dipper pattern in shift workers with hypertension. *J. Hum. Hypert.* 2002; 16: 193–197.
30. Nakano S., Uchida K., Kigoshi T. i wsp. Circadian rhythm of blood pressure in normotensive NIDDM subjects. Its relationship to microvascular complications. *Diabetes Care* 1991; 14: 707–711.
31. Torffvit O., Agardh C.D. Day and night variation in ambulatory blood pressure in type 1 diabetes mellitus with nephropathy and autonomic neuropathy. *J. Intern. Med.* 1993; 233: 131–137.
32. Sivieri R., Deandrea M., Gai V., Cavallo-Perin P. Circadian blood pressure levels in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabet. Med.* 1994; 11: 357–361.
33. Jermendy G., Ferenczi J., Hernandez E., Farkas K., Nadas J. Day-night blood pressure variation in normotensive and hypertensive NIDDM patients with asymptomatic autonomic neuropathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1996; 34: 107–114.
34. Spallone V., Bernardi L., Maiello M.R. i wsp. Twenty-four-hour pattern of blood pressure and spectral analysis of heart rate variability in diabetic patients with various degrees of autonomic neuropathy. Comparison to standard cardiovascular tests. *Clin. Sci. (Lond.)* 1996; 91: 105–107.
35. Spallone V., Maiello M.R., Cicconetti E. i wsp. Factors determining the 24-h blood pressure profile in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *J. Hum. Hypertens.* 2001; 15: 239–246.
36. Monteagudo P.T., Gavras H., Gavras I., Kohlmann O.Jr., Ribeiro A.B., Zanella M.T. Role of vasopressin in 24-hour blood pressure regulation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Am. J. Hypert.* 2002; 15: 42–47.
37. Chau N.P., Bauduceau B., Chanudet X., Larroque P., Gautier D. Ambulatory blood pressure in diabetic subjects. *Am. J. Hypertens.* 1994; 7: 487–491.
38. Ikeda T., Matsubara T., Sato Y., Sakamoto N. Circadian blood pressure variation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J. Hypertens.* 1993; 11: 581–587.
39. Migdalis I.N., Zachariadis D., Hatzigakis S.M., Kourti A., Kalantzis L. Ambulatory blood pressure measurement in type-II diabetic patients with autonomic neuropathy. *J. Med.* 1996; 27: 333–340.
40. Scuderi R., Viglianisi F.G., Landolina C., Privitera P.P., Sfogliano L., Noto R. Evaluation of cardiovascular parameters by continuous 24 monitoring in diabetic hypertensive patients with autonomic neuropathies. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 1997; 1: 115–118.
41. De Palo E., Gatti R., Siculo N., Padovan D., Vettor R., Federspil G. Plasma and urine free L-carnitine in human diabetes mellitus. *Acta Diabetol. Lat.* 1981; 18: 91–95.
42. Quatraro A., Roca P., Donzella C., Acampora R., Marfella R., Giugliano D. Acetyl-L-carnitine for symptomatic diabetic neuropathy (letter). *Diabetologia* 1995; 38: 123.
43. Nakamura J., Koh N., Sakakibara F., Hamada Y. Polyol pathway hyperactivity is closely related to carnitine deficiency in the pathogenesis of diabetic neuropathy of streptozotocin-diabetic rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998; 287: 897–902.
44. Malone J.I., Lowitt S., Salem A.F., Miranda C., Korthals J.K., Carver J. The effect of acetyl-L-carnitine and sorbinil on peripheral nerve structure, chemistry, and function in experimental diabetes. *Metabolism* 1996; 45: 902–907.
45. Turpeinen A.K., Kuikka J.T., Vanninen E., Yang J., Uistupa M.I. Long-term effect of acetyl-L-carnitine on myocardial 123I-MIBG uptake in patients with diabetes. *Clin. Auton. Res.* 2000; 10: 13–16.
46. Rauchova H., Dobesova Z., Drahotova Z., Zicha J., Kunes J. The effect of chronic L-carnitine treatment on blood pressure and plasma lipids in spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 26: 235–239.

