

Dobowe trendy zmienności rytmu serca u chorych na cukrzycę typu 1

Circadian trends of heart rate variability in type 1 diabetic patients

Leszek Markuszewski¹, Dariusz Michałkiewicz²,
Andrzej Bissinger¹ i Małgorzata Głowaty¹

¹Klinika Kardiologii Interwencyjnej, Kardiodiabetologii i Rehabilitacji Kardiologicznej
I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Centralnego Szpitala Klinicznego MON w Warszawie

Abstract

Background: *The decrease of heart rate variability (HRV) is regarded as the earliest parameter of the cardiovascular autonomic neuropathy. Diabetes is known to cause disturbances of the physiological circadian autonomic nervous system variation. The present study aimed at assessment of 24 hours heart rate variation evaluated every hour in type 1 diabetic patients.*

Material and methods: *43 type 1 diabetic subjects aged 18–28, suffering from diabetes from 9 to 23 years (mean 16.3 ± 3.8 years) with no clinical signs of diabetic complications were enrolled in this study. The control group comprised 32 healthy persons enrolled according to sex and age. In both groups 24-hours ECG Holter recordings (DMS 300-6, system SUPRIMA 12, DMS, USA) was performed. The time domain analysis of heart rate variability was calculated during 24 hours, in every hour of the examination.*

Results: *No significant statistical difference in total analysis of parameters SDNN, rMSSD, pNN₅₀ and heart rate between subjects with and without diabetes was observed. In diabetic patients statistically lower parameters of HRV were observed without circadian rhythm variation.*

Conclusions: *Type 1 diabetic patients, comparing to non-diabetic subjects, lack in circadian variation of SDNN, rMSSD, pNN₅₀ and heart rate variation, although no differences in circadian values of examined parameters were noted. Circadian trends evaluation of time domain analysis HRV parameters in type 1 diabetic patients turned out to be more sensitive method in diagnosing of early subclinical autonomic system disorders comparing to 24 hours HRV parameters. (Folia Cardiol. 2006; 13: 82–88)*

cardiovascular autonomic neuropathy, heart rate variability, circadian heart rate variation, diabetes type 1

Adres do korespondencji: Dr med. Leszek Markuszewski
Klinika Kardiologii Interwencyjnej, Kardiodiabetologii
i Rehabilitacji Kardiologicznej
I Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii UM w Łodzi
Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 2 im. WAM
ul. Żeromskiego 113, 90–549 Łódź
tel. (0 42) 639 35 63
e-mail: cathlab@usk2wam.internetdsl.pl,
kardiolog@skwam.lodz.pl
Nadesłano: 17.10.2005 r. Przyjęto do druku: 16.11.2005 r.

Wstęp

Zmienność rytmu serca (HRV, *heart rate variability*) jest obrazem regulacyjnego wpływu układu autonomicznego (ANS, *autonomic nervous system*) na częstość rytmu serca. Układ współczulny i przywspółczulny pozostają w ciągu doby w stanie zmiennej równowagi. W nocy przeważa aktywność nerwu błędnego, czego skutkiem jest supresja węzła

zatokowego ze zwolnieniem rytmu serca, natomiast w ciągu dnia dominuje wpływ katecholamin na czynność układu sercowo-naczyniowego. Zdrowy organizm odpowiada na bodźce fizjologiczne odruchowymi reakcjami przystosowania częstości skurczów serca i ich siły, regulacji przepływu wieńcowego oraz czynności elektrofizjologicznej serca [1]. Oprócz choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca cukrzyca jest główną przyczyną dysfunkcji autonomicznej kontroli pracy serca. Objawy kliniczne neuropatii autonomicznej serca (CAN, *cardiovascular autonomic neuropathy*) wiążą się z upośledzeniem powyższych mechanizmów. Do typowych objawów należą: hipotonia ortostatyczna, obniżenie tolerancji wysiłku, nieme niedokrwienie, tachykardia spoczynkowa, niestabilność okołoperacyjna [2]. Autonomiczna neuropatia cukrzycowa (DAN, *diabetic autonomic neuropathy*) zależy od zmian zwyrodnieniowych komórek zwojowych i włókien układu autonomicznego oraz przebiegających wraz z nimi dośrodkowych włókien czuciowych. Autonomiczna neuropatia cukrzycowa jest częstym powikłaniem wszystkich typów cukrzycy o zróżnicowanym obrazie klinicznym. Może być przyczyną zaburzeń funkcjonowania wszystkich narządów. Podstawą zmian jest wiele mechanizmów patogenetycznych zależnych od czynników metabolicznych, immunologicznych, zmian naczyniowych i neurohumoralnych [3]. Wykazano uszkadzające znaczenie stresu oksydacyjnego na neurony poprzez wpływ na upośledzenie ukrwienia i hiperglikemiczną autooksydację [4, 5]. U chorych na cukrzycę typu 1 zachodzą również reakcje autoimmunologiczne z obecnością przeciwciał przeciwko neuronom zwojów współczulnych (CF-SG) i przywspółczulnych (CF-PSG) oraz przeciwko czynnikom wzrostowym. Stwierdzono korelację między czasem trwania cukrzycy typu 1, obecnością CF-SG i CF-PSG oraz elektrokardiograficznymi wykładnikami CAN w testach czynnościowych [6, 7]. Niemniej uważa się, że najistotniejszą rolę w patogenezie DAN odgrywa hiperglikemia, która powoduje nasilenie poliolowego szlaku przemiany glukozy i niedobór inozytoli w komórkach zwojów [8]. Efektem działania mechanizmów uszkadzających są zmiany degeneracyjne aksonów prowadzące do demielinizacji włókien [9]. Dzięki nowoczesnym badaniom — takim jak, szybkość przewodzenia nerwowego, elektromiografia, biopsja mięśni lub nerwów — wykazano dużą częstość występowania neuropatii skąpoobjawowej (nawet do 93%) [10]. Badania te są jednak drogie i mało dostępne. Podstawą tradycyjnej diagnostyki neuropatii układu sercowo-naczyniowego są nieinwazyjne próby czynnościowe opisane przez

Ewinga i wsp. [11], którzy badali wpływ testów prowokacyjnych (głębokie oddychanie, wysiłek fizyczny, próba Valsalvy, pionizacja) na zmienność rytmu serca.

Spośród innych nieinwazyjnych metod ugruntowane znaczenie ma analiza zmienności rytmu serca, ponieważ obrazuje zaburzenia funkcji układu autonomicznego ze znacznie większą czułością [12, 13]. W metodzie tej wykorzystuje się matematyczną analizę czasową i częstotliwościową. Parametry HRV dobrze korelują z klasycznymi testami, wykazują zależność od czasu trwania cukrzycy i obecności innych powikłań [14, 15]. Obniżenie wartości HRV uznaje się za najwcześniejszy parametr CAN [16], a ocena HRV umożliwia wykrycie neuropatii zanim pojawią się typowe objawy [17]. Pozwala to na zidentyfikowanie pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [12].

Analizę parametrów HRV stosuje się w diagnostyce CAN i jest ona tematem wielu prac. Wiadomo, że cukrzyca powoduje zaburzenia fizjologicznej dobowej zmienności napięcia układu autonomicznego. Wykazano, że w wyniku CAN zanika dziennocenna różnica stężenia noradrenaliny we krwi i wartości ciśnienia tętniczego [18]. W piśmiennictwie opublikowano nieliczne doniesienia na temat zaburzenia trendów dobowych HRV u chorych na cukrzycę [18, 19]. Celem niniejszej pracy była ocena zachowania się HRV w poszczególnych godzinach doby u chorych na cukrzycę typu 1.

Materiał i metody

Przebadano 43 chorych na cukrzycę typu 1 w wieku 18–28 lat, chorujących na cukrzycę 9–23 lat (śr. $16,3 \pm 3,8$ roku), bez jawnych klinicznie powikłań tego schorzenia. Rozpoznanie cukrzycy typu 1 ustalono na podstawie wywiadu, badanie przedmiotowe oraz badania laboratoryjne wykonano zgodnie z obowiązującymi kryteriami. Wszyscy pacjenci stosowali intensywną insulinoterapię.

Grupę kontrolną stanowiły 32 zdrowe osoby dobrane pod względem płci i wieku do grupy badanej. W obu grupach przeprowadzono 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera (rejstrator DMS 300-6, system SUPRIMA 12, DMS, Stany Zjednoczone).

Wykonano analizę HRV w dziedzinie czasu, w zakresie całej doby oraz oddzielnie dla każdej z godzin monitorowania. Określano następujące parametry HRV:

- SDNN (*standard deviation of NN*) [ms] — odchylenie standardowe wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego;
- rMSSD (*root mean square of successive differences*) [ms] — pierwiastek kwadratowy ze średniej

sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR;

— pNN₅₀ (%) — odsetek różnic między kolejnymi odstępami przekraczający 50 ms.

Ponadto oceniano średnie wartości odstępów RR w każdej godzinie monitorowania.

Analiza statystyczna

Wyniki wyrażono jako wartość średnią z odchyleniem standardowym (SD, *standard deviation*). Normalność rozkładu analizowano testem Shapiro-Wilka. W analizie statystycznej zastosowano test *t*-Studenta dla zmiennych wykazujących rozkład nor-

malny lub test U Manna-Whitneya dla zmiennych bez cech rozkładu normalnego. Za istotne statystycznie uznano wartości *p* poniżej 0,05. Obliczenia statystyczne wykonano z użyciem oprogramowania StatDirect v. 1.9.8.

Wyniki

Wyniki parametrów HRV (SDNN, rMSSD i pNN₅₀) oraz odstępów RR dla poszczególnych grup przedstawiono w tabelach 1 i 2.

W analizie całodobowej nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między wartościami

Tabela 1. Odstępy RR i wyniki parametrów całodobowej analizy HRV

Table 1. R-R distances and results of 24 hours analysis HRV parameters

Chorzy na cukrzycę				Osoby zdrowe			
SDNN [ms]	rMSSD [ms]	pNN ₅₀ (%)	RR [ms]	SDNN [ms]	rMSSD [ms]	pNN ₅₀ (%)	RR [ms]
146 ± 45	39 ± 20	16 ± 15	690 ± 83	162 ± 27	46 ± 11	21 ± 8	750 ± 200

Objaśnienia skrótów w tekście

Tabela 2. Odstępy RR i wyniki parametrów HRV ocenianych w poszczególnych godzinach doby

Table 2. R-R distances and results of HRV parameters enrolled in every hour of the 24 hours examination

Godziny	Chorzy na cukrzycę				Osoby zdrowe			
	SDNN [ms]	rMSSD [ms]	pNN ₅₀ (%)	RR [ms]	SDNN [ms]	rMSSD [ms]	pNN ₅₀ (%)	RR [ms]
0	64 ± 18*	17 ± 9*	20 ± 31*	731 ± 200*	71 ± 20	35 ± 10	58 ± 40	937 ± 50
1	59 ± 16*	17 ± 9*	22 ± 29*	690 ± 217*	81 ± 22	40 ± 13	60 ± 32	968 ± 100
2	64 ± 16*	17 ± 9*	23 ± 27*	760 ± 183*	86 ± 22	38 ± 11	57 ± 35	968 ± 67
3	65 ± 18*	18 ± 10*	24 ± 28*	760 ± 183*	96 ± 24	40 ± 12	61 ± 39	984 ± 50
4	65 ± 20*	18 ± 10*	23 ± 28*	760 ± 200*	109 ± 20	42 ± 14	63 ± 37	909 ± 83
5	64 ± 21*	18 ± 10*	25 ± 28*	740 ± 200*	116 ± 15	38 ± 13	61 ± 37	968 ± 50
6	70 ± 24*	17 ± 9*	18 ± 17*	674 ± 150*	114 ± 24	40 ± 12	64 ± 41	870 ± 217
7	72 ± 25*	14 ± 7*	16 ± 20*	682 ± 150	128 ± 28	31 ± 13	52 ± 38	682 ± 283
8	63 ± 15*	14 ± 7*	14 ± 24*	659 ± 150	129 ± 27	25 ± 11	34 ± 35	645 ± 167
9	66 ± 11*	14 ± 7*	8 ± 2*	645 ± 100	107 ± 23	26 ± 11	25 ± 31	625 ± 117
10	67 ± 12*	14 ± 6*	10 ± 16*	625 ± 117	111 ± 25	20 ± 12	20 ± 18	619 ± 117
11	60 ± 13*	13 ± 6*	8 ± 15*	652 ± 117	96 ± 27	22 ± 9	19 ± 16	659 ± 150
12	61 ± 13*	14 ± 6*	9 ± 15*	652 ± 117	98 ± 26	21 ± 9	16 ± 17	674 ± 150
13	68 ± 15*	13 ± 6*	9 ± 15*	659 ± 150	80 ± 22	24 ± 10	17 ± 15	652 ± 133
14	65 ± 12*	13 ± 6*	11 ± 16*	659 ± 150	89 ± 19	27 ± 12	19 ± 16	667 ± 150
15	63 ± 23*	14 ± 7*	14 ± 21*	659 ± 167	94 ± 21	26 ± 11	21 ± 17	714 ± 150
16	72 ± 26*	16 ± 8*	19 ± 23*	674 ± 150	88 ± 25	30 ± 11	28 ± 21	740 ± 167
17	72 ± 19*	15 ± 6*	15 ± 17*	667 ± 200	84 ± 17	26 ± 10	30 ± 23	740 ± 150
18	70 ± 19*	14 ± 6*	13 ± 18*	659 ± 150	88 ± 20	24 ± 11	31 ± 23	714 ± 150
19	72 ± 22*	15 ± 7*	15 ± 24*	674 ± 183	97 ± 22	29 ± 13	38 ± 25	706 ± 217
20	69 ± 18*	15 ± 7*	17 ± 25*	674 ± 183	104 ± 25	33 ± 10	35 ± 28	667 ± 117
21	74 ± 25*	16 ± 8*	18 ± 23*	690 ± 150	110 ± 26	34 ± 11	37 ± 31	698 ± 117
22	70 ± 18*	17 ± 7*	20 ± 25*	714 ± 183	99 ± 21	27 ± 12	44 ± 35	759 ± 133
23	68 ± 17*	17 ± 8*	21 ± 27*	731 ± 167*	95 ± 20	26 ± 11	50 ± 39	857 ± 50

Objaśnienia skrótów w tekście; *p* < 0,01 vs. osoby zdrowe

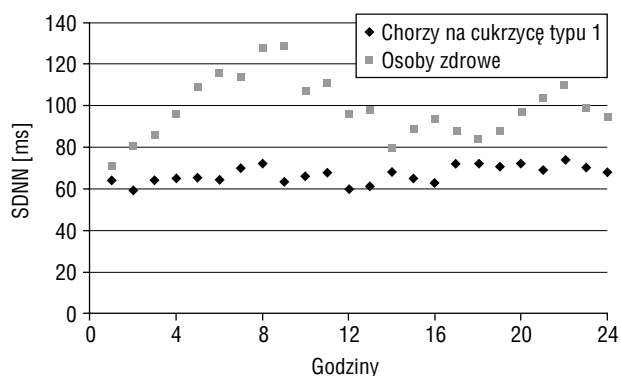
SDNN, rMSSD, pNN₅₀ oraz w zakresie częstości rytmu między chorymi na cukrzycę typu 1 i osobami zdrowymi.

U chorych na cukrzycę typu 1 zarejestrowano znamienne statystyczne niższe wartości ocenianych parametrów HRV w każdej godzinie doby. Różnice te były szczególnie nasilone w godzinach 0:00–7:00 dla parametrów rMSSD i pNN₅₀ oraz w godzinach 6:00–9:00 dla SDNN.

U chorych na cukrzycę typu 1 obserwowano zniesienie typowych rytmów dobowych HRV, które występują u osób zdrowych (ryc. 1–3).

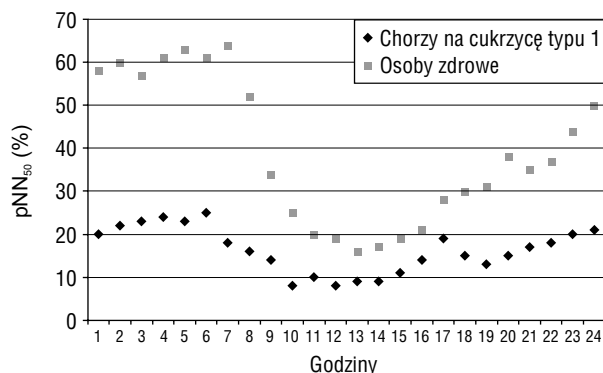
Szczególnie wyraźne różnice dotyczyły parametru pNN₅₀, który w przeprowadzonym badaniu wykazywał największą zmienność u osób zdrowych w odróżnieniu od chorych na cukrzycę typu 1.

Chorzy na cukrzycę typu 1 w porównaniu z osobami zdrowymi charakteryzowali się również



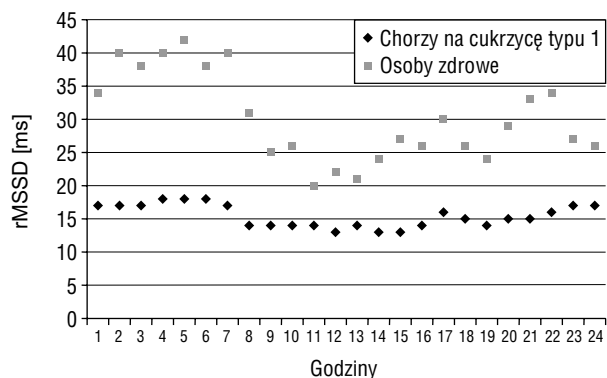
Rycina 1. Parametr SDNN w poszczególnych godzinach doby u chorych na cukrzycę typu 1 i w grupie kontrolnej

Figure 1. SDNN in every hour of the 24 hours examination in diabetic 1 patients and in control subjects



Rycina 2. Parametr pNN₅₀ w poszczególnych godzinach doby u chorych na cukrzycę typu 1 i w grupie kontrolnej

Figure 2. pNN₅₀ in every hour of the 24 hours examination in diabetic 1 patients and in control subjects



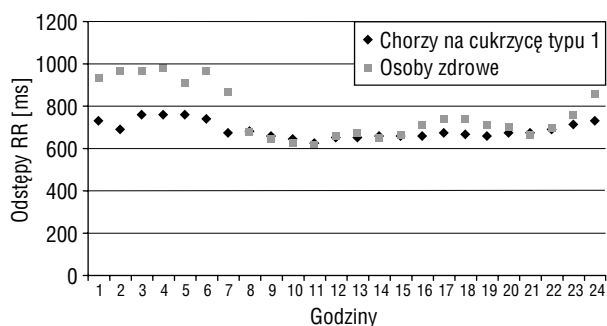
Rycina 3. Parametr rMSSD w poszczególnych godzinach doby u chorych na cukrzycę typu 1 i w grupie kontrolnej

Figure 3. rMSSD in every hour of the 24 hours examination in diabetic 1 patients and in control subjects

wyższą częstością rytmu serca w godzinach nocnych (23:00–6:00) (ryc. 4).

Dyskusja

Neuropatia autonomiczna u chorych na cukrzycę poważnie obciąża rokowanie, zwiększając istotnie śmiertelność i chorobowość [20, 21]. Procedury diagnostyczne, dzięki którym można jak najwcześniej rozpoznać zaburzenia unerwienia serca, pozwalają na wczesne zidentyfikowanie grupy ryzyka. Autonomiczny układ nerwowy u osób zdrowych wykazuje cykliczną dobową zmienność, a co się z tym wiąże — zmieniają się również wartości HRV. Badając dzieci w różnym wieku pod względem wahań HRV, wykazano, że podstawowe znaczenie dla dobowego rytmu mają okresy snu i czuwania. Sugeruje się, że mechanizm regulacji autonomicznej wią-



Rycina 4. Odstępy RR w poszczególnych godzinach doby u chorych na cukrzycę typu 1 i w grupie kontrolnej

Figure 4. R-R distances in every hour of the 24 hours examination in diabetic 1 patients and in control subjects

że się z „zegarem biologicznym” zlokalizowanym w podwzgórze, który odpowiada za sen oraz pełni ważną funkcję w koordynacji snu z innymi mechanizmami fizjologicznymi. Jednym z nich jest równowaga układu współczulno-przywspółczulnego [22].

Wiadomo, że obniżenie wartości HRV jest czułym parametrem autonomicznej neuropatii cukrzycowej. Często opisuje się zjawisko obniżenia całodobowej HRV u chorych na cukrzycę typu 1. W niniejszej pracy analizowano, czy w CAN następuje zniesienie dobowych trendów parametrów analizy czasowej HRV u chorych na cukrzycę typu 1.

U pacjentów z CAN zazwyczaj wcześniej dochodzi do uszkodzenia wypustek nerwu błędnego, ponieważ najwcześniej choroba obejmuje długie włókna nerwowe. Uważa się, że nerw błędny wykazuje większą wrażliwość na hiperglikemię niż krótkie włókna układu adrenergicznego [8]. Następuje więc upośledzenie wpływu składowej parasympatycznej na węzeł zatokowy. Za wskaźnik aktywności nerwu błędnego uznaje się rMSSD i pNN₅₀, a parametrem ściśle z nim korelującym jest SDNN [23]. Wszystkie przeanalizowane wskaźniki HRV, a zwłaszcza pNN₅₀, wykazywały istotne zniesienie dobowej zmienności, przejawiającej się brakiem ich nocnego wzrostu (ryc. 1–3). Jednocześnie wartości całodobowe (24 h SDNN, rMSSD, pNN₅₀), czyli najczęściej oceniane u chorych na cukrzycę, choć były niższe niż w grupie osób zdrowych, nie były znamienne statystycznie (tab. 1). Analogiczne wyniki dotyczyły dobowej zmienności częstości rytmu serca, ze zniesieniem nocnego zwolnienia rytmu u chorych na cukrzycę (ryc. 4). Różnice dotyczące całodobowych częstości również były nieznamienne (tab. 1). Uzyskane wyniki są zgodne z tezą, że zaburzenia rytmu dobowego poprzedzają wystąpienie nieprawidłowych całkowitych wartości zmienności rytmu serca. Jednak w dotychczas opublikowanych pracach brakuje jednoznacznego potwierdzenia, że zrównanie trendów dobowych jest objawem wcześniejszym niż obniżenie wartości całodobowych. W doniesieniach o zniesieniu w cukrzycy dobowych wahań parametrów analizy spektralnej HRV u pacjentów bez objawów neuropatii nie uwzględnia się oceny całodobowej [19]. Istnieją również przeciwne obserwacje, według których zaburzenia zmienności HRV pojawiają się później i nie zależą od napięcia nerwu błędnego, a od aktywności układu adrenergicznego [24]. Może to sugerować, że w patomechanizmie zniesienia wahań dobowych HRV uczestniczą różne czynniki oraz współlistniejące choroby. Należy brać pod uwagę zarówno stopień neuropatii nerwu błędnego, jak i stany wpływające na

pobudzenie składowej sympatycznej. Wykazano upośledzenie autonomicznej regulacji serca ze zniesieniem rytmu dobowego HRV w chorobie niedokrwiennej serca [25, 26], nadciśnieniu tętniczym [27] oraz w niewydolności serca [28]. Niniejszym badaniem objęto grupę młodych pacjentów ze stosunkowo krótkim czasem trwania cukrzycy, bez chorób towarzyszących, co może stanowić przyczynę uzyskania wyników innych niż podali Malpas i wsp. [24].

Wykazano, że u osób z neuropatią cukrzycową przeważający wpływ na pracę serca zarówno w dzień, jak i w nocy ma układ adrenergiczny [19, 24]. Można to tłumaczyć zniesieniem dobowych wahań HRV i brakiem nocnego zwolnienia częstości rytmu serca, co w późniejszym etapie często przechodzi w stałą tachykardię.

Ocena HRV jest obecnie badaniem powszechnie stosowanym i uznanym za ważny czynnik rokowniczy. Opublikowane w piśmiennictwie wyniki badań dowodzą, że upośledzenie dobowej HRV istotnie wpływa na rokowanie i dostarcza ważnych informacji na temat ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowych oraz związanych z nimi przesłanek terapeutycznych. W obserwacjach klinicznych wykazano, że w ogólnej populacji większość nagłych incydentów sercowo-naczyniowych występuje w godzinach porannych [29–31]. Uważa się, że odpowiedzialny za to jest m.in. dobowy rytm układu autonomicznego. Zakłada się, że układ przywspółczulny jest protektorem układu sercowo-naczyniowego, co sugeruje relatywnie rzadsze występowanie arytmii komorowych w nocy. U chorych na cukrzycę dochodzi do zniesienia ochronnego działania nerwu błędnego na układ krążenia. Konsekwencją jest obserwowana zwiększona nocna częstość występowania zawału serca [32].

W badaniu oceniającym dobową zmienność parametrów, takich jak SDNN i rMSSD, u pacjentów z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem wykazano związek między jej zniesieniem a występowaniem porannych incydentów arytmii komorowej w godzinach 6:00–12:00 [28]. Choć badanie to przeprowadzono w grupie chorych z niewydolnością serca, z którą wiąże się nadreaktywność adrenergiczna, wydaje się, że można je odnieść również do chorych na cukrzycę, u których upośledzenie kontroli układu sercowo-naczyniowego przez układ wegetatywny i przesunięcie równowagi ANS na korzyść składowej sympatycznej obniża czułość baroreceptorów [33].

Według większości doniesień podstawowe znaczenie dla zmian równowagi wsółczulno-przywspółczulnej ma aktywność współczulna zależna od krążących katecholamin [34], których najmniejsze wartości u zdrowych dorosłych występują ok. godziny 4:00 [35].

Potwierdzają to wyniki analizy, w której stwierdzono, że HRV silnie zależy od częstości rytmu. Im szybszy rytm, tym niższe parametry zmienności [36]. W warunkach fizjologicznych obserwuje się wzrost w godzinach nocnych zarówno wartości czasowej, jak i spektralnej analizy wartości zmienności rytmu serca [37]. W niniejszym badaniu parametry rMSSD i pNN₅₀, podobnie jak częstość rytmu serca u zdrowych osób, były największe w czasie snu. Szczyt wartości SDNN w tej grupie przypadła na godziny wczesnoporanne (7:00–9:00). U chorych na cukrzycę wykazywano zrównanie wszystkich zmiennych do występujących w czasie dnia. Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić u tych pacjentów uszkodzenie autonomicznego układu nerwowego mimo braku nieprawidłowości w całodobowej analizie HRV i niewystępowania klinicznych objawów neuropatii autonomicznej.

Wnioski

U chorych na cukrzycę typu 1 w porównaniu z osobami zdrowymi występuje zniesienie dobowej zmienności SDNN, rMSSD, a w szczególności pNN₅₀, mimo braku różnic w wartościach tych parametrów ocenianych na podstawie 24-godzinnego monitorowania holterowskiego.

Ocena trendów dobowych parametrów czasowej analizy HRV u chorych na cukrzycę typu 1 okazała się bardziej czułą metodą w wykrywaniu wczesnych, subklinicznych zaburzeń układu autonomicznego niż badanie wartości całodobowych. Uzyskane wyniki potwierdzają przydatność pomiarów wahań dobowych parametrów analizy czasowej HRV w wykrywaniu wczesnych stadiów autonomicznej neuropatii cukrzycowej.

Streszczenie

Wstęp: Zanikanie zmienności rytmu serca (HRV) uznaje się za najwcześniejszy parametr neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego. Wiadomo, że cukrzyca powoduje zaburzenia fizjologicznej dobowej zmienności napięcia układu autonomicznego. Celem niniejszej pracy była ocena zachowania się HRV w poszczególnych godzinach doby u chorych na cukrzycę typu 1.

Materiał i metody: Przebadano 43 chorych na cukrzycę typu 1 w wieku 18–28 lat, chorujących na cukrzycę 9–23 lat (śr. $16,3 \pm 3,8$ roku) bez jawnych klinicznie powikłań tego schorzenia. Grupę kontrolną stanowiły 32 zdrowe osoby dobrane pod względem płci i wieku. W obu grupach przeprowadzono 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera (rejstrator DMS 300-6, system SUPRIMA 12, DMS, Stany Zjednoczone). Wykonano analizę HRV w dziedzinie czasu w zakresie całej doby oraz oddzielnie dla każdej z godzin monitorowania.

Wyniki: W analizie całodobowej nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic między wartościami SDNN, rMSSD, pNN₅₀ oraz częstości rytmu między chorymi na cukrzycę typu 1 a osobami zdrowymi. U chorych na cukrzycę typu 1 zarejestrowano znamienne statystycznie niższe wartości ocenianych parametrów HRV w każdej godzinie doby oraz zniesienie zmienności dobowej rytmu.

Wnioski: U chorych na cukrzycę typu 1 w porównaniu z osobami zdrowymi występuje zniesienie dobowej zmienności SDNN, rMSSD i pNN₅₀ mimo braku różnic w wartościach całodobowych tych parametrów. Ocena trendów dobowych parametrów czasowej analizy HRV u chorych na cukrzycę typu 1 okazała się bardziej czułą metodą w wykrywaniu wczesnych, subklinicznych zaburzeń układu autonomicznego niż badanie wartości całodobowych. (Folia Cardiol. 2006; 13: 82–88)

autonomiczna neuropatia sercowo-naczyniowa, zmienność rytmu serca, dobowa zmienność rytmu serca, cukrzyca typu 1

Piśmiennictwo

1. Tatoń J. Zespół odnerwienia serca. W: Tatoń J. red. Kardiodiabetologia. Via Medica, Gdańsk 2002.
2. Freeman R. Cardiovascular autonomic neuropathy. W: Dyck P.J., Thomas P.K. red. Diabetic neuropathy. Wyd. 2. W.B. Saunders, Filadelfia 1999: 541–554.
3. Vinik A.I. Diagnosis and management of diabetic neuropathy. Clin. Geriatr. Med. 1999; 15: 293–320.
4. Low P.A., Nickander K.K., Tritschler H.J. The roles of oxidative stress and antioxidative treatment diabetic neuropathy. Diabetes 1997; 46 (supl. 2): 38–42.
5. Ziegler D., Sohr C.G., Neurooz-Zadeh J. Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy. Diabetes Care 2004; 27: 2178–2183.
6. Muhr-Backer D., Ziegler A.G., Druschky A. Evidence for specific autoimmunity against sympathetic and parasympathetic nervous tissues in type 1 diabetes mellitus and the relation to cardiac autonomic dysfunction. Diabetes Med. 1998; 15: 467–472.
7. Muhr D., Mollenhauer U., Ziegler A.G., Haslbeck M., Standl E., Schnell O. Autoantibodies to sympathetic ganglia, GAD, or tyrosine phosphatase in long term IDDM with and without ECG-based cardiac autonomic neuropathy. Diabetes Care 1997; 20: 1009–1012.
8. Czech A., Głowania A. Neuropatia cukrzycowa autonomiczna: diagnostyka, główne zespoły kliniczne, leczenie. Med. Metab. 2004; 8: (suplement).
9. Low P.A., Walsh J.C., Huang C.Y., McLeod J.G. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathological study. Brain. 1975; 98: 341–356.
10. Tatoń J. Neuropatia cukrzycowa somatyczna w praktyce internistycznej: od patogenetyki do terapii. Med. Metab. 2004; 7: (suplement).
11. Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., Clarke B.F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care 1985; 8: 491–498.
12. Fatterman L.G., Lemberg L. Heart rate variability: prognostic implications. Am. J. Crit. Care 1994; 3: 476–480.
13. Spallone V., Menzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. Diabetes 1997; 46 (supl. 2): 67–76.
14. Neumann C., Schmid H. Relationship between the degree of cardiovascular autonomic dysfunction and symptoms of neuropathy and other complications of diabetes mellitus. Braz. J. Med. Biol. Res. 1995; 28: 751–757.
15. Ziegler D., Dannehl K., Muhlen H., Spuler M., Gries F.A. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. Diabetes Med. 1992; 9: 806–814.
16. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. Diabetes Metab. Rev. 1994; 10: 339–383.
17. Malpas S.C., Maling T.J. Heart rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. Diabetes 1990; 39: 1177–1181.
18. Kondo K., Matsubara T., Nakamura J., Hotta N. Characteristic patterns of circadian variation levels, blood pressure and heart rate variability in type 2 diabetic patients. Diabetes Med. 2002; 19: 359–365.
19. Bernardi L., Ricordi L., Lazzari P. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. Circulation 1992; 86: 1443–1452.
20. Rathman W., Ziegler D., Jahnke M., Haastert B., Gries F.A. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. Diabetes Med. 1993; 10: 820–824.
21. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestation and measurement. Diabet. Rev. 1999; 7: 300–315.
22. Glotzbach S.F., Edgar D.M., Boeddiker M., Ariagno R.L. Biological rhythmicity in normal infants during the first 3 months of life. Pediatrics 1994; 94: 482–488.
23. Burger A.J., Kamelesh M. Effect of beta-adrenergic blocker therapy on the circadian rhythm of heart rate variability in patients with chronic stable angina pectoris. Am. J. Cardiol. 1999; 83: 596–598.
24. Malpas S.C., Purdie G.L. Circadian variation of heart rate variability. Cardiovasc. Res. 1990; 24: 210–213.
25. Huikuri H.V., Niemela M.J., Ojala S., Rantala A., Ikeheimo M.J., Airaksinen K.E. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture. Circulation 1994; 90: 121–126.
26. Lombardi F., Sandrone G., Mortara A. i wsp. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. Am. Heart J. 1992; 123: 1521–1529.
27. Makowski K., Gierelak G., Skrobowski A. i wsp. Związek pomiędzy przerostem serca, aktywnością wegetatywną a dobowym profilem ciśnienia tętniczego w samoistnym nadciśnieniu tętniczym. Folia Cardiol. 2003; 10: 775–784.
28. Fries R., Hein S., König J. Reversed circadian rhythms of heart rate variability and morning peak occurrence of sustained ventricular tachyarrhythmias in patients with implanted cardioverter defibrillator. Med. Sci. Monit. 2002; 8: 751–756.
29. Muller J.E., Ludmer P.L., Willich S.N. i wsp. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. Circulation 1987; 75: 131–138.
30. Willich S.N., Goldberg R.J., Maclure M., Perriello L., Muller J.E. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. Am. J. Cardiol. 1992; 70: 65–68.
31. Quyyumi A.A. Circadian rhythms in cardiovascular disease. Am. Heart J. 1990; 120: 726–733.
32. Hjalmarson A., Gilpin E.A., Nicod P. i wsp. Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction. Circulation 1989; 80: 267–275.
33. Ferrari A.U., Daffonchio A., Franzelli C., Marcia G. Potentiation of the baroreceptor — heart rate reflex by sympathectomy in conscious rats. Hypertension 1991; 18: 230–245.
34. Massin M.M., Maeyns K., Withofs N., Ravet F., Gerard P. Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability. Arch. Dis. Child 2000; 83: 179–182.
35. Barnes P., Fitzgerald G., Brown M., Dollery C. Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine, and cortisol. N. Engl. J. Med. 1980; 303: 263–267.
36. Ziegler D., Piolot R., Strassburger K., Lambeck H., Dannehl K. Normal ranges and reproducibility of statistical, geometric, frequency domain, and non-linear measures of 24-hour heart rate variability. Horm. Metab. Res. 1999; 31: 672–679.
37. Bernardi L., Ricordi L., Lazzari P. i wsp. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes — a possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. Circulation 1992; 86: 1443–1452.