

Przemysław Witek

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Poprawa funkcji autonomicznego układu nerwowego po dwóch latach dobrego wyrównania cukrzycy typu 1

Improvement of cardiovascular autonomic function after 2 years of good glycaemic control in diabetes type 1

STRESZCZENIE

WSTĘP. Cukrzycowa neuropatia wegetatywna układu sercowo-naczyniowego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nagłego zgonu. Celem niniejszego badania była analiza prospektywna czynności autonomicznego układu nerwowego (ANS) w trakcie 2-letniej obserwacji, w zależności od stopnia wyrównania metabolicznego cukrzycy.

MATERIAŁ I METODY. U 98 chorych na cukrzycę typu 1 wykonano wyjściowo, po 12 i 24 miesiącach badania czynności ANS za pomocą komputerowego urządzenia ProSciCard. Analizowano parametry następujących testów sercowo-naczyniowych: zmienność rytmu serca podczas 5-minutowego spoczynku (analiza czasowa i częstotliwościowa), głębokich oddechów, pionizacji, próby Valsalvy oraz zmienność ciśnienia tętniczego podczas pionizacji i izometrycznego skurczu mięśni przedramienia. Badanych podzielono na 3 grupy: dobrze, średnio i źle wyrównanych metabolicznie, w zależności od średniego stężenia HbA_{1c}, mierzonego co 6 miesięcy przez 2 lata. **WYNIKI.** Wyjściowo nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie parametrów ANS. Po 12 miesiącach obserwacji odnotowano znamienne różnice między grupami w zakresie następujących parametrów: SDRR_R, CV_R, RMSSD_R, HF_R, SDRR_{DB}, RMSSD_{DB}, E_{INDEX}, P_{io} ΔSCTK1, a po 24 miesiącach róż-

nice te dotyczyły: HR_R, SDRR_R, RMSSD_R, P_{io} ΔSCTK1. Zarówno po 12, jak i po 24 miesiącach najkorzystniejsze wartości parametrów ANS stwierdzono w grupie najlepiej wyrównanej, podczas gdy najmniej korzystne wartości występowały u osób najgorzej wyrównanych metabolicznie.

WNIOSKI. Wyrównanie metaboliczne cukrzycy jest bardzo istotnym czynnikiem, od którego zależy przebieg naturalny neuropatii układu sercowo-naczyniowego. Długotrwałe, dobre wyrównanie choroby może prowadzić do poprawy czynności ANS, podczas gdy u pacjentów źle wyrównanych metabolicznie obserwuje się nieuchronną progresję neuropatii sercowo-naczyniowej.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, cukrzycowa neuropatia wegetatywna, wyrównanie cukrzycy

ABSTRACT

INTRODUCTION. The autonomic cardiovascular neuropathy in diabetes is associated with an increased risk of sudden death. The aim of the study was the prospective analysis of the difference in autonomic function tests during 2 year follow-up regard to the level of metabolic compensation.

MATERIAL AND METHODS. Ninety eight patients with diabetes type 1 were examined at baseline, after 12 and 24 months for autonomic dysfunction, by using the computer device ProSciCard. Parameters of the following tests were analysed: heart rate variability at 5 min rest (time and frequency domain analysis), deep breathing, lying-to-standing heart rate changes, Valsalva manoeuvre, lying-to-standing blood pressure changes, sustained handgrip. Pa-

Adres do korespondencji: dr med. Przemysław Witek

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych CM UJ

ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków

e-mail: mmwitek@cyf-kr.edu.pl

Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 12, 459-468

Copyright © 2007 Via Medica

Nadesłano: 03.12.2007 Przyjęto do druku: 19.12.2007

tients were divided into 3 groups: well, intermediate and poorly compensated. The divisions were made using the mean HbA_{1c}, taken every 6 months during the study.

RESULTS. The significant differences for the following parameters between groups were found: at the initial visit — no differences; after 12 months for SDRR_R, CV_R, RMSSD_R, HF_R, SDRR_{DB}, RMSSD_{DB}, E_{IN-DEX}, Pio ΔSCTK1; after 24 months for HR_R, SDRR_R, RMSSD_R, Pio ΔSCTK1. After 12 and 24 months the best values were found in well controlled subjects and the worst values were in poorly controlled ones. **CONCLUSIONS:** Metabolic compensation of diabetes is a very important factor determining the course of cardiovascular neuropathy. Good metabolic control of the disease can improve autonomic function tests, whereas poor control leads to an inevitable deterioration of the autonomic nervous system.

Key words: diabetes mellitus type 1, diabetic autonomic neuropathy, glycaemic control

Wstęp

Neuropatia autonomiczna jest przewlekłym powikłaniem cukrzycy o istotnym znaczeniu klinicznym. Śmiertelność stwierdzana w przypadku tego powikłania wynosi około 25–50% w ciągu 5–10 lat [1–3]. Bezobjawowe uszkodzenie autonomicznego układu nerwowego (ANS, *autonomic nervous system*) można diagnozować za pomocą testów neurofizjologicznych — stwierdza się nieprawidłowe wyniki tych badań przy braku jakichkolwiek objawów klinicznych [4, 5]; symptomy kliniczne zaburzeń autonomicznych dołączają stosunkowo późno [6, 7] i dotyczą głównie układów: sercowo-naczyniowego, pokarmowego, moczowo-płciowego. Najważniejszymi czynnikami uszkadzającymi obwodowy układ nerwowy w cukrzycy są zaburzenia metaboliczne oraz naczyniowe, a hiperglikemia leży u podłoża obu z nich [8–13]. Częstość występowania neuropatii autonomicznej w cukrzycy (DAN, *diabetic autonomic neuropathy*) według różnych autorów waha się od 7,7% (w nowo wykrytej cukrzycy typu 1) [14], przez 16,6% [15], do 40% [16]; w badaniu EURODIAB stwierdzono obecność DAN u 36% badanych [17]. Neuropatia autonomiczna w cukrzycy cechuje się nieuchronną progresją. W badaniu *Diabetes Control and Complication Trial* dowiedziono, że dobre wyrównanie metaboliczne może w znacznym stopniu spowolnić jej postęp [18–20]. Powstaje pytanie: czy przy bardziej intensywnym wyrównaniu cukrzycy, niż miało to miejsce w badaniu DCCT, jest możliwa poprawa parametrów autonomicznego układu nerwowego?

Założono, że dobre wyrównanie cukrzycy może zatrzymać przebieg nieprawidłowych szlaków metabolicznych i poprawić ukrwienie. Czy można się zatem spodziewać poprawy funkcji ANS, jeśli uda się uzyskać bliskie normoglikemii wartości gospodarki węglowodanowej? Celem niniejszej pracy była analiza wartości parametrów ANS wśród chorych na cukrzycę typu 1, w zależności od stopnia wyrównania metabolicznego cukrzycy w ciągu 2-letniej obserwacji.

Materiał i metody

Pacjenci

Do badania zakwalifikowano 155 chorych na cukrzycę typu 1, z różnym czasem trwania choroby i zróżnicowanym zaawansowaniem przewlekłych powikłań. Kryteriami wykluczenia były: choroba serca w wywiadzie, nieprawidłowy zapis EKG (zaburzenia rytmu i przewodzenia, cechy choroby niedokrwiennej), choroby ośrodkowego układu nerwowego, inne polineuropatie oraz czynniki ryzyka ich wystąpienia, stosowanie leków wpływających na układ autonomiczny, z wyjątkiem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), stężenie kreatyniny przekraczające 1,5-krotnie górną granicę normy. Badanie ANS przeprowadzono 3-krotnie: wyjściowo, po roku i po 2 latach badania. Wyrównanie metaboliczne cukrzycy oceniano stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) oznaczanej co 6 miesięcy. Po roku do ponownego badania zgłosiło się 114 chorych, a po 2 latach — 105. W przeprowadzonej analizie uwzględniono tylko tych pacjentów, u których wykonano wszystkie 3 badania ANS, a także 4 oznaczenia HbA_{1c}. Wymienione kryteria spełniło 98 badanych.

Pacjentów tych podzielono na 3 grupy, w zależności od średniej wartości HbA_{1c} badanych po 6, 12, 18 i 24 miesiącach obserwacji. Wyodrębniono: — grupę dobrze wyrównaną (HbA_{1c} ≤ 6,5%); — grupę średnio wyrównaną (6,5 < HbA_{1c} ≤ 7,5%); — źle wyrównaną (HbA_{1c} > 7,5%).

Testy neuropatii autonomicznej

Testy autonomicznego układu nerwowego przeprowadzono według przyjętych standardów [4, 7, 14, 21–26], po nocnym spoczynku, na czczo, z zastosowaniem komputerowego urządzenia ProSciCard (Linden, Niemcy). Na wstępie dokładnie poinformowano pacjenta o celu i metodyce diagnostycznej, a badanie rozpoczynano dopiero wtedy, gdy pacjent nauczył się wykonywanej procedury [22–24].

Oceniano parametry zmienności serca podczas 5-minutowego spoczynku (analiza czasowa i częstotliwościowa), testu głębokich oddechów, czynnej pionizacji, a także próby Valsalvy oraz parametry

zmienności ciśnienia tętniczego podczas czynnej pionizacji i ściskania dynamometru (model PC F7492 firmy J.A. Preston Corp. USA). Próby Valsalvy nie wykonywano u chorych z retinopatią proliferacyjną, a także z zaawansowaną retinopatią nieproliferacyjną (po zabiegach laserowych).

Do analizy włączono 21 parametrów otrzymanych w ProSciCardu:

- test spoczynkowej akcji serca [HR_R , $SDRR_R$, CV_R , $RMSD_R$, VLF (0,01–0,05 Hz), LF (0,05–0,15 Hz), HF (0,15–0,50 Hz), LF/HF];
 - test głębokich oddechów (HR_{DB} , $SDRR_{DB}$, CV_{DB} , $RMSD_{DB}$, $RR_{max-min}$, $RR_{max-minDB}$, MCR_{DB});
 - test Ewinga ($RR_{min\ 5-25\ E}$, $RR_{max\ 21-45\ E}$, E_{index});
 - test Valsalvy ($RR_{max\ V}$, $RR_{min\ V}$, V_{index}); oraz:
- osiem parametrów z badania zmienności CTK:
- zmiana skurczowego i rozkurczowego CTK, odpowiednio po 1 i 5 min pionizacji (Pio $\Delta SCK\ 1'$, Pio $\Delta RCK\ 1'$, Pio $\Delta SCK\ 5'$, Pio $\Delta RCK\ 5'$);
 - zmiana skurczowego i rozkurczowego CTK, odpowiednio po 2 i 5 min ściskania dynamometru siłą 30% maksymalnej (Dyn $\Delta SCK\ 2'$, Dyn $\Delta RCK\ 2'$, Dyn $\Delta SCK\ 5'$, Dyn $\Delta RCK\ 5'$).

Niektóre spośród badanych parametrów nie mają ustalonego znaczenia klinicznego: $RR_{min\ 5-25\ E}$, $RR_{max\ 21-45\ E}$, $RR_{max\ V}$, $RR_{min\ V}$, Pio $\Delta RCK\ 1'$, Pio $\Delta RCK\ 5'$, Dyn $\Delta SCK\ 2'$, Dyn $\Delta SCK\ 5'$. Ze względów badawczych zdecydowano jednak o włączeniu tych parametrów do analizy, opisując wzrost lub spadek ich wartości bez odniesienia do wpływu na funkcję autonomicznego układu nerwowego.

Wzrost wartości parametrów interpretowano jako korzystną zmianę (poprawę), z wyjątkiem HR_R , HR_{DB} , LF/HF, dla których korzystną zmianę oznaczało obniżenie wartości. Brak zmian danego parametru w czasie uznawano za zjawisko korzystne, ze względu na znany fakt obniżania się parametrów ANS wraz z wiekiem badanych.

Metody oceny innych powikłań cukrzycy

Retinopatię oceniano za pomocą badania oftalmoskopowego, które przeprowadzono z poszerzeniem źrenicy. Nefropatię oceniano na podstawie dobowej mikroalbuminurii, po wykluczeniu infekcji dróg moczowych. Za wartość patologiczną przyjęto dobowe wydalanie albuminy powyżej 30 mg [27]. Neuropatię obwodową oceniano na podstawie badania neurologicznego, w którym zwracano uwagę na: ocenę czucia powierzchownego (nacisku, bólu, temperatury) i głębokiego (czucie wibracji i ułożenia), badanie układu ruchowego oceniające siłę poszczególnych mięśni, badanie odruchów głębokich z kończyn górnych i dolnych z uwzględnieniem stop-

nia ich osłabienia i asymetrii. Nasilenie neuropatii sercowo-naczyniowej określano za pomocą liczby nieprawidłowych testów w badaniu aparatem ProSciCard i zmienności ciśnienia tętniczego:

- brak neuropatii sercowo-naczyniowej — wszystkie testy prawidłowe;
- początkowa neuropatia sercowo-naczyniowa — jeden test nieprawidłowy w badaniu aparatem ProSciCard;
- średnio zaawansowana neuropatia sercowo-naczyniowa — co najmniej 2 nieprawidłowe testy w badaniu aparatem ProSciCard, prawidłowe testy zmienności ciśnienia tętniczego;
- zaawansowana neuropatia sercowo-naczyniowa — co najmniej 1 nieprawidłowy test w badaniu zmienności ciśnienia tętniczego.

Leczonych inhibitorami ACE podzielono ze względu na stosowaną dawkę leku:

- mała dawka — renoprotekcyjna (np. 2,5 mg enalaprylu lub 1 mg perindoprylu na dobę); [28];
- duża dawka (antyhipertensyjna) — większa niż wymienione.

W tabeli 1 przedstawiono początkową charakterystykę pacjentów pod względem płci, obecności przewlekłych powikłań cukrzycy, leczenia inhibitorami ACE. Wartości innych parametrów charakteryzujących badaną grupę pacjentów zebrano w tabeli 2.

Wartości HbA_{1c} na początku badania oraz średnie z 2-letniej obserwacji w poszczególnych podgrupach przedstawiono w tabeli 3. We wszystkich podgrupach w trakcie badania stwierdzono nieznaczną poprawę wyrównania metabolicznego w porównaniu z wartością początkową.

W celu oceny wyjściowego stopnia uszkodzenia ANS w grupie chorych na cukrzycę wykonano badanie kontrolne za pomocą aparatu ProSciCard obejmujące 23 osoby dobrane zgodnie pod względem wieku i płci: studentów i pracowników kliniki. U żadnego z 23 badanych nie stwierdzono patologicznych testów. Ponadto średnie wartości badanych parametrów w grupie kontrolnej wskazywały na większą aktywność ANS, w porównaniu z każdą z trzech grup chorych, z czego wynika, że chorzy na cukrzycę charakteryzowali się wyjściowo pewnym stopniem uszkodzenia autonomicznego układu nerwowego. W grupie kontrolnej nie wykonywano testów zmienności ciśnienia tętniczego.

Metody badań biochemicznych

Hemoglobinę glikowaną oznaczano metodą chromatografii cieczowej wysokiej rozdzielczości (HPLC, *high performance liquid chromatography*) (system Variant firmy Bio-Rad; prawidłowe wartości w przedziale 4,1–5,9%).

Tabela 1. Początkowa charakterystyka badanej grupy

	Łącznie		Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Liczebność grupy:								
łącznie	98	100,0	19	100,0	37	100,0	42	100,0
mężczyźni	45	45,9	7	36,8	16	43,2	22	52,4
kobiety	53	54,1	12	63,2	21	56,8	20	47,6
Retinopatia:								
brak	47	48,0	16	84,2	13	35,1	18	42,9
nieproliferacyjna	29	29,6	0	0,0	18	48,7	11	26,2
nieproliferacyjna L	13	13,2	2	10,5	3	8,1	8	19,0
proliferacyjna	9	9,2	1	5,3	3	8,1	5	11,9
Nefropatia:								
brak	81	82,7	17	89,5	33	89,2	31	73,8
nefropatia	17	17,3	2	10,5	4	10,8	11	26,2
Polineuropatia obwodowa:								
brak	51	52,0	13	68,4	20	54,1	18	42,9
obecna neuropatia	47	48,0	6	31,6	17	45,9	24	57,1
Neuropatia sercowo-naczyniowa:								
brak	61	62,3	15	78,9	24	64,9	22	52,4
początkowa	13	13,2	1	5,3	5	13,5	7	16,7
średnio zaawansowana	18	18,4	3	15,8	7	18,9	8	19,0
zaawansowana	6	6,1	0	0,0	1	2,7	5	11,9
Leczenie inhibitorami ACE:								
brak	77	78,6	17	89,5	26	70,3	34	80,9
mała dawka	8	8,2	2	10,5	4	10,8	2	4,8
duża dawka	13	13,2	0	0,0	7	18,9	6	14,3

Tabela 2. Wyjściowe wartości parametrów charakteryzujących badaną grupę (średnia i odchylenie standardowe): wieku, czasu trwania cukrzycy, wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), ciśnienia tętniczego, analiz biochemicznych

Parametr	Łącznie	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3
Wiek (lata)	34,00	29,87	35,11	34,88
Czas trwania cukrzycy (lata)	14,36	10,42	16,43	14,31
BMI [kg/m ²]	23,46	22,06	23,68	23,89
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	125,47	119,16	126,54	127,38
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	78,20	75,37	78,38	79,33
Sód [mmol/l]	139,50	139,64	139,23	139,68
Potas [mmol/l]	4,47	4,34	4,46	4,54
Mocznik [mmol/l]	4,95	4,86	4,89	5,05
Kreatynina [μ mol/l]	80,59	80,21	78,39	82,69
Cholesterol [mmol/l]	4,98	4,53	4,98	5,18
Triglicerydy [mmol/l]	1,30	0,80	1,11	1,70

Różnice w stężeniach triglicerydów były istotne statystycznie

Tabela 3. Wartości HbA_{1c} w poszczególnych grupach w ciągu 2-letniej obserwacji

	Łącznie	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3
HbA _{1c} początkowo (%)	8,09	6,56	7,51	9,30
HbA _{1c} średnia 2-letnia (%)	7,65	5,95	7,08	8,92
p	0,090	0,076	0,028	0,206

Parametry biochemiczne surowicy badano na początku obserwacji. Analizowano stężenie sodu, potasu, mocznika, kreatyniny, cholesterolu całkowitego i triglicerydów przy użyciu analizatora 917 Automatic Analyzer Hitachi Boehringer Mannheim. Dobową mikroalbuminurię oznaczano metodą immunonefelometryczną przy zastosowaniu analizatora Behring Nephelometer Analyzer II.

Metody analizy statystycznej danych

Wszystkie obliczenia statystyczne wykonano za pomocą programu Statistica firmy Statsoft, wersja 5.5 A, 1984–2000 r. Stwierdzone różnice uznano za istotne statystycznie na poziomie ufności p mniejszym lub równym 0,05, natomiast za graniczną istotność uznano wartość p między 0,05 a 0,10. Większość analizowanych parametrów miała rozkład normalny, z zaznaczoną tendencją do prawoskośności. W przypadku zmiennych, których rozkład nie był normalny, wykonano transformację logarytmiczną, co nie wpłynęło istotnie na otrzymane wskaźniki statystyczne. W związku z tym dla wszystkich parametrów przedstawiono analizy wykonane na danych bezwzględnych.

Aby ocenić zmiany wartości bezwzględnych parametrów ANS w czasie, obliczono ich średnie wartości podczas badania wyjściowego, po 12 i 24 miesiącach — w poszczególnych grupach według wyrównania metabolicznego. Istotność statystyczną różnic między wartością początkową danego parametru a wartościami na poszczególnych etapach badania określono za pomocą analizy wariancji dla pomiarów powtarzanych — moduł ANOVA/MANOVA. Przeprowadzono analizę oddzielnie dla każdej z podgrup o różnym wyrównaniu metabolicznym.

Aby stwierdzić istotność różnic między podgrupami na poszczególnych etapach badania, przeprowadzono analizę wariancji. Zaprojektowano 2 modele analizy: jednoczynnikową ANOVA (moduł PODSTAWOWE STATYSTYKI I TABELE) i wieloczynnikową ANOVA (moduł GENERAL LINEAR MODEL), z uwzględnieniem wpływu takich parametrów, jak: wiek, czas trwania cukrzycy, skurczowe ciśnienie tętnicze, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), stężenie cholesterolu, płeć, stopień zaawansowania neuropatii sercowo-naczyniowej, leczenie inhibitorami ACE. W obu modelach zmienną grupującą był stopień wyrównania metabolicznego, który opisano wcześniej. Współczynnik istotności różnic w modelu jednoczynnikowym oznaczono jako $p(1)$, zaś w modelu wieloczynnikowym — jako $p(n)$. Aby zidentyfikować podgrupy, między którymi stwierdzone różnice były istotne statystycznie, przeprowadzono testy *post-hoc* Tukeya dla grup o nierównej liczebności.

Wyniki

Na początku analizowano zmianę wartości poszczególnych parametrów ANS podczas trwania badania, osobno w każdej grupie.

W grupie 1, w której HbA_{1c} było najniższe, po 24 miesiącach stwierdzono istotny wzrost RR_{min 5–25 E} ($p = 0,003$), a także zmniejszenie Pio Δ RCTK 5' ($p = 0,022$) (ryc. 1).

W grupie 2, w której wartości HbA_{1c} mieściły się w środkowym przedziale, po 24 miesiącach stwierdzono istotne zmniejszenie parametru Pio Δ RCTK 5' ($p = 0,005$) oraz istotny wzrost Dyn Δ SCTK 2' ($p = 0,018$).

W grupie najgorzej wyrównanej po 12 miesiącach stwierdzono istotne pogorszenie parametru HF_R ($p = 0,047$; ryc. 2A). Po 24 miesiącach odnotowano istotny spadek Pio Δ RCTK 1' ($p = 0,022$).

Kolejno analizowano istotność różnic badanych parametrów między grupami pacjentów o różnym stopniu wyrównania metabolicznego na poszczególnych etapach badania.

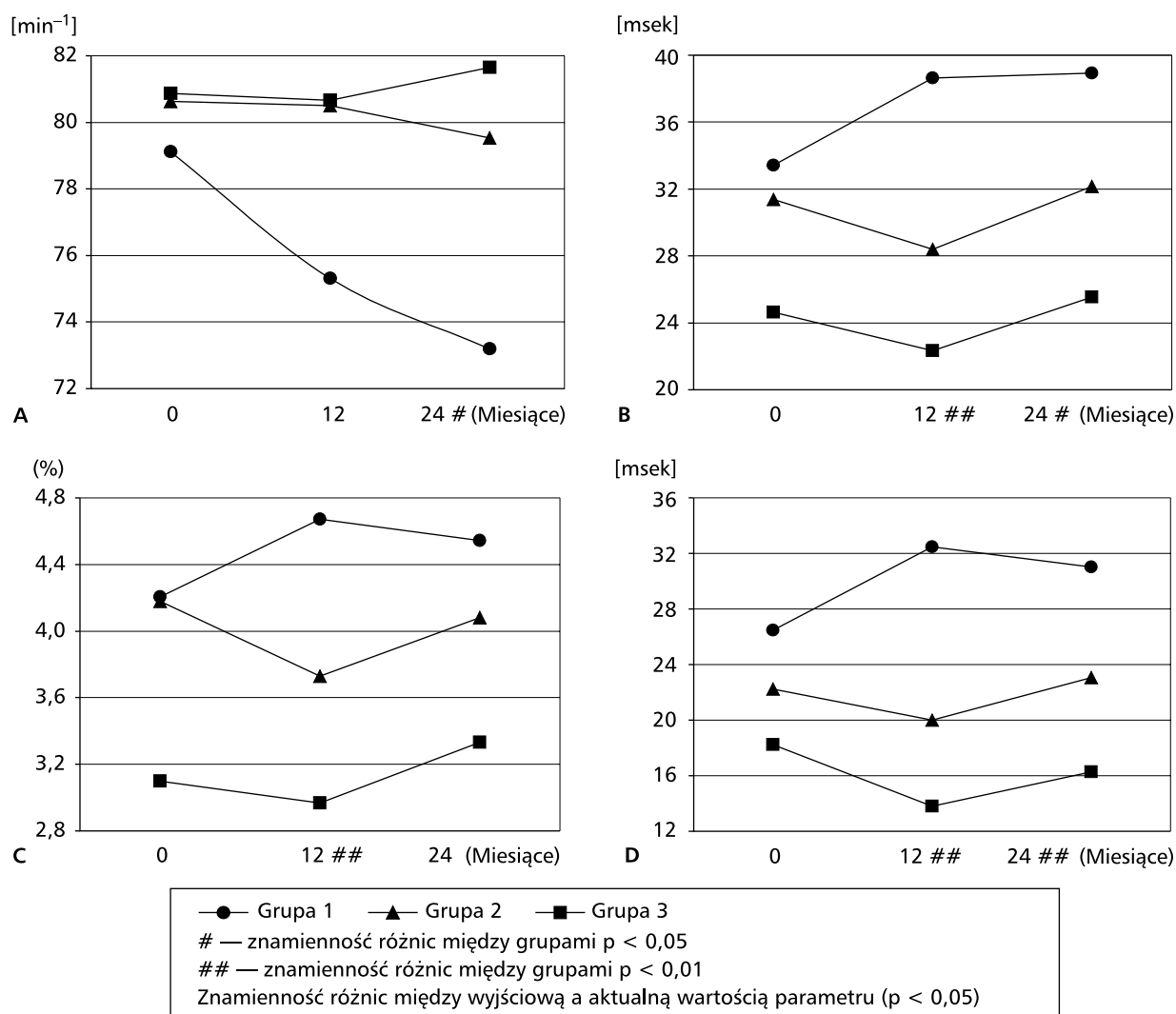
Na początku obserwacji stwierdzono istotność różnic między grupami, stosując jednoczynnikową ANOVA dla RR_{min 5–25 E} ($p = 0,049$). Przy zastosowaniu wieloczynnikowej ANOVA odnotowano istotność różnic dla Dyn Δ SCTK 2' ($p = 0,045$).

Po 12 miesiącach obserwacji stwierdzono w jednoczynnikowej ANOVA między grupami istotność różnic dla następujących parametrów: SDRR_R ($p = 0,000$; ryc. 1B), CV_R ($p = 0,003$, ryc. 1C), RMSSD_R ($p = 0,000$, ryc. 1D), HF_R ($p = 0,001$; ryc. 2A), SDRR_{DB} ($p = 0,037$; ryc. 2B), RMSSD_{DB} ($p = 0,011$; ryc. 2C), E_{Index} ($p = 0,013$; ryc. 2D), Pio Δ SCTK 1' ($p = 0,012$; ryc. 3A). Stosując wieloczynnikową ANOVA, stwierdzono istotność różnic między grupami dla parametrów: SDRR_R ($p = 0,011$; ryc. 1B), RMSSD_R ($p = 0,000$; ryc. 1D), HF_R ($p = 0,036$; ryc. 2A).

Po 24 miesiącach obserwacji stwierdzono w jednoczynnikowej ANOVA istotność różnic między grupami dla parametrów: HR_R ($p = 0,014$; ryc. 1A), SDRR_R ($p = 0,025$; ryc. 1B), RMSSD_R ($p = 0,003$; ryc. 1D), RR_{max 21–45 E} ($p = 0,007$), Pio Δ SCTK 1' ($p = 0,025$; ryc. 3A). Stosując wieloczynnikową ANOVA, stwierdzono istotność różnic między grupami dla następujących parametrów: HR_R ($p = 0,021$; ryc. 1A), RMSSD_R ($p = 0,035$; ryc. 1D), RR_{max 21–45 E} ($p = 0,042$).

Dyskusja

Jak wspomniano wcześniej, DAN jest istotnym predyktorem chorobowości i śmiertelności wśród chorych na cukrzycę. Ewing i wsp. jako pierwsi zwrócili uwagę, że objawowej DAN towarzyszy ponad 50-procentowa śmiertelność w ciągu 3-letniej obserwacji [1].



Rycina 1. Wskaźniki analizy czasowej zmienności rytmu serca w spoczynku w ciągu 24-miesięcznej obserwacji. A — HR_R; B — SDRR_R; C — CV_R; D — RMSSD_R

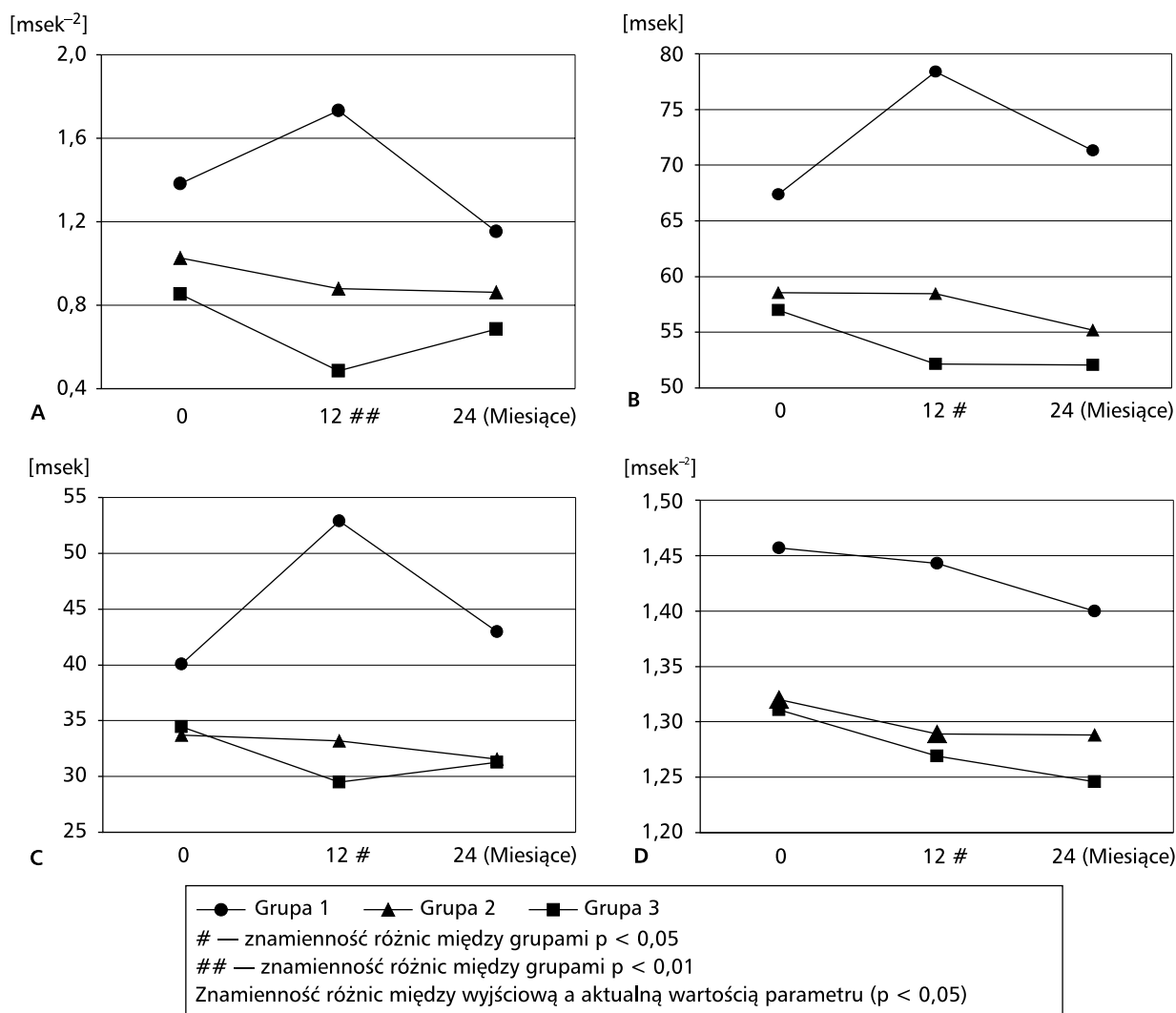
Pełnoobjawowa DAN nie tylko zmniejsza komfort życia chorego, ale także wręcz uniemożliwia wyrównanie cukrzycy.

Już na początku lat 80. XX wieku zwrócono uwagę, że optymalne wyrównanie cukrzycy za pomocą podskórnego podawania insuliny przy użyciu pomp osobistych zmniejsza nasilenie objawów bólowej polineuropatii [29]. Przełom stanowiły opublikowane w 1993 roku wyniki badania DCCT, w którym oceniano wpływ dwóch modeli leczenia cukrzycy typu 1 na prewencję przewlekłych powikłań cukrzycy u 1441 pacjentów [19]. W grupie, w której zastosowano intensywne leczenie, stwierdzono znaczną poprawę wyrównania cukrzycy, obniżenie HbA_{1c} z 9,1% do 7,2%, w porównaniu z grupą leczoną konwencjonalnie (brak poprawy HbA_{1c}). Po 5 latach stwierdzono mniejsze o 71% ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej (2,8% vs. 9,6%; $p =$

$= 0,006$) oraz 5% vs. 9% ($p = 0,0017$) cech DAN, odpowiednio wśród osób leczonych intensywnie i konwencjonalnie [18]. Intensywna insulinoterapia powinna być leczeniem z wyboru cukrzycy typu 1 [18, 19, 30], jednak nie należy dopuszczać do częstych epizodów hipoglikemii [31].

W badaniu autora niniejszej pracy położono nacisk nie tyle na aspekt prewencyjny lub hamujący rozwój neuropatii, co na element leczniczy. Próbowano odpowiedzieć na pytanie, czy wyrównanie cukrzycy na poziomie normoglikemii może spowodować cofnięcie lub przynajmniej częściową poprawę w zakresie cech wegetatywnej neuropatii sercowo-naczyniowej.

Analiza zmian wartości parametrów ANS w poszczególnych grupach wyrównania metabolicznego w czasie 2 lat badania może nie wykazać jeszcze istotnych różnic, ze względu na krótki czas obser-



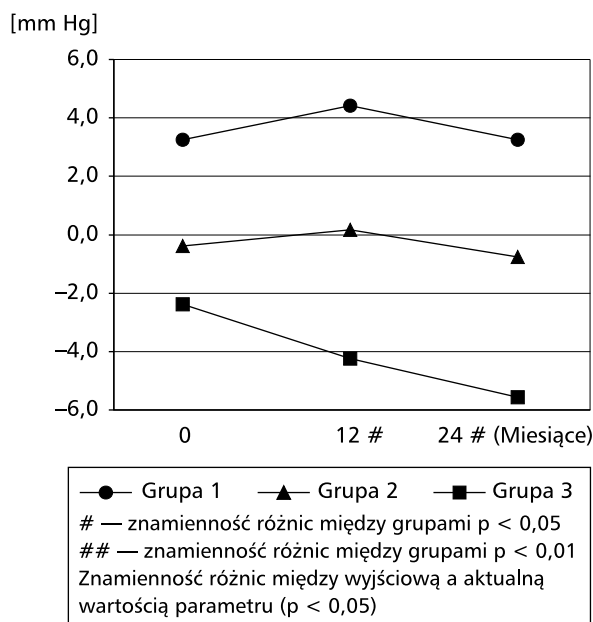
Rycina 2. Wskaźniki zmienności rytmu serca w pozostałych testach baterii Ewinga w ciągu 24-miesięcznej obserwacji. A — HF_R ; B — $SDRR_{DB}$; C — $RMSSD_{DB}$; D — E_{Index}

wacji. Należy również pamiętać, że poszczególne parametry ANS mają tendencję do zmniejszania się w czasie. Zatem osiągnięta długotrwała normoglikemia, po przejściowej poprawie parametrów ANS, będącej wynikiem usunięcia metabolicznych zaburzeń niewyrównanej cukrzycy, wpływających niekorzystnie na fizjologię włókna nerwowego, może spowodować w dalszym okresie tylko zmniejszenie tempa regresji wartości danych parametrów w porównaniu z grupą źle wyrównaną [20]. Zatem różnice między pacjentami o różnym wyrównaniu metabolicznym mogą się pojawić wraz z upływem długiego okresu.

Pewną wadą tej pracy był fakt, że nie było możliwe takie dobranie chorych, aby wartości parametrów ANS w poszczególnych grupach wyrównania metabolicznego wyjściowo były równe. Podział na grupy mógł zostać przeprowadzony

dopiero pod koniec obserwacji, a nie na początku, stąd opisywane powyżej różnice. Stwierdzona początkowo istotna różnica w $RR_{min\ 5-25\ E}$ po 12 i 24 miesiącach nie była już znacząca, ze względu na istotny statystycznie wzrost wartości tego parametru w grupie 1. Brak istotności stwierdzono również po 12 miesiącach w przypadku wyjściowo istotnych różnic $\Delta SCTK\ 2'$.

Po 12 miesiącach obserwacji wartości parametrów $SDRR_R$, CV_R , $RMSSD_R$, HF_R , $SDRR_{DB}$, $RMSSD_{DB}$, E_{Index} , $Pio\ \Delta SCTK\ 1'$ istotnie się różniły między poszczególnymi stopniami wyrównania metabolicznego (najwyższe wartości parametrów stwierdzono dla grupy 1, zaś najniższe — dla 3), czego nie stwierdzono na początku obserwacji. Parametry $SDRR_R$, CV_R , $RMSSD_R$, $SDRR_{DB}$, $RMSSD_{DB}$ są wskaźnikami analizy czasowej HRV w spoczynku i podczas głębokich oddechów. Świadczą one



Rycina 3. Zmiana ciśnienia tętniczego podczas pionizacji w ciągu 24-miesięcznej obserwacji (Pio Δ SCTK 1)

o oddziaływaniu ANS (głównie parasympatycznego) na węzeł zatokowo-przedsionkowy serca. Odmienny trend zmian tych parametrów po 12 miesiącach, w poszczególnych grupach wyrównania metabolicznego, świadczy o różnicującym wpływie jakości leczenia na rozwój neuropatii sercowo-naczyniowej. HF_R — składowa analiza częstotliwościowej HRV — bezpośrednio odzwierciedla aktywność parasympatycznego ANS; E_{Index} oraz Pio Δ SCTK 1' opisują zachowanie ANS podczas czynnej pionizacji, a więc są markerami aktywności baroreceptorów i obu układów ANS: sympatycznego i parasympatycznego.

Po 24 miesiącach stwierdzono dalej utrzymującą się istotną różnicę między grupą 1 a 3 dla $SDRR_R$, $RMSSD_R$ oraz Pio Δ SCTK 1'. Istotnie różniły się także parametry HR_R oraz $RR_{max\ 21-45\ E}$ czego nie stwierdzono po 12 miesiącach. Pozostałe różnice nie były istotne statystycznie.

Spoczynkowa akcja serca jest bezpośrednim i prostym wykładnikiem równowagi sympatykogałnej. Jest ona również markerem śmiertelności w wielu chorobach układu sercowo-naczyniowego. W obecnej pracy po 24 miesiącach stwierdzono, że w grupie 1 spoczynkowa akcja serca była najniższa, a w grupie 3 — najwyższa. Różnica ta była istotna statystycznie.

Parametr $RR_{max\ 21-45\ E}$ według niektórych autorów ma podobne znaczenie do E_{Index} (faza bradykardii po odpowiedzi baroreceptorów na ortostatyczne

wahania ciśnienia tętniczego). Po 24 miesiącach osiągnął on korzystnie najwyższą wartość w grupie 1, w porównaniu z grupą 3.

Ziegler i wsp. stwierdzili po 4 latach obserwacji istotny wzrost całkowitego wychwytu MIBG w grupie o lepszym wyrównaniu metabolicznym ($HbA_{1c} < 7,6\%$), czemu nie towarzyszyła poprawa w klasycznych testach ANS. Ci sami autorzy wykazali, że poprawa wyrównania ($HbA_{1c} < 7,8\%$ przez 4 lata) istotnie poprawiła parametry somatycznego obwodowego układu nerwowego [32]. Quadri i wsp. [33] opisali pogorszenie wartości testów ANS w cukrzycy typu 2 po 5 latach, lecz w tym czasie stwierdzili pogorszenie wyrównania metabolicznego: wzrost HbA_{1c} z 6,8% do 8,1%. Holder i wsp. wykazali, że liczba nieprawidłowych testów ANS istotnie koreluje ze wzrostem średniej wartości HbA_{1c} w całym dotychczasowym okresie trwania cukrzycy typu 1 u dzieci [34]. Fedele i wsp. [35] stwierdzili poprawę parametrów próby Valsalvy oraz głębokich oddechów już po 10 dniach intensywnego leczenia cukrzycy (pompa osobista), a po 4–8 miesiącach istotną poprawę parametrów próby Valsalvy, głębokich oddechów, czynnej pionizacji (zmienność akcji serca) oraz szybkości przewodzenia w motorycznych nerwach obwodowych. Wydłużenie czasu obserwacji nie powodowało dalszej poprawy, co być może świadczy, że uzyskanie dobrego wyrównania cukrzycy usuwa jedynie odwracalny efekt metaboliczny, a nie zaawansowane zmiany strukturalne. Reichard i wsp. [36] stwierdzili po 10 latach obserwacji chorych na cukrzycę typu 1, że ci, którzy przez ten okres byli lepiej wyrównani ($HbA_{1c} = 7,2\%$), mieli istotnie lepsze parametry ANS niż gorzej wyrównani ($HbA_{1c} = 8,3\%$). Martinenghi i wsp. [37] wykazali poprawę szybkości przewodzenia nerwowego w grupie chorych z zaawansowaną neuropatią obwodową, po jednoczesnym przeszczepie nerki i trzustki, co miało związek z lepszym wyrównaniem metabolicznym: obniżenie HbA_{1c} do 6,2%.

Podsumowanie

Nie ma obecnie parametru w pełni oddającego jakość wyrównania metabolicznego. Standardem jest odsetkowe stężenie hemoglobiny glikowanej. Jak podają Krishnamurti i Steffes w swojej analizie [38], HbA_{1c} jest pierwotnym predyktorem rozwoju i odwracalności przewlekłych powikłań cukrzycy. Hemoglobina glikowana jest odzwierciedleniem średniej wartości glikemii przez okres ostatnich 3 miesięcy. U pacjentów z bardzo chwiejną cukrzycą, z wahaniami stężenia glukozy od hipoglikemii po kwasicę

metaboliczną, należy oczekiwać stosunkowo niewysokiej wartości HbA_{1c}, a stan metaboliczny tych chorych jest zły. Interesujące byłoby wprowadzenie parametru zmienności wartości glikemii (np. na podstawie całodobowego monitorowania) i na tej podstawie, w połączeniu z wartością HbA_{1c}, klasyfikowanie pacjentów do grup o różnym wyrównaniu metabolicznym.

Długotrwała normoglikemia przywraca prawidłowe stosunki metaboliczne we włóknach nerwowych. Autorzy są raczej zgodni, że początkowe uszkodzenie ANS może być odwracalne poprzez usunięcie toksyn metabolicznych zakłócających fizjologię neuronów. Bardziej zaawansowane zmiany, takie jak glikacja białek strukturalnych czy mikroangiopatia naczyń odżywczych nerwów, nie dają raczej szans na restytucję [39], chociaż nie badano wpływu normoglikemii utrzymywanej przez wiele lat na parametry obwodowego układu nerwowego u tych chorych.

Należy wspomnieć również o roli innych, skutecznych interwencji farmakologicznych interferujących w szlak patogeny neuropatii, takich jak: eliminowanie skutków stresu oksydacyjnego za pomocą kwasu α -liponowego [11, 40], podawanie dużych dawek witaminy B₁ (benfotiaminy), inhibitorów ACE, a także być może blokowanie szlaku poliowego, podawanie statyn, peptydu C (u chorych na cukrzycę typu 1) [41], czynników wzrostu neuronów, wzbogacanie potencjału energetycznego komórek. Należy jednak pamiętać, że w ten sposób usuwa się tylko jeden czynnik z polipatologicznego wpływu niewyrównanej cukrzycy na obwodowy układ nerwowy.

Mimo niewątpliwego postępu, jaki osiągnięto w diabetologii, leczenie przewlekłych powikłań cukrzycy wciąż pozostaje wielkim wyzwaniem dla pacjentów i zespołów terapeutycznych. Należy wierzyć, że długotrwałe zapewnienie dobrej jakości leczenia cukrzycy — co jest możliwe w dobie nowoczesnych analogów i pomp insulinowych — stworzy szansę na regenerację uszkodzonych narządów. Wyniki niniejszej pracy pozwalają zachować nadzieję na słuszność powyższego założenia.

PIŚMIENNICTWO

- Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q. J. Med.* 1980; 49: 95–108.
- Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. Mortality in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1976, 1: 601–603.
- Levitt N.S., Stansberry K.B., Wynchank S., Vinik A.I. The natural progression of autonomic neuropathy and autonomic function tests in a cohort of people with IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 751–754.
- Pfeifer M.A., Cook D., Brodsky J. i wsp. Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man. *Diabetes* 1982; 31: 339–345.
- Ewing D.J., Clarke B.F. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br. Med. J.* 1982; 285: 916–918.
- Weston P. Dysfunkcja układu autonomicznego w cukrzycy. W: McNally P.G. red. Choroby układu sercowo-naczyniowego a cukrzyca. Via Medica, Gdańsk 2000; 61–73.
- 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.
- Ward J.D. Upright posture and the microvasculature in human diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (supl. 2): S94–S97.
- Vlassara H. Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes* 1997; 46 (supl. 2): S19–S25.
- Cameron N.E., Cotter M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (supl. 2): S31–S37.
- Low P.A., Nickander K.K., Tritschler H.J. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (supl. 2): S38–S42.
- Cameron N.E., Eaton S.E.M., Cotter M.A., Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 1973–1988.
- Malik R.A. The pathology of human diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (supl. 2): S50–S53.
- Ziegler D., Dannehl K., Mühlen H., Spüler M., Gries F.A. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis and standard tests of heart rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care* 1992; 15: 908–911.
- O'Brien I.A.D., O'Hare J.P., Lewin I.G., Corral R.J.M. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled study based on heart rate variability. *Q. J. Med.* 1986; 61: 957–967.
- Lluch I., Hernández A., Real J.T. i wsp. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetic patients with and without peripheral neuropathy. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 1998; 42: 35–40.
- Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N. i wsp.; EURODIAB IDDM Complications Study Group. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet. Med.* 2002; 19: 900–909.
- The Diabetes Control and Complications Trial Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann. Int. Med.* 1995; 122: 561–568.
- The Diabetes Control and Complications Trial Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
- The Diabetes Control and Complications Trial Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic system function in the Diabetes Control and Complication Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998; 41: 416–423.
- Ringel R.E., Chalew S.A., Armour K.A., McLaughlin J., McCarter R.J., Kramer W.E. Cardiovascular reflex abnormalities in children and adolescents with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16: 734–741.
- Kahn R. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Autonomic nervous system testing. Diabetes Care* 1992; 15 (supl. 3): 1095–1103.
- Spallone V., Menzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1997; 46 (supl. 2): S67–S76.
- Low P.A., Pfeifer M.A. Standardization of autonomic function. W: Low P.A. red. Clinical autonomic disorders. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia–New York 1997; 287–295.

25. Hartwig M.S., Cardoso S.S., Hathaway D.K., Gaber A.O. Reliability and validity of cardiovascular and vasomotor autonomic function tests. *Diabetes Care* 1994; 17: 1433–1440.
26. Ziegler D., Laux G., Dannehl K. i wsp. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet. Med.* 1992; 9: 166–175.
27. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S85–S89.
28. Grundy S.M., Benjamin I.J., Burke G.L. i wsp. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134–1146.
29. Boulton A.J., Drury J., Clarke B., Ward J.D. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1982; 5: 386–390.
30. Lasker R.D. The Diabetes Control and Complications Trial — implications for policy and practice. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1035–1036.
31. Fanelli C., Pampanelli S., Lalli C. i wsp. Long-term intensive therapy of IDDM patients with clinically overt autonomic neuropathy. Effects on hypoglycaemia awareness and counterregulation. *Diabetes* 1997; 46: 1172–1181.
32. Ziegler D., Dannehl K., Wiefels K., Gries F.A. Differential effects of near-normoglycaemia for 4 years on somatic nerve dysfunction and heart rate variation in type 1 diabetic patients. *Diabet. Med.* 1992; 9: 622–629.
33. Quadri R., Ponzani P., Zanone M. i wsp. Changes in autonomic nervous function over a 5-year period in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabet. Med.* 1993; 10: 916–919.
34. Holder M., Holl R.W., Bartz J. i wsp. Influence of long-term glycemic control on the development of cardiac autonomic neuropathy in pediatric patients with type I diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1042.
35. Fedele D., Negrin P., Cardone C. i wsp. Influence of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) treatment on diabetic somatic and autonomic neuropathy. *J. Endocrinol. Invest.* 1984; 7: 623–628.
36. Reichard P., Jensen-Urstad K., Ericsson M., Jensen-Urstad M., Lindblad L.E. Autonomic neuropathy — a complication less pronounced in patients with type 1 diabetes mellitus who have lower blood glucose levels. *Diabet. Med.* 2000; 17: 860–866.
37. Martinenghi S., Comi G., Galardi G., Di Carlo V., Pozza G., Secchi A. Amelioration of nerve conduction velocity following simultaneous kidney & pancreas transplantation is due to the glycaemic control provided by the pancreas. *Diabetologia* 1997; 40: 1110–1112.
38. Krishnamurti U., Steffes M.W. Glycohemoglobin: a primary predictor of the development or reversal of complications of diabetes mellitus. *Clinical Chemistry* 2001; 47: 1157–1165.
39. Pfeifer M.A., Schumer M.P. Cardiovascular autonomic neuropathy. Where have we been and where are we going? *Diabetes Care* 1994; 17: 1545–1546.
40. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., The DEKAN Study Group, Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant α -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 369–373.
41. Ekberg K., Brismar T., Johansson B.L., Jonsson B., Lindstrom P., Wahren J. Amelioration of sensory nerve dysfunction by C-peptide in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 536–541.