

Przemysław Witek, Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

# Związek między wyrównaniem cukrzycy typu 1 a przebiegiem neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego podczas 2-letniej obserwacji

Relationship between glucose control and cardiovascular neuropathy in patients with diabetes type 1 during a two year observational study

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Neuropatia wegetatywna układu sercowo-naczyniowego (NSN) towarzysząca cukrzycy wiąże się z poważnym rokowaniem klinicznym. Celem badania jest analiza zależności, jakie dostrzeżono w ciągu 2-letniej obserwacji, między wyrównaniem cukrzycy typu 1 a zmianami parametrów autonomicznego układu nerwowego (AUN).

**MATERIAŁ I METODY.** W badaniu wzięło udział 98 pacjentów: 53 kobiety i 45 mężczyzn (średni wiek przy badaniu:  $34,0 \pm 10,1$  roku, średni czas trwania cukrzycy:  $14,4 \pm 9,9$  roku). Badania przeprowadzono za pomocą komputerowego urządzenia ProSci-Card (Linden, Niemcy). Parametry AUN oceniano, wykonując: analizę czasową i częstotliwościową spoczynkowej akcji serca podczas 5 minut rejestracji ( $HR_{R'}$ ,  $SDRR_{R'}$ ,  $CV_{R'}$ ,  $RMSSD_{R'}$ ,  $VLF_{R'}$ ,  $LF_{R'}$ ,  $HF_{R'}$ ,  $LF/HF$ ), test głębokiego oddychania ( $HR_{DB}$ ,  $SDRR_{DB}$ ,  $CV_{DB}$ ,  $RMSSD_{DB}$ ,  $RR_{MAX/MIN DB}$ ,  $RR_{MAX-MIN DB}$ ,  $MCR_{DB}$ ), test Valsalvy ( $V_{INDEX}$ ), test czynnej pionizacji: zmienność akcji serca ( $E_{INDEX}$ ) i ciśnienia tętniczego (Pio  $\Delta$  SCK 1', Pio  $\Delta$  SCK 5') oraz test ściskania dynamometru (Dyn  $\Delta$  RCK 2', Dyn  $\Delta$  RCK 5'). Badania powtórzono po

24 miesiącach, obliczając zmianę względną wartości poszczególnych parametrów. W przypadku testów zmienności ciśnienia tętniczego obliczono zmianę bezwzględną po 2 latach. Wyrównanie metaboliczne cukrzycy określano, obliczając średnią wartość hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ) mierzonej co 6 miesięcy w trakcie badania. Obliczono współczynnik korelacji Spearmana między średnią  $HbA_{1c}$  a zmianą wartości poszczególnych parametrów po 2 latach obserwacji. Oddzielnie analizowano grupę wszystkich chorych, grupę chorych wyjściowo bez cech NSN i pacjentów z cechami NSN.

**WYNIKI.** W analizowanej grupie wszystkich chorych oraz w grupie wyjściowo bez cech NSN stwierdzono istotną statystycznie dodatnią zależność między  $HbA_{1c}$  a zmianą względną  $HR_{R'}$ , odpowiednio:  $r = 0,198$  ( $p = 0,050$ ),  $r = 0,284$  ( $p = 0,027$ ). Stwierdzono również ujemną zależność między  $HbA_{1c}$  a zmianą względną  $RR_{MAX-MIN DB}$   $r = -0,218$  ( $p = 0,031$ ) w grupie wszystkich chorych i w grupie chorych wyjściowo bez cech NSN ( $r = -0,272$ ,  $p = 0,034$ ) oraz ujemną zależność między  $HbA_{1c}$  a zmianą względną  $RMSSD_{DB}$  w grupie chorych wyjściowo bez cech NSN ( $r = -0,285$ ,  $p = 0,026$ ). **WNIOSKI.** Wyrównanie metaboliczne cukrzycy jest istotnym czynnikiem decydującym o przebiegu neuropatii sercowo-naczyniowej. U chorych z bardzo dobrą kontrolą glikemii należy się spodziewać poprawy czynności AUN.

**Słowa kluczowe:** neuropatia cukrzycowa układu sercowo-naczyniowego, wyrównanie cukrzycy

Adres do korespondencji: dr med. Przemysław Witek

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych

Collegium Medicum UJ w Krakowie

ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków

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

Diabetologia Praktyczna 2006, tom 7, 6, 366-373

Copyright © 2006 Via Medica

Nadesłano: 6.11.2006 Przyjęto do druku: 6.12.2006

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION.** The autonomic cardiovascular neuropathy (CVN) in diabetes is associated with an increased risk of poor clinical prognosis. The aim of the study was to find a relationship between glucose control during 2 year follow-up and changes of parameters of the autonomic nervous system (ANS).

**MATERIAL AND METHODS.** 98 patients with diabetes type 1 were enrolled into the study: 53 women and 45 men, mean age at initial examination was  $34.0 \pm 10.1$  years, mean duration of diabetes was  $14.4 \pm 9.9$  years. Autonomic function tests (AFTs) were assessed by the use of the computer device ProSciCard (Linden, Germany). The ATFS measured were time and frequency domain of heart rate variability at 5 minutes rest ( $HR_R$ ,  $SDRR_R$ ,  $CV_R$ ,  $RMSSD_R$ ,  $VLF_R$ ,  $LF_R$ ,  $HF_R$ ,  $LF/HF$ ), deep breathing test ( $HR_{DB}$ ,  $SDRR_{DB}$ ,  $CV_{DB}$ ,  $RMSSD_{DB}$ ,  $RR_{MAX/MIN DB}$ ,  $RR_{MAX-MIN DB}$ ,  $MCR_{DB}$ ), Valsalva test ( $V_{INDEX}$ ), heart rate and blood pressure response to lying to standing test ( $E_{INDEX}$ ,  $Pio \Delta SCK 1'$ ,  $Pio \Delta SCK 5'$ ) and sustained handgrip test ( $Dyn \Delta RCK 2'$ ,  $Dyn \Delta RCK 5'$ ). These examinations were repeated after 24 months. The relative changes in values of the ProSciCard parameters as well as the absolute changes of the values of blood pressure tests were computed. Metabolic compensation of diabetes was assessed by measuring the mean glycated haemoglobin which was taken every 6 months during study. The Spearman's correlation  $r$  test was computed between mean  $HbA_{1c}$  and the change of values of ATF's after 2 years. Separately, the total group of patients along with the subgroup with and without signs of CVN at baseline were analysed.

**RESULTS.** In the group of all patients and those without CVN at baseline we found a statistically significant positive correlation between mean  $HbA_{1c}$  and relative change of  $HR_R$   $r = 0.198$  ( $p = 0.050$ ) and  $r = 0.284$  ( $p = 0.027$ ) respectively. A statistically significant negative correlation between mean  $HbA_{1c}$  and relative change of  $RR_{MAX-MIN DB}$   $r = -0.218$  ( $p = 0.031$ ) and  $r = -0.272$  ( $p = 0.034$ ) respectively in the group of all patients and those without CVN at baseline was also found. Moreover we found a negative correlation between mean  $HbA_{1c}$  and relative change of  $RMSSD_{DB}$   $r = -0.285$  ( $p = 0.026$ ) in the group without signs of CVN at baseline.

**CONCLUSIONS.** Metabolic compensation of diabetes is a very important factor determining the course of CVN. Perfect metabolic control of the disease can improve function of the autonomic nervous system.

**Key words:** cardiovascular, neuropathy, glycaemic control

**Wstęp**

Neuropatia autonomiczna jest przewlekłym powikłaniem cukrzycy o dużym znaczeniu klinicznym, jednak nadal nie wyjaśniono ostatecznie jej patogenyzy ani nie ustalono skutecznego postępowania terapeutycznego [1].

Do uszkodzenia autonomicznego układu nerwowego prowadzą najprawdopodobniej te same mechanizmy, które odpowiadają za rozwój somatycznej polineuropatii cukrzycowej. Wymienia się wśród nich zaburzenia metaboliczne: stres osmotyczny, szlak poliowy i heksanaminowy, późne produkty glikacji, zaburzenia potencjału oksydacyjno-redukcyjnego, stres oksydacyjny. Drugim rodzajem nieprawidłowości leżących u podstaw neuropatii są zaburzenia mikrokrążenia (dysfunkcja śródbłonna, pogrubienie błony podstawnej, nadkrzepliwość krwi) i wynikające z nich niedotlenienie włókna nerwowe. Niewątpliwie u podstaw wymienionych mechanizmów leży wspólny czynnik sprawczy: hiperglikemia [2–5].

Wydawać by się mogło, że usunięcie hiperglikemii spowoduje normalizację szlaków metabolicznych i poprawę czynności komórek nerwowych. Istnieją niestety mechanizmy tak zwanej pamięci hiperglikemicznej, które odpowiadają za dalszy rozwój zaburzeń, pomimo normalizacji stężenia glukozy. Ponadto długotrwała hiperglikemia poprzez nieenzymatyczną glikację prowadzi do zaburzeń funkcji białek [6], który to proces jest szczególnie istotny dla układu nerwowego ze względu na unikalną budowę jego tkanki: bardzo długie, niespotykane nigdzie indziej w ustroju komórki i brak zdolności do proliferacji [1, 7].

**Cel pracy**

Celem pracy jest ocena zależności między wyrównaniem cukrzycy typu 1 a zmianami parametrów autonomicznego układu nerwowego na podstawie 2-letniej obserwacji.

**Materiał i metody**

Do badania zakwalifikowano 155 chorych na cukrzycę typu 1, o różnym czasie trwania choroby i różnym zaawansowaniu przewlekłych powikłań. Zgodnie z zaleceniami z San Antonio, dotyczącymi zasad rozpoznawania neuropatii autonomicznej, wykluczono osoby z chorobami układu sercowo-naczyniowego (wywiad, badanie przedmiotowe, EKG), chorobami centralnego systemu nerwowego, zażywające leki mogące wpływać na układ autonomiczny (z wyjątkiem inhibitorów konwertazy angiotensyny, pod warunkiem utrzymania stałej dawki w trakcie

badania), a także chorych, u których stwierdzono inne czynniki ryzyka neuropatii (alkoholizm, zatrucia metalami ciężkimi, porfiria, choroba nowotworowa).

Ocenę stanu autonomicznego systemu nerwowego w układzie sercowo-naczyniowym wykonano za pomocą komputerowego urządzenia ProSciCard (Linden, Niemcy), badającego zmienność rytmu serca podczas testów baterii Ewinga (test głębokich oddechów, czynnej pionizacji oraz Valsalvy), a także analizę czasową i częstotliwościową krótkiego zapisu w spoczynku w ciągu 5 minut. Ponadto wykonano dwa pozostałe testy baterii Ewinga (próba ortostatyczna, test izometrycznego skurczu mięśni przedramienia z 30% maksymalnej siły).

Do analizy włączono 17 parametrów otrzymanych z ProSciCardu:

- test spoczynkowej zmienności akcji serca ( $HR_{R'}$ ,  $SDRR_{R'}$ ,  $CV_{R'}$ ,  $RMSSD_{R'}$ ,  $VLF_{R'}$ ,  $LF_{R'}$ ,  $HF_{R'}$ ,  $LF/HF$ );
  - test głębokich oddechów ( $HR_{DB'}$ ,  $SDRR_{DB'}$ ,  $CV_{DB'}$ ,  $RMSSD_{DB'}$ ,  $RR_{MAX-MIN DB'}$ ,  $RR_{MAX/MIN DB'}$ ,  $MCR_{DB'}$ );
  - test Ewinga — czynnej pionizacji ( $E_{INDEX}$ );
  - test Valsalvy ( $V_{INDEX}$ );
- oraz z testów zmienności ciśnienia tętniczego:
- próba ortostatyczna (Pio  $\Delta$  SCTK 1', Pio  $\Delta$  SCTK 5');
  - test izometrycznego skurczu mięśni przedramienia (Dyn  $\Delta$  RCTK 2', Dyn  $\Delta$  RCTK 5').

Kryterium nieprawidłowości parametrów uzyskanych w badaniu aparatem ProSciCard stanowiły wartości poniżej normy dla wieku badanych pacjentów. Próbę ortostatyczną uznano za patologiczną, gdy spadek ciśnienia skurczowego (po 1 lub po 5 min) był większy niż 20 mm Hg. Nieprawidłowy test izometrycznego skurczu mięśni przedramienia stwierdzano, gdy maksymalny wzrost ciśnienia rozkurczowego był mniejszy niż 15 mm Hg. Rozpoznanie neuropatii autonomicznej stawiano u tych chorych, u których stwierdzono co najmniej 1 nieprawidłowy test spośród 6 wyżej wymienionych.

Wyrównanie cukrzycy oceniano za pomocą oznaczenia hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ) metodą chromatografii o wysokiej rozdzielczości wyjściowo oraz co 6 miesięcy w trakcie 2-letniej obserwacji.

W opracowaniu wyników uwzględniono tych chorych, u których przeprowadzono badanie czynności autonomicznego układu nerwowego wyjściowo i po 2 latach obserwacji oraz wszystkie oznaczenia  $HbA_{1c}$ . Wymienione kryteria spełniło 98 badanych. Charakterystykę wyjściową badanej grupy pod kątem obecności innych mikroangiopatycznych powikłań cukrzycy i wybranych cech zestawiono odpowiednio w tabelach 1 i 2.

Obliczono względną (procentową) zmianę wartości poszczególnych parametrów AUN w testach

**Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka badanej grupy (liczebność, częstość powikłań cukrzycy, leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny)**

	N	%
<b>Liczebność grupy</b>		
Wszyscy	98	100,0
Mężczyźni	45	45,9
Kobiety	53	54,1
<b>Retinopatia</b>		
Brak	47	48,0
Nieproliferacyjna	29	29,6
Nieproliferacyjna L	13	13,2
Proliferacyjna	9	9,2
<b>Nefropatia</b>		
Brak	81	82,7
Nefropatia	17	17,3
<b>Polineuropatia obwodowa</b>		
Brak	51	52,0
Neuropatia	47	48,0
<b>Neuropatia sercowo-naczyniowa (NSN)</b>		
Brak	61	62,3
NSN	37	37,7
<b>Leczenie inhibitorami ACE</b>		
Brak	77	78,6
Leczenie inhibitorami ACE	21	21,4

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

	Średnia	Odchylenie standardowe
Wiek (lata)	34,00	10,08
Czas trwania cukrzycy (lata)	14,36	9,90
BMI [ $kg/m^2$ ]	23,46	2,95
Ciepłota skurczowa [mm Hg]	125,47	15,83
Ciepłota rozkurczowa [mm Hg]	78,20	9,27
Sód [mmol/l]	139,50	3,01
Potas [mmol/l]	4,47	0,36
Mocznik [mmol/l]	4,95	1,19
Kreatynina [ $\mu$ mol/l]	80,59	15,87
Cholesterol [mmol/l]	4,98	1,05
Triglicerydy [mmol/l]	1,30	1,33

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

zmienności rytmu serca (w spoczynku, podczas głębokich oddechów, czynnej pionizacji i próby Valsalvy). Ze względu na właściwości matematyczne badanych parametrów w testach zmienności ciśnienia tętnicze-

go (próba ortostatyczna i test izometrycznego skurczu mięśni przedramienia) w tym przypadku obliczono zmianę bezwzględną ich wartości w trakcie badania. Obliczono także średnią wartość z czterech pomiarów hemoglobiny glikowanej badanych po 6, 12, 18 i 24 miesiącach.

W celu szczegółowej analizy badanych podzielono na 2 grupy, w zależności od wyjściowego występowania nieprawidłowości w wykonanych testach autonomicznych.

Obliczono współczynnik korelacji Spearmana zależności zmian względnych (lub w przypadku testów ciśnieniowych — bezwzględnych) parametrów AUN po 2 latach od wartości średniej HbA<sub>1c</sub> podczas obserwacji.

W tabeli 1 przedstawiono liczebność względną i bezwzględną badanej grupy pod względem płci, obecności przewlekłych powikłań cukrzycy i leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*).

Wartość HbA<sub>1c</sub> w całej badanej grupie w ciągu 2 lat wynosiła (średnia i odchylenie standardowe) 7,65 ± 1,48%.

## Wyniki

Po 24 miesiącach obserwacji w analizowanej grupie wszystkich chorych stwierdzono istotną dodatnią korelację między HbA<sub>1c</sub> a Δ% HR<sub>R</sub> ( $r = 0,198$ ,  $p = 0,050$ ) oraz istotną ujemną korelację między HbA<sub>1c</sub> a Δ% RR<sub>MAX-MIN DB</sub> ( $r = -0,218$ ,  $p = 0,031$ ). Ponadto stwierdzono ujemne korelacje na granicy istotności między HbA<sub>1c</sub> a Δ%: SDRR<sub>DB</sub>, RR<sub>MAX/MIN DB</sub>, MCR<sub>DB</sub>.

W grupie chorych bez cech NSN stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację między HbA<sub>1c</sub> a Δ% HR<sub>R</sub> ( $r = 0,284$ ,  $p = 0,027$ ) oraz istotne ujemne korelacje między HbA<sub>1c</sub> a Δ%: RMSSD<sub>DB</sub> ( $r = -0,285$ ,  $p = 0,026$ ), RR<sub>MAX-MIN DB</sub> ( $r = -0,272$ ,  $p = 0,034$ ). Ponadto stwierdzono ujemną korelację na granicy istotności między HbA<sub>1c</sub> a Δ% RMSSD<sub>R</sub>.

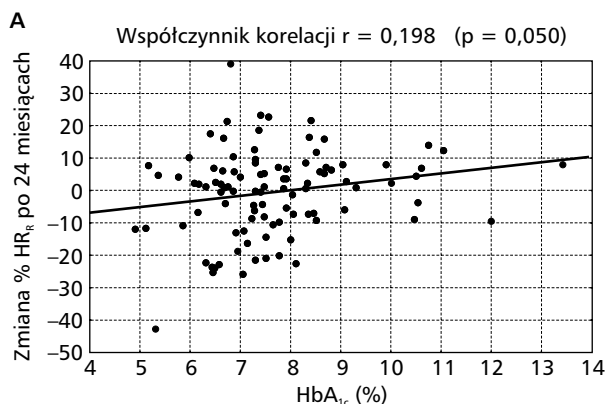
W tabeli 3 zestawiono wartości współczynnika korelacji Spearmana między zmianą względną (lub w przypadku testów ciśnieniowych — bezwzględną) parametrów poszczególnych testów AUN a średnią wartością HbA<sub>1c</sub> podczas 2-letniej obserwacji.

Na rycinie 1.A–E zestawiono wykres zależności zmian względnych poszczególnych testów AUN od

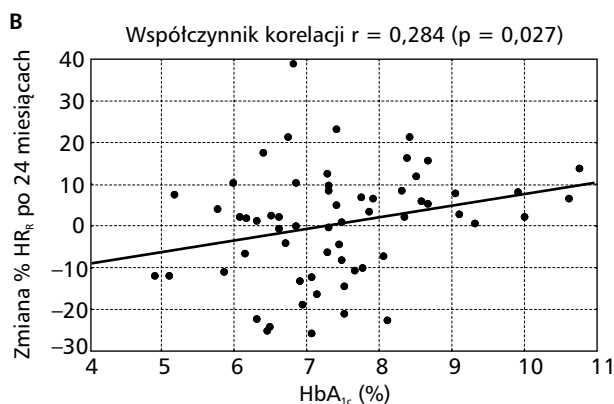
**Tabela 3. Współczynniki i istotności korelacji Spearmana pomiędzy zmianą wartości poszczególnych testów a HbA<sub>1c</sub> po 24 miesiącach obserwacji w grupie wszystkich chorych, chorych wyjściowo bez cech NSN oraz z cechami NSN**

Nazwa	Wszyscy (n = 98)		Bez NSN (n = 61)		Z NSN (n = 37)	
	r	p	r	p	r	P
HR <sub>R</sub>	0,198	<b>0,050</b>	0,284	<b>0,027</b>	0,045	0,791
SDRR <sub>R</sub>	-0,109	0,283	-0,151	0,246	-0,061	0,720
CV <sub>R</sub>	-0,043	0,672	-0,036	0,781	-0,050	0,769
RMSSD <sub>R</sub>	-0,143	0,161	-0,241	<b>0,061</b>	-0,041	0,808
VLF <sub>R</sub>	-0,083	0,415	-0,030	0,821	-0,139	0,412
LF <sub>R</sub>	0,016	0,873	0,117	0,370	-0,096	0,572
HF <sub>R</sub>	-0,018	0,860	-0,024	0,855	-0,014	0,933
LF/HF	-0,004	0,971	0,153	0,238	-0,158	0,349
HR <sub>DB</sub>	0,127	0,213	0,125	0,336	0,165	0,330
SDRR <sub>DB</sub>	-0,172	<b>0,090</b>	-0,202	0,118	-0,189	0,263
CV <sub>DB</sub>	-0,120	0,241	-0,151	0,247	-0,139	0,411
RMSSD <sub>DB</sub>	-0,167	0,100	-0,285	<b>0,026</b>	-0,038	0,822
RR <sub>MAX-MIN DB</sub>	-0,218	<b>0,031</b>	-0,272	<b>0,034</b>	-0,141	0,404
RR <sub>MAX/MIN DB</sub>	-0,176	<b>0,084</b>	-0,200	0,123	-0,184	0,276
MCR <sub>DB</sub>	-0,169	<b>0,097</b>	-0,201	0,120	-0,214	0,204
V <sub>INDEX</sub>	0,002	0,986	0,014	0,921	0,226	0,339
E <sub>INDEX</sub>	0,007	0,942	-0,098	0,454	0,006	0,972
P <sub>io</sub> Δ SCK 1'	-0,132	0,195	-0,011	0,932	-0,228	0,175
P <sub>io</sub> Δ SCK 5'	-0,039	0,703	-0,015	0,908	-0,082	0,631
Dyn Δ RCK 2'	-0,015	0,897	0,001	0,997	-0,010	0,964
Dyn Δ RCK 5'	-0,121	0,303	-0,058	0,681	-0,325	0,151

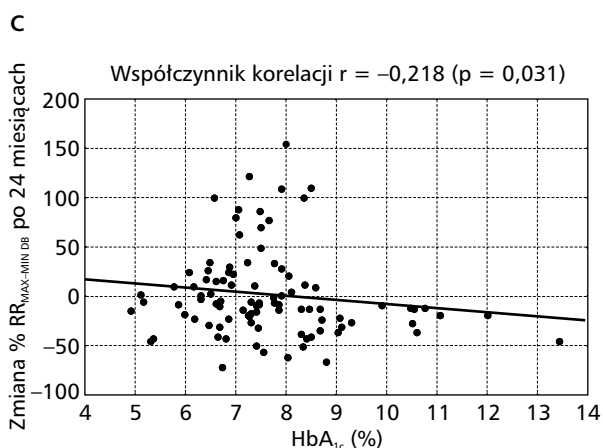
Objaśnienia: wszyscy — analizowana grupa wszystkich chorych; bez NSN — analizowana podgrupa chorych wyjściowo bez cech NSN; z NSN — analizowana podgrupa chorych wyjściowo z cechami NSN; r — współczynnik korelacji Spearmana; p — istotność statystyczna współczynnika korelacji



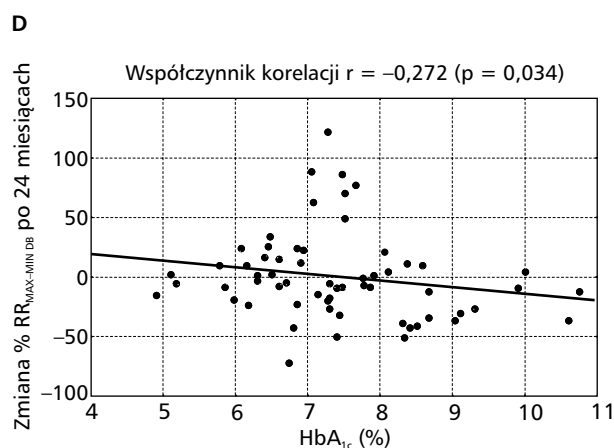
Zależność zmiany względnej średniej akcji serca w teście spoczynkowym od 2-letniego wyrównania glikemii



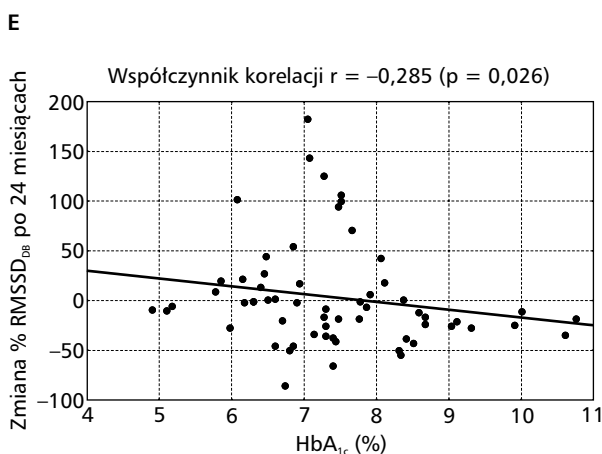
Zależność zmiany względnej średniej akcji serca w teście spoczynkowym od 2-letniego wyrównania glikemii — grupa wyjściowo bez cech neuropatii sercowo-naczyniowej



Zależność zmiany względnej RR<sub>MAX-MIN</sub> w teście głębokich oddechów od 2-letniego wyrównania glikemii



Zależność zmiany względnej RR<sub>MAX-MIN</sub> w teście głębokich oddechów od 2-letniego wyrównania glikemii — grupa wyjściowo bez cech neuropatii sercowo-naczyniowej



Zależność zmiany względnej RMSSD w teście głębokich oddechów od 2-letniego wyrównania glikemii — grupa wyjściowo bez cech neuropatii sercowo-naczyniowej

**Rycina 1. A–E.** Zależność między wyrównaniem glikemii (średnia wartość HbA<sub>1c</sub>) a zmianą względną wartości wybranych parametrów AUN po 2 latach obserwacji

średniej HbA<sub>1c</sub> w trakcie badania, dla których ta zależność była istotna statystycznie.

## Dyskusja

W warunkach spoczynkowych węzeł zatokowo-przedsionkowy pozostaje pod przeważającym wpływem układu przywspółczulnego. Układ ten, ze względu na swą budowę anatomiczną, jest bardziej narażony na uszkodzenie spowodowane cukrzycą niż układ współczulny. Skutkiem odnerwienia przywspółczulnego jest tachykardia oraz zmniejszenie zmienności rytmu serca pod wpływem wykonywanych testów sercowo-naczyniowych.

W niniejszej pracy wykazano dodatnią zależność między stężeniem HbA<sub>1c</sub> a wzrostem spoczynkowej średniej akcji serca. Oznacza to, że długotrwałemu złemu wyrównaniu towarzyszyło pogorszenie aktywności układu przywspółczulnego, co jest zgodne z dotychczasowymi obserwacjami. W grupie chorych z potwierdzoną NSN, a więc już uszkodzonym

układem parasympatycznym, należy się spodziewać mniejszych zmian wartości tego parametru, a wyraźniejszych zmian w grupie wyjściowo bez cech NSN. W niniejszym badaniu korelacja między  $HbA_{1c}$  a zmianą omawianego parametru w grupie chorych wyjściowo bez cech NSN była silniejsza niż w grupie wszystkich chorych (w tym chorych z NSN).

Podobne zależności stwierdzono między zmianą parametru  $RR_{MAX-MIN}$  w teście głębokich oddechów. Wartość tego parametru to amplituda najdłuższego i najkrótszego odstępu RR podczas głębokiego oddychania, która jest miarą aktywności układu przywspółczulnego. W niniejszej pracy wykazano ujemną zależność między stężeniem  $HbA_{1c}$  a wzrostem tego parametru, co należy interpretować w ten sposób, że złe wyrównanie cukrzycy zmniejsza wartość wspomnianego współczynnika, a więc pogłębia uszkodzenie AUN. Podobnie jak w przypadku wyżej opisanego parametru, w grupie chorych z wyjściowymi cechami neuropatii sercowo-naczyniowej nie stwierdzono istotnej zależności, a korelacja między  $HbA_{1c}$  a zmianą omawianego parametru w grupie chorych wyjściowo bez cech NSN była silniejsza niż w grupie wszystkich chorych (w tym chorych z NSN).

Odkąd w 1980 roku Ewing opublikował pracę, w której wykazał, że chorzy z zaawansowaną neuropatią autonomiczną charakteryzują się bardzo złym rokowaniem (połowa z nich zmarła w ciągu 3 lat obserwacji), uwaga badaczy skupiła się na tym powikłaniu. Objawy zaburzeń autonomicznych występują w cukrzycy w zaawansowanych postaciach neuropatii i dotyczą wszystkich narządów wewnętrznych unerwianych przez ten układ. Najpoważniejszym rokowaniem obciążone są zaburzenia regulacji wegetatywnej w układzie sercowo-naczyniowym. W tym systemie są najłatwiej dostępne badaniu, a otrzymane wyniki ilościowe są dokładne, powtarzalne i mogą służyć monitorowaniu tego powikłania [8].

Od początku badań zwrócono uwagę na możliwość prewencji pierwotnej oraz zahamowania progresji, czy wręcz doprowadzenia do regresji zmian pod warunkiem zapewnienia idealnej kontroli glikemii. Poważnych dowodów na poparcie tej tezy dostarczyło badanie *Diabetes Control and Complications Trial*, w którym poprzez intensyfikację leczenia uzyskano obniżenie i utrzymanie wartości  $HbA_{1c}$  na poziomie 7,2% w porównaniu z grupą leczoną konwencjonalnie ( $HbA_{1c}$  na poziomie 9,1%) w ciągu średnio 6,5 roku. Wyniki wykazały, że u chorych skutecznie leczonych znacznie zmniejszyło się ryzyko rozwoju i progresji przewlekłych powikłań cukrzycy, w tym neuropatii autonomicznej [9, 10].

Ziegler i wsp. w 4-letniej prospektywnej pracy badali wpływ wyrównania cukrzycy typu 1 na sympatyczne unerwienie serca za pomocą testów baterii Ewinga, oceny odstępu  $QT_c$  oraz scyntygrafii z  $^{123}I$ -meta-jodobenzylguanidyną (MIBG). W grupie lepiej wyrównanej ( $HbA_{1c} < 7,6\%$ , średnia 7,0%) stwierdzono statystycznie istotny wzrost całkowitego wychwytu MIBG, co świadczy o poprawie unerwienia sympatycznego serca, podczas gdy w grupie źle wyrównanej ( $HbA_{1c} \geq 7,6\%$ , średnia 9,0%) — jego spadek. Nie stwierdzono jednak różnic w testach baterii Ewinga i w odstępie  $QT_c$ , co może sugerować, że opisana scyntygrafia jest metodą bardziej czułą w detekcji niewielkich zmian czynności AUN [11].

W innej pracy Ziegler i wsp. wykazali ujemną korelację między  $HbA_{1c}$  podczas badania a poprawą przewodnictwa (NCV, *nerve conduction velocity*) nerwów ruchowych pośrodkowego i strzałkowego oraz nerwów czuciowych pośrodkowego i łokciowego. Ponadto w grupie najlepiej wyrównanej ( $HbA_{1c} < 7,8\%$ ) częstość występowania objawów polineuropatii zmniejszyła się z 32 do 14%, w grupie średnio wyrównanej ( $HbA_{1c}$  pomiędzy 7,8% a 8,6%) pozostała na tym samym poziomie, natomiast zwiększyła się w grupie źle wyrównanej ( $HbA_{1c} \geq 8,6\%$ ) z 41 do 73% [12]. Nie wykazano związku między wyrównaniem cukrzycy a zmianami parametrów AUN.

Fedele i wsp. po 10 dniach intensywnego leczenia cukrzycy za pomocą osobistej pompy insuliny wykazali poprawę parametrów testu Valsalvy oraz głębokich oddechów, a po 4–8 miesiącach istotną poprawę testu Valsalvy, głębokich oddechów, czynnej pionizacji (zmienność akcji serca) oraz szybkości przewodzenia w motorycznych nerwach obwodowych. Nie stwierdzono dalszej poprawy, pomimo kontynuacji leczenia do 20 miesięcy. Poprawa czynności AUN pod wpływem uzyskania dobrego wyrównania cukrzycy mogła być tylko efektem usunięcia odwracalnego efektu metabolicznego, a nie zaawansowanych zmian strukturalnych [13, 14].

Burger i wsp. w badanej grupie chorych na cukrzycę typu 1 uzyskali poprawę wyrównania cukrzycy — zmniejszenie  $HbA_{1c}$  z 9,5 do 8,4%. W grupie z początkową neuropatią autonomiczną (testy zmienności akcji serca [HRV, *heart rate variability*]) po roku obserwacji stwierdzono poprawę wskaźników HRV w analizie czasowej i częstotliwościowej (badanej na podstawie 24-godzinnego zapisu EKG). U chorych z zaawansowaną neuropatią autonomiczną układu sercowo-naczyniowego (CAN, *cardiovascular autonomic neuropathy*) przy porównywalnej poprawie wyrównania metabolicznego, doszło do dalszego pogorszenia opisywanych parametrów HRV [15].

Martinenghi i wsp. wykazali istotną poprawę badanych parametrów przewodnictwa nerwowego u chorych z zaawansowaną polineuropatią po jednoczesnym przeszczepie nerki i trzustki. Osiągnięto wówczas wyrównanie glikemii na poziomie  $HbA_{1c} = 6,2\%$  [16].

Z kolei Karamitsos i wsp. wykazali postępujące pogorszenie parametrów AUN w teście głębokiego oddychania, zmienności akcji serca i ciśnienia tętniczego podczas pionizacji, parametrów analizy spektralnej w 24-godzinny monitorowaniu EKG u chorych z wyjściowo stwierdzoną bezobjawową neuropatią autonomiczną. W ciągu 2-letniego okresu obserwacji u 14 z 30 (46,7%) badanych chorych doszło do ujawnienia się obrazu klinicznego CAN. W grupie lepiej wyrównanej ( $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) wykazano mniejsze tempo progresji CAN, ale różnice w stosunku do grupy gorzej wyrównanej nie były istotne statystycznie [17].

Wyrównanie metaboliczne oddziałuje na wszystkie punkty patogenezy neuropatii cukrzycowej [2]. Należy również wspomnieć o roli innych skutecznych interwencji farmakologicznych, takich jak: eliminowanie skutków stresu oksydacyjnego (kwas alfa-liponowy) [4], [18], benfotiamina [19], inhibitory konwertazy angiotensyny [20], blokowanie szlaku poliowego [21]. Istnieje jeszcze szereg prób eksperymentalnych terapii neuropatii cukrzycowej, jednak należy pamiętać, iż w większości z nich usuwa się tylko jeden czynnik z polipatologicznego wpływu niewyrównanej cukrzycy na obwodowy układ nerwowy.

Poziom  $HbA_{1c}$  jest standardowym parametrem oceniającym wyrównanie cukrzycy, odzwierciedlającym 3-miesięczną średnią wartość glikemii. Z drugiej strony, należy pamiętać, że nie jest to parametr idealny. U chorych z bardzo chwiejną cukrzycą, z wahaniami stężenia glukozy od hipoglikemii po kwasicę metaboliczną, należy oczekiwać stosunkowo niewysokiej wartości  $HbA_{1c}$ . Szczególnie niekorzystne są wpływy nagłych wahań glikemii na funkcję autonomicznego układu nerwowego.

Na podstawie przeglądu dostępnego piśmiennictwa dotyczącego wpływu wyrównania cukrzycy na przebieg neuropatii autonomicznej można wysunąć wniosek, iż na pewnym etapie rozwoju tego powikłania można się spodziewać poprawy funkcji autonomicznego układu nerwowego, dzięki zapewnieniu dobrego wyrównania cukrzycy. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że w bardzo niewielu badaniach autorzy uzyskali przez dłuższy czas zadowalające wyrównanie glikemii. Określenie „grupa dobrze wyrównana” przy  $HbA_{1c}$  około 8% pozostaje

w sprzeczności z aktualnymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, które za docelowy poziom  $HbA_{1c}$  uznaje wartości  $< 6,1-6,5\%$ , a w grupie młodszych chorych nawet  $< 6,1\%$  [22]. Dopiero długotrwała analiza takiej grupy pacjentów pozwoliłaby na określenie wpływu „normalizacji” glikemii na przebieg neuropatii autonomicznej.

W niniejszym badaniu zwraca uwagę przebieg prostej regresji na rycinie 1. Przecięcie się tej prostej z osią  $HbA_{1c}$ , a więc hipotetyczny punkt, w którym następuje zmiana trendu przebiegu naturalnego neuropatii wegetatywnej, wynosi około 7%. Zatem utrzymując stężenie  $HbA_{1c}$  przez dłuższy czas poniżej tej wartości, można oczekiwać poprawy funkcji AUN.

## Podsumowanie

Wyrównanie metaboliczne, mierzone stężeniem  $HbA_{1c}$ , jest istotnym czynnikiem decydującym o rozwoju i przebiegu przewlekłych powikłań cukrzycy, w tym neuropatii autonomicznej [23]. W niniejszej pracy udało się wykazać wpływ dobrego, długotrwałego wyrównania glikemii na cofanie się niektórych wskaźników wegetatywnej neuropatii sercowo-naczyniowej. Jest to zgodne z wynikami dużych badań epidemiologicznych, co stwarza dla grupy zajmującej się problemami terapii cukrzycy (lekarz, pielęgniarka, dietetyczka, edukator) konieczność podejmowania wysiłków w celu uzyskania jak najlepszych wyników leczenia. Pozostaje pytanie: czy możliwe jest całkowite cofnięcie tych objawów i jakie dodatkowe warunki, zwłaszcza w modelach terapii, winny być spełnione, aby ten cel w pełni osiągnąć?

## PIŚMIENNICTWO

1. Ward J.D.: Upright posture and the microvasculature in human diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (supl. 2): S94-S97.
2. Ward J.D., Tesfaye S.: Pathogenesis of diabetic neuropathy. W: Pickup J.C., Williams G. (red.). *Textbook of diabetes*. Blackwell Science, Oxford, 1997; 49.1-49.19.
3. Cameron N.E., Cotter M.A.: Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (supl. 2): S31-S37.
4. 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.
5. Cameron N.E., Eaton S.E.M., Cotter M.A. i wsp.: Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 1973-1988.
6. Vlassara H.: Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes* 1997; 46 (supl. 2): S19-S25.
7. Giardino I., Brownlee M.: The biochemical basis of microvascular disease. W: Pickup J.C., Williams G. (red.). *Textbook of diabetes*. Blackwell Science, Oxford, 1997; 42.1-42.16.
8. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F.: The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Quarterly Journal of Medicine* 1980; 49: 95-108.

9. 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.
10. 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. *The New England Journal of Medicine* 1993; 329: 977–986.
11. Ziegler D., Weise F., Langen K.J. i wsp.: Effect of glycaemic control on myocardial sympathetic innervation assessed by [<sup>123</sup>I] metaiodobenzylguanidine scintigraphy: a 4-year prospective study in IDDM patients. *Diabetologia* 1998; 41: 443–451.
12. Ziegler D., Dannehl K., Wiefels K. i wsp.: Differential effects of near-normoglycaemia for 4 years on somatic nerve dysfunction and heart rate variation in type 1 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 1992; 9: 622–629.
13. Fedele D., Bellavere F., Cardone C. i wsp.: Improvement of cardiovascular autonomic reflexes after amelioration of metabolic control in insulin-dependent diabetic subjects with severe autonomic neuropathy. *Hormone Metabolism Research* 1985; 17: 410–413.
14. Fedele D., Negrin P., Cardone C. i wsp.: Influence of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) treatment on diabetic somatic and autonomic neuropathy. *Journal of Endocrinological Investigation* 1984; 7: 623–628.
15. Burger A.J., Weinrauch L.A., D'Elia J.A. i wsp.: Effect of glycaemic control on heart rate variability in type 1 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *The American Journal Of Cardiology* 1999; 84: 687–691.
16. Martinenghi S., Comi G., Galardi G. i wsp.: 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.
17. Karamitsos D.T., Didangelos T.P., Athyros V.G. i wsp.: The natural history of recently diagnosed autonomic neuropathy over a period of 2 years. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1998; 42: 55–63.
18. Ziegler D., Novak H., Kempler P. i wsp.: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2004; 21: 114–121.
19. Witek P., Sieradzki J.: Wpływ leczenia benfotiaminą na dolegliwości bólowe w polineuropatii cukrzycowej. *Diabetologia Praktyczna* 2003; 4: 273–278.
20. Malik R.A., Williamson S., Abbott C. i wsp.: Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998; 352: 1978–1981.
21. Hotta N., Toyota T., Matsuoka K. i wsp.: The SNK-860 Diabetic Neuropathy Study Group: Clinical efficacy of Fidarestat, a novel aldose reductase inhibitor, for diabetic peripheral neuropathy. A 52-week multicenter placebo-controlled double-blind parallel group study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1776–1782.
22. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2006. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2006; 7 (supl. A): A5–A6.
23. 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.