

Η δοκιμασία βαθέος καθίσματος (Squatting Test) στη μελέτη της διαταραχής του αυτόνομου νευρικού συστήματος στους διαβητικούς

Περίληψη

Ν. Δημητσικόγλου
Λ. Κωνσταντινίδου
Μ. Κουτμερίδης
Κ. Γεωργηφένδης
Απ. Καρακόλιος
Θ. Μηλίδης

Οι κλασσικές δοκιμασίες για τη διάγνωση της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΝΑΝΣ) είναι κοπιώδες και χρονοβόρες. Στη μελέτη εξετάζεται η απλή δοκιμασία του βαθέος καθίσματος (ΒΚ). Το ΒΚ προκαλεί, τόσο μία αρχική κινητοποίηση του παρασυμπαθητικού (Π), όσο και μία επακόλουθη - αμέσως μετά την ανόρθωση - του συμπαθητικού (Σ) και μπορεί να εφαρμοσθεί για τη διακριτή εκτίμηση της λειτουργικής τους ακεραιότητας. Υπό συνεχή ΗΚΓ-φική καταγραφή υπολογίσθηκε η % παράταση του R-R κατά το ΒΚ και η % βράχυνσή του κατά την ανόρθωση, σε σχέση με τη βασική του διάρκεια (πριν το ΒΚ), και έτσι εκτιμήθηκε η $\Pi(BK/\Pi)$ και η $\Sigma(BK/\Sigma)$ αντίδραση στη δοκιμασία σε 150 μη διαβητικά άτομα (ομάδα ελέγχου) - 30 για κάθε 10ετία ηλικιών από 16-65 ετών, 15 για κάθε φύλο - καθώς και σε 318 διαβητικά άτομα - 252 τύπου 2, 186 γυναίκες, ηλικίας ($X \pm SD$) $51,9 \pm 11,4$ ετών και με διάρκεια διαβήτη $9,8 \pm 6,1$ έτη (ομάδα διαβητικών). Η όλη διαδικασία διαρκεί περί τα 4 min. Τα ευρήματα της μελέτης είναι αρκετά διακριτά, ώστε να επιτρέπουν διαχωρισμούς: 1) Τόσο στα άτομα της ομάδας ελέγχου, όσο και στα διαβητικά, παρατηρείται μια προϋούσα μείωση της απαντητικότητας του ΑΝΣ στη δοκιμασία ΒΚ με την πρόοδο της ηλικίας. 2) Σε κάθε ηλικιακή ομάδα, τόσο η (Π), όσο και η (Σ) αντίδραση στη δοκιμασία των διαβητικών είναι πολύ μικρότερη από εκείνη των ατόμων της αντίστοιχης ομάδας ελέγχου ($p < 0,001$) και το score της αθροιστικής (Π+Σ) αντίδρασης του ΑΝΣ είναι πολύ μικρότερο στους διαβητικούς, απ' ό,τι στα άτομα μιάς συγκρίσιμης ομάδας ελέγχου. 3) Το Π προσβάλλεται συχνότερα από το Σ ($p < 0,001$). 4) Στον πληθυσμό διαβητικών που μελετήσαμε η διαδικασία ΒΚ αποδείχθηκε παθολογική και για τα δύο σκέλη της σε αναλογία 28,3% και οριακή (παθολογική για ένα μόνο σκέλος) σε αναλογία 46,8%. 5) Εκτός από την ηλικία των ασθενών, η διάρκεια του διαβήτη, η συνύπαρξη (σωματικής) περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας, καθώς και αμφισβητροειδοπάθειας ή/και μικρο-λευκωματινουρίας επηρεάζουν σε πολύ μεγάλο βαθμό τη θετική ή αρνητική έκβαση της δοκιμασίας. 6) Η αξιοπιστία, ευαισθησία, ειδικότητα και διαγνωστική αξία της δοκιμασίας ΒΚ εκτιμήθηκαν σε ξεχωριστή μελέτη και βρέθηκαν μέτριες μέχρι ικανοποιητικές, αλλά η απλότητα και η ευχρηστία της είναι πολύ μεγάλη.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η κλασική μέθοδος για τη διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (NANΣ) είναι πολύ χρονοβόρα και κοπιώδης για να εφαρμόζεται, ως εξέταση ρουτίνας τουλάχιστο, σ' ένα πολυάσχολο εξωτερικό διαβητολογικό ιατρείο και, πολύ συχνά, παραλείπεται. Υπενθυμίζεται ότι απαιτεί την εκτέλεση τεσσάρων τουλάχιστο δοκιμασιών - δύο τουλάχιστο από τις οποίες, υπό συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο - υψηλού βαθμού συνεργασία εκ μέρους του διαβητικού, ιδίως για τη μία απ' αυτές (μεταβολή του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια βαθιών αναπνοών), καθώς και πολλούς υπολογισμούς εκ μέρους του εξεταστή.

Η NANΣ, όμως, από την άλλη μεριά, είναι συχνή και βαρεία επιπλοκή του διαβήτη, αφού συνδέθηκε με αυξημένη θνησιμότητα, κοιλιακές αρρυθμίες και αιφνίδιους θανάτους¹⁻⁸. Η διάγνωσή της, ως πρακτική ρουτίνας και για όλους τους διαβητικούς, θεωρείται ότι είναι επιβεβλημένη. Η έρευνα, συνεπώς, προς την πλευρά της αναζήτησης απλούστερων και πιό εύχρηστων διαγνωστικών μεθόδων για τη NANΣ είναι απόλυτα δικαιολογημένη.

Στην παρούσα μελέτη εξετάζεται η αξία του βαθέος καθίσματος (BK) (squatting test) ως ανιχνευτικής (screening) μονο-δοκιμασίας της NANΣ. Ερευνάται, δηλαδή, εάν η δοκιμασία BK είναι αξιόπιστη μονο-δοκιμασία για την ανίχνευση της διαβητικής NANΣ, όχι όμως και για την ακριβή διάγνωσή της. Η τελευταία θα πρέπει να γίνεται με την εφαρμογή των κλασικών δοκιμασιών σ' όλα τα άτομα που θα βρεθούν θετικά για NANΣ στη δοκιμασία BK.

Το BK προκαλεί τόσο μία αρχική κινητοποίηση του παρασυμπαθητικού (Π), όσο και μία επακόλουθη - αμέσως μετά την ανόρθωση - του συμπαθητικού (Σ) και επομένως, μπορεί να εφαρμοσθεί για την εκτίμηση της λειτουργικής τους ακεραιότητας. Οι επισυμβαίνουσες αιμοδυναμικές μεταβολές κατά τη διάρκεια του BK, καθώς και αυτές κατά την ανόρθωση, αμέσως μετά το BK, αναλύονται παρακάτω:

Με τη μεταβολή της στάσης από την όρθια σ' αυτή του BK, αυξάνονται η φλεβική επαναφορά του αίματος, ο όγκος παλμού, οι αγγειακές αντιστάσεις της συστηματικής κυκλοφορίας και, επομένως, και η αρτηριακή πίεση⁹. Ακολουθεί αντανακλαστική βραδυκαρδία (επιμήκυνση του διαστήματος R-R), στην πρόκληση της οποίας εμπλέκεται το παρασυμπαθητικό μόνο αυτόνομο

νευρικό σύστημα, γεγονός που αποδεικνύεται με τη βοήθεια φαρμακολογικών δοκιμασιών με αποκλειστές του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Έτσι, η ατροπίνη παρεμποδίζει πλήρως την ανάπτυξη βραδυκαρδίας κατά το BK, ενώ η προπρανολόλη δεν την επηρεάζει καθόλου¹⁰.

Κατά την απότομη ανόρθωση από τη στάση του BK στην όρθια, μειώνονται η φλεβική επαναφορά αίματος, ο όγκος παλμού, οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις (αποσυμπίεση των αρτηριών των κάτω άκρων) και, επομένως, και η αρτηριακή πίεση. Ακολουθεί μία παροδική αντανακλαστική ταχυκαρδία (βράχυνση του διαστήματος R-R)⁹, στην πρόκληση της οποίας, εμπλέκεται το συμπαθητικό μόνο αυτόνομο νευρικό σύστημα, γεγονός που αποδεικνύεται με τη βοήθεια φαρμακολογικών δοκιμασιών με αποκλειστές του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Έτσι, η προπρανολόλη παρεμποδίζει πλήρως την ανάπτυξη ταχυκαρδίας μετά το BK¹⁰.

Ασθενείς και μέθοδοι

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν, αφ' ενός μεν 150 μη διαβητικά άτομα, προερχόμενα κυρίως από το προσωπικό του νοσοκομείου Σερρών που χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου, και αφ' ετέρου 318 διαβητικά άτομα, οι σχετικά νεότεροι από τους διαβητικούς που επισκέφθηκαν το διαβητολογικό ιατρείο του νοσοκομείου Σερρών κατά το διάστημα Αύγουστος 1994 - Ιούνιος 1995.

Τα 150 μη διαβητικά άτομα της ομάδας ελέγχου κατανέμονται ανά 30 - και 15 για κάθε φύλο - στις πέντε δεκαετίες ηλικιών από 16-65 ετών (16-25, 26-35, 36-45, 46-55 και 56-65).

Τα 318 διαβητικά άτομα έχουν μέση ηλικία ($\bar{X} \pm SD$) 51,9 \pm 11,4 έτη, εύρος ηλικίας 16-65 έτη και κατανέμονται 165 άτομα (51,8%) στη δεκαετία 56-65, 84 άτομα (26,4%) στη δεκαετία 46-55 και 69 συνολικά άτομα (21,6%) στις δεκαετίες 16-45. Τα 252 απ' αυτά (79,2%) έχουν διαβήτη τύπου 2 και οι γυναίκες υπερτερούν ελαφρώς των ανδρών (186 γυναίκες). Η μέση διάρκεια του διαβήτη τους είναι 9,8 \pm 6,1 έτη, το εύρος 0,5-26 έτη, και η κατανομή τους σε υποομάδες διάρκειας διαβήτη 0-4, 5-9, 10-14 και 15-26 ετών είναι, αντίστοιχα, 65, 105, 63 και 85 άτομα (ποσοστά 20,4%, 33,0%, 19,8% και 26,7% αντίστοιχα). Όσο αφορά τη θεραπεία τους, 85 απ' αυτούς παίρνουν μόνο ινσουλίνη, 33 ινσουλίνη και υπογλυχαιμικά από το στόμα, 167 μόνο υπογλυχαιμι-

κά από το στόμα, ενώ οι υπόλοιποι 33 αντιμετωπίζονται με δίαιτα μόνο.

Οι συγκρίσεις ανάμεσα στις δύο ομάδες (διαβητικοί και ομάδα ελέγχου) έγιναν ανάμεσα σε όμοιες ηλικιακές υποομάδες, αλλά για τη σύγκριση των διαβητικών ως σύνολο (όλες οι ηλικιακές υποομάδες) δημιουργήσαμε μία παρόμοια σε μέση ηλικία, ηλικιακή κατανομή και φύλο ομάδα ελέγχου από 60 μη διαβητικά άτομα, προερχόμενα από τα 150, με τυχαία επιλογή (χωρίς άλλα κριτήρια, εκτός από την ηλικία και το φύλο). Η συγκριτική παράθεση της ομάδας των διαβητικών και αυτής της «επιλεγμένης» ομάδας ελέγχου γίνεται στον πίνακα 1.

Όλα τα άτομα, διαβητικά και μη, υποβλήθηκαν στη δοκιμασία ΒΚ υπό συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή, ως εξής:

1) Βασική κατάσταση. Ο εξεταζόμενος στέκεται όρθιος ακίνητος επί 2 min. Η ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή αρχίζει μετά 1,5 min στην όρθια στάση και συνεχίζεται αδιάκοπη μέχρι το τέλος της δοκιμασίας.

2) Βαθύ κάθισμα επί 1 min. Οι αρθρώσεις των ισχίων και των γονάτων είναι σε πλήρη κάμψη, οι ποδοκνημικές σε πλήρη έκταση, τα άνω άκρα περικλείουν τα κάτω, τα ισχιακά κυρτώματα κοντά στα κυρτώματα των πτερνών και η οσφυϊκή, θωρακική και αυχενική σπονδυλική στήλη με την κεφαλή σε πλήρη κάμψη.

3) Επαναφορά στην αρχική όρθια στάση (ανόρθωση) και διατήρησή της επί 1 min. Τέλος της ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής. Η όλη διαδικασία διαρκεί περί τα 4 min.

Μετρήθηκαν και καταγράφηκαν η μέση διάρκεια του R-R διαστήματος της βασικής κατάστασης (R-R βασ.), του μεγαλύτερου R-R διαστήματος κατά τη διάρκεια του ΒΚ (R-R κάτω)

και του μικρότερου R-R διαστήματος μετά την ανόρθωση (R-R ανόρθ.). Υπολογίσθηκε η παρασυμπαθητική (BK-Π), η συμπαθητική (BK-Σ) και η αθροιστική (BK-Π + BK-Σ) αντίδραση στη δοκιμασία. Το score της παρασυμπαθητικής αντίδρασης υπολογίσθηκε από τον τύπο:

$$BK-Π = 100 - \frac{R-R \text{ βασ.}}{R-R \text{ κάτω}} \times 100 (\%)$$

και το score της συμπαθητικής αντίδρασης από τον τύπο

$$BK-Σ = \frac{R-R \text{ βασ.}}{R-R \text{ ανόρθ.}} \times 100 - 100 (\%)$$

Το αθροιστικό score του αυτόνομου νευρικού συστήματος στη δοκιμασία ΒΚ ισούται με BK-Π + BK-Σ.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με γνωστή ή νεοαποκαλυπτόμενη (κατά τον ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο) στεφανιαία νόσο ή κάποια σημαντική αρρυθμία, καθώς και όσα έπαιρναν δακτυλίτιδα ή αντιαρρυθμικά φάρμακα. Επίσης αποκλείστηκαν άτομα με ημιπάρεση ή πάθηση των γονάτων που εμπόδιζε το βαθύ κάθισμα.

Διαγνωστικά κριτήρια

Το όριο $\bar{X} - 2(SD)$ που συνήθως λαμβάνεται ως η κατώτερη φυσιολογική τιμή ήταν, κατά μέσο όρο, στην ομάδα ελέγχου ίσο με $18,6 - 2(4,4) = 9,8\%$ για την παρασυμπαθητική αντίδραση στη δοκιμασία ΒΚ και $22,8 - 2(5,9) = 11,0\%$ για τη συμπαθητική. Χάριν απλότητας και μόνο, «στρογγυλεύσαμε» και τις δύο τιμές στο 10%. Το ουσιαστικό πλεονέκτημα της δοκιμασίας ΒΚ είναι η απλότητά της, και χάριν αυτής έγινε η μικρή αυτή αυθαιρεσία, η οποία στην περίπτωση

Πίνακας 1. Η μέση ηλικία και η κατανομή στα φύλα και σε τρεις ηλικιακές υποομάδες της ομάδας των διαβητικών ($n = 318$) και της «επιλεγμένης» (βλ. κείμενο) ομάδας ελέγχου ($n = 60$), σε αντιπαράθεση προς σύγκριση

	Ομάδα διαβητικών		Ομάδα ελέγχου		p
	n	%	n	%	
Κατανομή στα φύλα- Άνδρες	132	41,5	24	40	NS
Μέση ηλικία ($\bar{X} \pm SD$) (έτη)	51,9 \pm 11,4		52,2 \pm 11,7		NS
Κατανομή στην ηλικιακή υποομάδα 56-65	165	51,8	30	50	NS
Κατανομή στην ηλικιακή υποομάδα 46-55	84	26,4	16	26,6	NS
Κατανομή στην ηλικιακή υποομάδα ≤ 45	69	21,6	14	23,3	NS
Σύνολο	318	100	60	100	

της συμπαθητικής αντίδρασης αυξάνει την αξιοπιστία της, ενώ στην περίπτωση της παρασυμπαθητικής αντίδρασης η αυθαιρέτη αύξηση του ορίου 9,8 σε 10% δεν είχε παρά ελάχιστη συνέπεια στα αποτελέσματα μελέτης, από πρακτική τουλάχιστο άποψη, διότι, είχαμε μόνο δύο διαβητικούς από τους 318 με score 9,9 και μόνο ένα με score 9,8. Έτσι, το όριο 10% θεωρήθηκε ως η διαχωριστική γραμμή ανάμεσα στη φυσιολογική και την παθολογική αντίδραση στη δοκιμασία. Ως εμφανίζοντες παθολογική τη δοκιμασία ΒΚ, με άλλα λόγια, θεωρήθηκαν οι διαβητικοί με πολύ μικρό (<10%) βαθμό αντίδρασης, τόσο του παρασυμπαθητικού, όσο και του συμπαθητικού (δηλαδή με αθροιστική απάντηση ΒΚ-Π + ΒΚ-Σ < 20). Οι διαβητικοί με απάντηση στη δοκιμασία ΒΚ < 10% μόνο για ένα από τα δύο σκέλη του αυτόνομου νευρικού συστήματος θεωρήθηκαν ως εμφανίζοντες οριακή αντίδραση, ενώ αυτοί με απάντηση $\geq 10\%$ και για τα δύο σκέλη ως εμφανίζοντες φυσιολογική αντίδραση.

Αξιολόγηση της δοκιμασίας ΒΚ

Η επαναληψιμότητα (αναπαραγωγιμότητα) (repeatability, reproducibility), κύρια παράμετρος της αξιοπιστίας (reliability) κάθε διαγνωστικής εξέτασης, εκτιμήθηκαν σε μια παράλληλη ξεχωριστή μελέτη 10 μη διαβητικών ατόμων, προερχόμενων από την ομάδα ελέγχου, ηλικίας 26-41 ετών, τα οποία υποβλήθηκαν στη δοκιμασία 3 φορές το καθένα σε διάστημα 5 ημερών. Ο συντελεστής μεταβλητότητας ΣΜ (variation coefficient) υπολογίστηκε από τον τύπο

$$\Sigma\text{M} = \frac{\text{SD} \times 100}{\bar{X}}$$

Η ευαισθησία (sensitivity, sen), η ειδικότητα (specificity, sp) και η διαγνωστική αξία (positive predictive value, ppv) της δοκιμασίας εκτιμήθηκαν σε μια άλλη παράλληλη μελέτη σε 17 άτομα (1 της ομάδας ελέγχου και 16 διαβητικά), τα οποία εξετάστηκαν τόσο με τη δοκιμασία ΒΚ, όσο και με την κλασσική μέθοδο των πέντε καρδιαγγειακών δοκιμασιών (μεταβολή του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια 6 βαθειών αναπνοών, μεταβολή του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια 3 δοκιμασιών Valsalva, μεταβολή του καρδιακού ρυθμού κατά την ανόρθωση, μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά την ανόρθωση και μεταβολή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια 3 συσφιγξέων των άκρων χειρών σε γροθιά). Η ευαισθησία, η

ειδικότητα και η διαγνωστική αξία για το παρασυμπαθητικό και το συμπαθητικό σκέλος της δοκιμασίας ΒΚ υπολογίστηκαν από τους τύπους:

$$\text{Sen} = \frac{a}{a+c} \quad \text{Sp} = \frac{d}{b+a} \quad \text{Ppv} = \frac{a}{a+b}$$

όπου a = τα ορθώς θετικά, b = τα ψευδώς θετικά, c = τα ψευδώς αρνητικά και d = τα ορθώς αρνητικά αποτελέσματα της δοκιμασίας ΒΚ, όταν συγκρίνονται προς εκείνα των πρότυπων κλασσικών καρδιαγγειακών δοκιμασιών. Η στατιστική αξιολόγηση της διαφοράς ανάμεσα στα αποτελέσματα των κλασσικών καρδιαγγειακών δοκιμασιών και της δοκιμασίας ΒΚ έγινε με τη στατιστική δοκιμασία χ^2 κατά ζεύγη (paired χ^2) (Πίν. 4). Παρά το ότι ο αριθμός των ατόμων που εξετάστηκαν και με τις δύο μεθόδους θα αξιολογούσε πιο αξιόπιστα τη δοκιμασία ΒΚ.

Μικρολευκωματινουρία

Η ανίχνευση (screening) της μικρολευκωματινουρίας έγινε με ειδικές γι' αυτό διαγνωστικές ταινίες (Micral test), σε δείγματα πρώτων πρωινών ούρων, σε περισσότερα από δύο στιγμιότυπα, σε διάστημα μερικών μηνών. Η οριστική διάγνωση της μικρολευκωματινουρίας, στα θετικά στο ανιχνευτικό τεστ δείγματα ούρων, έγινε με τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της λευκωματινής στα ούρα ανά mg κρατινίνης ούρων. Μικρολευκωματινουρία υπάρχει όταν η λευκωματινική στα ούρα έχει συγκέντρωση 30-300 $\mu\text{g}/\text{mg}$ κρεατινίνης ούρων. Τιμές μικρότερες απ' αυτές είναι φυσιολογικές ενώ οι μεγαλύτερες απ' αυτές ορίζουν τη λευκωματινουρία πρωτεϊνουρία).

Αποτελέσματα

Αυτόνομη αντίδραση στη δοκιμασία των διαβητικών και των ατόμων της ομάδας ελέγχου

Στον πίνακα 2 δείχνονται η ΒΚ-Π και η ΒΚ-Σ αντίδραση στη δοκιμασία των διαβητικών και των ατόμων της αντίστοιχης ομάδας ελέγχου συγκριτικά, για τις ηλικιακές υποομάδες 26-35, 36-45, 46-55 και 56-65 ετών, καθώς και για το σύνολο των διαβητικών. Πιο αναλυτικά τα ίδια ευρήματα φαίνονται στον πίνακα 2α. Παρατηρούμε: 1) Μια προϊούσα με την πρόοδο της ηλικίας μείωση της απαντητικότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, εμφανή τόσο στην ομάδα ελέγχου, όσο και στην ομάδα των διαβητικών (Πίν. 2 και Σχ. 1). 2) Ότι τα διαβητικά άτομα, τόσο σε κάθε ηλικιακή υποομάδα, όσο και στο

Πίνακας 2. Το score της παρασυμπαθητικής και συμπαθητικής αντίδρασης στη δοκιμασία βαθύς καθίσματος (BK) στα διαβητικά και στα άτομα της αντίστοιχης ομάδας ελέγχου για τις ηλικιακές υποομάδες 26-35, 36-45, 46-55 και 56-65 ετών, συγκριτικά (επάνω), καθώς και το αθροιστικό score της παρασυμπαθητικής και συμπαθητικής αντίδρασης στη δοκιμασία BK (BK-Π + BK-Σ) για το σύνολο των 318 διαβητικών και την «επιλεγμένη» (βλ. κείμενο) ομάδα ελέγχου, συγκριτικά (κάτω)

	Score αντίδρασης στη δοκιμασία BK		p
	BK-Π (%) ($\bar{X} \pm SD$)	BK-Σ (%) ($\bar{X} \pm SD$)	
Ηλικιακή υποομάδα 26-35			
Ομάδα ελέγχου (n=30)	22,5 ± 3,5	26,0 ± 4,2	<0,001
Ομάδα διαβητικών (n = 28)	14,1 ± 3,9	19,2 ± 5,9	
Ηλικιακή υποομάδα 36-45			
Ομάδα ελέγχου (n=30)	19,3 ± 5,7	23,9 ± 4,8	<0,001
Ομάδα διαβητικών (n = 41)	10,8 ± 7,7	17,4 ± 4,3	
Ηλικιακή υποομάδα 46-55			
Ομάδα ελέγχου (n=30)	17,4 ± 5,2	22,5 ± 6,1	<0,001
Ομάδα διαβητικών (n = 84)	10,0 ± 4,1	18,2 ± 7,2	
Ηλικιακή υποομάδα 56-65			
Ομάδα ελέγχου (n=30)	14,0 ± 3,9	20,4 ± 7,8	<0,001
Ομάδα διαβητικών (n = 165)	6,8 ± 3,1	9,8 ± 4,7	
Αθροιστικό score αντίδρασης στη δοκιμασία BK (BK-Π + BK-Σ) ($\bar{X} \pm SD$)			
Επιλεγμένη ομάδα ελέγχου (n = 60)		39,1 ± 10,0	<0,001
ομάδα διαβητικών (n = 318)		20,1 ± 13,0	

σύνολό τους εμφανίζουν πολύ μικρότερη BK-Π, BK-Σ και αθροιστική αντίδραση στη δοκιμασία, σε σύγκριση με παρόμοιας ηλικίας μη διαβητικά άτομα ($p < 0,001$). Αξιοσημειώτες διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα δεν παρατηρήθηκαν σε καμιά ομάδα και δεν αναφέρονται.

Διαφορά στην προσβολή συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού

Η αναλογία των διαβητικών με BK-Π < 10% βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη από εκείνη των διαβητικών με BK-Σ < 10% - 57,2% (182 άτομα) έναντι 43,7% (139 άτομα), $p < 0,001$. Το παρασυμπαθητικό σκέλος της δοκιμασίας, με άλλα λόγια, προσβάλλεται σε μεγαλύτερη αναλογία.

Αναλογία των διαβητικών με παθολογική δοκιμασία BK

Χρησιμοποιώντας το «στρογγυλεμένο» διαχωριστικό όριο 10% (βλ. ασθενείς και μέθοδοι), η

αναλογία των διαβητικών με παθολογική δοκιμασία BK και για τα δύο σκέλη του αυτόνομου νευρικού συστήματος ανέρχεται σε 28,3% (90 άτομα), ενώ η αναλογία των διαβητικών με παθολογική δοκιμασία BK για ένα μόνο σκέλος του αυτόνομου νευρικού συστήματος (το ένα ή το άλλο) (οριακό αποτέλεσμα) ανέρχεται σε 46,8% (149 άτομα). Μόνο το 24,8% (79 άτομα) των διαβητικών βρέθηκε με φυσιολογική αντίδραση στη δοκιμασία, τόσο για το παρασυμπαθητικό, όσο και για το συμπαθητικό της σκέλος.

Μεταβλητές που επηρεάζουν το αποτέλεσμα

Τέσσερες παράμετροι - η διάρκεια του διαβήτη, η ηλικία του διαβητικού, η συνύπαρξη περιφερικής (σωματικής) νευροπάθειας και η συνύπαρξη άλλων επιπλοκών του διαβήτη (αμφιβληστροειδοπάθειας, βασικής ή παραγωγικής, και/ή μικρο-λευκωματινουρίας) - βρήκαμε ότι επηρεάζουν σε πολύ μεγάλο βαθμό τη φυσιολογική ή πα-

Πίνακας 2α. Οι τιμές που βρέθηκαν κατά τις μετρήσεις των παραμέτρων της δοκιμασίας βαθούς καθίσματος

<i>R-R</i> βασ. \bar{X} sec. ($\pm SD$)	<i>R-R</i> κάτω \bar{X} sec. ($\pm SD$)	<i>R-R</i> ανόρθ. \bar{X} sec. ($\pm SD$)	<i>BK-Π</i> (%) ($\pm SD$)	<i>BK-Σ</i> (%) ($\pm SD$)	<i>BK-Π + BK-Σ</i> (%) ($\pm SD$)
Ηλικιακή υποομάδα 26-35					
Ομάδα ελέγχου (n = 30)					
0,644	0,831	0,513	22,5	26,0	48,5
0,10	0,12	0,19	3,5	4,2	7,7
Ομάδα διαβητικών (n = 28)					
0,608	0,708	0,512	14,1	19,2	33,3
0,11	0,15	0,17	3,9	5,9	11,3
Ηλικιακή υποομάδα 36-45					
Ομάδα ελέγχου (n = 30)					
0,658	0,816	0,531	19,3	23,9	43,2
0,07	0,08	0,06	5,7	4,8	8,2
Ομάδα διαβητικών (n = 41)					
0,625	0,701	0,532	10,8	17,4	28,3
0,08	0,13	0,06	7,7	4,3	10,6
Ηλικιακή υποομάδα 46-55					
Ομάδα ελέγχου (n = 30)					
0,690	0,836	0,563	17,4	22,5	40,0
0,14	0,13	0,07	5,2	6,1	7,9
Ομάδα διαβητικών (n = 84)					
0,652	0,725	0,551	10,0	18,2	28,3
0,12	0,14	0,22	4,1	7,2	12,3
Ηλικιακή υποομάδα 56-65					
Ομάδα ελέγχου (n = 30)					
0,689	0,802	0,572	14,0	20,4	34,5
0,09	0,11	0,07	3,9	7,8	8,6
Ομάδα διαβητικών (n = 165)					
0,681	0,731	0,620	6,8	9,8	16,6
0,11	0,14	0,14	3,1	4,7	9,0

R-R βασ. = η μέση διάρκεια του R-R διαστήματος κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 sec. της «βασικής κατάστασης» (βλ. κείμενο), αμέσως πριν το BK.

R-R κάτω = το μέγιστο R-R διάστημα κατά τη διάρκεια των 60 sec. βαθούς καθίσματος.

R-R ανόρθ. = το μικρότερο R-R διάστημα κατά τη διάρκεια των πρώτων, 30-40 sec., αμέσως μετά την ανόρθωση.

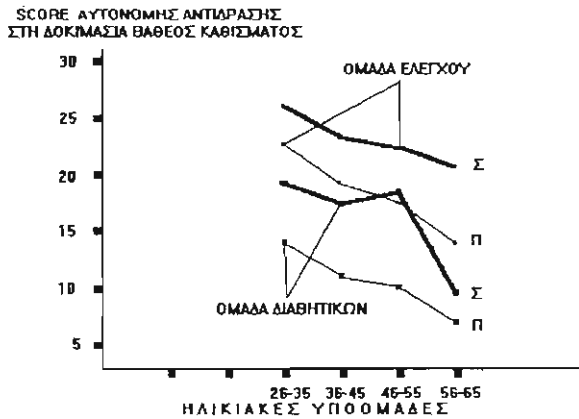
BK-Π = το score της παρασυμπαθητικής αντίδρασης στη δοκιμασία BK (βλ. κείμενο).

BK-Σ = το score της συμπαθητικής αντίδρασης στη δοκιμασία BK (βλ. κείμενο).

θολογική έκβαση της δοκιμασίας BK στα διαβητικά άτομα. Έτσι η μέση αναλογία των διαβητικών με παθολογική δοκιμασία BK 28,3% μεταβάλλεται από την ηλικία από 15,9% μέχρι 38,7% (Πίν. 3), από τη συνύπαρξη ή μη περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας από 57,4% μέχρι 10,9%,

από τη διάρκεια του διαβήτη από 15,3% μέχρι 64,7% και από τη συνύπαρξη ή μη και άλλων επιπλοκών (αμφιβληστροειδοπάθειας και/ή μικρολευκωματινουργίας) από 72,1% μέχρι 4,5%.

Είναι φανερό ότι οι τέσσερες προαναφερθείσες μεταβλητές ενδέχεται να επηρεάζουν το απο-



Σχ. 1. Η μέση συμπαθητική (Σ) και παρασυμπαθητική (Π) αντίδραση στη δοκιμασία βαθέος καθίσματος στις διάφορες ηλικιακές υποομάδες από 26 μέχρι 65 ετών (26-35, 36-45, 46-55 και 56-65) σε διαβητικούς και τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου. Παρατηρείται βαθμιαία, με την πρόοδο της ηλικίας, μείωση των αυτόνομων αντιδράσεων στη δοκιμασία, τόσο στα διαβητικά, όσο και στα άτομα των ομάδων ελέγχου, καθώς και μία μεγαλύτερη προσβολή του παρασυμπαθητικού, σε σύγκριση με εκείνη του συμπαθητικού στα διαβητικά άτομα.

τέλεσμα όχι ανεξάρτητα η μία από την άλλη. Έτσι, η μεγαλύτερη ηλικία των διαβητικών συνδυάζεται, κατά ένα μέρος τουλάχιστο, με μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη, και η τελευταία με μεγαλύτερη πιθανότητα συνυπαρξης άλλων επιπλοκών. Η ακριβής ανεξάρτητη ευθύνη της κάθε μεταβλητής στον επηρεασμό του αποτελέσματος της δοκιμασίας ΒΚ μπορεί να υπολογισθεί με τη στατιστική μέθοδο της πολλαπλής εξάρτησης (multiple regression) και συσχέτισης (multiple correlation) για τις ποσοτικές μεταβλητές, ή με την παρόμοια μέθοδο της ανάλυσης της συμμεταβλητότητας (analysis of covariance) για τις ποιοτικές μεταβλητές.

Αξιολόγηση της δοκιμασίας

Ο συντελεστής μεταβλητότητας βρέθηκε για τη ΒΚ-Π ίσος με 7,1 και για τη ΒΚ-Σ ίσος με 3,9. Δεδομένου ότι στις ανιχνευτικές δοκιμασίες (screening tests) επιθυμούμε μεγάλη ευαισθησία – ώστε να γίνεται η κατά το δυνατό διάγνωση παντός πάσχοντος ατόμου – και συντελεστές μεταβλητότητας <5 είναι εξαιρετικά καλοί, η επαναληπτικότητα της συμπαθητικής αντίδρασης στη δοκιμασία ΒΚ κρίνεται εξαιρετική, ενώ της παρασυμπαθητικής ικανοποιητική.

Η ευαισθησία και για τις δύο αντιδράσεις βρέθηκε ίση με 83,3% και κρίνεται ως μέτρια. Η

Πίνακας 3. Η επίδραση της ηλικίας των ασθενών, της διάρκειας του διαβήτη, της συνύπαρξης ή μη περιφερικής νευροπάθειας και της συνύπαρξης ή μη άλλων επιπλοκών (αμφιβληστροειδοπάθειας ή/και μικρο-λευκωματινουρίας) στη φυσιολογική ή παθολογική έκβαση της δοκιμασίας βαθέος καθίσματος

Παράμετρος	Αναλογία ασθενών με παθολογική δοκιμασία ΒΚ
Ηλικία ασθενών (έτη)	
56-65	38,7%
46-55	17,8%
16-45	15,9%
p < 0,001	
Διάρκεια διαβήτη (έτη)	
≥ 15	64,7%
10-14	26,9%
5-9	17,1%
0-4	15,3%
p < 0,001	
Συνύπαρξη περιφερικής νευροπάθειας ή μη	
ΠΑΝ (+)	57,4%
ΠΑΝ (-)	10,9%
p < 0,001	
Συνύπαρξη άλλων επιπλοκών ή μη	
Άλλες επιπλοκές (+)	72,1%
Άλλες επιπλοκές (-)	4,5%
p < 0,001	

ειδικότητα για την παρασυμπαθητική αντίδραση κρίνεται ικανοποιητική και για τη συμπαθητική αντίδραση μέτρια (90% και 81,8% αντίστοιχα). Η διαγνωστική, τέλος, αξία κρίνεται ως μέτρια για την παρασυμπαθητική αντίδραση (83,3%) και μάλλον πτωχή (71,4%) για τη συμπαθητική.

Η δοκιμασία χ², τέλος, έδειξε ότι δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά ανάμεσα στα ευρήματα κατά την εξέταση με τη μία ή την άλλη μέθοδο (Πίν. 4).

Συζήτηση

Τα βασικά ευρήματα της μελέτης είναι τα εξής:

(1) Το βαθύ κάθισμα προκαλεί, τόσο στα μη διαβητικά, όσο και στα διαβητικά άτομα μία παράταση του R-R διαστήματος (βραδυκαρδία), ακολοθούμενη από μία βράχυνση του R-R διαστήματος (ταχυκαρδία) κατά την ανόρθωση, σε σχέση με την πριν τη δοκιμασία διάρκειά του.

(2) Η απαντητικότητα αυτή του ΑΝΣ στη δοκιμασία ΒΚ βαίνει μειούμενη με την πρόοδο της ηλικίας, τόσο στα μη διαβητικά άτομα, όσο

Πίνακας 4. Στατιστική αξιολόγηση της διαφοράς ανάμεσα στα αποτελέσματα των κλασσικών καρδιοαγγειακών δοκιμασιών και της δοκιμασίας ΒΚ

Δοκιμασία X^2 κατά ζεύγη (paired X^2) για τις παρασυμπαθητικές δοκιμασίες:

Σύνολο ατόμων εξετασθέντων και με τις δύο μεθόδους	17
Θετικά για νευροπάθεια και με τις δύο μεθόδους	5
Αρνητικά για νευροπάθεια και με τις δύο μεθόδους	9
Θετικά με κλασσική μέθοδο - Αρνητικά με δοκιμασία ΒΚ	$\zeta = 1$
Αρνητικά με κλασσική μέθοδο - Θετικά με δοκιμασία ΒΚ	$\epsilon = 1$

$$X^2 = \frac{(\epsilon - \zeta)^2}{(\epsilon + \zeta)} = 0,0 = \text{μη σημαντικό} = \text{δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις δύο μεθόδους}$$

Δοκιμασία X^2 κατά ζεύγη (paired X^2) για τις συμπαθητικές δοκιμασίες:

Σύνολο ατόμων εξετασθέντων και με τις δύο μεθόδους	17
Θετικά για νευροπάθεια και με τις δύο μεθόδους	5
Αρνητικά για νευροπάθεια και με τις δύο μεθόδους	9
Θετικά με κλασσική μέθοδο - Αρνητικά με δοκιμασία ΒΚ	$\zeta = 1$
Αρνητικά με κλασσική μέθοδο - Θετικά με δοκιμασία ΒΚ	$\epsilon = 2$

$$X^2 = \frac{(\epsilon - \zeta)^2}{(\epsilon + \zeta)} = 0,33 = \text{μη σημαντικό} = \text{δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις δύο μεθόδους}$$

και στα διαβητικά. Οι συγκρίσεις, επομένως, ανάμεσα στις δύο ομάδες επιβάλλεται να γίνονται μόνο ανάμεσα σε άτομα ίδιων ηλικιακών υποομάδων.

(3) Σε κάθε ηλικιακή υποομάδα τα διαβητικά άτομα εμφανίζουν μικρότερη παρασυμπαθητική (βραδυκαρδία), συμπαθητική (ταχυκαρδία) και - επομένως και - αθροιστική (συμπαθητική + παρασυμπαθητική) αντίδραση στη δοκιμασία, σε σύγκριση προς τα μη διαβητικά άτομα ($p < 0,001$). Η λειτουργική αυτή μειονεκτικότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος των διαβητικών ατόμων, σε σχέση προς τα μη διαβητικά, θα πρέπει προφανώς ν' αποδοθεί σε προσβολή του αυτόνομου νευρικού συστήματος από το διαβήτη¹⁰ (διαβητική ΝΑΝΣ).

(4) Το παρασυμπαθητικό σκέλος της δοκιμασίας προσβάλλεται στους διαβητικούς συχνότερα, σε σύγκριση με το συμπαθητικό ($p < 0,001$).

(5) Με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια που θέσαμε και στο συγκεκριμένο πληθυσμό των διαβητικών που μελετήσαμε (μέση ηλικία $51,9 \pm 11,4$ έτη, μέση διάρκεια διαβήτη $9,8 \pm 6,1$ έτη), η δοκιμασία ΒΚ βρέθηκε παθολογική και για τα δύο σκέλη του ΑΝΣ στο 28,3% των διαβητικών, παθολογική για ένα μόνο σκέλος του ΑΝΣ (οριακή) στο 46,8% των διαβητικών και φυσιολογική και για τα δύο σκέλη του ΑΝΣ στο 24,8% μόνο

των διαβητικών. Είναι φανερό ότι αν χρησιμοποιηθεί ως διαχωριστικό όριο φυσιολογικού/παθολογικού η τιμή $X-2(5D)$ του score των ατόμων της ομάδας ελέγχου, τότε η αναλογία των διαβητικών με σαφώς παθολογική, και ιδιαίτερα με οριακά παθολογική τη δοκιμασία (και ειδικά όσο αφορά τη συμπαθητική αντίδραση) θα είναι μεγαλύτερη.

(6) Η διαταραχή της λειτουργικής ακεραιότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπως αυτή διαπιστώνεται με τη δοκιμασία ΒΚ, είναι μεγαλύτερη όταν η διάρκεια του διαβήτη είναι μεγάλη, όταν συνυπάρχει περιφερική (σωματική) διαβητική νευροπάθεια, καθώς και όταν συνυπάρχουν διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και/ή μικρο-λευκωματινουρία ($p < 0,001$, σ' όλες τις περιπτώσεις).

(7) Η απλότητα και η ευχρηστία της δοκιμασίας ΒΚ είναι το μεγάλο της πλεονέκτημα, αν και η ευαισθησία και η ειδικότητά της βρέθηκαν ικανοποιητικές μέχρι μέτριες μόνο.

Τα ευρήματα αυτά είναι αδρά παρόμοια με εκείνα μιας άλλης σχετικής μελέτης¹⁰.

Συγκρινόμενη, τέλος, η δοκιμασία ΒΚ προς άλλες μονο-δοκιμασίες για την ανίχνευση της ΝΑΝΣ (όπως η δοκιμασία βηχός)¹¹, υπερτερεί, τόσο επειδή ελέγχει ταυτόχρονα και τα δύο σκέλη του ΑΝΣ, όσο και επειδή είναι πιο αξιόπιστη.

Summary

Dimitsicoglou N, Konstantinidou L, Koutmeridis M, Georgiefendis K, Karakolios Ap, Milidis Th. The squatting test for the study of the autonomic nervous system in diabetics. *Hellen Diabetol Chron* 1988; 2: 156-164.

The classic battery of the five (four at least) tests applied for the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy is too much time-consuming for the doctor and cumbersome for the patient. The simple and quick Squatting Test (SqT) (it takes 4 min to be performed) for the study of autonomic nervous system is assessed in this study. The heart rate responses observed after squatting and after standing were used to assess the functional integrity of the parasympathetic and sympathetic nerves, respectively, in 150 non diabetic control subjects and in 318 diabetic patients. The results show that: 1) The responsiveness of the ANS to the maneuver is decreased with age in normal control subjects, as well as in the diabetic patients. 2) In each age group, the vagal and the sympathetic response to the SqT in the diabetic group is much more lower than that of the control group ($p < 0,001$). 3) Parasympathetic nerves are affected more frequently than the sympathetic. 4) The SqT was estimated to be abnormal in 28,3% of the diabetics studied and borderline in 46,8%. 5) This rate was much higher in older patients, in those with longer duration of diabetes, and in those with co-existing peripheral (somatic) diabetic neuropathy, and retinopathy and/or microalbuminuria. 6) Reliability, sensitivity, specificity and positive predictive value of SqT found satisfactory.

Βιβλιογραφία

1. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *J Med* 1980; 193: 95-108.
2. Campbell IW, Ewing DJ, Clarke BF. Painless myocardial infarction in severe diabetic autonomic neuropathy. *Acta Diabetol Lat* 1978; 15: 201-4.
3. *Diabetic neuropathy*. In: Williams G, Pickup JC (eds): Handbook of diabetes. Blackwell Scientific publications, London Edinburgh Boston 1993: 72-9.
4. Kahn JK, Sisson JC, Vinik A. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 751-4.
5. Ewing DJ, Boland O, Nelson JMM, Gho CG, Clarke BF. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 24/3: 182-5.
6. Chambers JB, Sampson MJ, Sprigings DC, Jackson G. QT prolongation on the electrocardiogram in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1990; 7/2: 105-10.
7. Braunwald E. Long QT in ventricular tachycardia. In: Braunwald Health Disease (4th edition): 1994; 26: 707-8.
8. Braunwald E. Causes and contributing factors in sudden cardiac death. In: Braunwald Heart Disease. (4th Edition): 1994; 26: 761-4.
9. Wynne J, Braunwald E. In: Braunwald Heart Disease, a textbook of Cardiovascular Medicine, second edition, Saunders Company, Philadelphia, 1984; p. 1418, p. 37.
10. Marfella R, Glugliano D, di Maro G, Acampora R, Guinta R, D'Onofrio F. The Squatting Test. A useful tool to assess both parasympathetic and sympathetic involvement of the cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 607-12.
11. Δημητρίκογλου Ν, Κωνσταντινίδου Α. Αύξηση της καρδιακής συχνότητας με το βήχα σε φυσιολογικά και διαβητικά άτομα. Πρακτικά Ιου Πανελληνίου Συνεδρίου ΕΔΕ, 1989.