

Έλεγχος της λειτουργίας του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος στον Σακχαρώδη Διαβήτη*

Β. Δούβλιου

Περίληψη

Η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) αποτελεί μία πρώιμη και συχνή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη. Ειδικότερα, η διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος του καρδιαγγειακού (ΔΝΑΝΣΚ) συνδέεται με αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα λόγω αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων και κυρίως κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών. Σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης διαβητικής νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος θεωρείται ο πλημμελής γλυκαιμικός έλεγχος. Ακρογωνιαίο λίθο στη διάγνωση της ΔΝΑΝΣΚ αποτελούν οι πέντε μη επεμβατικές δοκιμασίες των αντανακλαστικών του καρδιαγγειακού συστήματος που αφορούν στη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας και στη μεταβολή της αρτηριακής πίεσης κατά την έγερση από την ύπτια στην όρθια θέση. Επιπλέον, άλλες ειδικές διαγνωστικές δοκιμασίες χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος των επιμέρους συστημάτων όπως η ραδιοϊσοτοπική δοκιμασία για τη γαστροπάρεση και ο ουροδυναμικός έλεγχος για τη δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστεως. Αναμφισβήτητα, η εξέταση της λειτουργίας του ΑΝΣ μπορεί να μας προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες στην καθ' ημέρα κλινική πράξη και να συμβάλει στην αξιολόγηση των εφαρμοζόμενων θεραπευτικών παρεμβάσεων στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Εισαγωγή

Η διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΔΝΑΝΣ) αποτελεί μία διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) στα πλαίσια του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) εφόσον αποκλειστούν άλλες αιτίες νευροπάθειας¹. Ως νευροπάθεια δυνητικά μπορεί να προσβάλει τις αδρενεργικές, τις χολινεργικές και τις ντοπαμινεργικές ίνες όπως επίσης και τους πεπτιδεργικούς νευρώνες². Σε επίπεδο συστημάτων, μπορεί να προσβάλει το καρδιαγγειακό, το γαστρεντερικό και το ουρογεννητικό σύστημα καθώς και τη λειτουργία των ιδρωτοποιών αδένων, όπως και τη

λειτουργία κάθε οργάνου που δέχεται νεύρωση από το ΑΝΣ. Διακρίνεται σε κλινική όταν εμφανίζονται σημεία και συμπτώματα από το ΑΝΣ και σε υποκλινική όταν διαγιγνώσκεται μόνο με ειδικές δοκιμασίες¹.

Όσον αφορά στον επιπολασμό της ΔΝΑΝΣ υπάρχει ετερογένεια στη βιβλιογραφία εξαιτίας της μελέτης διαφορετικών πληθυσμών και της χρήσης διαφορετικής μεθοδολογίας³. Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός της Διαβητικής Νευροπάθειας του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος του Καρδιαγγειακού (ΔΝΑΝΣΚ), επιβεβαιωμένης με τουλάχιστον 2 παθολογικές δοκιμασίες, κυμαίνεται από 16,6%-20%^{4,6} και αυξάνεται στο 65% με την αύξηση της ηλικίας και της διάρκειας του ΣΔ⁷⁻⁹. Η ετήσια αύξηση του επιπολασμού της ΔΝΑΝΣΚ υπολογίζεται σε 6% στον ΣΔ τύπου 2 ενώ στον ΣΔ τύπου 1 σε 2%¹.

Βασικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος διαδραματίζει ο πτωχός γλυκαιμικός έλεγχος και η μακρά διάρκεια του διαβήτη. Η υπεργλυκαιμία συνδέεται με την ενεργοποίηση επιβλαβών μεταβολικών οδών που περιλαμβάνουν τον σχηματισμό τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης, την αυξημένη οξειδωτική καταπόνηση με υπέρμετρη παραγωγή ελεύθερων ριζών, την ενεργοποίηση των οδών της πολυόλης και της πρωτεϊνικής κινάσης C, την ενεργοποίηση της πολυADP ριβοζυλίωσης κ.ά. Τη μεταβολική θεωρία συμπληρώνει η αγγειακή θεωρία με την προσβολή των αγγείων των νεύρων καθώς και η συμμετοχή ανοσολογικών και γενετικών παραγόντων¹⁰.

Όσον αφορά στους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διαβητικής νευροπάθειας, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης EURODIAB σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 βρέθηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης της νευροπάθειας συσχετίζεται με την κακή ρύθμιση της γλυκόζης, τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, το κάπνισμα και την υπέρταση¹¹. Στη μελέτη DCCT η ευγλυκαιμική ρύθμιση με την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 ελάττωσε την εμφάνιση της ΔΝΑΝΣΚ κατά 53%¹², ενώ στη μελέτη Steno με την πολυπαραγοντική θεραπευτική παρέμβαση (άριστος μεταβολικός έλεγχος, άριστος έλεγχος λιπιδίων, άριστη ρύθμιση ΑΠ, λήψη ασπιρίνης και λήψη αΜΕΑ) παρατηρήθηκε μείωση της ΔΝΑΝΣΚ κατά 68%¹³.

Διαβητική Νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος του Καρδιαγγειακού (ΔΝΑΝΣΚ)

Η ΔΝΑΝΣΚ μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιο καρδιαγγειακό θάνατο, δυνητικά θανατηφόρες αρρυθμίες και σιωπηλή ισχαιμία του μυοκαρδίου. Για αυτόν τον λόγο αποτελεί την κλινικά σημαντικότερη μορφή διαβητικής νευροπάθειας του ΑΝΣ. Κλινικά, η δυσλειτουργία του ΑΝΣΚ εκδηλώνεται με: μεταβολές του καρδιακού ρυθμού με πρωιμότερο εύρημα την έλλειψη μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού, την ταχυκαρδία σε ηρεμία, την ορθοστατική υπόταση, τη μειωμένη αντοχή στην άσκηση, τη δυσλειτουργία και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, το σιωπηλό έμφραγμα του μυοκαρδίου, την παράταση του QT διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα¹⁴, τις διαταραχές στην ημερνώκτια διακύμανση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης (non-dipping/reverse-dipping status)^{15,16} και την περιεργχειρητική καρδιαγγειακή αστάθεια¹⁷⁻¹⁹. Επίσης, φαίνεται ότι η ΔΝΑΝΣΚ συσχετίζεται με την εμφάνιση επεισοδίων άπνοιας κατά τον ύπνο²⁰, διαβητικής νεφροπάθειας²¹ και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων²².

Μειωμένη αντοχή στην άσκηση

Σε υγιείς μη διαβητικούς ανθρώπους κατά τη διάρκεια ήπιας άσκησης παρατηρείται αύξηση της καρδιακής συχνότητας, η οποία αρχικά οφείλεται σε απόσυρση του τόνου του παρασυμπαθητικού, ενώ σε περισσότερο παρατεταμένη άσκηση η αύξηση της συχνότητας οφείλεται σε αύξηση του τόνου του συμπαθητικού²³. Απεναντίας, ασθενείς με υποκλινική ΔΝΑΝΣΚ, κατά την άσκηση, εμφανίζουν ελαττωμένη ικανότητα για αύξηση του καρδιακού ρυθμού και του όγκου παλμού καθώς και της λεγόμενης “exercise capacity”, δηλαδή της ικανότητας για την επιτέλεση του μέγιστου έργου και της δυνατότητας για μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου. Επίσης, κατά τη διάρκεια της άσκησης οι αγγειακές αντιστάσεις των σπλάγγων μειώνονται αντί να αυξάνονται ως αναμένεται^{24,25}. Δεδομένου μάλιστα ότι η άσκηση θεωρείται ως ένα από τα θεραπευτικά μέσα στον σακχαρώδη διαβήτη, η πρόωμη διάγνωση της νευροπάθειας του ΑΝΣ είναι απαραίτητη τόσο για την ανίχνευση ασθενών με μειωμένη αντοχή στην άσκηση, όσο και για την πρόληψη τυχόν

προβλημάτων, όταν οι ασθενείς αρχίζουν προγράμματα άσκησης.

Ταχυκαρδία ηρεμίας

Οι διαβητικοί ασθενείς με κάποιου βαθμού νευροπάθεια του ΑΝΣ, εκτός από την πρώιμη φάση, έχουν συνήθως 90-100 σφύξεις/λεπτό²⁶ και γενικά παρουσιάζουν αύξηση της μέσης τιμής καρδιακού ρυθμού κατά 10 σφύξεις/λεπτό συγκριτικά με τα μη διαβητικά άτομα της ίδιας ηλικίας. Περιστασιακά, ο καρδιακός ρυθμός μπορεί να αυξηθεί έως και 130 σφύξεις/λεπτό²⁷. Σε διαβητικούς ασθενείς με προχωρημένου βαθμού νευροπάθεια του ΑΝΣ είναι δυνατόν να συμβεί απονεύρωση της καρδιάς (σύνδρομο καρδιακής απονεύρωσης) από τη βάση προς τις κοιλίες κατά τα πρότυπα της περιφερικής νευροπάθειας. Χαρακτηρίζεται από έναν σταθερό ρυθμό της καρδιάς, από 80 έως 90 παλμούς/λεπτό, και συνδέεται με τη σιωπηρή ισχαιμία του μυοκαρδίου και τον αιφνίδιο θάνατο²⁸.

Ορθοστατική υπόταση

Αρχικά, σύμφωνα με τα κριτήρια των Ewing και Clarke⁵, ως ορθοστατική υπόταση είχε ορισθεί η πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 30 mmHg ή και περισσότερο κατά την έγερση από την ύπτια στην όρθια θέση. Στη συνέχεια, σύμφωνα με τη συναινετική διατύπωση της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας και της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας στο συνέδριο του San Antonio το 1988 ως ορθοστατική υπόταση είχε προταθεί η πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 20mm Hg ή και περισσότερο, η οποία ωστόσο έπρεπε να συνοδεύεται από συμπτώματα²⁹. Σήμερα ορίζεται ως η ελάττωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τουλάχιστον 20 mm Hg ή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τουλάχιστον 10 mm Hg εντός 3 λεπτών από την ανέγερση^{30,31} από την κατακεκλιμένη στην όρθια θέση ή (σύμφωνα με περισσότερο αυστηρά κριτήρια) ως η ελάττωση στη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 30 mm Hg^{32,33}. Οφείλεται στη βλάβη των συμπαθητικών απαγωγών αγγειοκινητικών νευρών, με αποτέλεσμα την ελάττωση της αγγειοσυσπασξης των σπλαγχνικών αγγείων ως απάντηση στην ανέγερση. Σε βαριά μορφή νευροπάθειας του ΑΝΣ, η ορθοστατική υπόταση μπορεί να είναι ανθεκτική στη θεραπεία και να έχει ως αποτέλεσμα ακόμη και την κα-

θήλωση του ασθενούς³⁴.

Παράταση του QT διαστήματος του ηλεκτροκαρδιογραφήματος

Παράταση του QT διαστήματος ορίζεται ως QTc (διορθωμένο QT για τον καρδιακό ρυθμό) ≥ 460 ms στις γυναίκες και ≥ 450 ms σε άνδρες, αν και ορισμένες μελέτες χρησιμοποιούν λιγότερο αυστηρά κριτήρια. Θεωρείται ότι σχετίζεται με την πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (Torsade de pointes), μια δυναμικά θανατηφόρα κατάσταση και το σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου “dead in bed syndrome”. Η παθογένεια της παράτασης του QT διαστήματος είναι πολυπαραγοντική και συμπεριλαμβάνει τις διαταραχές στην καρδιακή συμπαθητική νευρώση, μεταβολικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές του μυοκαρδίου, την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου και γενετικούς παράγοντες³⁵.

Μέθοδοι Διάγνωσης ΔΝΑΝΣΚ

Για τον έλεγχο της λειτουργίας του ΑΝΣ επί υποψίας διαβητικής νευροπάθειας και τη διάγνωση της ΔΝΑΝΣΚ δεν υπάρχει ακόμη μία ευρέως αποδεκτή εξέταση. Η άμεση μέτρηση της λειτουργικότητας των νευρικών ινών του ΑΝΣ, όπως αντίστοιχα η μέτρηση της ταχύτητας αγωγιμότητας των περιφερικών νευρικών ινών στην περιφερική νευροπάθεια, δεν είναι προς το παρόν εφικτή στους ανθρώπους³⁶. Ως εκ τούτου, για τον έλεγχο της λειτουργίας του ΑΝΣ χρησιμοποιούνται σήμερα διαγνωστικές δοκιμασίες που ελέγχουν τη λειτουργία αντανακλαστικών τόξων του ΑΝΣ, τα οποία αποτελούνται από τα αισθητήρια όργανα, τις κεντρομόλες νευρικές ίνες, μια κεντρική μονάδα επεξεργασίας των ερεθισμάτων, τις φυγόκεντρες νευρικές ίνες, τους νευροδιαβιβαστές εντός των συναπτικών σχισμών και ένα τελικό εκτελεστικό όργανο³⁶. Διαταραχές στη λειτουργία του τελικού οργάνου-στόχου έχουν συσχετισθεί με μεταβολές των αυτόνομων φυγόκεντρων νευρικών ινών. Η πλειονότητα των οργάνων δέχεται διπλή νευρώση από το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα. Εφόσον λοιπόν το αντανακλαστικό τόξο είναι ακέραιο, ελέγχεται η απάντηση του οργάνου-στόχου στην ύπαρξη ερεθισμάτων και μάλιστα υπάρχει σήμερα η δυνατότητα να αναγνωρίζεται αν και ποιο από τα δύο σκέλη του αυτόνομου υπε-

ρισχύει ή υπολείπεται σε λειτουργία³⁶.

Στην κλινική πράξη σήμερα, για τη διάγνωση της ΔΝΑΝΣΚ χρησιμοποιούνται απλές, μη επεμβατικές δοκιμασίες, τέσσερις εκ των οποίων, καθιέρωσαν πριν από 30 και πλέον χρόνια, πρώτοι οι Ewing και Clarke^{5,29}. Οι δοκιμασίες αυτές είναι οι εξής: η δοκιμασία ελέγχου της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας σε ηρεμία, κατά τη διάρκεια βαθιάς εισπνοής και κατά την έγερση από την ύπτια θέση, η δοκιμασία Valsalva και η δοκιμασία της ορθοστατικής υπότασης. Επίσης, ο έλεγχος του ΑΝΣ μπορεί να συμπληρωθεί με την εικοσιτετράωρη καταγραφή της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας³⁷⁻³⁹ (Πίν. 1).

Πίνακας 1. Δοκιμασίες ελέγχου των αντανακλαστικών του καρδιαγγειακού συστήματος.

Δοκιμασίες ελέγχου της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας

1. Κατά την ηρεμία [coefficient of variation] R-R διαστημάτων
2. Κατά τη διάρκεια βαθιάς αναπνοής [Beat to beat heart rate variation]
 - I. Σταθερή απόκλιση των R-R διαστημάτων (Standard Deviation)
 - II. Μέσος ανυσματικός δείκτης των κυκλικών μεταβολών των R-R διαστημάτων (Mean Circular Resultant) – Ανυσματική ανάλυση (Vector analysis)
 - III. Δείκτης εκπνοής/εισπνοής (E/I ratio)
 - IV. Μέγιστη μείον ελάχιστη συχνότητα
3. Κατά την έγερση από την ύπτια θέση (Δείκτης 30:15)

Δοκιμασία Valsalva

Μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (Δείκτης Valsalva)

Δοκιμασία μεταβολής της αρτηριακής πίεσης από την ύπτια στην όρθια θέση

Μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας με 24ωρη παρακολούθηση (Heart Rate Variability)

Ανάλυση παραμέτρων χρόνου (Στατιστική ανάλυση)

Ανάλυση παραμέτρων συχνότητας (Φασματική ανάλυση, power spectral analysis)

Επιπλέον, σε ερευνητικό επίπεδο, δοκιμασίες με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα που χρησιμοποιούνται είναι οι εξής: η εκτίμηση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων, η εκτίμηση της συμπαθητικής μυϊκής νευρικής δραστηριότητας με τη μέθοδο της μικρονευρογραφίας, η αξιολόγηση των επιπέδων των κατεχολαμινών πλάσματος και η σπινθηρογραφική απεικόνιση του μυοκαρδίου μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένων ουσιών για την

αξιολόγηση της συμπαθητικής δραστηριότητας^{1,40}. Τέλος, έχουν προταθεί και άλλες δοκιμασίες, οι οποίες ωστόσο δεν έτυχαν καθολικής αποδοχής. Αυτές οι δοκιμασίες είναι οι εξής: δοκιμασία βήχα, δοκιμασία βαθέος καθίσματος, δοκιμασία μεταβολής της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια ισομετρικής άσκησης, δοκιμασία μεταβολής της καρδιακής συχνότητας από την όρθια στην ύπτια θέση κ.λπ.^{5,38,40}

Δοκιμασία ελέγχου της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας σε ηρεμία

Η δοκιμασία μπορεί να διεξαχθεί είτε με ηλεκτροκαρδιογράφο είτε με ηλεκτρονικό υπολογιστή, ο οποίος καταγράφει και αναλύει τα R-R διαστήματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Μετά από 5 λεπτά ανάπαυσης και με φυσιολογικές αναπνοές του ασθενούς πραγματοποιείται μέτρηση όλων των R-R διαστημάτων του ΗΚΓ στα επόμενα 5 λεπτά τουλάχιστον. Στη συνέχεια γίνεται υπολογισμός του συντελεστή μεταβλητότητας [coefficient of variation]. Έχει ήδη αναφερθεί ότι ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί έναν σταθερό, μόνιμο καρδιακό ρυθμό, ο οποίος δεν απαντά σε ερεθίσματα^{10,41}.

Δοκιμασία ελέγχου της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια βαθιάς αναπνοής (Beat to beat heart rate variation)

Η δοκιμασία αυτή αποτελεί τον τρόπο μέτρησης της φυσιολογικής φλεβοκομβικής αναπνευστικής αρρυθμίας. Είναι γνωστό ότι κατά την εισπνοή παρατηρείται αύξηση της καρδιακής συχνότητας σε φυσιολογικά άτομα και κατά την εκπνοή ελάττωσή της. Το φαινόμενο είναι περισσότερο έντονο σε νεαρά φυσιολογικά άτομα. Σε διαβητικούς ασθενείς όμως έχει βρεθεί ότι η δοκιμασία της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια βαθιάς αναπνοής, ελαττώνεται πολύ πρώιμα στον σακχαρώδη διαβήτη⁴². Συγκεκριμένα έχει αναφερθεί ότι ελάττωση της μεταβλητότητας έχει παρατηρηθεί σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 με διάρκεια νόσου <2 ετών, ενώ σε διαβητικούς τύπου 2 με γνωστή διάρκεια νόσου <1 έτους⁴². Η δοκιμασία μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια βαθιάς αναπνοής, διεξάγεται ως εξής: Ο ασθενής βρίσκεται ξαπλωμένος σε ύπτια θέση και πραγματοποιεί βαθιές εισπνευστικές και εκπνευστικές κινήσεις με ρυθμό 5-6 αναπνοές/λεπτό. Με

αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η μέγιστη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, όπως έχει παρατηρηθεί σε υγιή άτομα⁴³. Τα χρονικά διαστήματα της βαθιάς εισπνοής και εκπνοής είναι διάρκειας 5 δευτερολέπτων. Ο ασθενής καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας είναι συνδεδεμένος με ηλεκτροκαρδιογράφο ή με ηλεκτρονικούς υπολογιστές, οι οποίοι αναλύουν αυτόματα την καρδιακή συχνότητα.

Η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας κατά τη δοκιμασία βαθιάς αναπνοής μπορεί να μετρηθεί με τους ακόλουθους τρόπους:

Α) *Σταθερή απόκλιση των R-R διαστημάτων (standard deviation)*. Η σταθερή απόκλιση περί το μέσο R-R διάστημα έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της μεταβλητότητας των R-R διαστημάτων κατά τη δοκιμασία βαθιάς αναπνοής. Η μέθοδος αυτή αποτελεί μία στατιστική εκτίμηση της μεταβλητότητας των R-R διαστημάτων σε μία δεδομένη χρονική περίοδο (1-5 λεπτά). Έκτακτες συστολές ή προοδευτική μεταβολή της συχνότητας (είτε αύξηση, είτε ελάττωση) μπορεί να δίδουν ψευδή αποτελέσματα με αυτή τη μέθοδο⁴⁴. Επειδή η μέθοδος αποτελεί στατιστική ανάλυση της μεταβλητότητας των R-R διαστημάτων, είναι στενά συνδεδεμένη με τον αριθμό των παρατηρήσεων. Αυτό σημαίνει ότι μεγαλύτερη καρδιακή συχνότητα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μικρότερη σταθερή απόκλιση, λόγω του μεγαλύτερου αριθμού παρατηρούμενων σφύξεων³⁶.

Β) *Μέσος ανυσματικός δείκτης των κυκλικών μεταβολών των R-R διαστημάτων (mean circular resultant)*. Αυτή η μέθοδος έχει περιγραφεί από τους Weinberg και Pfeifer⁴³, οι οποίοι αναφέρουν ότι ο μέσος ανυσματικός δείκτης μπορεί να μετρηθεί με την τεχνική της ανυσματικής ανάλυσης (vector analysis). Με τη μέθοδο αυτή οι καρδιακές σφύξεις (επάρματα R του ΗΚΓ) μπορούν να θεωρηθούν ως «σημεία» επάνω σε μία ευθεία γραμμή, η οποία παριστά τον χρόνο. Στη συνέχεια αυτή η γραμμή «τυλίγεται» πέριξ ενός κύκλου. Η περιοδικότητα με την οποία συμβαίνουν οι κύκλοι είναι μία αναπνοή. Χρησιμοποιούνται 25 τέτοιοι κύκλοι για να υπολογισθεί ο μέσος ανυσματικός δείκτης. Αν υπάρχει «ελαττωμένη» μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, τότε τα «σημεία» θα είναι κατανεμημένα πάνω στον κύκλο κατά ομοιόμορφο τρόπο. Αν όμως υπάρχει φυσιολογική μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, τότε τα «σημεία» τείνουν να συσσωρεύονται σε μία περιοχή του κύ-

κλου. Το αποτέλεσμα το οποίο προκύπτει, είναι ένας καθαρός αριθμός χωρίς μονάδες. Μεγάλο άνυσμα σημαίνει μεγάλη μεταβλητότητα των R-R διαστημάτων, σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο. Η μέθοδος αποτελεί την καλούμενη ανυσματική ανάλυση (vector analysis) της δοκιμασίας μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά τη βαθιά αναπνοή. Η αρχή αυτής της μεθόδου ανάλυσης είναι παρόμοια με την αρχή της δυναμικής φασματικής ανάλυσης (power spectrum analysis method). Οι δύο μέθοδοι διαφέρουν όμως στον μαθηματικό τρόπο υπολογισμού των αποτελεσμάτων.

Η μέθοδος έχει το πλεονέκτημα ότι δεν επηρεάζεται από έκτακτες συστολές καθώς επίσης και από προοδευτικές μεταβολές της καρδιακής συχνότητας. Υπήρξε ο μοναδικός δείκτης από τους δείκτες της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, ο οποίος χρησιμοποιήθηκε, ως ο πλέον αξιόπιστος, κατά τη διάρκεια της DCCT μελέτης. Ο συντελεστής μεταβλητότητας της μεθόδου στον ίδιο ασθενή έχει αναφερθεί ότι είναι 9-20%³⁶.

Γ) *Δείκτης εκπνοής/εισπνοής (E/I ratio)*. Η μέθοδος βασίζεται στο ότι η εισπνοή μικραίνει (ταχυκαρδία), ενώ η εκπνοή μεγαλώνει (βραδυκαρδία) το R-R διάστημα του ΗΚΓ⁴⁵. Ο δείκτης εκπνοής / εισπνοής είναι ο λόγος του μέσου μεγαλύτερου R-R διαστήματος κατά την εκπνοή προς το μέσο μικρότερο R-R διάστημα κατά την εισπνοή κατά τη διάρκεια 6 βαθιών αναπνοών ανά λεπτό. Κατά τη μέθοδο αυτή μειώνονται αλλά δεν εξαφανίζονται τα αποτελέσματα των προοδευτικών μεταβολών της καρδιακής συχνότητας. Επίσης οι έκτακτες συστολές επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη μέθοδο³⁶.

Δ) *Μέγιστη μείον ελάχιστη καρδιακή συχνότητα*. Μία άλλη μέθοδος εκτίμησης της μεταβλητότητας των R-R διαστημάτων είναι η μέτρηση της μέγιστης και ελάχιστης καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας βαθιών αναπνοών με ρυθμό 6 αναπνοές/λεπτό⁴⁶. Η μέθοδος δεν επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από τις προοδευτικές μεταβολές της καρδιακής συχνότητας. Επηρεάζεται όμως από τις έκτακτες καρδιακές συστολές"

Δοκιμασία μεταβολής της καρδιακής συχνότητας από ύπτια στην όρθια θέση (δείκτης 30:15)

Φυσιολογικά άμεση αύξηση της καρδιακής συχνότητας συμβαίνει όταν ο ασθενής, ενώ είναι ήρεμος και κατακεκλιμένος, σηκωθεί χωρίς βοήθεια και σταθεί όρθιος. Με τη δοκιμασία ελέγχεται το

φυσιολογικό φαινόμενο, το οποίο προαναφέρθηκε. Ο ασθενής βρίσκεται ξαπλωμένος σε ύπτια θέση και του ζητείται να σηκωθεί γρήγορα όρθιος. Η δοκιμασία αρχίζει από τη στιγμή έναρξης της έγερσης του ασθενούς. Φυσιολογικά η μέγιστη καρδιακή συχνότητα συμβαίνει περί τη 15η σφύξη (5η έως 25η). Η ταχυκαρδία αυτή ακολουθείται από σχετική βραδυκαρδία, η μέγιστη τιμή της οποίας συμβαίνει περί την 30ή σφύξη (20ή έως 40ή). Ο δείκτης 30:15 είναι ο λόγος του μεγαλύτερου R-R διαστήματος περί την 30ή συστολή προς το μικρότερο R-R διάστημα περί τη 15η συστολή⁴⁷. Φυσιολογικός θεωρείται ο λόγος όταν είναι μεγαλύτερος του 1.04, παθολογικός όταν είναι μικρότερος του 1, ενώ οριακές θεωρούνται οι ενδιάμεσες τιμές^{5,39,48}.

Δοκιμασία Valsalva

Η δοκιμασία μελετά τις αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό κατά τη διάρκεια βαθιάς εισπνοής η οποία ακολουθείται από εκπνοή έναντι κλειστής γλωττίδας^{5,10,29}. Η εκπνοή πραγματοποιείται σε επιστόμιο σωλήνα πιεσόμετρου έναντι αντίστασης 40 mmHg και διαρκεί για 15 δευτερόλεπτα. Ο ασθενής κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας είναι συνδεδεμένος με ηλεκτροκαρδιογράφο για την καταγραφή των μεταβολών της καρδιακής συχνότητας. Επίσης καταγράφεται η τιμή της αρτηριακής πίεσής του πριν από την έναρξη και μετά τη λήξη της δοκιμασίας⁴⁸. Από τη δοκιμασία αυτή εξαιρούνται οι ασθενείς με παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια, καθώς υπάρχει ο κίνδυνος εκδήλωσης αιμορραγίας λόγω της αύξησης της ενδοφθάλμιας πίεσης³⁸. Φυσιολογικά, κατά τη διάρκεια της εκπνευστικής προσπάθειας, παρατηρείται ελάττωση της αρτηριακής πίεσης και αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Μετά την απελευθέρωση του επιστομίου από τον εξεταζόμενο ακολουθεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά πολύ μεγαλύτερης της πίεσης ηρεμίας και ελάττωση του καρδιακού ρυθμού. Σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ, η αρτηριακή πίεση ελαττώνεται σταδιακά κατά τη διάρκεια της προσπάθειας και επιστρέφει σταδιακά στο φυσιολογικό μετά την απελευθέρωση του επιστομίου, χωρίς ωστόσο να υπάρχει αυτή η τόσο μεγάλη, ώστε να υπερκεράσει αυτή της ηρεμίας, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, και χωρίς να επέρχεται οποιαδήποτε αλλαγή στην καρδιακή συχνότητα⁴⁸. Άλλες παράμετροι είναι: η καρδιακή συχνότητα κατά την ηρεμία (HR rest), η μέγιστη καρδιακή συχνότητα (HR max), η ελάχιστη

καρδιακή συχνότητα (HR min), ο λόγος της μέγιστης καρδιακής συχνότητας προς την καρδιακή συχνότητα σε ηρεμία (HR max / HR rest) κ.ά.

Δοκιμασία ορθοστατικής υπότασης

Για την πραγματοποίηση της δοκιμασίας, ο ασθενής παραμένει για χρονικό διάστημα τουλάχιστον πέντε λεπτών στην ύπτια θέση και καταγράφεται η πίεσή του. Στη συνέχεια ο ασθενής τοποθετείται στην όρθια θέση, στην οποία καταγράφεται η πίεσή του ανά ένα λεπτό επί πέντε λεπτά⁵. Φυσιολογικά, εντός των πρώτων δευτερολέπτων από την ανέγερση επέρχεται πτώση της αρτηριακής πίεσης, καθώς το αίμα συσσωρεύεται στα κάτω άκρα. Ωστόσο, η πτώση αυτή διορθώνεται σύντομα μέσω του μηχανισμού της περιφερικής αγγειοσύσπασης. Σε ασθενείς με προχωρημένη ΔΝΑΝΣΚ η συστολική αρτηριακή πίεση ελαττώνεται κατά τουλάχιστον 20 mmHg ή η διαστολική αρτηριακή πίεση κατά τουλάχιστον 10 mmHg εντός 3 λεπτών από την ανέγερση συγκριτικά με την τιμή της πίεσης του εξεταζόμενου που ελήφθη πριν την έναρξη της δοκιμασίας.

Εικοσιτετράωρη καταγραφή της καρδιακής μεταβλητότητας (Heart rate variability)

Η μέθοδος αυτή αφορά στη μέτρηση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας με 24ωρη συνεχή καταγραφή των R-R διαστημάτων του ΗΚΓ με ειδικό Holter monitor και ανάλυση από ειδικό πρόγραμμα ηλεκτρονικού υπολογιστή⁴⁹.

Είναι ήδη γνωστό ότι συμβαίνουν αυτόματες ρυθμικές μεταβολές της καρδιακής συχνότητας καθώς επίσης και ότι υπάρχει ημερονοκτία διακύμανση της καρδιακής συχνότητας. Οι μεταβολές αυτές της καρδιακής συχνότητας πιστεύεται ότι βρίσκονται κάτω από τον έλεγχο του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Θεωρείται δηλαδή ότι οι μεταβολές αυτές αντιπροσωπεύουν συγκεκριμένες δράσεις είτε του συμπαθητικού, είτε του παρασυμπαθητικού ΝΣ.

Η μέτρηση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας μπορεί να γίνει με τους ακόλουθους δύο τρόπους: α) ανάλυση παραμέτρων χρόνου (στατιστική ανάλυση) και β) ανάλυση παραμέτρων συχνότητας (φασματική ανάλυση, power spectral analysis). Στη διάγνωση της ΔΝΑΝΣΚ έχει χρησιμοποιηθεί περισσότερο η δυναμική φασματική ανάλυση. Με τη μέθοδο αυτή προκύπτουν τα εξής φάσματα συχνότητων: α) Ολική ενέργεια (total

power) <0.4 Hz, β) Πολύ πολύ χαμηλή συχνότητα (Ultra low frequency) <0.003 Hz, γ) Πολύ χαμηλή συχνότητα (very low frequency) 0.003-0.04 Hz, δ) Χαμηλή συχνότητα (Low frequency) 0.04-0.15 Hz, ε) Υψηλή συχνότητα (High frequency) 0.15-0.4 Hz. Η υψηλή συχνότητα (HF) θεωρείται δείκτης του τόνου του παρασυμπαθητικού, ενώ η χαμηλή συχνότητα (LF) θεωρείται δείκτης του τόνου του συμπαθητικού ΝΣ. Ωστόσο, όπως προαναφέραμε, όταν υπάρχει ελάττωση του τόνου του παρασυμπαθητικού, παρατηρείται ταυτόχρονα αύξηση του τόνου του συμπαθητικού ή και αντίστροφα. Συνεπώς ο λόγος χαμηλής / υψηλής συχνότητας (LF / HF) πιθανόν να αποτελεί έναν περισσότερο κατάλληλο δείκτη της δραστηριότητας του ΑΝΣ⁵⁰.

Είναι γνωστό ότι σε φυσιολογικούς ανθρώπους παρατηρείται ένας ημερονύκτιος ρυθμός της ισορροπίας μεταξύ συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού ΝΣ. Συγκεκριμένα έχει παρατηρηθεί αύξηση της χαμηλής συχνότητας (αύξηση τόνου συμπαθητικού) κατά τις πρώτες πρωινές ώρες και κατά τη διάρκεια της ημέρας, ενώ κατά τη διάρκεια της νύκτας έχει παρατηρηθεί αύξηση της υψηλής συχνότητας (αύξηση τόνου παρασυμπαθητικού). Έχει επίσης παρατηρηθεί μία ημερονύκτια κατανομή των καρδιακών αλλά και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στον γενικό πληθυσμό^{51,52}. Επιπλέον σε άλλες εργασίες έχει αναφερθεί αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά τις πρώτες πρωινές ώρες της ημέρας^{53,54}. Η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού, η οποία παρατηρείται κατά τις ίδιες ώρες της ημέρας⁵⁵ έχει προταθεί ως μία από τις αιτίες, οι οποίες συμβάλουν στην αυξημένη συχνότητα των καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Σε διαβητικούς ασθενείς, ωστόσο, με νευροπάθεια του ΑΝΣ, με τη μέθοδο της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (heart rate variability) έχει παρατηρηθεί ελάττωση του τόνου του παρασυμπαθητικού και αύξηση του τόνου του συμπαθητικού κατά τις νυκτερινές ώρες του 24ώρου. Στην πολύ καλή μελέτη του Spallone⁵⁶ παρατηρήθηκε εκτός από τα προαναφερθέντα και ότι ακόμη και όταν οι συμβατικές δοκιμασίες ελέγχου του ΑΝΣ είναι φυσιολογικές, μπορεί να παρατηρηθούν διαταραχές στην ημερονύκτια διακύμανση της ισορροπίας του ΑΝΣ (επικράτηση τόνου συμπαθητικού κατά τη νύκτα).

Εικοσιτετράωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης

Φυσιολογικά παρατηρείται ημερονύκτια διακύμανση της αρτηριακής πίεσης, με ελάττωση αυτής κατά τη διάρκεια της νύκτας και άνοδο κατά τη διάρκεια της ημέρας, ενώ τα υψηλότερα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης σε ηρεμία παρατηρούνται κατά τις πρώτες πρωινές ώρες⁵⁷. Σε διαβητικούς ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ υπάρχει διαταραχή της ισορροπίας Συμπαθητικού ΝΣ – Παρασυμπαθητικού ΝΣ, με αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της νύκτας και την πτώση αυτής κατά τις πρώτες πρωινές ώρες.

Εκτίμηση της συμπαθητικής μυϊκής νευρικής δραστηριότητας με μικρονευρογραφία

Πραγματοποιείται τοποθέτηση διά μέσου του δέρματος ή διαμυϊκώς μικροηλεκτροδίων εντός της νευρικής ίνας ενός περιφερικού νεύρου του ΣΝΣ. Κατά κανόνα η τοποθέτηση των μικροηλεκτροδίων γίνεται στο επίπεδο του περονιαίου νεύρου και σπανιότερα στο επίπεδο του κνημιαίου ή του κερκιδικού νεύρου^{40,58}. Φυσιολογικά, κατά τη διάρκεια της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης παρατηρείται μια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της συμπαθητικής μυϊκής νευρικής δραστηριότητας, οι δράσεις της οποίας διεκπεραιώνονται με τη ρύθμιση της λειτουργίας των αρτηριακών τασεοϋποδοχέων. Το αντίθετο παρατηρείται σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης^{40,58}. Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 παρατηρείται ελάττωση των ώσεων της συμπαθητικής μυϊκής νευρικής δραστηριότητας⁵⁸. Αντίθετα, στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ΚΑΝ παρατηρείται αύξηση της δραστηριότητας του ΣΝΣ στην ηρεμία, πιθανότατα ως απάντηση του οργανισμού στην υπερινσουλιναίμια.

Αξιολόγηση των επιπέδων των κατεχολαμινών πλάσματος

Η αξιολόγηση των επιπέδων των κατεχολαμινών πλάσματος θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως το βιοχημικό ισοδύναμο της εκτίμησης της συμπαθητικής μυϊκής νευρικής δραστηριότητας με τη μικρονευρογραφία⁴⁰. Οι σημαντικότερες κατεχολαμίνες είναι η νοραδρεναλίνη και η αδρεναλίνη, οι οποίες αποτελούν δείκτες του ΣΝΣ. Η αδρεναλίνη εκκρίνεται από τον μυελό των επινεφριδίων ως απάντηση στη συμπαθητική διέγερση του μυελού.

Αντίθετα, η νοραδρεναλίνη απελευθερώνεται από τις νευρικές απολήξεις του ΣΝΣ με εξωκυττάρωση και ένα μικρό ποσοστό αυτής καταλήγει στη συστηματική κυκλοφορία⁵⁹. Επομένως, με τη μέτρηση των επιπέδων αδρεναλίνης πλάσματος μπορεί να γίνει αξιολόγηση της συμπαθητικής δραστηριότητας του μυελού των επινεφριδίων, ενώ μέσω των επιπέδων της νοραδρεναλίνης αξιολόγηση της συμπαθητικής δραστηριότητας ολόκληρου του σώματος⁵⁹.

Σπινθηρογραφική απεικόνιση του μυοκαρδίου μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένων ουσιών

Αποσκοπεί στον έλεγχο της συμπαθητικής νεύρωσης του μυοκαρδίου με τη χρησιμοποίηση ραδιοσημασμένων ουσιών ή συμπαθομιμητικών αμινών, οι οποίες έχουν την ιδιότητα να προσλαμβάνονται από τα τελικά τμήματα των συμπαθητικών νευρών. Οι ουσίες που χρησιμοποιούνται είναι οι εξής: η ¹²³I-μεταϊωδοβενζυλγλουανιδίνη (MIBG), η ¹¹C-μεταϊδροξυεφεδρίνη (HED), η ⁶⁻¹⁸F-ντοπαμίνη και η ¹¹C-επινεφρίνη⁴⁰. Στους ασθενείς με ΣΔ, ακόμη και πρώιμα, δηλαδή πριν από την εκδήλωση ΔΝΑΝΣΚ με βάση τις προαναφερθείσες δοκιμασίες των καρδιαγγειακών αντανεκλαστικών μπορεί να διαπιστωθούν ελλείμματα στη συγκράτηση των ουσιών [I123]-MIBG και [11C]-HED από το μυοκάρδιο της αριστερής κοιλίας. Επομένως, η μέθοδος αυτή είναι χρήσιμη για την πρώιμη ανίχνευση δυσαντονομίας⁶⁰⁻⁶⁵. Προς το παρόν χρησιμοποιείται σε περιορισμένη κλίμακα για ερευνητικούς κυρίως σκοπούς.

Από τους Ewing και Clarke (1985), τη συναινετική διατύπωση της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας και της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας στο συνέδριο του San Antonio το 1988, τους Ziegler και Pfeifer (1994) έως την Κοινή Διατύπωση του Τορόντο για τη Διαβητική Νευροπάθεια (2009) και τις Οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας για τη Διαβητική Νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (2014), για τις δοκιμασίες των αντανεκλαστικών του αυτόνομου νευρικού συστήματος ισχύει: είναι μη επεμβατικές, ασφαλείς, με μεγάλη κλινική συσχέτιση (παρόμοιες με αυτές για τον έλεγχο του περιφερικού νευρικού συστήματος), εύκολες στην εκτέλεση, με καλή ειδικότητα και ευαισθησία, αναπαραγωγίμες και προτυποποιημένες (ως προς την ηλικία).

Για τους ανωτέρω λόγους οι δοκιμασίες των αντανεκλαστικών του ΑΝΣ θεωρούνται εξετάσεις εκλογής για τη διάγνωση της ΔΝΑΝΣΚ^{6,39}.

Παράγοντες που μπορούν να επηρεάζουν τα αποτελέσματα των δοκιμασιών είναι οι εξής: φαγητό, χρήση αλκοόλ και καφέ, κάπνισμα, θέση σώματος, συναισθηματική κατάσταση ασθενούς, φάρμακα, άσκηση, υποογκαιμία και η ώρα της ημέρας που διενεργείται η δοκιμασία⁶.

Με βάση τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών οι ασθενείς μπορούν να καταταγούν στις ακόλουθες πέντε κατηγορίες, σύμφωνα με την Κοινή Διατύπωση του Τορόντο για τη Διαβητική Νευροπάθεια⁶:

α) Ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία του ΑΝΣ, όταν όλες οι δοκιμασίες είναι φυσιολογικές.

β) Ασθενείς με πρώιμη νευροπάθεια του ΑΝΣ, όταν μία από τις δοκιμασίες της απάντησης της καρδιακής συχνότητας είναι παθολογική ή δύο οριακές.

γ) Ασθενείς με σαφή νευροπάθεια του ΑΝΣ, όταν δύο ή περισσότερες δοκιμασίες της απάντησης της καρδιακής συχνότητας είναι παθολογικές.

δ) Ασθενείς με σοβαρή νευροπάθεια του ΑΝΣ, όταν υπάρχουν τα ευρήματα της προηγούμενης ομάδας και ορθοστατική υπόταση.

ε) Ασθενείς με άτυπη νευροπάθεια του ΑΝΣ, όταν υπάρχει οποιοσδήποτε συνδυασμός εκτός από αυτούς που αναφέρθηκαν.

Οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας για τη Διαβητική Νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος⁶⁶:

- Ασθενείς με νευροπάθεια του ΑΝΣ θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο του καρδιαγγειακού συστήματος πριν την έναρξη άσκησης.
- Έλεγχος για ύπαρξη διαβητικής νευροπάθειας του ΑΝΣΚ θα πρέπει να γίνεται κατά τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και 5 έτη μετά τη διάγνωση ΣΔ τύπου 1.
- Συνιστάται φαρμακευτική αγωγή για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της νευροπάθειας του ΑΝΣ.

Διαβητική Νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος λοιπών οργάνων

Κλινικές εκδηλώσεις: Αγγειοκινητικές διαταραχές (απώλεια των δερματικών αγγειοκινητικών ανακλαστικών ως απάντηση σε θερμοκά ερεθίσμα-

τα και τραυματισμούς, απώλεια του αρτηριοφλεβικού ανακλαστικού με οίδημα και βλάβη των μικρών αγγείων), διαταραχές εφίδρωσης (ανιδρωσία – μειωμένη εφίδρωση, υπεριδρωσία, δυσανεξία στη ζέστη, ξηρότητα δέρματος, γευστική εφίδρωση), υπογλυκαιμία ανεπίγνωστη, διαταραχές της κόρης του οφθαλμού.

Δοκιμασίες: Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test, QSART, Thermoregulatory sweat test, Silastic imprint method, The indicator plaster method, The quantitative direct and indirect reflex test (QDIRT).

Διαβητική Νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος του Γαστρεντερικού Συστήματος

Κλινικές εκδηλώσεις: Δυσλειτουργία οισοφάγου, γαστροπάρεση (25%), εκδηλώσεις από τη χοληδόχο κύστη, διαβητική διάρροια, δυσκοιλιότητα (60%).

Δοκιμασίες: Diabetes Bowel Symptom Questionnaire, γαστρικό σπινθηρογράφημα – Ραδιοϊσοτοπική μελέτη της γαστρικής κένωσης στερεάς και υγρής τροφής (γεύμα: ανγό επισημασμένο με 1,5-2 mCi 99mTc-sulphur-colloid), ηλεκτρογαστρογραφία, μανομετρία άντρου-δωδεκαδακτύλου, παρακολούθηση της κένωσης του στομάχου με μαγνητική τομογραφία, δοκιμασίες αναπνοής ([¹³C]acetate – Octanoic acid), υπερηχογραφία, βαριούχο γεύμα (όχι για ποσοτικοποίηση γαστροπάρεσης), αποκλεισμός βακτηριακής υπερανάπτυξης – ανεπάρκειας της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, δοκιμασίες αισθητικής και κινητικής λειτουργίας ορθοσιγμοειδούς.

Διαβητική Νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος του Ουρογεννητικού Συστήματος

Κλινικές εκδηλώσεις: Δυσλειτουργία ουροδόχου κύστεως, σεξουαλική δυσλειτουργία.

Δοκιμασίες: Ουροδόχος Κύστη. Ερωτηματολόγιο για συμπτώματα κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (Lower Urinary Tract Symptoms – LUTS), γενική εξέταση ούρων – μικροσκοπική εξέταση – καλλιέργεια ούρων, μέτρηση υπολείμματος ούρων (150 ml), ουροδυναμικός έλεγχος.

Στυτική Δυσλειτουργία. Ιστορικό (φάρμακα, αλκοόλ, κάπνισμα, ναρκωτικές ουσίες, ψυχολογι-

κοί παράγοντες), ερωτηματολόγια: International Index of Erectile Function and the Sexual Encounter Profile, καταγραφή νυκτερινών στύσεων, triplex αγγείων πέους, μέτρηση του βραχιονοπείκου δείκτη πίεσης, πείκη βιοθεσιομετρία, βολβοσηραγγώδες αντανακλαστικό, ηλεκτρομυογραφία λείου μυός σφραγγωδών σωμάτων, δυναμική σφραγγομετρία, σφραγγογραφία (DICC).

Συμπεράσματα

Η νευροπάθεια του ΑΝΣ αποτελεί πρόωμη επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη και συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα από το καρδιαγγειακό σύστημα. Η εξέταση της λειτουργίας του ΑΝΣ μπορεί να μας προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Ο άριστος μεταβολικός έλεγχος προλαμβάνει την εμφάνιση και καθυστερεί την εξέλιξη της ΔΝΑΝΣΚ.

Abstract

Dourliou V. Autonomic neuropathy in Diabetes: diagnosis. Hellenic Diabetol Chron 2015; 2: 133-144.

Autonomic neuropathy is an early and common complication of diabetes mellitus. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy (DCAN), in particular, is associated with increased risk of morbidity and mortality due to increased risk of cardiovascular complications or malignant ventricular arrhythmias. Inadequate glycemic control is the main risk factor for the development of autonomic neuropathy in diabetic patients. Five non-invasive cardiovascular autonomic reflex tests concerning heart rate variability and effect on blood pressure of changing position from supine to standing position are the cornerstone of DCAN diagnosis. Furthermore, other specific diagnostic tests for autonomic neuropathy such as gastric emptying scintigraphy for gastroparesis and urodynamic tests for bladder dysfunction are at our disposal. Undoubtedly, the detailed investigation of the autonomic nervous system function in diabetic patients could be useful in daily clinical practice and it could play a critical role in the evaluation of our therapeutic interventions.

Βιβλιογραφία

1. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes care 2010; 33: 2285-93.

2. Kahn R. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. Autonomic nervous system testing. *Diabetes care* 1992; 15: 1095-103.
3. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World journal of diabetes* 2014; 5: 17-39.
4. Ewing DJ, Clarke BF. Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. *Clinics in endocrinology and metabolism* 1986; 15: 855-88.
5. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes care* 1985; 8: 491-8.
6. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2011; 27: 639-53.
7. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, Maule S, Quadri R, Bax G, et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 2011; 21: 69-78.
8. Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacan Multicenter Study Group. *Diabetes & metabolism* 1993; 19: 143-51.
9. Valensi P, Paries J, Attali JR, French Group for R, Study of Diabetic N. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications – the French multicenter study. *Metabolism: clinical and experimental* 2003; 52: 815-20.
10. Διδάγγελος T, Καραμήτσος ΔΘ. Διαβητική Νευροπάθεια σε: Καραμήτσος Δ. Διαβητολογία: Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη, 2η έκδ. Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, 2009: 498-566.
11. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *The New England journal of medicine*. 2005; 352: 341-50.
12. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998; 41: 416-23.
13. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617-22.
14. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes care* 2003; 26: 1553-79.
15. Spallone V, Bernardi L, Ricordi L, et al. Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1993; 42: 1745-52.
16. Spallone V, Maiello MR, Morganti R, Mandica S, Frajese G. Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring in predicting the presence of autonomic neuropathy in type I diabetic patients. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 381-86.
17. Kirvela M., Scheinin M., Lindgren L. Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation in diabetic and non-diabetic uraemic patients. *BJA* 1995; 74: 60-5.
18. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang-Cheng R, et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989; 70: 591-97.
19. Kitamura A, Hoshino T, Kon T, Ogawa R. Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature. *Anesthesiology* 2000; 92: 1311-18.
20. Page MMB, Watkins PJ. Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1978; 1: 14-16.
21. Sudkvisi G, Lilja B. Autonomic neuropathy predicts deterioration in glomerular filtration rate in patients with IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 773-9.
22. Ko SH, Song KH, Park SA, Kim SR, Cha BY, Son HY, Moon KW, Yoo KD, Park YM, Cho JH, Yoon KH, Ahn YB. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts acute ischaemic stroke in patients with Type 2 diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Diabet Med*. 2008; 25: 1171-7.
23. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, Colucci WS. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am. J. Physiol*. 1989; 25: 132-41.
24. Hilsted J, Calbo H, Christensen NJ. Impaired cardiovascular responses to graded exercise in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1981; 28: 313-19.
25. Fein FS, Sonnenblick EH. Diabetic Cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 255-70.
26. Taskiran M, Rasmussen V, Rasmussen B, Fritz-Hansen T, Larsson HB, Jensen GB, et al. Left ventricular dysfunction in normotensive Type 1 diabetic patients: the impact of autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 2004; 21: 524-30.
27. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care* 2010; 33: 434-41.
28. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 23: 115: 387-97.
29. Consensus statement. Report and recommendations of the Saint Antonio Conference on diabetic neuropathy. *Diabetes* 1998; 37: 1000-4.
30. Anonymous. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 1996; 46: 1470.
31. Lahrman H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol* 2006; 13: 930-36.
32. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, et al. Recommenda-

- tions for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovas Dis* 2011; 21: 69-78.
33. *Wieling W, Schatz JJ*. The consensus statement on the definition of orthostatic hypotension: a revisit after 13 years. *J Hypertens* 2009; 27: 935-8.
 34. *Stevens MJ, Edmonds ME, Mathias CJ, Watkins PJ*. Disabling postural hypotension complicating diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 1991; 8: 870.
 35. *Veglio M, Chinaglia A, Cavallo-Perin P*. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 175-181.
 36. *Genovely H, Pfeifer MA, Variation R-R*. The autonomic test of choice in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1988; 4: 255-71.
 37. *Luciano B, Vincenza S, Martin S, Jannik H, Simona F, Rodica PB, et al*. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 654-64.
 38. *Ziegler D*. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 1994; 10: 339-83.
 39. *Anonymous*. Assessment: clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 46: 873-80.
 40. *Luciano B, Vincenza S, Martin S, Jannik H, Simona F, Rodica PB, et al*. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 654-64.
 41. *Διδάγγελος T*. Διαβητική νευροπάθεια αυτονόμου συστήματος του κυκλοφορικού. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2001; 14, 2: 157-70.
 42. *Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook D, Reenan L, Halter JB, Ensink J, Porte DJ*. Autonomic neural dysfunction in diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984; 7: 447-53.
 43. *Mackay DJ*. Respiratory sinus arrhythmia in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1983; 24: 253-56.
 44. *Weinberg CR, Pfeifer MA*. An improved method for measuring heart rate variability: Assessment of cardiac parasympathetic function. *Biometrics* 1984; 40: 855-61.
 45. *Sudkvist G, Aimer L-O, Lilja B*. Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 1979; 1: 924-25.
 46. *Smith SE, Smith SA*. Heart rate variability in healthy subjects measured with a bedside computer-based technique. *Clin. Sci.* 1981; 61: 379-83.
 47. *Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spuler M, Muhlen H, Mayer P, Gries FA*. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabetic Med.* 1992; 9: 166-75.
 48. *Ewing DJ, Clarke BF*. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982; 285: 916-918.
 49. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 354-81.
 50. *Spallone V, Uccioli L, Mendnger G*. Diabetic autonomic neuropathy. *Diab./Metabol. Reviews* 1995; 11: 227-57.
 51. *Midler JE, Tofler GH, Stone PH*. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79: 733-743.
 52. *Quyyumi AA*. Circadian rhythms in cardiovascular disease. *Am. Heart J* 1990; 120: 726-33.
 53. *Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA*. Circadian variation in vascular tone and its relation to a sympathetic vasoconstrictor activity. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 986- 90.
 54. *Zipes DP*. Sympathetic stimulation and arrhythmias. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 656-7.
 55. *Furlan R, Guzzeti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baseli G, Ceruti S, Lombardi F, Pagani M, Maliani A*. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537-47.
 56. *Spallone V, Bernardi L, Ricordi L, Solda P, Maiello MR, Calciati A, Gattbardella S, Fratino P, Menzinger G*. Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1993; 42: 1745-52.
 57. *Hornung RS, Mahler RF, Raferty EB*. Ambulatory blood pressure and heart rate in diabetic patients: an assessment of autonomic function. *Diabet Med.* 1989; 6: 579-85.
 58. *Malpas SC, Maling TJB*. Heart rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990; 39: 1177-81.
 59. *PopBusui R, Kirkwood I, Schmid H, Marinescu V, Schroeder J, Larkin D, et al*. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2368-74.
 60. *Vaz M, Kumar MV, Kulkarni RN, Rodrigues D, Shetty PS*. Variability of cardiovascular and plasma noradrenaline responses to sustained isometric contraction in normal human subjects. *Clin Sci* 1993; 85: 45-9.
 61. *Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaro E, Sandford T, et al*. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998; 98: 961-8.
 62. *Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Schwaiger M, Wieland DM*. Regression and progression of cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes: an assessment by C-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *Metabolism* 1999; 48: 92-101.
 63. *Schnell O, Muhr D, Weiss M, Dresel S, Haslbeck M, Standl E*. Reduced myocardial 123 I-metaiodobenzylguanidine uptake in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes* 1996; 45: 801-5.

64. *Langen KJ, Ziegler D, Weise F, Piolot R, Boy C, Hübinger A, et al.* Evaluation of QT interval length, QT dispersion and myocardial m-iodo-benzylguanidine uptake in insulin-dependent diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *Clin Sci* 1997; 93: 325-33.
65. *Ziegler D, Weise F, Langen KJ, Piolot R, Boy C, Hübinger A, et al.* Effect of glycaemic control on myocardial sympathetic innervation assessed by [¹²³I]metaiodobenzylguanidine scintigraphy: a 4-year prospective study in IDDM patients. *Diabetologia* 1998; 41: 443-5.
66. *American Diabetes Association, et al.* Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl) 1: S14-80.

Λέξεις-κλειδιά:

Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος
Δοκιμασίες των αντανακλαστικών του αυτόνομου νευρικού συστήματος

Key-words:

Diabetic autonomic neuropathy
Cardiovascular reflex tests