

## Επίδραση της τολρεστάτης στην ημερονύκτια διακύμανση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια του αυτονόμου νευρικού συστήματος

**Τ. Διδάγγελος**  
**Β. Άθυρος**  
**Α. Κοντόπουλος**  
**Α. Παπαγεωργίου**  
**Δ. Καραμήτσος**

### Περίληψη

**Σκοπός:** Μελέτη της επίδρασης της τολρεστάτης (αναστολέας της αναγωγής της αλδόζης) στην μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ) σε τρία 8ωρα διαστήματα του 24ώρου, δεδομένης της υπεροχής του συμπαθητικού και της αυξημένης συχνότητας του αιφνίδιου θανάτου τις νυκτερινές ώρες σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια του αυτονόμου νευρικού συστήματος (ΔΝΑΝΣ). **Ασθενείς-μέθοδοι:** Μελετήθηκαν 45 ασθενείς με ΔΝΑΝΣ (μέσης ηλικίας 52 χρόνων), 22 με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) τύπου 1, 23 με ΣΔ τύπου 2, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε τολρεστάτη (n=22, 200 mgr./ 24ωρο) και εικονικό φάρμακο (n=23). Προσδιορίστηκαν οι παράμετροι της φασματικής ανάλυσης της ΜΚΣ στα τρία 8ωρα διαστήματα του 24ώρου στην αρχή της μελέτης και 1 χρόνο μετά με ψηφιακό Holter monitor. Ως ομάδες ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 20 διαβητικοί χωρίς ΔΝΑΝΣ και 20 υγιείς εθελοντές. **Αποτελέσματα:** Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η τολρεστάτη βελτίωσε σημαντικά ( $p < 0,05$ ) όλους τους δείκτες της φασματικής ανάλυσης της ΜΚΣ όλο το 24ωρο. Κατά την διάρκεια του 8ώρου 23.00-7.00, όπου αρχικά υπήρχε η μεγαλύτερη διαταραχή του ΑΝΣ, η τολρεστάτη αύξησε την υψηλή συχνότητα (High Frequency) και ελάττωσε τη χαμηλή συχνότητα (Low Frequency), καθώς επίσης και τον λόγο των δύο συχνότητων ( $p < 0,01$  έναντι της βασικής τιμής και του placebo). Η αλληλεπίδραση συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού κατά το 8ωρο 23.00-7.00 στην ομάδα της τολρεστάτης διέφερε από εκείνη των υγιών εθελοντών, αλλά σε μικρότερο βαθμό. **Συμπεράσματα:** Η βελτίωση της αλληλεπίδρασης συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού από την τολρεστάτη στο χρονικό διάστημα που αυτή ήταν πολύ διαταραγμένη μπορεί να έχει ευνοϊκή επίδραση στην πρόληψη των κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών και του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣ.

### Εισαγωγή

Η Διαβητική Νευροπάθεια του Αυτονόμου Νευρικού Συστήματος (ΔΝΑΝΣ) έχει αποκτήσει μία ιδιαίτερη σημασία τα τελευταία χρόνια λόγω της υψηλής θνητότητας και θνησιμότη-

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο &

<sup>2</sup> Καρδιολογικό Τμήμα,

<sup>3</sup> Β' Προπαιδευτική  
Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο,  
Θεσσαλονίκη

τας που παρουσιάζει. Συγκεκριμένα, σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 15 εργασιών, με διάρκεια παρακολούθησης 1-15 έτη, παρατηρήθηκε συχνότητα θανάτου στους ασθενείς με βέβαιη ΔΝΑΝΣ 30%<sup>1</sup>. Η αυξημένη συχνότητα θανάτου στους ασθενείς αυτούς οφείλεται ως επί το πλείστον στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων και θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών. Επίσης, είναι γνωστό, ότι η ΔΝΑΝΣ αναστρέφει την φυσιολογική ημερονύκτια διακύμανση της καρδιακής συχνότητας σε σύγκριση με διαβητικούς χωρίς ΝΑΝΣ καθώς και στα υγιή άτομα<sup>2,3</sup>.

Συγκεκριμένα, η φυσιολογική ημερονύκτια διακύμανση της καρδιακής συχνότητας είναι η ακόλουθη: κατά την διάρκεια της ημέρας επικρατεί ο τόνος του συμπαθητικού ΝΣ και κατά την διάρκεια της νύκτας ο τόνος του παρασυμπαθητικού, ενώ τις πρώτες πρωινές ώρες παρατηρείται αύξηση στον τόνο του συμπαθητικού. Στο γενικό πληθυσμό ο αυξημένος τόνος του συμπαθητικού ΝΣ έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση καρδιαγγειακών και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, καθώς επίσης και για την εμφάνιση του συνδρόμου του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, κατά τις ίδιες ώρες του 24ώρου<sup>4,5</sup>. Στους ασθενείς με ΔΝΑΝΣ λόγω της μεταβολής της ημερονύκτιας διακύμανσης της καρδιακής συχνότητας, ο αυξημένος τόνος του συμπαθητικού ΝΣ παρατηρείται κατά τις νυκτερινές ώρες του 24ώρου. Κατά τις ίδιες ώρες του 24ώρου έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων και αυξημένος κίνδυνος αιφνίδιου καρδιακού θανάτου<sup>6,7</sup>.

Η μέθοδος της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (Heart Rate Variability) και ιδιαίτερα η φασματική ανάλυση (power spectral analysis) έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στη μελέτη της λειτουργίας του ΑΝΣ τα τελευταία χρόνια τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς. Ως δείκτες της φασματικής ανάλυσης αναφέρονται στην διεθνή βιβλιογραφία ως ισχυροί προγνωστικοί δείκτες των κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών και των οξέων ισχαιμικών καρδιακών επεισοδίων<sup>8</sup>. Επιπλέον η μέθοδος της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας έχει αναφερθεί ως περισσότερο ευ-

αίσθητη, σε σύγκριση με τις δοκιμασίες των Ewing και Clarke, τόσο στην ανίχνευση της ΔΝΑΝΣ όσο και στην μελέτη της εξέλιξης αυτής<sup>9,10</sup>. Με την μέθοδο της δυναμικής φασματικής ανάλυσης προκύπτουν τα ακόλουθα φάσματα συχνότητων: α) ολική ενέργεια (Total Power), 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, λόγω της αλληλεπίδρασης των δύο συστημάτων, όταν υπάρχει ελάττωση του τόνου του παρασυμπαθητικού, παρατηρείται ταυτόχρονα αύξηση του τόνου του συμπαθητικού. Συνεπώς ο λόγος χαμηλής συχνότητας/υψηλής συχνότητας (LF/HF) πιθανόν να αποτελεί έναν περισσότερο κατάλληλο δείκτη της δραστηριότητας του ΑΝΣ<sup>11</sup>.

Πρώτη στην διάρκεια του ΣΔ παρατηρείται η διαταραχή του παρασυμπαθητικού που ακολουθεί η διαταραχή του συμπαθητικού ΝΣ. Συγκεκριμένα έχει αναφερθεί διαταραχή του παρασυμπαθητικού δύο χρόνια από την έναρξη του ΣΔ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και κακό μεταβολικό έλεγχο και ένα χρόνο από την γνωστή έναρξη του ΣΔ τύπου 2<sup>12</sup>.

Οι αναστολές αναγωγής της αλδόξης έχουν χορηγηθεί σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια τόσο περιφερική όσο και του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Κλινικές εργασίες με την επίδραση της τολρεστάτης στην πρόληψη και θεραπεία της ΔΝΑΝΣ έχουν δημοσιευθεί την τελευταία εικοσαετία<sup>13-16</sup>. Ωστόσο μελέτη για την επίδραση των ουσιών αυτών στην ημερονύκτια διακύμανση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας δεν έχει δημοσιευθεί μέχρι σήμερα στην διεθνή βιβλιογραφία. Σκοπός, επομένως, της εργασίας ήταν η μελέτη της επίδρασης ενός αναστολέα αναγωγής της αλδόξης (τολρεστάτη) στην ημερονύκτια διακύμανση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας.

**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού κατά την έναρξη της εργασίας. Οι τιμές εκφράζονται ως μέσες τιμές  $\pm$  standard error, εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά

Ομάδα	Tolrestat (n=22)	Εικονικό (n=23)	ΣΔ χωρίς ΔΝΑΝΣ (n=20)	Υγιείς (n=20)
Ηλικία [έτη] (εύρος)	52 (19-70)	50 (20-68)	51 (20-65)	52 (21-68)
Άνδρας/γυναίκα	9/13	10/13	10/10	9/11
ΣΔ τύπου 1/2	11/11	11/12	9/11	-
Αμ/θεια ναι/όχι	22/0	23/0	2/18	0/20
Νεφρ. ναι/όχι	0/22	0/23	0/20	0/20
Διάρκεια ΣΔ [έτη], (εύρος)	17 (10-13)	16 (10-44)	5 (1-8)	-
HBA1C (εύρος)	8,5 (7,4-11,3)	8,4 (7,6-10,9)	8,1 (7,8-9,9)	5,5 (4,6-6,1)
Συστ./Διαστ. ΑΠ (mmHg)	123 $\pm$ 2/77 $\pm$ 1	122 $\pm$ 2/79 $\pm$ 1	118 $\pm$ 2/76 $\pm$ 1	115 $\pm$ 2/75 $\pm$ 1
Κ.Ε.Α.Κ. (%)	61 $\pm$ 1	59 $\pm$ 1,1	61 $\pm$ 0,9	63 $\pm$ 0,9

ΣΔ=Σακχαρώδης Διαβήτης, ΔΝΑΝΣ=Διαβητική Νευροπάθεια Αυτονόμου Νευρικού Συστήματος, Αμ/θεια=Αμφιβληστροειδοπάθεια, Νεφρ.=Νεφροπάθεια, HBA1C=Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη, Συστ.=Συστολική, Διαστ.=Διαστολική, ΑΠ=Αρτηριακή Πίεση, Κ.Ε.Α.Κ.=Κλάσμα Εξώθησης Αριστεράς Κουίλιας.

## Ασθενείς – Μέθοδοι

### Ασθενείς

Μελετήθηκαν 45 ασθενείς, μέσης ηλικίας 52 χρόνων, 22 με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 και 23 με ΣΔ τύπου 2. Κριτήριο εισαγωγής των ασθενών στη μελέτη ήταν η σαφής παρουσία ΔΝΑΝΣ και ηλικία <70 χρόνων. Η διάγνωση της ΔΝΑΝΣ γινόταν, όταν δύο από τις τέσσερις καρδιαγγειακές ανακλαστικές δοκιμασίες ελέγχου της λειτουργίας του ΑΝΣ, στις οποίες υποβλήθηκαν οι ασθενείς, ήταν παθολογικές. Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη ήταν: παρουσία άλλης συστηματικής νόσου, στεφανιαία νόσος, κολπική μαρμαρυγή, σκελικός αποκλεισμός, καρδιακή ανεπάρκεια, μυοκαρδιοπάθειες, αρτηριακή υπέρταση, λήψη οποιουδήποτε φαρμάκου που μπορούσε να επηρεάσει την ΜΚΣ (όπως π.χ. β-αποκλειστές, ανταγωνιστές μεταρρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης κ.ά.) και άρνηση συμμετοχής στην μελέτη. Είκοσι ασθενείς με ΣΔ χωρίς ΔΝΑΝΣ και 20 υγιή άτομα, παρόμοιας ηλικίας και φύλου με τους υπό μελέτη ασθενείς αποτέλεσαν τις ομάδες ελέγχου. Τα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού κατά την έναρξη της εργασίας φαίνονται στον πίνακα 1. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή και την επιτροπή δεοντολογίας του Νοσοκομείου και η συ-

γκατάθεση του ασθενούς ήταν απαραίτητη για τη συμμετοχή του.

### Καρδιαγγειακές αντανakλαστικές δοκιμασίες ελέγχου της λειτουργίας του ΑΝΣ

Οι ακόλουθες δοκιμασίες ελέγχου της λειτουργίας του ΑΝΣ πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με την “Δήλωση κοινής συμφωνίας” της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας και της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας. Το πρωτόκολλο διεξαγωγής και οι φυσιολογικές τιμές των δοκιμασιών έχουν περιγραφεί σε προηγούμενη εργασία αναλυτικά<sup>2</sup>.

1. Δοκιμασία μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά την διάρκεια βαθιάς εκπνοής/εισπνοής (Beat to beat heart rate variation). Η δοκιμασία αναλύθηκε με τους ακόλουθους τρόπους:
  - α) Δείκτες εκπνοής/εισπνοής.
  - β) Μέσος ανυσματικός δείκτης των κυκλικών μεταβολών των R-R διαστημάτων (mean circular resultant, ανυσματική ανάλυση, vector analysis).
  - γ) Σταθερή απόκλιση.
2. Δοκιμασία Valsalva (δείκτης Valsalva).
3. Δοκιμασία μεταβολής της καρδιακής συχνότητας από την ύπτια στην όρθια θέση (Δείκτης 30: 15).
4. Δοκιμασία μεταβολής της αρτηριακής πίε-

σης από την ύπτια στην όρθια θέση (ορθοστατική υπόταση).

Με τις τρεις πρώτες δοκιμασίες ελέγχεται η δυνατότητα μεταβολής του καρδιακού ρυθμού κατά την διεξαγωγή των δοκιμασιών, ενώ με την τέταρτη ελέγχεται η ύπαρξη ή μη ορθοστατικής υπότασης. Ο μέσος ανυσματικός δείκτης (προτάθηκε από τους Weinberg και Pfeifer) αποτελεί μέθοδο ανάλυσης ανάλογη με την φασματική ανάλυση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, διαφέρουν όμως ως προς τον μαθηματικό τρόπο υπολογισμού τους. Θεωρείται ως ο πλέον αξιόπιστος δείκτης για την ανάλυση της πρώτης δοκιμασίας<sup>17</sup>.

### **Πρωτόκολλο μελέτης**

Όλοι οι ασθενείς με ΔΝΑΝΣ υποβλήθηκαν σε 24ωρη παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού με ειδικό Holter monitor κατά την έναρξη της μελέτης. Στην συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Στην μία ομάδα (Τ) χορηγήθηκε τολρεστάτη 200 mg/24ωρο (n= 22) και στην άλλη ομάδα (Π) εικονικό φάρμακο (n=23) για χρονικό διάστημα ενός έτους. Με την συμπλήρωση του προαναφερθέντος χρονικού διαστήματος, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε δεύτερη δοκιμασία 24ωρης παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού. Οι ασθενείς με ΣΔ χωρίς ΔΝΑΝΣ (n=20) και τα φυσιολογικά άτομα (n=20) υποβλήθηκαν στις ίδιες ακριβώς προαναφερθείσες δοκιμασίες στην αρχή της μελέτης και ένα χρόνο μετά. Επίσης, όλα τα άτομα και των τεσσάρων ομάδων υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα καρδιάς κατά την είσοδό τους στην μελέτη και ένα χρόνο μετά.

### **Δοκιμασίες μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας σε 24ωρη παρακολούθηση (Heart Rate Variability)**

Η δοκιμασία της Μεταβλητότητας της Καρδιακής Συχνότητας (ΜΚΣ) διεξήχθη τυφλά από έναν από τους ερευνητές. Για την διεξαγωγή της δοκιμασίας χρησιμοποιήθηκε το Cardiilight system (Medset, Hamburg, Germany). Το σύστημα αποτελείται από ένα ψηφιακό Holter [24ωρη καταγραφή 2 απαγωγών του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ)] και από έναν συμβατό ηλεκτρονικό υπολογιστή IBM Pentium/150 MHz. Το κοινό πρόγραμμα, που χρησιμοποιήθηκε για το Holter και τον ηλεκτρονικό υπολο-

γιστή, ήταν το Medset, version 8.2. Για την μέθοδο της ΜΚΣ υπάρχουν 2 τρόποι ανάλυσης των αποτελεσμάτων: α) η στατιστική και β) η φασματική ανάλυση. Με την μέθοδο της φασματικής ανάλυσης, η οποία χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη, προκύπτουν τα ακόλουθα φάσματα συχνοτήτων: α) ολική ενέργεια (Total Power), β) υπερβολικά χαμηλής συχνότητας ενέργεια (Ultra Low Frequency Power) <0.003 Hz, γ) πολύ χαμηλής συχνότητας ενέργεια (Very Low Frequency Power) 0.003-0.04 Hz, δ) χαμηλής συχνότητας ενέργεια (Low Frequency Power) 0.04-0.15 Hz, ε) υψηλής συχνότητας ενέργεια (High Frequency Power) 0.15-0.4 Hz. Η κλασματική ενέργεια εκφράζεται σε απόλυτες μονάδες (ms<sup>2</sup>). Στην παρούσα μελέτη όμως, οι LFP και HFP εκφράζονται σε ομαλοποιημένες μονάδες, οι τιμές των οποίων προκύπτουν διαιρώντας την ενέργεια (ms<sup>2</sup>) της δοθείσης συχνότητας με την ολική ενέργεια μείον την VLFP και πολλαπλασιάζοντας το πηλίκο επί 100. Οι ομαλοποιημένες τιμές των LFP και HFP καθώς και ο λόγος LFP/ HFP παριστούν μια εκτίμηση της κλασματικής κατανομής της ενέργειας κατά μήκος του άξονος της συχνότητας, ανεξάρτητα από το μέγεθος ή τις τροποποιήσεις της ολικής ενέργειας (TP). Το 24ωρο χωρίστηκε σε τρία δωρά χρονικά διαστήματα (7.00 πμ - 15.00 μμ, 15.00 μμ-23.00 μμ και 23.00 μμ-7.00 πμ). Οι δείκτες της δυναμικής φασματικής ανάλυσης προσδιορίστηκαν ανά ώρα και ο μέσος όρος των μετρήσεων των 8 ωρών του δώρου αποτέλεσε την τιμή κάθε δείκτη. Με αυτό τον τρόπο προσδιορίστηκαν οι ομαλοποιημένες τιμές των LFP, HFP και του λόγου αυτών (LFP/HFP).

Κλασικοί καρδιολόγοι, όπως ο Wenckebach, αναφέρουν την δυνατότητα μεταβολής της καρδιακής συχνότητας ως σημείο υγιούς καρδιακής λειτουργίας<sup>18</sup>. Ο τρόπος με τον οποίο προκύπτουν τα φάσματα των συχνοτήτων είναι ο ακόλουθος: Κατά την διάρκεια της αργής, βαθιάς εισπνοής η καρδιακή συχνότητα αυξάνει, ενώ κατά την διάρκεια της εκπνοής φυσιολογικά μειώνεται. Η ανωτέρω μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας προέρχεται από μια μεταβολή στον πυροδοτούμενο ρυθμό του φλεβόκομβου, ως αποτέλεσμα της αναπνευστικής λειτουργίας. Η φλεβοκομβική αναπνευστική αρρυθμία είναι αποτέλεσμα κυρίως, αν όχι αποκλειστικά, της λειτουργίας του πνευμονογαστρικού νεύρου. Η χορήγηση δε της ατροπί-

νης έχει ως αποτέλεσμα την κατάργηση της επίδρασης του πνευμονογαστρικού νεύρου στον φλεβοκόμβο και κατά συνέπεια και της φλεβοκομβικής αναπνευστικής αρρυθμίας.

Αυτές οι κυκλικές μεταβολές του καρδιακού ρυθμού (ταχυκαρδία-βραδυκαρδία), εάν παρασταθούν σε ταινία χάρτου, τότε προσλαμβάνουν κυματοειδή μορφή. Οι κυματομορφές μπορούν να περιγραφούν ως προς το ύψος και την συχνότητα. Χρησιμοποιώντας δε την μαθηματική ανάλυση κατά Fourier κάθε επαναλαμβανόμενη κυματομορφή μπορεί να προσδιορισθεί ως προς την ενέργεια και την συχνότητα. Στη συχνότητα, η οποία αντιστοιχεί στη φλεβοκομβική αναπνευστική αρρυθμία, έχει παρατηρηθεί μία υψηλής ενέργειας (High Frequency) αιχμή. Αυτή έχει αποδοθεί στην επίδραση του πνευμονογαστρικού πάνω στον φλεβοκόμβο. Στην χαμηλότερη συχνότητα (Low Frequency) έχει παρατηρηθεί μία άλλη αιχμή στο φάσμα της ενέργειας. Η τελευταία έχει αποδοθεί από τους ερευνητές στην επίδραση του συμπαθητικού πάνω στην καρδιά.

Ωστόσο, σε αρκετές μελέτες έχουν αναφερθεί ευρήματα, που διαφωνούν με την άποψη ότι η χαμηλής συχνότητας, ο λόγος χαμηλής/υψηλής συχνότητας και η ομαλοποιημένη ως προς την ολική ενέργεια χαμηλής συχνότητας ενέργεια αποτελούν δείκτη της δραστηριότητας του συμπαθητικού. Τα παραπάνω θεωρούνται ότι αποτελούν μία άποψη μάλλον αρκετά απλοποιημένη και έχει υποστεί κριτική<sup>19</sup>, δεδομένου ότι έχει αναφερθεί ότι οι μεταβολές στην ισορροπία ανάμεσα στον τόνο του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού στην καρδιά δεν είναι πάντοτε αντίστροφες, αλλά μερικές φορές μπορεί να είναι παράλληλες (ταυτόχρονη αύξηση στον τόνο του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού). Από την άλλη πλευρά, όμως, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με δυσλειτουργία του συμπαθητικού μία άμεση σχέση μεταξύ χαμηλής συχνότητας ενέργειας και τόνου συμπαθητικού. Συγκεκριμένα στους ασθενείς αυτούς ο ρυθμός έκπλυσης του MIBG (<sup>123</sup>I-Labeled meta-iodo benzyl guanidine) με τον οποίο ελέγχεται η ακεραιότητα της συμπαθητικής νευρώσεως του μυοκαρδίου, υπήρξε χαμηλότερος έναντι των ασθενών χωρίς δυσλειτουργία του συμπαθητικού, ενώ ταυτόχρονα παρατηρήθηκε σαφής συσχέτιση με την χαμηλής συχνότητας ενέργεια (LFP)<sup>20</sup>.

### Στατιστική ανάλυση

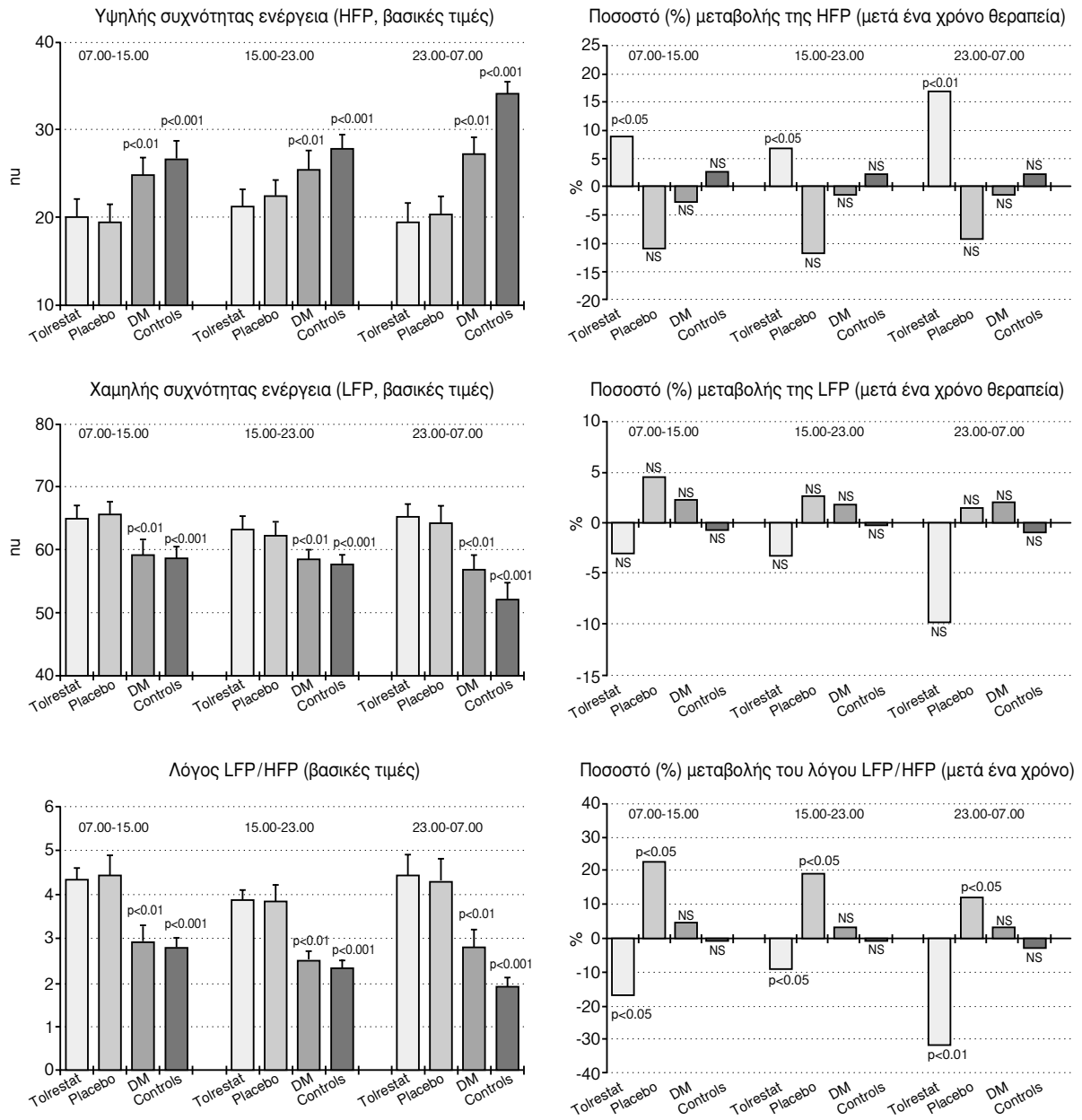
Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με analysis of variance (ANOVA) των αποτελεσμάτων όλων των παραμέτρων, με διάστημα εμπιστοσύνης 95%. Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι διαφορές, όταν  $p < 0,05$ . Για όλες τις μορφές στατιστικής ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα Stat Graphics 4.0 (Statistical Graphics Corp., Princeton, New Jersey, USA).

### Αποτελέσματα

#### Αποτελέσματα προ θεραπείας

Οι αρχικές μέσες τιμές ( $m \pm 1$  standard error) των ομολοποιημένων HFP, LFP και LFP/HFP κατανεμημένες στα τρία δωρα του 2ώρου, στους ασθενείς με ΔΝΑΝΣ (τολρεστάτη και εικονικό φάρμακο), στους ασθενείς χωρίς ΔΝΑΝΣ και στα φυσιολογικά άτομα φαίνονται στην εικόνα 1. Η ομαλοποιημένη HFP ήταν χαμηλότερη στα χρονικά διαστήματα μεταξύ 7:00 πμ έως 15:00 μμ και 23:00 μμ έως 7:00 πμ σε σύγκριση με το χρονικό διάστημα 15:00 μμ έως 23:00 μμ στις ομάδες της τολρεστάτης και του εικονικού φαρμάκου, αλλά οι διαφορές δεν έφθασαν σε στατιστική σημαντικότητα. Η HFP υπήρξε σημαντικά υψηλότερη στα φυσιολογικά άτομα και στους ασθενείς χωρίς ΔΝΑΝΣ σε σύγκριση προς τους ασθενείς με ΔΝΑΝΣ κατά την διάρκεια και των τριών δώρων χρονικών διαστημάτων ( $p < 0,001$  και  $p < 0,001$  αντίστοιχα). Στα φυσιολογικά άτομα η HFP ήταν σημαντικά χαμηλότερη κατά το δωρο 7:00 πμ έως 15:00 μμ σε σύγκριση με τα δωρα 15:00 μμ έως 23:00 μμ και 23:00 έως 7:00 πμ ( $p < 0,05$ ). Στους ασθενείς χωρίς ΔΝΑΝΣ δεν ανιχνεύθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ημερονύκτια διακύμανση της HFP κατά την διάρκεια των δώρων.

Η ομαλοποίηση LFP δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικές διαφορές στους ασθενείς με ΔΝΑΝΣ και στα τρία δωρα χρονικά διαστήματα. Οι τιμές της LFP υπήρξαν παρόμοιες και στις δύο ομάδες ασθενών (τολρεστάτης και εικονικού φαρμάκου) κατά την διάρκεια και των τριών δώρων. Η LFP στα φυσιολογικά άτομα ήταν υψηλότερη κατά το δωρο μεταξύ 7:00 πμ έως 15:00 μμ σε σύγκριση με το δωρο μεταξύ 23:00 μμ έως 7:00 πμ ( $p < 0,05$ ). Η LFP στα φυσιολογικά άτομα ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΔΝΑΝΣ



**Εικ. 1.** Βασικές τιμές ( $m \pm SEM$ ) και ποσοστό μεταβολής (%) σε σύγκριση με τις βασικές τιμές ένα χρόνο μετά θεραπεία των εξής: Υψηλής συχνότητας ενέργεια (HFP), Χαμηλής συχνότητας ενέργεια (LFP) και του λόγου αυτών (LFP/HFP). Tolrestat=ομάς τολρεστάτης, placebo=ομάς εικονικού φαρμάκου, DM=ομάς ασθενών με ΣΔ χωρίς ΔNANΣ, controls=ομάς υγιών εθελοντών.

( $p < 0,01$ ) σε όλα τα δωρα χρονικά διαστήματα (Εικ. 1). Η LFP στα φυσιολογικά άτομα κατά το δωρο χρονικό διάστημα μεταξύ 15:00 μμ έως 23:00 μμ ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με το δωρο μεταξύ 23:00 μμ έως 7:00 πμ ( $p < 0,05$ ) και ελαφρά χαμηλότερη σε σύγκριση με το δωρο μεταξύ 7:00 πμ έως 15:00 μμ. Η τελευταία ωστόσο

διαφορά δεν έγινε στατιστικά σημαντική. Η LFP υπήρξε σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς χωρίς ΔNANΣ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΔNANΣ κατά την διάρκεια και των τριών δώρων χρονικών διαστημάτων ( $p < 0,01$ ), αλλά υψηλότερη από την αντίστοιχη των φυσιολογικών ατόμων, ιδιαίτερα κατά την νύ-

κατα (23:00 μμ έως 7:00 πμ,  $p < 0,05$ ). Στους ασθενείς χωρίς ΔΝΑΝΣ δεν παρατηρήθηκε ημερονύκτια διακύμανση της LFP.

Ο λόγος LFP/HFP στους ασθενείς με ΔΝΑΝΣ υπήρξε υψηλότερος στα χρονικά διαστήματα μεταξύ 7:00 πμ έως 15:00 μμ και 23:00 μμ έως 7:00 πμ σε σύγκριση με το χρονικό διάστημα μεταξύ 15:00 μμ έως 23:00 μμ. Οι διαφορές παρατηρήθηκαν και στις δύο ομάδες ασθενών με ΔΝΑΝΣ (τολρεστατίας και εικονικού φαρμάκου), αλλά δεν κατέστησαν στατιστικά σημαντικές. Η ημερονύκτια διακύμανση του λόγου LFP/HFP ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες ασθενών με ΔΝΑΝΣ. Ο λόγος LFP/HFP υπήρξε σημαντικά χαμηλότερος στους ασθενείς χωρίς ΔΝΑΝΣ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΔΝΑΝΣ σε όλα τα δωρα χρονικά διαστήματα ( $p < 0,001$ ), αλλά υψηλότερος από τους αντίστοιχους των φυσιολογικών ατόμων, ειδικά κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ 23:00 μμ έως 7:00 πμ ( $p < 0,005$ ). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική ημερονύκτια διακύμανση του λόγου στους ασθενείς χωρίς ΔΝΑΝΣ. Ο λόγος LFP/HFP στα φυσιολογικά άτομα κατά το χρονικό διάστημα 7:00 πμ έως 15:00 μμ ήταν υψηλότερος σε σύγκριση με τα χρονικά διαστήματα μεταξύ 23:00 μμ έως 7:00 πμ ( $p < 0,05$ ) και 15:00 μμ έως 23:00 μμ ( $p < 0,05$ ). Επίσης, ο λόγος LFP/HFP κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ 15:00 μμ έως 23:00 μμ ήταν υψηλότερος σε σύγκριση με το χρονικό διάστημα μεταξύ 23:00 μμ έως 7:00 πμ ( $p < 0,05$ ). Ο λόγος LFP/HFP ήταν στα φυσιολογικά άτομα πάντοτε σημαντικά χαμηλότερος σε όλα τα δωρα χρονικά διαστήματα σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΔΝΑΝΣ ( $p < 0,001$ ) (Εικ. 1).

#### **Αποτελέσματα μετά την θεραπεία**

Η χορήγηση τολρεστατίας είχε ως αποτέλεσμα την σημαντική επίδραση στην κλασματική κατανομή και των δύο ομαλοποιημένων HFP και LFP, καθώς επίσης και στον λόγο αυτών σε μερικά δωρα χρονικά διαστήματα, ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε σημαντική επιδείνωση των περισσότερων δεικτών της φασματικής ανάλυσης.

Στην ομάδα της τολρεστατίας παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της HFP κατά τα χρονικά δωρα διαστήματα μεταξύ 7:00 πμ έως 15:00 μμ και 15:00 μμ έως 23:00 μμ ( $p < 0,05$ ) αλλά η μεγαλύτερη αύξηση της HFP παρατηρήθηκε κατά

το δωρο χρονικό διάστημα μεταξύ 23:00 μμ έως 7:00 πμ ( $p < 0,01$ ). Η LFP στην ίδια ομάδα ασθενών μειώθηκε σημαντικά μόνο κατά το δωρο μεταξύ 23:00 μμ έως 7:00 πμ ( $p < 0,01$ ). Επίσης, ο λόγος LFP/HFP στην ίδια ομάδα ασθενών μειώθηκε σημαντικά κατά τα δωρα χρονικά διαστήματα μεταξύ 7:00 πμ έως 15:00 μμ και 15:00 μμ έως 23:00 μμ ( $p < 0,05$ ), ιδιαίτερα δε κατά το δωρο μεταξύ 23:00 μμ έως 7:00 πμ ( $p < 0,01$ ).

Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου στους ασθενείς με ΔΝΑΝΣ παρατηρήθηκε επιδείνωση των HFP και LFP σε όλα τα δωρα χρονικά διαστήματα, η οποία όμως δεν έφθασε σε στατιστική σημαντικότητα. Μόνο στον λόγο LFP/HFP παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επιδείνωση σε όλα τα δωρα χρονικά διαστήματα ( $p < 0,05$ ) (Εικ. 2).

Σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου, η χορήγηση τολρεστατίας στην αντίστοιχη ομάδα παρουσίασε βελτίωση όλων των δεικτών φασματικής ανάλυσης, σε όλα τα δωρα χρονικά διαστήματα. Οι τιμές του λόγου LFP/HFP, οι οποίες καταγράφηκαν για τις δύο ομάδες (τολρεστατίη-εικονικό φάρμακο) αντίστοιχα, ήταν οι ακόλουθες: 07:00-15:00, 4,2-4,3, 15:00-23:00, 3,9-3,7, 23:00-07:00, 4,4-4,3.

Οι HFP, LFP και ο λόγος αυτών πριν και μετά ένα χρόνο παρακολούθησης παρέμειναν αμετάβλητοι στις ομάδες των φυσιολογικών ατόμων και των ασθενών χωρίς ΔΝΑΝΣ.

#### **Συζήτηση**

Στην παρούσα εργασία με την χορήγηση τολρεστατίας παρατηρήθηκε βελτίωση του τόνου του παρασυμπαθητικού καθώς επίσης και της αλληλεπίδρασης συμπαθητικού/παρασυμπαθητικού ιδιαίτερα κατά τις νυκτερινές ώρες του 24ώρου. Αντίθετα, στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου η ΔΝΑΝΣ επιδεινώθηκε στο χρονικό διάστημα του 1 έτους παρακολούθησης, χωρίς όμως να επισημανθεί ιδιαίτερη επιδείνωση σε κάποιο από τα δωρα. Σε προηγούμενη εργασία μας έχουμε δείξει ότι η χορήγηση ενός αναστολέα αναγωγής της αλδόξης (τολρεστατίη) σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣ βελτίωσε τους δείκτες της δυναμικής φασματικής ανάλυσης (power spectral analysis) της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (Heart rate variability) με την δοκιμασία της 24ωρης παρακολούθησης της καρδιακής συχνότητας. Σε εκείνη την εργασία, ωστόσο, δεν εί-

χε προσδιορισθεί σε ποιο χρονικό διάστημα του 24 ώρου είχε παρατηρηθεί η μεγαλύτερη βελτίωση των δεικτών, γνωστού όντος του γεγονότος της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης καρδιακών συμβαμάτων (αιφνίδιος θάνατος, κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες, οξεία στεφανιαία επεισόδια) σε ορισμένα χρονικά διαστήματα του 24ώρου τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στους διαβητικούς ασθενείς. Η παρούσα, επομένως, αποτελεί την πρώτη εργασία στην διεθνή βιβλιογραφία, η οποία ερευνά την επίδραση ενός αναστολέως της αναγωγής της αλδόξης στα χρονικά διαστήματα κατά τα οποία η συχνότητα εμφάνισης οξέων καρδιαγγειακών επεισοδίων είναι μεγαλύτερη. Επίσης, σε δύο άλλες εργασίες με διάρκεια παρακολούθησης 1 και 2 ετών αντίστοιχα παρατηρήθηκε βελτίωση της ΔΝΑΝΣ με την χορήγηση της τολρεστάτης.

Οι αναστολείς αναγωγής της αλδόξης είναι μια ομάδα ενώσεων με ποικίλη χημική δομή. Η τολρεστάτη (καρβοξυλικό οξύ), η οποία χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία, κυκλοφόρησε στην Ελλάδα στην ελεύθερη αγορά από τον Ιούνιο 1992 μέχρι και τον Οκτώβριο 1996. Οι αναστολείς αναγωγής της αλδόξης έχουν την ιδιότητα να παρεμβαίνουν σ' έναν από τους κύριους παθογενετικούς μηχανισμούς της ΔΝΑΝΣ, που είναι η ενεργοποίηση της οδού των πολυολών. Δεσμεύουν την αναγωγή της αλδόξης και αναστέλλουν με αυτό τον τρόπο την μετατροπή της γλυκόζης σε σορβιτόλη και φρουκτόζη. Η ενεργοποίηση της οδού των πολυολών μπορεί να οδηγήσει σε πολλές ενδοκυττάρειες μεταβολικές διαταραχές, που είναι οι ακόλουθες: διαταραχή του μεταβολισμού των απαραίτητων λιπαρών οξέων, συσσώρευση σορβιτόλης-φρουκτόζης, αύξηση παραγωγής προϊόντων μη-ενζυματικής γλυκοζυλίωσης, μείωση παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO) και αύξηση παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Ο αναστέλλων μηχανισμός δράσης της τολρεστάτης μπορεί πιθανόν να εξηγήσει και την βελτίωση της ΔΝΑΝΣ, που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη. Η τολρεστάτη αποσύρθηκε από την ελεύθερη αγορά λόγω ηπατοτοξικότητας. Στην παρούσα μελέτη δύο ασθενείς παρουσίασαν αύξηση των τρανσαμινασών και αποσύρθηκαν από την μελέτη. Οι τρανσαμινάσες ενός μηνός από της διακοπής της θεραπείας επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα. Με ενδιαφέρον αναμένεται ένας νεότερος αναστολέας της αναγωγής της αλδόξης που δοκιμάζεται

στη θεραπεία της διαβητικής περιφερικής συμμετρικής πολυνευροπάθειας και αναμένεται να κυκλοφορήσει στην ελεύθερη αγορά<sup>21</sup>.

Οι Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ) είναι μία άλλη κατηγορία φαρμάκων, που έχουν δοκιμασθεί στη θεραπεία της ΔΝΑΝΣ. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί, ότι η χορήγηση ΑΜΕΑ για ένα έτος βελτίωσε την LFP και την HFP καθώς και τον λόγο αυτών, σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣ ιδιαίτερα, όμως, κατά τις νυκτερινές ώρες του 24ώρου<sup>22,23</sup>. Σε άλλη εργασία, επίσης, παρατηρήθηκε βελτίωση των τιμών των δεικτών των καρδιοαγγειακών ανακλαστικών δοκιμασιών μετά από 18 μήνες χορήγησης ΑΜΕΑ<sup>24</sup>. Ο μηχανισμός δράσης των ΑΜΕΑ στη ΔΝΑΝΣ, που προτείνεται, είναι διαφορετικός (πιθανόν μέσω βελτίωσης της ενδονεύριας μικροκυκλοφορίας και μείωσης του τόνου του συμπαθητικού) από αυτόν της τολρεστάτης. Πιθανόν, επομένως, η συγχρήγηση στο μέλλον ΑΜΕΑ και αναστολέων αναγωγής της αλδόξης να έχει ακόμη καλύτερα αποτελέσματα στη θεραπεία της ΔΝΑΝΣ.

### Συμπεράσματα

Η βελτίωση από την τολρεστάτη της αλληλεπίδρασης συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού, σε τμήματα του 24ώρου που αυτή διαταράσσεται περισσότερο από τη ΔΝΑΝΣ (πρωί και νύκτα), μπορεί να αποβεί ωφέλιμη στην ελάττωση του κινδύνου για κοιλιακές ταχυκαρδίες και αιφνίδιο θάνατο σε διαβητικούς ασθενείς.

### Abstract

*Didangelos T, Athyros B, Kontopoulos A, Papageorgiou A, Karamitsos D. Effect of tolrestat on the circadian pattern of heart rate variability in patients with diabetic autonomic neuropathy. Hellen Diabetol Chron 2004; 1: 60 - 69.*

**Purpose:** Evaluation of the effect of tolrestat, an aldose reductase inhibitor, on heart rate variability (HRV), a reliable index of sympathovagal interaction, in 8-hour time intervals, given the paradoxical dominance of sympathetic over vagal tone during the night hours in patients (pts) with diabetic autonomic neuropathy (DAN). The effect of aldose reductase inhibitors on the circadian pattern of autonomic function in DAN pts has not been studied. **Patients-Methods:** 45 pts with DAN (mean age 52 years), 22 IDDM, 23 NIDDM, were randomized into tolrestat (n=22, 200



mgr/day) or placebo (n=23). Parameters of HRV frequency domain were assessed in 8-hour time intervals at baseline and after one year of treatment with a digital Holter monitor. 20 pts with diabetes without DAN and 20 normal subjects were used as controls. **Results:** In comparison to placebo, tolrestat improved significantly ( $p<0.05$ ) all HRV frequency domain indices during the entire 24-hour period. During the night 8-hour period 23.00-7.00, time at which prevalence of sympathetic tone was most markedly increased, tolrestat increased high frequency power (vagal), decreased low frequency power (sympathetic) and their ratio (sympathovagal),  $p<0.01$  for all three counts, in comparison to baseline and placebo. Nevertheless, the low to high frequency power ratio was still higher in DAN pts than controls for the 23.00-7.00 time interval, but in a lesser degree. **Conclusions:** The improvement of sympathovagal interaction by tolrestat in DAN pts at time interval most adversely affected might be beneficial in reducing malignant ventricular arrhythmias and sudden death in these pts.

## Βιβλιογραφία

1. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26,5: 1553-79.
2. Διδάγγελος Τ, Καραμήτσος Δ. Διαβητική νευροπάθεια σε: Καραμήτσος Δ. "Διαβητολογία", Θεσσαλονίκη, Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης 2000: 255-307.
3. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, Soldu P, Calciati A, Ferrari MR, Vendea I, Finardi G, Fratino P. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation* 1992; 86: 1443-52.
4. Cohen MC, Rothla KM, Lavery CE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1512-6.
5. Quyyumi AA. Circadian rhythms in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1990; 79: 726-33.
6. Hjalmarson A, Gilpin EA, Nicod P, Dittrich H, Henning H, Engler R, Blacky AR, Smith CD, Ricou F, Ross J Jr. Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 267-75.
7. Rana JS, Mukamal KJ, Morgan JP, Muller JE, Mittleman MA. Circadian variation in the onset of myocardial infarction: effect of duration of diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 1464-8.
8. Quintana M, Storck N, Lindblad, Lindvall K, Ericson M. Heart rate variability as a means of assessing prognosis after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997; 18: 789-97.
9. Malpas SC, Maling TJB. Heart rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990; 39: 1177-81.
10. Karamitsos DT, Didangelos TP, Athyros VG, Kontopoulos AG. The natural history of recently diagnosed autonomic neuropathy over a period of 2 years. *Diabetes Res and Clin Pract* 1998; 42: 55-63.
11. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of clinical measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
12. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook D, Reenan A, Halter JB, Ensinck J, Porte DJ. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984; 7: 447-53.
13. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, Di Mario G, De Rosa N, Miso L, Ceriello R, Quatraro A, D'Onofrio F. Tolrestat in the primary prevention of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995; 18: 536-41.
14. Guigliano D, Marfella R, Quatraro A, De Rosa N, Salvatore T, Gozzolino D, Ceriello R, Torella R. Tolrestat for mild autonomic neuropathy. A 52-week randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 118: 7-11.
15. Didangelos TP, Karamitsos DT, Athyros VG, Kourtoglou GL. Effect of aldose reductase inhibition on cardiovascular reflex test in patients with definite Diabetic Autonomic Neuropathy. *J Diab Compl* 1988; 12: 201-7.
16. Didangelos TP, Athyros VG, Karamitsos DT, Papageorgiou AA, Kourtoglou GL, Kontopoulos AG. Effect of aldose reductase inhibition on Heart Rate Variability in patients with severe or moderate Diabetic Autonomic Neuropathy. *Clin Drug Invest*. 1998; 15(2): 111-21.
17. Weinberg GR, Pfeifer MA. An improved method for measuring heart rate variability: Assessment of cardiac parasympathetic function. *Biometrics* 1984; 40: 855-61.
18. Weckenbach KF. Die Unregelmässige Hertztaetigkeit und Ihre Klinische Bedeutung. Berlin: Verlag von Wilhelm Engelmann, 1914.
19. Eckberg DL. Sympathovagal balance: A critical appraisal. *Circulation* 1997; 96: 3224-32.
20. Murata K, Sumida Y, Murashima S, Matsumura K, Takeda H, Nakagawa T, Shima T. A novel method for the assessment of autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients: A comparative evaluation of 1231-MIBG myocardial scintigraphy and power spectral analysis of heart rate variability. *Diabetic Med* 1996; 13(3): 266-72.
21. Hotta N, Toyota T, Matsuoka K, Shigeta Y, Kikkawa R, Kaneko T, Takahashi A, Sugimura K, Koike Y, Ishii J, Sakamoto N. 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(10): 1776-82.
22. Athyros VG, Didangelos TP, Karamitsos DT, Papageorgiou AA, Boudoulas H, Kontopoulos AG. Long-term effect of converting enzyme inhibition on circadian sympathetic and parasympathetic modulation in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Acta Cardiol* 1998; 53(4): 201-9.

23. Kontopoulos AG, Athyros VG, Didangelos TP, Papageorgiou AA, Avramidis MJ, Mavroudi MC, Karamitsos DT. Effect of chronic Quinapril administration on heart rate variability in patients with Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 1997; 20(3): 355-61.
24. Διδάγγελος ΤΠ, Άθυρος ΒΓ, Παπαγεωργίου ΑΑ, Κούρτογλου ΓΑ, Καραμήτσος ΔΘ. Μακροχρόνια επίδραση της κιναπρίλης στις συμβατικές καρδιαγγειακές δοκιμασίες ασθενών με διαβητική νευροπάθεια του φυτικού νευρικού συστήματος. *Ελλην Ιατρ* 2000; 66(2): 159-66.

**Λέξεις κλειδιά:**

Τολρεστάτη  
Νευροπάθεια του αυτονόμου  
νευρικού συστήματος

**Key words:**

Diabetes Mellitus Tolrestat  
Diabetic autonomic neuropathy