

Διαβητική νευροπάθεια αυτονόμου νευρικού συστήματος του κυκλοφορικού

Τρ. Διδάγγελος

Περίληψη

Η νευροπάθεια του αυτονόμου νευρικού συστήματος του κυκλοφορικού είναι μία συχνή και πρώιμη επιπλοκή του Σακχαρώδη Διαβήτη. Οι ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια του αυτονόμου νευρικού συστήματος του κυκλοφορικού (ΑΝΣΚ), εκτός των άλλων προβλημάτων, παρουσιάζουν και αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα, λόγω αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων και ανάπτυξης κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών. Τα τελευταία χρόνια έχει πραγματοποιηθεί σημαντική πρόοδος στην πρώιμη διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας του ΑΝΣΚ με αρκετές νεότερες μεθόδους. Επίσης, αναγνωρίστηκε η κλινική σημασία της και ο ρόλος του άριστου μεταβολικού ελέγχου τόσο στην εμφάνισή της όσο και στην εξέλιξη αυτής. Έχουν δοκιμασθεί επίσης σε κλινικές εργασίες θεραπείες με διάφορους φαρμακευτικούς παράγοντες, με δράση σε κύριους αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς της διαβητικής νευροπάθειας, με αρκετά ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Η νευροπάθεια του αυτονόμου νευρικού συστήματος είναι μία από τις επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη, η οποία μπορεί να προκαλέσει πολλές δυσάρεστες και δύσκολες στην αντιμετώπισή τους καταστάσεις στους ασθενείς ή να επιφέρει ακόμη και τον θάνατο¹. Μπορεί να προσβάλλει κάθε όργανο ή σύστημα του ανθρώπινου σώματος το οποίο δέχεται νεύρωση από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Στην παρούσα ανασκόπηση θα αναφερθούμε μόνο στην Διαβητική Νευροπάθεια του Αυτονόμου Νευρικού Συστήματος του Καρδιαγγειακού [ΔΝΑΝΣΚ] και όχι σε όλο το φάσμα της διαβητικής νευροπάθειας του ΑΝΣ. Πάνω στο θέμα αυτό άλλωστε τα τελευταία πέντε χρόνια έχει πραγματοποιηθεί στο Διαβητολογικό Κέντρο του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης σημαντικός αριθμός εργασιών, πολλές των οποίων έτυχαν δημοσίευσης σε έγκυρα διεθνή περιοδικά²⁻⁸. Μερικές από τις εργασίες αυτές έγιναν σε συνεργασία με το Καρδιολογικό τμήμα της Β' ΠΠ ΑΠΘ του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης.

Η ΔΝΑΝΣΚ είναι πάθηση ύπουλης έναρξης και βαθμιαίας εξέλιξης. Συμπτώματα της πάθησης παρουσιάζονται συνήθως σε πολύ προχωρημένα στάδια. Αυτός υπήρξε και ένας από τους λόγους που η νευροπάθεια του ΑΝΣ δεν μελετήθηκε μέχρι τώρα επαρκώς. Ένας άλλος λόγος ήταν, ότι μέχρι πριν από μερικά χρόνια δεν υπήρχαν δοκιμασίες ποσοτικές και μη-επεμβατικές για

Διαβητολογικό Τμήμα
Β' Προπαιδευτικής
Παθολογικής Κλινικής,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, ΑΠΘ
Θεσσαλονίκη

την εκτίμηση της λειτουργίας του ΑΝΣ. Τώρα υπάρχουν αρκετές αξιόλογες δοκιμασίες ελέγχου της λειτουργίας του ΑΝΣ, οι οποίες ανιχνεύουν ακόμη και σε πρώιμα στάδια διαταραχές στην λειτουργία του ΑΝΣ και τις οποίες θα αναφέρουμε στην συνέχεια.

Σημεία, στα οποία θα επικεντρωθεί η ανασκόπηση, είναι τα ακόλουθα:

- I) Δοκιμασίες ελέγχου της λειτουργίας του ΑΝΣ.
- II) Κλινική σημασία της ΔΝΑΝΣΚ.
- III) Ρόλος μεταβολικού ελέγχου στην εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΝΑΝΣΚ.
- IV) Νεότερες θεραπείες ΔΝΑΝΣΚ.

I) Δοκιμασίες ελέγχου της λειτουργίας ΑΝΣ

Η άμεση μέτρηση της λειτουργικότητας των νευρικών ινών του ΑΝΣ [όπως π.χ. για τις περιφερικές ίνες υπάρχει η ταχύτητα αγωγής των νευρών] δεν είναι προς το παρόν δυνατή σε ανθρώπους. Γι' αυτό τον λόγο έχουν χρησιμοποιηθεί δοκιμασίες, οι οποίες ελέγχουν τη λειτουργία αντανακλαστικών τόξων και κατ' επέκταση και τη λειτουργία του ΑΝΣ. Τα αντανακλαστικά τόξα περιλαμβάνουν τα εξής: ένα ή περισσότερα αισθητήρια όργανα, κεντρομόλες νευρικές ίνες, κεντρική μονάδα επεξεργασίας των ερεθισμάτων, φυγόκεντρες νευρικές ίνες, συνάψεις και ποικίλους νευροδιαβιβαστές στις συναπτικές σχισμές, απάντηση του οργάνου-στόχου στο διεγερτικό ερέθισμα. Με τις μεθόδους αυτές ελέγχεται η μεταβολή της απάντησης του οργάνου-στόχου σε κάποιο σταθερό ερέθισμα. Ως απαραίτητη προϋπόθεση θεωρείται η ακέραιη λειτουργία του τελικού οργάνου-στόχου. Διαταραχές στη λειτουργία του τελικού οργάνου-στόχου έχουν συσχετισθεί με μεταβολές των αυτόνομων φυγόκεντρων νευρικών ινών⁹. Τα περισσότερα όργανα δέχονται διπλή νεύρωση τόσο από το συμπαθητικό, όσο και από το παρασυμπαθητικό ΝΣ. Συνεπώς το εκάστοτε αποτέλεσμα κάθε δοκιμασίας μπορεί να αντικατοπτρίζει είτε αύξηση της δράσης του συμπαθητικού είτε μείωση της δράσης του παρασυμπαθητικού ή και το αντίθετο. Ας σημειωθεί, ότι διάφοροι παράγοντες μπορούν να επηρεάζουν τα αποτελέσματα των δοκιμασιών. Αυτοί είναι οι εξής: φαγητό, χρήση αλκοόλ και καφέ, κάπνισμα, θέση σώματος, συναισθηματική κατάσταση ασθενούς, φάρμακα, άσκηση, υπο-ογκαιμία και η ώρα της ημέρας.

Όργανο-στόχος στις δοκιμασίες, που θα αναφερθούν στην συνέχεια, είναι η καρδιά και το καρδιαγγειακό σύστημα γενικότερα.

Με αυτές ελέγχονται: 1) η δυνατότητα μεταβολής του καρδιακού ρυθμού και 2) η ορθοστατική υπόταση.

Οι δοκιμασίες ελέγχου του ΑΝΣ του κυκλοφορικού έχουν προταθεί αρχικά από τους Ewing και Clarke και έχουν συμπληρωθεί από την κοινή συνδιάσκεψη του San Antonio της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας και της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας^{10,11}.

Είναι γνωστό από μακρού ότι οι ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ, σε προχωρημένα στάδια παρουσιάζουν ένα σταθερό, ταχυκαρδιακό ρυθμό, χωρίς αυξομειώσεις¹². Σε πολλές εργασίες αναφέρεται, ότι ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ εμφανίζουν καρδιακή συχνότητα ηρεμίας 90-100 σφύξεις/λεπτό και σε ορισμένες περιπτώσεις μέχρι 130 σφύξεις / λεπτό¹²⁻¹⁴. Επίσης αναφέρεται μεγαλύτερη καρδιακή συχνότητα κατά 10 σφύξεις/λεπτό σε διαβητικούς ασθενείς με ΝΑΝΣ, έναντι ομάδων φυσιολογικών ατόμων ανάλογης ηλικίας¹³. Οι ασθενείς, στους οποίους προεξάρχει η βλάβη του παρασυμπαθητικού συστήματος, παρουσιάζουν την υψηλότερη καρδιακή συχνότητα ηρεμίας. Ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν συνδυασμένη βλάβη του παρασυμπαθητικού και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, παρουσιάζουν χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα, αλλά σαφώς υψηλότερη σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα¹². Σε πρόσφατη εργασία έχει υποστηριχθεί, ότι η αύξηση της καρδιακής συχνότητας αποτελεί δείκτη αυξημένου κινδύνου θανάτου, ανεξαρτήτως προδιαθεσικών παραγόντων¹⁵. Είναι γνωστό ότι η καρδιακή συχνότητα κυμαίνεται εντός ορισμένων ορίων σε κατάσταση ηρεμίας. Δυνατόν όμως να μεταβάλλεται κατά την άσκηση, το stress, κατά την μεταβολή της θέσεως του σώματος και με τις αναπνευστικές κινήσεις¹⁵. Επίσης, είναι γνωστό ότι υπάρχει ημερονύκτια διακύμανση του καρδιακού ρυθμού, καθώς επίσης και αυτόματες εναλλαγές αυτού, είτε επιταχύνσεις, είτε επιβραδύνσεις¹⁴. Η μείωση ή και η εξαφάνιση αυτής της δυνατότητας μεταβολής της καρδιακής συχνότητας, ως αποτέλεσμα της μερικής ή και πλήρους απονεύρωσης της καρδιάς, έχει ως τελική συνέπεια την εμφάνιση του μόνιμου, σταθερού ταχυκαρδιακού ρυθμού. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται και σε μεταμοσχεύσεις καρδιάς, αν και πάλι σε αυτές τις περιπτώσεις διατηρείται κάποια μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού, πιθανόν λόγω συμπαθητικής και παρασυμπαθητικής ενδοκάρδιας επανανεύρωσης της καρδιάς¹⁷.

Η ορθοστατική υπόταση θεωρείται μία καλή

επιβεβαίωση και ένα από τα πλέον χαρακτηριστικά συμπτώματα της ΔΝΑΝΣΚ. Έχει οριστεί, σύμφωνα με τα κριτήρια των Ewing και Clarke¹⁰, ως η πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) κατά 30 mmHg ή και περισσότερο κατά την έγερση από την ύπτια στην όρθια θέση. Η κοινή συνδιάσκεψη του San Antonio, έχει προτείνει ως ορισμό της ορθοστατικής υπότασης την πτώση της συστολικής ΑΠ κατά 20 mmHg ή και περισσότερο, η οποία όμως συνοδεύεται από συμπτώματα¹¹. Στην DCCT μελέτη ως ορθοστατική υπόταση έχει οριστεί η πτώση της διαστολικής ΑΠ κατά 10 mmHg ή και περισσότερο, με ταυτόχρονη παράλληλη διαταραχή στην έκκριση κατεχολαμινών κατά την μετακίνηση του σώματος από την ύπτια στην όρθια θέση¹⁸. Μπορεί η ορθοστατική υπόταση να εμφανίζεται με συμπτώματα όπως αδυναμία, ζάλη, διαταραχές όρασης, συγκοπικά επεισόδια ή και επεισόδια απώλειας συνείδησης, ιδιαίτερα όταν η πτώση της συστολικής ΑΠ είναι 50 mmHg ή και μεγαλύτερη. Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι ασυμπτωματική και μόνο όταν η πτώση της ΑΠ είναι μεγάλη, συνοδεύεται από συμπτώματα¹⁴. Θεωρείται ότι συμβαίνει σε προχωρημένα στάδια της ΔΝΑΝΣ, όταν πλέον οι δοκιμασίες ελέγχου της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού είναι παθολογικές. Η πτώση της συστολικής ΑΠ μπορεί επίσης να μην είναι σταθερή, αλλά να εμφανίζει διακυμάνσεις για άγνωστους λόγους¹³. Επιδείνωση της ορθοστατικής υπότασης μπορεί να παρατηρηθεί κατά την άσκηση ή μετά από χορήγηση φαρμάκων όπως διουρητικών, αντιυπερτασικών, αγγειοδιασταλτικών, φαινοθειαζιновых και τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών¹⁴. Τα συμπτώματα της ορθοστατικής υπότασης μπορεί να συγκαλυφθούν, όταν υπάρχει κατακράτηση υγρών λόγω καρδιακών ή νεφρικών αιτιών. Μπορούν επίσης τα συμπτώματα της ορθοστατικής υπότασης να μιμηθούν υπογλυκαιμικό επεισόδιο και γι' αυτό θα πρέπει πάντοτε να γίνεται προσεκτικός διαχωρισμός των δύο καταστάσεων.

A. Δοκιμασίες ελέγχου της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας

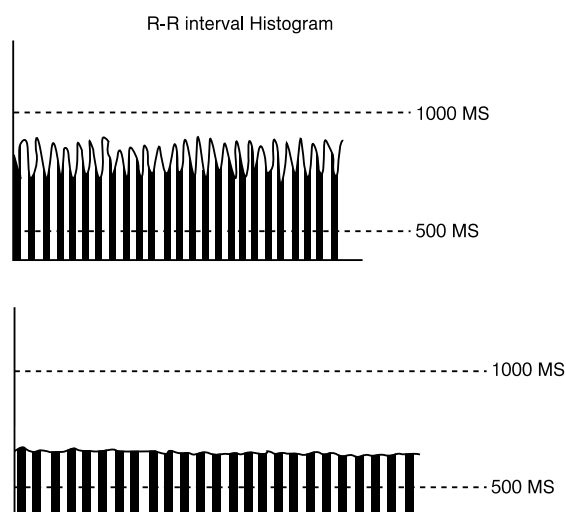
1. Δοκιμασία ελέγχου της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας σε ηρεμία

Η δοκιμασία μπορεί να διεξαχθεί είτε με ηλεκτροκαρδιογράφο είτε με ηλεκτρονικό υπολογιστή, ο οποίος καταγράφει και αναλύει τα R-R διαστή-

ματα 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. Στην 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.

2. Δοκιμασία ελέγχου της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά την 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 (Σχ. 1). Το φαινόμενο είναι περισσότερο έντονο σε νεαρά φυσιολογικά άτομα. Σε διαβητικούς ασθενείς όμως έχει βρεθεί, ότι η δοκιμασία της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά την διάρκεια βαθιάς αναπνοής, ελαττώνεται πολύ πρώιμα στο σακχαρώδη διαβήτη¹⁹. Συγκεκριμένα έχει αναφερθεί, ότι ελάττωση της δοκιμασίας έχει παρατηρηθεί σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 με διάρκεια νόσου <2 ετών, ενώ σε διαβητικούς τύπου 2 με γνωστή διάρκεια νόσου <1 έτους¹⁹.



Σχ. 1. Γραφική παράσταση της δοκιμασίας μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά την διάρκεια βαθιάς αναπνοής. Μαύρο χρώμα= εισπνοή, λευκό χρώμα= εκπνοή, 1000 ms = 60 σφύξεις/λεπτό, - γραμμή διακύμανσης R-R διαστημάτων. Ανω: φυσιολογική δοκιμασία. Κάτω: παθολογική δοκιμασία.

Η δοκιμασία μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά την 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 άτομα²⁰. Τα χρονικά διαστήματα της βαθιάς εισπνοής και εκπνοής είναι διαρκείας 5 δευτερολέπτων. Ο ασθενής καθ' όλη την διάρκεια της δοκιμασίας είναι συνδεδεμένος με ηλεκτροκαρδιογράφο ή με ηλεκτρονικούς υπολογιστές, οι οποίοι αναλύουν αυτά τα καρδιακή συχνότητα.

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

A) 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 την 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 την μέθοδο²¹. 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 σφύξεων⁹.

B) Μέσος ανυσματικός δείκτης των κυκλικών μεταβολών των R-R διαστημάτων (mean circular resultant). Αυτή η μέθοδος έχει περιγραφεί από τους Weinberg και Pfeifer²¹, οι οποίοι αναφέρουν ότι ο μέσος ανυσματικός δείκτης μπορεί να μετρηθεί με την τεχνική της ανυσματικής ανάλυσης (vector analysis). Με την μέθοδο αυτή οι καρδιακές σφύξεις (επάρματα R του ΗΚΓ) μπορούν να θεωρηθούν ως "σημεία" επάνω σε μία ευθεία γραμμή, η οποία παριστά τον χρόνο. Στην 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 κα-

τανεμημένα πάνω στον κύκλο κατά ομοιόμορφο τρόπο. Αν όμως υπάρχει φυσιολογική μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, τότε τα "σημεία" τείνουν να συσσωρεύονται σε μία περιοχή του κύκλου. Το αποτέλεσμα, το οποίο προκύπτει, είναι ένας καθαρός αριθμός χωρίς μονάδες. Μεγάλο άνωσμα σημαίνει μεγάλη μεταβλητότητα των R-R διαστημάτων, σύμφωνα με αυτή την μέθοδο. Η μέθοδος αποτελεί την καλούμενη ανυσματική ανάλυση (vector analysis) της δοκιμασίας μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά την βαθιά αναπνοή. Η αρχή αυτής της μεθόδου ανάλυσης είναι παρόμοια με την αρχή της δυναμικής φασματικής ανάλυσης (power spectrum analysis method)⁹. Οι δύο μέθοδοι διαφέρουν όμως στον μαθηματικό τρόπο υπολογισμού των αποτελεσμάτων.

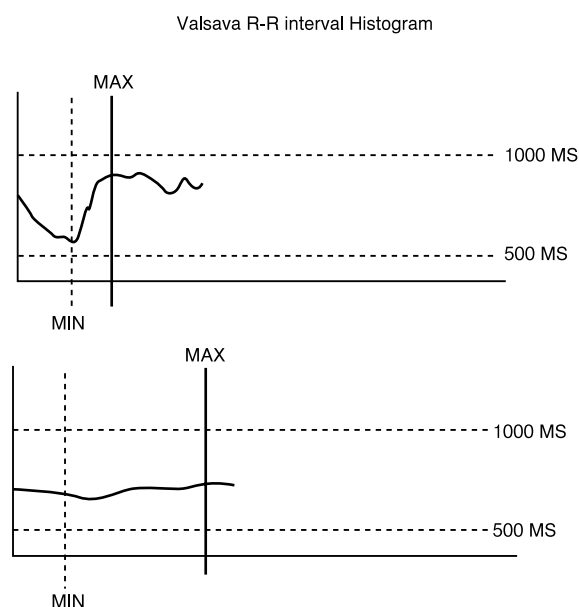
Η μέθοδος έχει το πλεονέκτημα ότι δεν επηρεάζεται από έκτακτες συστολές καθώς επίσης και από προοδευτικές μεταβολές της καρδιακής συχνότητας. Υπήρξε ο μοναδικός δείκτης από τους δείκτες της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, ο οποίος χρησιμοποιήθηκε, ως ο πλέον αξιόπιστος, κατά την διάρκεια της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

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 ΗΚΓ²². 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 την διάρκεια 6 βαθιών αναπνοών ανά λεπτό. Η μέθοδος μειώνει, αλλά δεν εξαφανίζει τα αποτελέσματα των προοδευτικών μεταβολών της καρδιακής συχνότητας. Επίσης οι έκτακτες συστολές επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την μέθοδο⁹.

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 την διάρκεια της δοκιμασίας βαθιών αναπνοών με ρυθμό 6 αναπνοές / λεπτό²³. Η μέθοδος δεν επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από τις προοδευτικές μεταβολές της καρδιακής συχνότητας. Επηρεάζεται όμως από τις έκτακτες καρδιακές συστολές.

3. Δοκιμασία Valsalva

Κατά τη δοκιμασία Valsalva ο ασθενής πραγματοποιεί έντονη εκπνευστική προσπάθεια με κλειστή την γλωττίδα. Συγκεκριμένα, μετά από α-

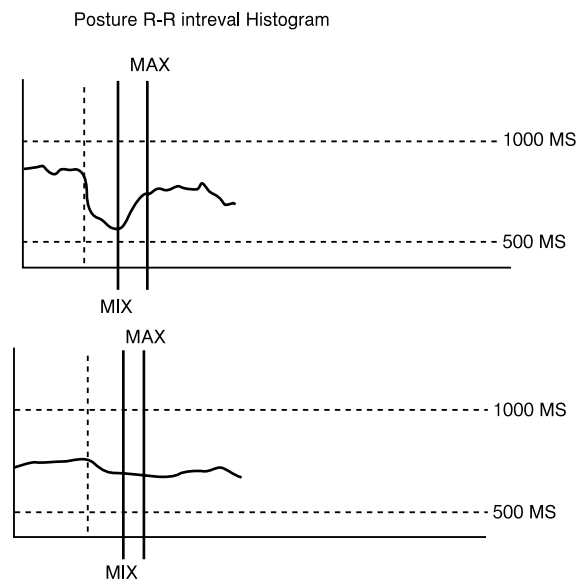


Σχ. 2. Γραφική παράσταση της δοκιμασίας Valsalva. Άνω: φυσιολογική δοκιμασία. Κάτω: παθολογική δοκιμασία.

νάπαυση του ασθενούς σε κατακεκλιμένη θέση, ζητείται να εμφυσήσει δια μέσου επιστομίου σε σωλήνα πιεσόμετρου και να διατηρήσει την πίεση στα 40 mmHg για 15 δευτερόλεπτα. Ταυτόχρονα ο ασθενής είναι συνδεδεμένος με ΗΚΓγράφο για την καταγραφή των μεταβολών της καρδιακής συχνότητας. Κατά την δοκιμασία μετράται ο λόγος του μεγαλύτερου R-R διαστήματος αμέσως μετά την δοκιμασία προς το μικρότερο R-R διάστημα, το οποίο παρατηρείται κατά την διάρκεια της εκπνευστικής προσπάθειας (Σχ. 2). Ο δείκτης Valsalva είναι ο μέσος όρος τριών τέτοιων μετρήσεων. Η δοκιμασία Valsalva θεωρείται κατάλληλη για την σφαιρική εκτίμηση της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος του καρδιαγγειακού. Ελάττωση του δείκτη Valsalva μπορεί να οφείλεται σε βλάβη του παρασυμπαθητικού ή του συμπαθητικού ή και των δύο μαζί ή των τασεοϋποδοχέων¹³. Η δοκιμασία Valsalva δεν πρέπει να διεξάγεται σε ασθενείς με παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια λόγω του κινδύνου εμφάνισης αιμορραγίας¹³.

4. 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 βοή-



Σχ. 3. Γραφική παράσταση της δοκιμασίας μεταβολής της καρδιακής συχνότητας από την ύπτια στην όρθια θέση. Άνω: φυσιολογική δοκιμασία. Κάτω: παθολογική δοκιμασία.

θεια και σταθεί όρθιος. Με την 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 την στιγμή έναρξης της έγερσης του ασθενούς. Φυσιολογικά η μέγιστη καρδιακή συχνότητα συμβαίνει περί την 15^η σφύξη (5^η έως 25^η). Η ταχυκαρδία αυτή ακολουθείται από σχετική βραδυκαρδία η μέγιστη τιμή της οποίας συμβαίνει περί την 30^η σφύξη (20^η έως 40^η). Ο δείκτης 30:15 είναι ο λόγος του μεγαλύτερου R-R διαστήματος περί την 30^η συστολή προς το μικρότερο R-R διάστημα περί την 15^η συστολή (Σχ. 3)²⁴.

5. Δοκιμασία μεταβολής της αρτηριακής πίεσης από την ύπτια στην όρθια θέση

Η δοκιμασία ορθόστασης διεξάγεται κατά τον ακόλουθο τρόπο: Κατ' αρχήν μετράται η συστολική ΑΠ ανά χρονικά διαστήματα του ενός λεπτού για 3 λεπτά, ενώ ο ασθενής είναι ήρεμος και ξαπλωμένος σε ύπτια θέση. Στην συνέχεια ζητείται από τον ασθενή να σηκωθεί όρθιος και μετράται η συστολική ΑΠ ανά χρονικά διαστήματα του ενός λεπτού για 5 λεπτά. Η διαφορά της συστολικής ΑΠ κατά την μεταβολή θέσης του σώματος από την ύπτια στην όρθια θέση αποτελεί την ορθοστατική

υπόταση. Παθολογική δοκιμασία ορθόστασης παρατηρείται επί βλάβης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος¹¹.

6. Μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας με 24ωρη παρακολούθηση (Heart rate variability)

Τα τελευταία 20 χρόνια έχει αναπτυχθεί μία νέα μέθοδος διάγνωσης της ΔΝΑΝΣ. Η μέθοδος αυτή είναι η 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 υπολογιστή²⁵.

Είναι γνωστό από παλαιότερα, ότι συμβαίνουν αυτόματες ρυθμικές μεταβολές της καρδιακής συχνότητας καθώς επίσης και ότι υπάρχει ημερονύκτια 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). Στην διάγνωση της ΔΝΑΝΣ έχει χρησιμοποιηθεί περισσότερο η δυναμική φασματική ανάλυση. Με την 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 ΑΝΣ¹⁴.

Είναι γνωστό, ότι σε φυσιολογικούς ανθρώπους παρατηρείται ένας ημερονύκτιος ρυθμός της ισορροπίας μεταξύ συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού ΝΣ. Συγκεκριμένα έχει παρατηρηθεί αύ-

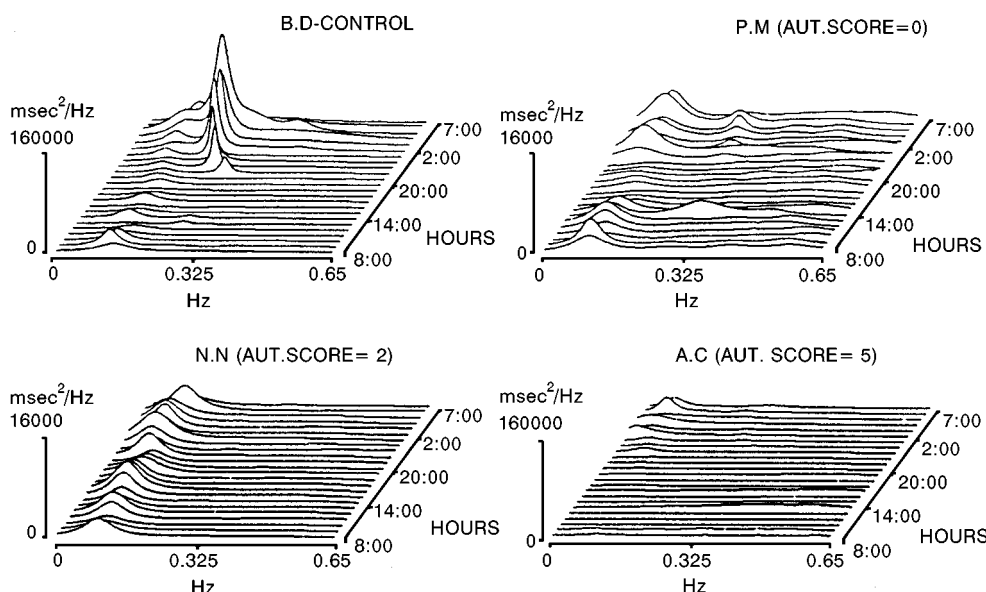
ξηση της χαμηλής συχνότητας (αύξηση τόνου συμπαθητικού) κατά τις πρώτες πρωινές ώρες και κατά την διάρκεια της ημέρας, ενώ κατά την διάρκεια της νύκτας έχει παρατηρηθεί αύξηση της υψηλής συχνότητας (αύξηση τόνου παρασυμπαθητικού). Έχει επίσης παρατηρηθεί μία ημερονύκτια κατανομή των καρδιακών αλλά και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στον γενικό πληθυσμό^{26,27}. Επιπλέον σε άλλες εργασίες έχει αναφερθεί αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά τις πρώτες πρωινές ώρες της ημέρας^{28,29}. Έχει προταθεί ως μία από τις αιτίες, οι οποίες συμβάλλουν στην αυξημένη συχνότητα των καρδιαγγειακών επεισοδίων, η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού, η οποία παρατηρείται κατά τις ίδιες ώρες της ημέρας³⁰.

Σε διαβητικούς ασθενείς, ωστόσο, με νευροπάθεια του ΑΝΣ, με την 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 εργασία του Spallone³¹, (Σχ. 4) 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 την νύκτα).

Επιπλέον έχει παρατηρηθεί αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά την νύκτα σε διαβητικούς ασθενείς με νευροπάθεια του ΑΝΣ³¹. Πιθανόν λοιπόν η σχετική επικράτηση του τόνου του συμπαθητικού κατά την νύκτα να συμβάλλει στην αύξηση αυτή της συχνότητας των επεισοδίων κατά την ίδια χρονική περίοδο³¹. Η μέθοδος της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (HRV) έχει επίσης αναφερθεί, ότι είναι περισσότερο ευαίσθητη στην ανίχνευση της ΔΝΑΝΣ σε σύγκριση με τις δοκιμασίες μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού κατά την διάρκεια βαθιών αναπνοών³². Το τελευταίο έχει παρατηρηθεί και σε εργασία μας, στην οποία οι δείκτες της 24ωρης δοκιμασίας υπήρξαν οι πρώτοι, που επιδεινώθηκαν, έναντι των δεικτών των συμβατικών καρδιαγγειακών δοκιμασιών σε διαβητικούς ασθενείς με σαφή νευροπάθεια του ΑΝΣ².

7. Μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης (Blood pressure variability)

Η μέθοδος της 24ωρης παρακολούθησης της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) δεν



Σχ. 4. Παραδείγματα της 24ωρης ημερονύκτιας διακύμανσης της LF και της HF συχνότητας της φασματικής ανάλυσης (power spectral analysis) της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (heart rate variability). B.D= φυσιολογική δοκιμασία, υπεροχή της LF κατά την διάρκεια της ημέρας και προοδευτική αύξηση και επικράτηση της HF κατά την διάρκεια της νύκτας. P.M.= μείωση της HF κατά την διάρκεια της νύκτας. Φυσιολογικές καρδιαγγειακές αντανακλαστικές δοκιμασίες (autonomic score = 0). N.N.= επικράτηση της LF κατά την διάρκεια της νύκτας (autonomic score = 2, πρώιμη νευροπάθεια). A.C.= σαφής διαβητική νευροπάθεια ANΣ, επικράτηση της LF και μη-ανίχνευση της HF κατά την διάρκεια της νύκτας. Όλες οι καρδιαγγειακές αντανακλαστικές δοκιμασίες είναι παθολογικές (autonomic score = 5).

έχει καθιερωθεί στην διάγνωση της ΔΝΑΝΣ. Ωστόσο η μέθοδος εφαρμόζεται αρκετά συχνά σε διαβητικούς ασθενείς στην καθ' ημέρα κλινική πράξη¹³. Είναι γνωστό, ότι σε φυσιολογικούς ανθρώπους παρατηρείται μία ημερονύκτια διακύμανση της αρτηριακής πίεσης. Συγκεκριμένα σε υγιείς ανθρώπους τα υψηλότερα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης παρατηρούνται στην διάρκεια της ημέρας, τα χαμηλότερα στην διάρκεια της νύκτας, ενώ νωρίς το πρωί έχει παρατηρηθεί η μεγαλύτερη αύξηση της ΑΠ σε ηρεμία. Σε διαβητικούς ασθενείς τόσο τύπου 1, όσο και τύπου 2 με νευροπάθεια του ΑΝΣΚ έχει παρατηρηθεί αναστροφή του ημερονύκτιου ρυθμού της ΑΠ, με αύξηση της ΑΠ κατά την νύκτα και πτώση αυτής τις πρώτες πρωινές ώρες της ημέρας, πιθανόν λόγω αυξημένου τόνου του συμπαθητικού ΝΣ. Έχει συσχετισθεί δε η διαταραχή αυτή με την παράλληλη αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά την νύκτα³³. Επιπλέον έχει προταθεί ένας παθογενετικός ρόλος για την ημερονύκτια διαταραχή της ΑΠ στην εμφάνιση νεφροπάθειας¹⁴. Η δοκιμασία λοιπόν της μεταβλητότητας της ΑΠ με 24ωρη καταγραφή έχει έναν σημαντικό ρόλο τα τελευταία χρόνια στην μελέτη

τόσο της διαβητικής νεφροπάθειας, όσο και της διαβητικής νευροπάθειας του ΑΝΣΚ.

8. Σπινθηρογραφική απεικόνιση του μυοκαρδίου μετά από χορήγηση ραδιοσημασμένων ουσιών

Η δοκιμασία της σπινθηρογραφικής απεικόνισης του μυοκαρδίου μετά από χορήγηση ραδιοσημασμένων ουσιών έχει αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια και δεν έχει ακόμη καθιερωθεί στη διάγνωση της ΔΝΑΝΣΚ. Είναι γνωστό, ότι το μυοκάρδιο των κοιλιών δέχεται νευρικές ίνες κυρίως από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Κύριος δε νευροδιαβιβαστής είναι η νοραδρεναλίνη. Η μεταιωδοβενζυλογουανιδίνη (MIBG) είναι ένα μη - μεταβολιζόμενο ανάλογο της νοραδρεναλίνης, το οποίο προσλαμβάνεται από τα συμπαθητικά νεύρα. Η χορήγηση του MIBG έχει ως αποτέλεσμα την συσσώρευση του στα τελικά τμήματα των συμπαθητικών νευρών. Με αυτό τον τρόπο έχει υποθεθεί, ότι ελέγχεται η λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος του μυοκαρδίου. Σε αρκετές εργασίες έχει παρατηρηθεί μειωμένη πρόσληψη του MIBG από το μυοκάρδιο σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ³⁴. Έχει αναφερθεί επίσης ότι η δοκιμασία αυ-

τή είναι περισσότερο ευαίσθητη στην ανίχνευση της ΔΝΑΝΣΚ σε σύγκριση με τις συμβατικές δοκιμασίες¹³. Πιθανόν λοιπόν η δοκιμασία αυτή να αποτελέσει ένα χρήσιμο διαγνωστικό μέσο στο άμεσο μέλλον.

9. Άλλες δοκιμασίες

Στην βιβλιογραφία αναφέρονται αρκετές άλλες δοκιμασίες διάγνωσης της ΔΝΑΝΣΚ, οι οποίες όμως δεν έτυχαν καθολικής αναγνώρισης και αποδοχής. Αυτές τις δοκιμασίες απλώς θα τις αναφέρουμε στην συνέχεια. Δοκιμασία βαθέως καθίσματος, δοκιμασία βηχός, δοκιμασία μεταβολής της καρδιακής συχνότητας από την όρθια στην ύπτια θέση, δοκιμασία μεταβολής της ΑΠ κατά την διάρκεια ισομετρικής άσκησης, δοκιμασία μεταβολής της καρδιακής συχνότητας κατά την διάρκεια νοητικού stress και δοκιμασία μεταβολής της καρδιακής συχνότητας κατά την διάρκεια άπνοιας μετά από εμβύθιση του προσώπου.

Οι ακόλουθες τέσσερις δοκιμασίες έχουν προταθεί από τους Ewing και Clarke³⁵ για την διάγνωση της ΔΝΑΝΣΚ. Αυτές οι δοκιμασίες είναι οι εξής: α) Δοκιμασία μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά την διάρκεια βαθιάς αναπνοής, β) Δοκιμασία Valsalva, γ) Δοκιμασία μεταβολής της καρδιακής συχνότητας από την ύπτια στην όρθια θέση (δείκτης 30:15), δ) Δοκιμασία μεταβολής της ΑΠ από την ύπτια στην όρθια θέση.

Με βάση τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών οι ασθενείς μπορούν να καταταγούν στις ακόλουθες πέντε κατηγορίες:

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.

Όσο πιο τα τελευταία χρόνια, όπως έχει προαναφερθεί, έχουν αναπτυχθεί νεότερες δοκιμασίες ελέγχου της λειτουργίας του αυτόνομου ΝΣ, οι οποίες βοηθούν και στην πρωιμότερη ανίχνευση της

δυσλειτουργίας του ΑΝΣ. Από τον Pfeifer έχουν προταθεί οι ακόλουθες δοκιμασίες για τον πληρέστερο έλεγχο της λειτουργίας του ΑΝΣ³⁶:

α) Μέσος ανυσματικός δείκτης των κυκλικών μεταβολών των R-R διαστημάτων-ανυσματική ανάλυση (mean circular resultant - vector analysis).

β) Δυναμική φασματική ανάλυση (power spectral analysis).

γ) Δοκιμασία Valsalva και

δ) Έλεγχος νεύρωσης μυοκαρδίου με σπινθηρογραφικές δοκιμασίες.

Επίσης ο Ziegler έχει προτείνει τις ακόλουθες δοκιμασίες ελέγχου του ΑΝΣ¹³.

α) Τις δοκιμασίες που έχουν προτείνει οι Ewing και Clarke.

β) Ανυσματική ανάλυση και

γ) Δυναμική φασματική ανάλυση

Επιπλέον η κοινή συνδιάσκριση του San Antonio της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) και της Ακαδημίας Νευρολογίας έχει προτείνει και άλλους τρόπους ανάλυσης της δοκιμασίας βαθιάς αναπνοής, όπως η σταθερή απόκλιση και η ανυσματική ανάλυση, καθώς επίσης και άλλες δοκιμασίες ελέγχου, όπως η δυναμική φασματική ανάλυση¹¹.

Πιθανόν λοιπόν με την προσθήκη και των νεότερων δοκιμασιών να απαιτείται ένας νεότερος επαναπροσδιορισμός των κριτηρίων διάγνωσης της νευροπάθειας του ΑΝΣ.

II) Κλινική σημασία της ΔΝΑΝΣΚ

Η κλινική σημασία της ΔΝΑΝΣΚ είναι μεγάλη και έγκειται στα εξής:

1. Αντοχή κατά την άσκηση

Σε υγιείς μη-διαβητικούς ανθρώπους κατά την 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 συμπαθητικού³⁷. Κατά την διάρκεια δε της άνηψης από την άσκηση παρατηρείται βαθμιαία αύξηση του τόνου του παρασυμπαθητικού. Σε διαβητικούς ασθενείς χωρίς καρδιακή νόσο αλλά με ασυμπτωματική νευροπάθεια του ΑΝΣΚ έχουν παρατηρηθεί τα εξής: Ελάττωση α) ικανότητας άσκησης (μέγιστο ανεκτό παραγόμενο έργο και μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου), β) καρδιακής συχνότητας, γ) αρτηριακής πίεσης, δ) καρδιακού όγκου παλμού

και ε) ηπατοσπλαγγχνικών αγγειακών αντιστάσεων^{38,39}. Μεγαλύτερη ελάττωση της ικανότητας προς άσκηση και της αρτηριακής πίεσης παρατηρείται σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ και ορθοστατική υπόταση⁴⁰. Η βαρύτητα της ΔΝΑΝΣΚ σχετίζεται αντίστροφα με την αύξηση του καρδιακού ρυθμού σε κάθε στιγμή κατά την διάρκεια της άσκησης³⁸, καθώς επίσης και με την μέγιστη αύξηση της καρδιακής συχνότητας³⁹. Επιπλέον σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ χωρίς ισχαιμική καρδιακή νόσο έχει παρατηρηθεί ελάττωση του κλάσματος εξώθησης κατά την δοκιμασία της κοιλιογραφίας με ραδιονουκλίδιο, τόσο κατά την ηρεμία, όσο και κατά την μέγιστη άσκηση. Στις ίδιες εργασίες επίσης παρατηρήθηκε μείωση του καρδιακού όγκου παλμού^{41,42}.

Συνεπώς η ΔΝΑΝΣΚ συμβάλλει στην μείωση της αντοχής κατά την άσκηση. Ιδιαίτερα δε στον Σακχαρώδη Διαβήτη, στον οποίο η άσκηση θεωρείται ως ένα από τα θεραπευτικά μέσα, οι δοκιμασίες διάγνωσης της νευροπάθειας του ΑΝΣ είναι απαραίτητες τόσο για την ανίχνευση ασθενών με μειωμένη αντοχή στην άσκηση, όσο και για την πρόληψη τυχόν προβλημάτων, όταν οι ασθενείς αρχίζουν προγράμματα άσκησης.

2. Προεγχειρητική προετοιμασία

Η περιεγχειρητική θνητότητα και θνησιμότητα πιστεύεται ότι είναι κατά 2-3 φορές μεγαλύτερη σε διαβητικούς ασθενείς⁴³. Ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ, οι οποίοι υποβάλλονται σε γενική αναισθησία, μπορεί να παρουσιάσουν πτώση σε μεγαλύτερο βαθμό κατά την διάρκεια εγκατάστασης της αναισθησίας και αύξηση σε μικρότερο βαθμό κατά την είσοδο και έξοδο του τραχειοσωλήνα, σε σύγκριση με μη-διαβητικούς ασθενείς^{44,45}. Ωστόσο μερικοί από τους διαβητικούς ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν υπερτασικές αντιδράσεις κατά την διάρκεια εγκατάστασης της αναισθησίας⁴⁶.

Λόγω λοιπόν του αυξημένου κινδύνου για περιεγχειρητική καρδιαγγειακή αστάθεια σε διαβητικούς ασθενείς είναι επιβεβλημένος ο προεγχειρητικός έλεγχος για την διάγνωση της ΔΝΑΝΣΚ, τόσο για τον καλύτερο προγραμματισμό της χειρουργικής επέμβασης, όσο και για την αντιμετώπιση των τυχόν προβλημάτων που θα προκύψουν κατά την διάρκεια αυτής.

3. Αυξημένος κίνδυνος θανάτου

Η ΔΝΑΝΣΚ εμφανίζει αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα. Σε πρόσφατη ανασκόπηση 9 ερ-

γασιών η συχνότητα, η οποία αναφέρεται, είναι μεταξύ 21% και 50%¹³. Επίσης στις ίδιες εργασίες η ΔΝΑΝΣ έχει συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Οι μηχανισμοί οι υπεύθυνοι για την αυξημένη συχνότητα θανάτου είναι οι ακόλουθοι:

α) Άπνοια κατά τον ύπνο. Αυτή η θεωρία στηρίχθηκε σε μία εργασία, στην οποία παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα επεισοδίων άπνοιας κατά την διάρκεια του ύπνου σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ⁴⁷. Ο μηχανισμός, ο οποίος προτάθηκε, είναι πιθανή διαταραχή στον κεντρικό έλεγχο της αναπνοής. Ωστόσο σε άλλες εργασίες παρατηρήθηκε φυσιολογική αναπνοή και οξυγόνωση κατά τον ύπνο^{14,48}.

β) Ασυμπτωματική ισχαιμία μυοκαρδίου. Είναι γνωστό ότι η θνητότητα από καρδιαγγειακή νόσο είναι αυξημένη στους διαβητικούς ασθενείς. Οφείλεται δε, αφενός μεν στην αυξημένη συχνότητα των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, αφετέρου δε στην πτωχότερη πρόγνωση που παρουσιάζουν τα εμφράγματα στους διαβητικούς ασθενείς^{49,50}. Έχει παρατηρηθεί επίσης σε πολλές εργασίες, μερικές των οποίων στηρίχθηκαν και σε παθολογοανατομικά ευρήματα, ότι η συχνότητα της σιωπηλής ισχαιμίας και του σιωπηλού οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι αυξημένη σε διαβητικούς ασθενείς^{14,49}. Επιπλέον, έχει αναφερθεί σε εργασίες, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν δοκιμασίες κόπωσης, 24ωρη καταγραφή ΗΚΓ με Holter monitor και σπινθηρογραφικές δοκιμασίες με thallium, αυξημένη συχνότητα σιωπηλής ισχαιμίας σε διαβητικούς ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ, έναντι διαβητικών χωρίς ΔΝΑΝΣΚ και μη-διαβητικών ατόμων^{51,52}. Η σιωπηλή ισχαιμία ή το έμφραγμα μπορούν να προκαλέσουν θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες.

γ) Παράταση QT διαστήματος του ΗΚΓ. Ένας άλλος μηχανισμός, ο οποίος έχει προταθεί για την εμφάνιση του συνδρόμου του αιφνίδιου θανάτου σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ, είναι η παράταση του QT διαστήματος του ΗΚΓ. Είναι γνωστό ότι η ιδιοπαθής παράταση του QT διαστήματος συσχετίζεται με συγκοπικά επεισόδια ή καρδιακές ανακοπές λόγω εμφάνισης αρρυθμίας torsades de pointes. Υπάρχουν δε αρκετές εργασίες, στις οποίες έχει βρεθεί αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του QT σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ^{53,54}. Έχει λοιπόν υποτεθεί, ότι η ΔΝΑΝΣΚ προδιαθέτει στην εμφάνιση κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών και αιφνίδιου θανάτου λόγω παράτασης του QT. Πιθανόν η παράταση του QT να οφείλεται σε διαταραχή μεταξύ

δεξιάς και αριστερής καρδιακής συμπαθητικής νεύρωσης, η οποία οδηγεί σε ηλεκτρική αστάθεια και ανάπτυξη θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών⁵⁴.

δ) Δραστηριότητα συμπαθητικού ΝΣ. Όπως έχει προαναφερθεί, ο τόνος του συμπαθητικού ΝΣ σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ είναι αυξημένος κατά τις νυκτερινές ώρες του 24ώρου και έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και αιφνίδιου θανάτου κατά τις ίδιες ώρες του 24ώρου.

ε) Υπερευαίσθησία λόγω απονεύρωσης. Σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ έχει περιγραφεί μία αυξημένη ευαισθησία των αγγείων στις εγχύσεις α- και β-αγωνιστών¹³. Αυτή η υπερευαίσθησία θεωρήθηκε συνέπεια της βλάβης του συμπαθητικού ΝΣ και έχει ενοχοποιηθεί για την αυξημένη συχνότητα θανάτου σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ.

στ) Διαβητική νεφροπάθεια. Η εμφάνιση νεφροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς είναι μία γνωστή αιτία αυξημένης καρδιαγγειακής θνητότητας και θνησιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο τα τελευταία χρόνια συζητείται ένας παθογενετικός ρόλος της ΔΝΑΝΣΚ στην εμφάνιση της νεφροπάθειας⁵⁵ και κατά συνέπεια και στην αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα και θνησιμότητα.

III) Ρόλος μεταβολικού ελέγχου στην εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΝΑΝΣΚ

Η υπεργλυκαιμία και η έλλειψη ινσουλίνης, ως γνωστόν, αποτελούν τους κύριους αιτιοπαθογενετικούς παράγοντες εμφάνισης διαβητικής νεφροπάθειας ΑΝΣ. Έχει αποδειχθεί πλέον, ότι ο πτωχός μεταβολικός έλεγχος για μακρύ χρονικό διάστημα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΝΑΝΣ^{18,56}. Ωστόσο διαταραχές της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος του καρδιαγγειακού, οι οποίες παρατηρούνται σε περιόδους έντονης μεταβολικής απορρύθμισης ή κετοξέωσης, μπορούν να βελτιωθούν μετά από λίγες ημέρες ή εβδομάδες άριστου μεταβολικού ελέγχου^{57,58}.

Στην ήδη εγκατεστημένη ΔΝΑΝΣΚ όμως από την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία, ο άριστος μεταβολικός έλεγχος εμφανίζει ελάχιστη έως καμία επίδραση. Μόνο σε μία εργασία αναφέρεται βελτίωση της ΔΝΑΝΣ⁵⁹. Σε όλες τις υπόλοιπες εργασίες ο άριστος μεταβολικός έλεγχος δεν είχε καμία ευεργετική επίδραση. Στις προαναφερθείσες εργασίες συμπεριλαμβάνεται και η DCCT μελέτη. Επίσης ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος, μετά

από τέσσερα χρόνια παρακολούθησης δεν εμφάνισαν καμία βελτίωση της ΔΝΑΝΣΚ⁶⁰. Ωστόσο όλες οι προαναφερθείσες εργασίες ήταν χρονικής διάρκειας μέχρι πέντε χρόνια. Πιθανόν σε νεότερες εργασίες στο μέλλον με μεγαλύτερη χρονική διάρκεια, ο άριστος μεταβολικός έλεγχος να εμφανίσει διαφορετικά αποτελέσματα.

IV) Άλλες θεραπείες

Άλλες ομάδες φαρμάκων, οι οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί για την αιτιοπαθογενετική θεραπεία της ΔΝΑΝΣΚ, είναι οι ακόλουθες:

α) Α-lipoic acid. Το οξειδωτικό stress θεωρείται ότι εμπλέκεται στην παθογένεια της ΔΝΑΝΣΚ, επειδή υπάρχει αυξημένη παραγωγή ή και ελαττωμένη δέσμευση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Το α-λιποϊκό οξύ χρησιμοποιήθηκε σε μία εργασία ως αντιοξειδωτική ουσία για την θεραπεία της ΔΝΑΝΣΚ. Η χορήγηση του φαρμάκου είχε ως αποτέλεσμα μία μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική βελτίωση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (Heart Rate Variability, HRV). Η διάρκεια της μελέτης ωστόσο υπήρξε μικρή (4 μήνες). Πιθανόν λοιπόν να απαιτείται μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας μελέτη⁶¹.

β) Αναστολείς αναγωγής της αλδόξης. Οι αναστολείς της αναγωγής της αλδόξης είναι μία ομάδα ενώσεων με ποικίλη χημική δομή. Μπορούν να ταξινομηθούν σε τέσσερις ομάδες: 1) Καρβοξυλικά οξέα. Αποτελούν την πλειοψηφία των αναστολέων, που έχουν χρησιμοποιηθεί στις κλινικές μελέτες (epalrestat, tolrestat, ronaprestat). 2) Υδαντοΐνες (Sorbinil). 3) Φλαβονοειδή 4) Άλλες ενώσεις. Κλινικές εργασίες με τα φάρμακα αυτά έχουν δημοσιευθεί την τελευταία εικοσαετία. Ωστόσο κανένα από τα φάρμακα αυτά δεν είναι σήμερα διαθέσιμο στην ελεύθερη αγορά πλην του ronaprestat, το οποίο κυκλοφορεί μόνο στην Ιαπωνία. Οι αναστολείς αναγωγής της αλδόξης έχουν την ιδιότητα να δεσμεύουν την αναγωγή της αλδόξης και να αναστέλλουν με αυτό τον τρόπο την μετατροπή της γλυκόζης σε σορβιτόλη δια μέσου της οδού των πολυολών. Διακόπτεται με αυτό τον τρόπο ένας μεταβολικός καταρράκτης, ο οποίος θα οδηγούσε σε διαταραχή του μεταβολισμού των απαραίτητων λιπαρών οξέων, συσώρευση σορβιτόλης και φρουκτόζης, αύξηση παραγωγής προϊόντων μη-ενζυματικής γλυκοζυλίωσης, μείωση παραγωγής NO και πιθανόν σε αύξηση παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Ωστόσο οι διάφοροι αναστολείς αναγωγής της αλδόξης αναστέλλουν

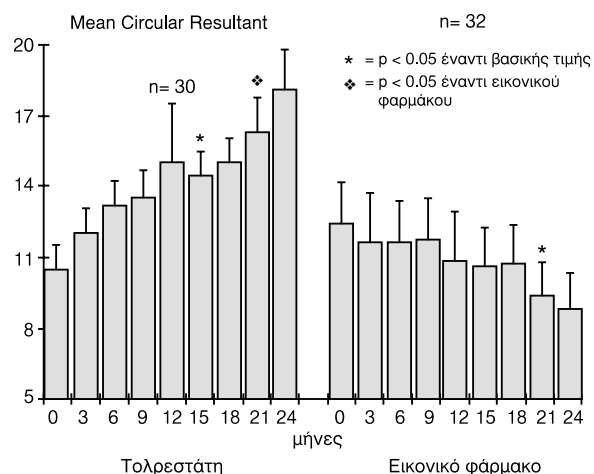
σε διαφορετικό ποσοστό το ένζυμο. Το τελευταίο πιθανόν να εξηγεί, γιατί ορισμένοι από αυτούς δεν παρουσίασαν καμία επίδραση στην διαβητική νευροπάθεια.

Η τολρεστάτη υπήρξε ο μοναδικός αναστολέας αναγωγής της αλδόζης, που δοκιμάστηκε με θετικά αποτελέσματα στην θεραπεία της ΔΝΑΝΣΚ. Στην Ελλάδα κυκλοφόρησε στην ελεύθερη αγορά από τον Ιούνιο 1992 μέχρι και τον Οκτώβριο 1996. Η τολρεστάτη χορηγήθηκε τόσο στην πρώιμη, όσο και στην σαφή ΔΝΑΝΣΚ. Στην πρώτη εργασία χορηγήθηκε για ένα χρόνο και στην δεύτερη για δύο χρόνια^{62,3}. Όλοι οι δείκτες, πλην του Valsalva, παρουσίασαν βελτίωση στατιστικά σημαντική ένα χρόνο περίπου από την έναρξη της θεραπείας και στις δύο εργασίες (Σχ. 5). Σε μία ακόμη εργασία η χορήγηση τολρεστάτης είχε θετική επίδραση στην πρόληψη εμφάνισης της ΔΝΑΝΣΚ⁶³. Επίσης σε δύο άλλες εργασίες η τολρεστάτη παρουσίασε ευεργετική μακροχρόνια δράση σε ασθενείς με σαφή ΔΝΑΝΣΚ με την μέθοδο της 24ωρης παρακολούθησης της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, βελτιώνοντας την ισορροπία συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού (Σχ. 6), ιδιαίτερα τις νυκτερινές ώρες, όπου ο τόνος του συμπαθητικού είναι αυξημένος σε αυτούς τους ασθενείς^{4,5}. Ωστόσο η τολρεστάτη, λόγω ηπατοτοξικότητας, αποσύρθηκε από την ελεύθερη αγορά το 1996⁶⁴.

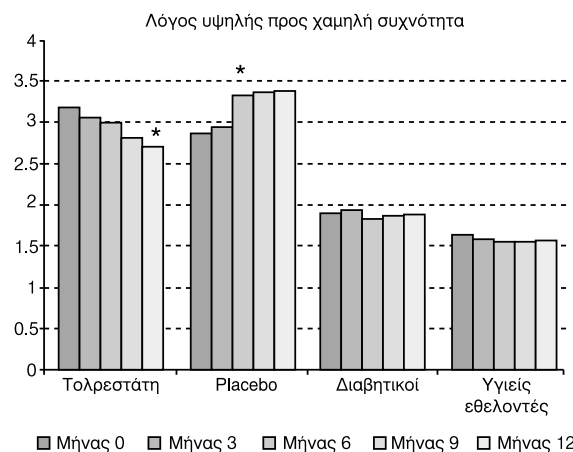
γ) Αναστολείς μεταρρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ). Οι ΑΜΕΑ είχαν χρησιμοποιηθεί σε παλαιότερες εργασίες τόσο για την θεραπεία της πειραματικής διαβητικής νευροπάθειας, όσο και για την θεραπεία της περιφερικής διαβητικής πολυνευροπάθειας⁶⁵⁻⁶⁷. Εμείς παρουσιά-

σαμε πρώτοι παγκοσμίως (Διαβητολογικό και Καρδιολογικό τμήμα της Β' ΠΠ, ΑΠΘ), αποτελέσματα μακροχρόνιας χορήγησης ΑΜΕΑ σε ασθενείς με σαφή ΔΝΑΝΣΚ. Ο μηχανισμός δράσης των ΑΜΕΑ στην ΔΝΑΝΣΚ δεν είναι γνωστός. Προτεινόμενοι μηχανισμοί είναι οι ακόλουθοι: α) Βελτίωση της κυκλοφορίας του αίματος στα αγγεία των νεύρων⁶⁷ και β) Αύξηση του τόνου του παρασυμπαθητικού με ταυτόχρονη παράλληλη μείωση του τόνου του συμπαθητικού, λόγω δράσης τους στο κεντρικό νευρικό σύστημα, βελτιώνοντας με αυτό τον τρόπο την ισορροπία του ΑΝΣ⁶⁸.

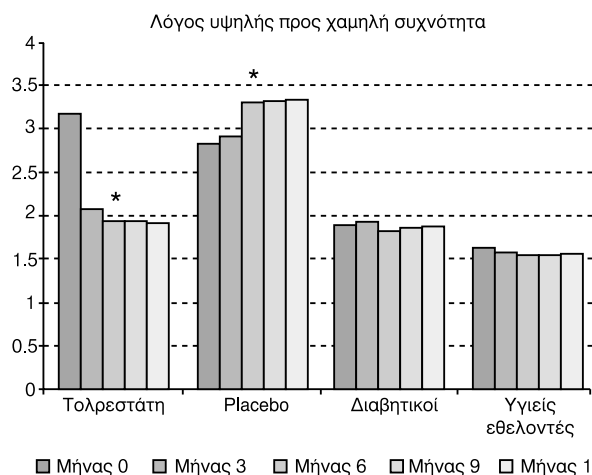
Η χορήγηση της κιναπρίλης σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ είχε ως αποτέλεσμα την βελτίωση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (HRV), όπως αυτή εκφράζεται από τις παραμέτρους της υψηλής συχνότητας (HF), χαμηλής συχνότητας (LF) και του λόγου αυτών (LF / HF)⁶. Σε άλλη επίσης εργασία η κιναπρίλη μείωσε σημαντικά τον αυξημένο τόνο του συμπαθητικού κατά τις νυκτερινές ώρες του 24ώρου σε ασθενείς με σαφή ΔΝΑΝΣΚ με την μέθοδο της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (Σχ. 7)⁷. Επιπλέον η χορήγηση κιναπρίλης παρουσίασε μακροχρόνια ευεργετική δράση στους δείκτες των καρδιαγγειακών αντανακλαστικών δοκιμασιών. Συγκεκριμένα βελτίωσε τους ακόλουθους δείκτες: Εκπνοής / εισπνοής, σταθερή απόκλιση και μέσο ανυσματικό δείκτη (MCR) των R-R διαστημάτων (Σχ. 8), δείκτη 30:15 και την ορθοστατική υπόταση⁸. Η δράση αυτή της κιναπρίλης μπορεί να έχει ευνοϊκή επίδραση στην πρόληψη κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών και του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ. Ωστόσο για την καλύτερη τεκμηρίωση της προαναφερθεί-



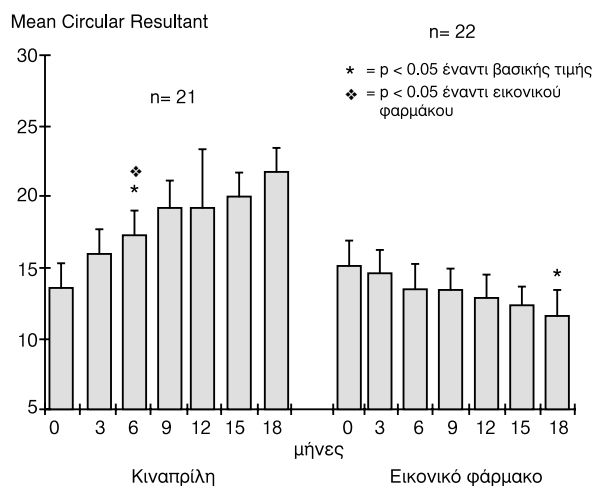
Σχ. 5. Επίδραση της τολρεστάτης στο MCR.



Σχ. 6. Επίδραση της τολρεστάτης στον λόγο υψηλής προς χαμηλή συχνότητα.



Σχ. 7. Επίδραση της κιναπρίλης στον λόγο υψηλής προς χαμηλή συχνότητα.



Σχ. 8. Επίδραση της κιναπρίλης στο MCR.

σης δράσης απαιτούνται εργασίες με μεγαλύτερη χρονική διάρκεια παρακολούθησης και σε περισσότερους ασθενείς. Οι ΑΜΕΑ έχουν αποδειχθεί χρήσιμα φάρμακα στην αντιμετώπιση της εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας⁶⁹. Υπάρχει πρόταση επίσης για την χορήγησή τους στην διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια^{70,72}. Η ΔΝΑΝΣΚ πιθανόν να έχει παθογενετικό ρόλο στην εμφάνιση της διαβητικής νεφροπάθειας, όπως προτείνεται σε ορισμένες πρόσφατες εργασίες. Πιθανόν λοιπόν οι ΑΜΕΑ να αποδειχθούν χρήσιμα φάρμακα στο άμεσο μέλλον στην αντιμετώπιση των μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών του Σακχαρώδη Διαβήτη.

Ευχαριστώ θερμά τον αναπληρωτή Καθηγητή κ. Δ. Καραμήτσο για τις κριτικές υποδείξεις του κατά την συγγραφή της παρούσας ανασκόπησης.

Summary

Didangelos TP. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. Hellen Diabetol Chron 2001; 2: 157 - 170.

Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is a common and early complication of Diabetes Mellitus. It is a major contributor to the increased morbidity and mortality rates in the diabetic population. Both sudden death and silent myocardial ischaemia have been attributed to CAN. It can also cause many other problems to diabetic patients. Not long ago, CAN was believed to be a late complication of diabetes. Newer techniques have been developed for the detection of CAN, recently and it has become clear that autonomic function may become abnormal early in the course of diabetes. The clinical significance of CAN has been well recognized and established, recently. The role of good glycaemic control has been determined to development and progression of CAN in the latest years. Many pharmaceutical agents, which are active on major pathophysiological pathways of diabetic neuropathy, have been tested in clinical studies with promising results.

Βιβλιογραφία

1. Καραμήτσος Δ. Διαβητική νευροπάθεια σε : Καραμήτσος Δ. Σακχαρώδης Διαβήτης Β' έκδοση, Θεσσαλονίκη, Σιώκης Α., 1987: 179-188.
2. Karamitsos DT, Didangelos TP, Athyros VG, Kontopoulos AG. The natural history of recently diagnosed autonomic neuropathy over a period of 2 years. Diab. Res. and Clin. Pract. 1998 ; 42: 55-
3. Didangelos T, Karamitsos D, Athyros V., Kourtoglou G. Effect of aldose reductase inhibition on cardiovascular reflex tests in patients with definite Diabetic Autonomic Neuropathy over a period of two years. Journal of Diabetes and its Complications, 1998; 12 (4): 201-207.
4. Didangelos T, Athyros V, Karamitsos D, Papageorgiou G, Kourtoglou G, Kontopoulos A. Effect of aldose reductase inhibition on heart rate variability in patients with severe or moderate Diabetic Autonomic Neuropathy. Clin. Drug Invest. 1998; 15 (2): 111-121.
5. Didangelos T, Athyros V, Kontopoulos A, Papageorgiou A, Karamitsos D. Effect of tolrestat on circadian variation of heart rate variability in patients with Diabetic Autonomic Neuropathy. Diabetes 1999; 48 (Suppl. 1) A 151.
6. Kontopoulos A, Athyros V, Didangelos T, Papageorgiou A, Avramidis M, Mavroudi M, Karamitsos D. Effect of chronic quinapril administration on heart rate variability in patients with Diabetic Autonomic Neuropathy. Diabetes Care 1997; 20: 355-361.
7. Athyros V, Didangelos T, Karamitsos D, Papageorgiou A, Boudoulas H, Kontopoulos A. Long-term effect of converting enzyme inhibition on circadian sympathetic and parasympathetic modulation in patients with Diabetic Autonomic Neuropathy. Acta Cardiologica 1998; 53 (4): 201-209.
8. Didangelos T, Athyros V, Karamitsos D, Papageorgiou A, Kourtoglou G, Kontopoulos A. Long-term effect of quinapril on cardiovascular reflex tests in patients with

- Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetologia* 1998 (Suppl. 1) A 308.
9. *Genovely H, Pfeifer MA.* R - R Variation: The autonomic test of choice in diabetes. *Diabetes/Metabol. Reviews* 1988; 4: 255-271.
 10. *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.
 11. *Consensus statement:* Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. *Diabetes Care* 1996; 19(Suppl. 1): S67-S92.
 12. *Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF.* Heart rate changes in diabetes mellitus. *The Lancet* 1981; 183-186.
 13. *Ziegler D.* Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: Prognosis, Diagnosis and Treatment. *Diab./ Metab. Reviews* 1994; 10: 339-383.
 14. *Spallone V, Uccioli L, Menzinger G.* Diabetic autonomic neuropathy. *Diab./ Metabol. Reviews* 1995; 11: 227- 257.
 15. *Mensink G.B.M and Hoffmeister H.* The relationship between resting heart rate and all cause, cardiovascular and cancer mortality. *European Heart Journal* 1997; 18: 1404-1410.
 16. *Καραμήτσος Δ, Χαλκίδης Χ, Μανούδης Α, Κοντόπουλος Α, Μεταξάς Π.* Η χρησιμοποίηση κλινικών δοκιμασιών στη διάγνωση νευροπάθειας του φυτικού νευρικού συστήματος του κυκλοφορικού διαβητικών ασθενών. *Ελλ. Διαβητολογικά Χρονικά* 1988; 1: 117-124.
 17. *Zencem S, Olbrich HG, Seeger C., Kober G, Schoffling K, Gaspary WF.* Beat to beat variation of heart rate in diabetic patients with autonomic neuropathy and in completely cardiac denervated patients following orthopir transplantation. *Int. J. Cardiol.* 1991; 33: 105-114.
 18. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Annals of Int. Med.* 1995; 122: 561-568.
 19. *Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook D, Reenan A, Halter JB, Ensink J and Porte DJ.* Autonomic neural dysfunction in diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984; 7: 447-453.
 20. *Mackay DJ.* Respiratory sinus arrhythmia in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1983; 24: 253- 256.
 21. *Weinberg CR and Pfeifer MA.* An improved method for measuring heart rate variability: Assessment of cardiac parasympathetic function. *Biometrics* 1984; 40: 855-861.
 22. *Sudkvist G, Almer L-O and Lilja B.* Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 1979; 1: 924-925.
 23. *Smith SE, Smith SA.* Heart rate variability in healthy subjects measured with a bedside computer-based technique. *Clin. Sci.* 1981; 61: 379-383.
 24. *Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spuler M, Muhlen H, Mayer P and 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: 166-175.
 25. *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: 354-381.
 26. *Muller JE, Tofler GH and Stone PH.* Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79: 733-743.
 27. *Quyyumi AA.* Circadian rhythms in cardiovascular disease. *Am. Heart J.* 1990; 120: 726-733.
 28. *Panza JA, Epstein SE and Quyyumi AA.* Circadian variation in vascular tone and its relation to a sympathetic vasoconstrictor activity. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 986-990.
 29. *Zipes DP.* Sympathetic stimulation and arrhythmias. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 656-7.
 30. *Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baseli G, Ceruti S, Lombardi F, Pagani M and Malfiani A.* Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537- 547.
 31. *Spallone V, Bernardi L, Ricordi L, Solda P, Maiello MR, Calciati A, Gambardella S, Fratino P and Menzinger G.* Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1993; 42: 1745-1752.
 32. *Malpas SC, Maling TJB.* Heart rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990; 39: 1177-1181.
 33. *Hornung RS, Mahler RF and Rafferty EB.* Ambulatory blood pressure and heart rate in diabetic patients : an assessment of autonomic function. *Diabetic Med.* 1989; 6: 579-585.
 34. *Mantysaari M, Kuikka J, Mustonen J, Tahvanainen K, Vaninen E, Lansimies E and Uusitupa M.* Noninvasive detection of cardiac sympathetic nervous dysfunction in diabetic patients using 123 I-MIBG. *Diabetes* 1992; 41: 1969-1975.
 35. *Ewing DJ and Clarke BF.* Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br. Med. J.* 1982; 285: 916-918.
 36. *Pfeifer MA, Schumer MP.* Cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 1545-1546.
 37. *Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ and Colucci WS.* Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am. J. Physiol.* 1989; 25: H132-H141.
 38. *Hilsted J, Galbo H and Christensen NJ.* Impaired cardiovascular responses to graded exercise in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1979; 28: 313-319.
 39. *Kahn JK, Zola B, Juni JE and Vinik AL.* Decreased exercise heart rate and blood pressure response in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1986; 9: 389-394.
 40. *Hilsted J, Calbo H, Christensen NJ, Parving H-H and Beun J.* Haemodynamic changes during graded exercise in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1982; 22: 318-323.
 41. *Zola B, Kahn JK, Juni JE and Vinik AL.* Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 63: 208-214.
 42. *Roy TM, Peterson HR, Suidler HL, Cyrus J, Broadstone VL, Fell RD, Rothchild AH, Samols E and Pfeifer MA.* Autonomic influence on cardiovascular performance in

- diabetic patients. *Am. J. Med.* 1989; 87: 382-388.
43. *Milaskiewicz RM and Hall GM.* Diabetes and anesthesia: the past decade. *Br. J. Anaesth.* 1992; 68: 198-206.
 44. *Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang-Cheng R, Kampine JP.* Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989; 70: 591-597.
 45. *Kuuttgen D, Weidemann D and Doehn M.* Diabetic autonomic neuropathy: abnormal cardiovascular reactions under general anesthesia. *Klin. Wochenshr.* 1990; 68: 1168-72.
 46. *Linstedt U, Jaeger H and Petry A.* Die neuropathie des autonomen nervensystems. Ein zusatzliches narkose-risiko beim Diabetes mellitus. *Anaesthesist* 1993; 42: 521-7.
 47. *Page MMcB and Watkins PJ.* Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1978; 1: 14-16.
 48. *Catterall JR, Calverley PMA, Ewing DJ, Shapiro CM, Clarke BF, Douglas NJ.* Breathing, sleep and diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1984; 33: 1025-1027.
 49. *Jacobi RM and Nesto RW.* Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 736-744.
 50. *Fava S, Azzopardi J, Muscat HA and Fenech FF.* Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction. *Diabetes Care* 1993; 16: 1615-1618.
 51. *Koistinen MJ.* Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic patients. *Br. Med. J.* 1990; 301: 92-95.
 52. *O'Sullivan JJ, Conroy RM, MacDonald K, McKenna TJ, Mauer BJ.* Silent ischaemia in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br. Med. J.* 1991; 66: 313-315.
 53. *Bellaveri F, Ferri M, Guarini L, Bax G, Piccoli A, Cardone C, Fedele D.* Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death? *Br. Heart J.* 1988; 59: 379-383.
 54. *Silvieri R, Veglio M, Chinaglia A, Scaglione P and Cavallo-Perin P.* Prevalence of QT prolongation in a type 1 diabetic population and its association with autonomic neuropathy. *Diabetic Med.* 1993; 10: 920-924.
 55. *Sudkvist G and Lilja B.* Autonomic neuropathy predicts deterioration in glomerular filtration rate in patients with IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 773-779.
 56. *Okhubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata I, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shihiri M.* Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: a randomized prospective 6 year study. *Diab. Res. Clin. Practice* 1995; 28: 103-117.
 57. *Fraser DM, Campbell IW, Ewing DJ, Murray A, Neilson JMM, Clarke BF.* Peripheral and autonomic function in newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes* 1977; 26: 546-550.
 58. *Scott J and Lloyd-Mostyn RH.* Acute autonomic dysfunction in diabetic ketoacidosis. *Lancet* i: 1976: 590.
 59. *Jakobsen J, Christiansen JS, Kristoffersen I, Christensen CK, Hermansen K, Schmitz A and Mogensen CE.* Autonomic and somatosensory nerve function after 2 years of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes* 1988; 37: 452-5.
 60. *Navarro X, Kennedy WR, Lowrenson RB and Sutherland DER.* Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction and mortality in diabetes. *Diabetes* 1990; 39: 802-806.
 61. *Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G.* Effects of treatment with the antioxidant α -Lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 369-373.
 62. *Giugliano D, Marfella R, Quatraro A, De Rosa N, Salvatore T, Gozzolino D, Ceriello A, Torella R.* Tolrestat for mild diabetic neuropathy. A 52-week, randomized, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118: 7-11.
 63. *Giugliano D, Acampora R, Marfella R, Di Mario G, De Rosa N, Misso L, Ceriello A, Quatraro A, D'Onofrio F.* Tolrestat in the primary prevention of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995; 18: 536-541.
 64. *Tomlinson D.* The role of aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic polyneuropathy. In : Dyck and Thomas. *Diabetic neuropathy.* 2nd edition Philadelphia, USA, W.B.Saunders Company, 1999: 330-340.
 65. *Cameron NE, Cotter MA and Robertson S.* Angiotensin converting enzyme inhibition prevents the development of muscle and nerve dysfunction and stimulates angiogenesis in STZ-diabetic rats. *Diabetologia* 1992; 35: 12-18.
 66. *Malik R, Williamson S, Abbott C, Carrington A, Iqbal J, Schady W, Boulton AJM.* Effect of angiotensin - converting enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomized double - blind controlled trial. *Lancet* 1998, 352; 1978-1981.
 67. *Reja A, Tesfaye S, Harris ND, Ward JD.* Is ACE inhibition with Lisinopril helpful in diabetic neuropathy? *Diabetic Medicine* 1995; 12: 307-309.
 68. *Scroop GC, Lowe RD.* Central pressor effect of angiotensin mediated by parasympathetic nervous system. *Nature* 1968; 220: 1331-1335.
 69. *The Microalbuminuria Captopril Study Group.* Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39: 587-593.
 70. *Μανές Χ, Σουλής Κ, Βούκλιας Μ, Τριανταφύλλου Γ, Σκαρτσάκης Γ, Ηλιάδης Β, Παπάζογλου Ν.* Η δράση του αναστολέως του μετατροπεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) Lisinopril στην διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ασθενών με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη. *Ελλην. Διαβητολ. Χρον.* 1998, 11(2): 170-4.
 71. *Chaturverdi N, Sjolie A-K, Stephenson J M, et al.* Effect of Lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type I diabetes. *Lancet* 1998; 353: 617-22.

Λέξεις κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης
κυκλοφορικό σύστημα
νευροπάθεια ΑΝΣ

Key Words:

Diabetes mellitus
cardiovascular autonomic neuropathy