

NEUROPATIA DIABETICĂ AUTONOMĂ CARDIOVASCULARĂ – IMPACT CLINIC -

ANCA MOȚĂȚĂIANU¹, ADINA STOIAN², ZOLTAN BAJKO³

^{1,2,3}Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

Cuvinte cheie: diabet, sistemul nervos autonom, neuropatie autonomă cardiovasculară, variabilitatea ritmului cardiac

Rezumat: Neuropatia autonomă cardiovasculară (NAC) este una dintre cele mai ignorate complicații ale diabetului zaharat (DZ), care apare din cauza lezării fibrelor nervoase autonome care inervează inima și vasele de sânge, determinând dereglări în controlul ritmului cardiac și al dinamicii vasculare. NAC reprezintă o complicație prevalentă și importantă a DZ deoarece reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la pacienții diabetici. Rata crescută a mortalității se datorează aritmiilor cardiace, infarctului miocardic nedureros, instabilității cardiovasculare și cardiorespiratorii. Examenul fizic și anamneza nu sunt utile pentru detectarea precoce a disfuncției nervoase autonome, de aceea, pentru identificarea NAC în stadiu precoce, avem la dispoziție mijloace utile, non-invasive reprezentate de testele reflexe cardiovasculare. Controlul glicemic strict reprezintă mijlocul prin care se poate preveni dezvoltarea și progresia NAC.

Keywords: diabetes mellitus, autonomic nervous system, cardiac autonomic neuropathy, heart rate variability

Abstract: Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is one of the most overlooked of all complications of diabetes, which encompasses damage to the autonomic nerve fibres that innervate the heart and blood vessels, resulting in abnormalities in heart rate control and vascular dynamics. CAN represents a prevalent and serious complication as it carries an approximately fivefold risk of mortality in the patients with diabetes, but it is one of the least frequently diagnosed. The high mortality rate may be related to silent myocardial infarction, cardiac arrhythmia, cardiovascular and cardiorespiratory instability. Patient's history and physical examination are not effective for the early detection of the autonomic nerve dysfunction, therefore it is important to identify the early stages of CAN with an easily available tool, such as the non-invasive cardiovascular reflex test. Tight glycaemic control is the tool for preventing the development and the progression of CAN.

Diabetul zaharat (DZ) este o problemă din ce în ce mai mare de sănătate publică în întreaga lume. Neuropatia autonomă cardiovasculară (NAC) este o complicație cronică a DZ, care apare ca urmare a lezării fibrelor nervoase autonome care inervează inima și vasele de sânge, determinând dereglări în controlul ritmului cardiac și al dinamicii vasculare.(1) NAC este asociată cu un prognostic nefavorabil și cu o slabă calitate a vieții pentru acești pacienți. NAC reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la pacienții diabetici, pentru că se asociază cu un risc crescut de aritmii cardiace și moarte subită.

O mai bună înțelegere a importanței clinice și prognostice a neuropatiei autonome s-a realizat odată cu utilizarea extinsă a bateriei de teste simple, non-invasive, de reflexe cardiovasculare.

Scopul acestui articol a fost să se analizeze importanța, prin prisma impactului clinic, a identificării precoce a pacienților cu disfuncție autonomă cardiovasculară.

Epidemiologie

Prevalența raportată a NAC variază mult în funcție de populația studiată și de criteriile utilizate pentru a identifica pacienții cu NAC. Pe o cohortă mare de pacienți cu DZ tip 1 și 2, Ziegler și colab., utilizând testele de variabilitate de ritm cardiac și analiza spectrală a intervalului R-R, au descoperit că 25.3% din pacienții cu DZ tip 1 și 34.3% din pacienții cu DZ tip 2 au avut NAC. Într-un bilanț al mai multor studii

epidemiologice pe pacienții diabetici s-a observat că rata mortalității la 5 ani este de cinci ori mai mare printre pacienții cu NAC, comparativ cu cei fără NAC.(2,3)

NAC este asociată semnificativ cu mortalitatea generală și în unele studii cu morbiditatea legată de ischemia miocardică silențioasă, boala coronariană, boala cerebrovasculară, progresia nefropatiei diabetice și morbiditatea perioperatorie. Evaluarea NAC trebuie utilizată pentru stratificarea riscului cardiovascular la pacienții diabetici, necesară pentru identificarea pacienților care necesită o monitorizare mai atentă perioperatorie sau în alte perioade de stress fiziologic, precum și a acelor care necesită o intervenție terapeutică mai agresivă asupra comorbidităților.(4,5)

Tablou clinic

Scăderea variabilității ritmului cardiac și tahicardia de repaus pot fi primele semne clinice de NAC și apar ca urmare a disfuncției autonome parasimpatice. Studii mari epidemiologice au arătat că tahicardia de orice origine este un factor major de risc pentru mortalitatea de cauză cardiovasculară, din cauza lezării peretelui vascular și dezvoltării aterosclerozei.(6)

Disfuncția autonomă poate afecta toleranța la efort, prin reducerea răspunsului ritmului cardiac, a tensiunii arteriale și a randamentului cardiac în timpul exercițiilor, și crește riscul de evenimente cardiovasculare în timpul efortului. Din acest

¹Autor corespondent: Moțățianu Anca, Str. Ghe. Marinescu, Nr. 50, Cod 540136, Tîrgu-Mureș, România, E-mail: motataianuanca@gmail.com, Tel: +40726 673472

Articol intrat în redacție în 03.10.2012 și acceptat spre publicare în 05.01.2013
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2013;2(1):156-158

motiv, pacienții cu NAC ar trebui să efectueze un test de efort înaintea începerii unui program de exerciții fizice.(7,8,9)

Pacienții cu NAC pot avea o instabilitate cardiovasculară intra- și perioperatorie care determină o mortalitate cardiovasculară perioperatorie mult mai mare la pacienții diabetici, astfel, orice pacient diabetic cu NAC are un risc anestezic crescut.(9) Hipotensiunea arterială ortostatică (HAO) poate determina amețeli, slăbiciune, tulburări vizuale și chiar sincope la trecerea din clino în ortostatism. Uneori, aceste manifestări sunt greșit etichetate ca și marcă a hipoglicemiei. HAO la pacienții diabetici apare din cauza afectării fibrelor eferente vasomotorii simpatice, ceea ce determină reducerea vasoconstricției în patul vascular splanhnic și periferic.(10)

Diagnostic

În formele incipiente de NAC există o slabă corelație între simptome și gradul disfuncției autonome, deci, anamneza și examenul clinic nu sunt eficiente în detectarea precoce a NAC. O mai bună înțelegere a importanței clinice și a prognosticului NAC a fost legată de utilizarea pe scară largă a testelor reflexe cardiovasculare, care reprezintă evaluarea standard în testarea clinică a funcției autonome. Cea mai utilizată este bateria de teste reflexe cardiovasculare propusă de Ewing și Clark, care au o bună sensibilitate, specificitate, reproductibilitate, sunt non-invazive, sigure și relativ bine standardizate. Această baterie de teste cuprinde: variabilitatea de ritm cardiac (VRC) ca răspuns la respirația profundă, la trecerea din clino- în ortostatism și în timpul manevrei Valsalva, precum și variabilitatea tensională ca răspuns la trecerea din clino- în ortostatism și la contracția susținută a dinamometrului. Aceste teste validate sunt recomandate pentru diagnosticul NAC și pot fi efectuate cu ușurință în orice cabinet medical care are în dotare un tensiometru și un aparat ECG. Aceste teste utilizate împreună pot da măsura atât a afectării simpatice și parasimpatice, cât și a severității NAC. Testele de VRC evaluează funcția parasimpatică și sunt alterate precoce, pe când testele de variabilitate tensională evaluează funcția simpatică și sunt anormale în stadii tardive de NAC. Prezența unui test cardio-vagal anormal identifică NAC precoce, a cel puțin 2 teste cardio-vagale anormale identifică stadiul de NAC intermediar, iar, dacă la acestea se adaugă și un test de variabilitate tensională anormal avem NAC severă.(11)

Alte metode care sunt utilizate în special în centrele de cercetare sunt: analiza spectrală a VRC, evaluarea sensibilității baroreflexe, scintigrafia cardiacă utilizând I-metaiodobenzylguanidine (123 I-MIBG), microneurografia. Trebuie precizat că aceste metode sunt mult mai sensibile în detectarea NAC decât testele reflexe cardiovasculare, dar necesitând personal calificat și aparatură performantă nu pot fi utilizate la scară largă pentru detectarea disfuncției autonome. Evaluarea intervalului QTc poate fi un instrument util pentru identificarea pacienților cu risc cardiovascular crescut.(12,13)

Implicații clinice

Cresterea mortalității- NAC este asociată cu un risc mare de aritmii cardiace și moarte subită. În studiul prospectiv EURODIAB pe 2787 de pacienți cu DZ tip 1, cel mai puternic predictor de mortalitate în timpul celor 7 ani de urmărire al pacienților a fost NAC, depășind efectele factorilor de risc cardiovasculari tradiționali. Într-un alt studiu pe pacienți cu DZ tip 2 s-a observat că afectarea VRC și prelungirea intervalului QT combinate a fost cel mai puternic predictor al mortalității independent de factorii de risc convenționali. Mecanismul responsabil pentru creșterea mortalității nu este elucidat. Existența și a altor factori de risc la acești pacienți (ex. boala cardiovasculară) face dificilă determinarea efectului independent al NAC asupra mortalității. Au fost raportate rezultatele unui studiu menit să evalueze riscul de mortalitate datorat NAC la

diabeticii fără manifestări clinice de complicații severe (proteinurie, retinopatie proliferativă, boala coronariană sau cerebrovasculară) la 8 ani de la includerea în studiu. S-a observat că mortalitatea la diabeticii cu NAC a crescut constant în timpul celor 8 ani, comparativ cu lotul control. Disfuncția autonomă cardiacă s-a demonstrat a fi un factor de risc independent de prognostic nefavorabil.(14,15,16,17)

Ischemia miocardică silențioasă- Pacienții cu NAC pot prezenta ischemie miocardică nedureroasă, ceea ce face ca recunoașterea infarctului miocardic și tratamentul să fie întârziate. Vinik și colab. au efectuat o meta-analiză a 12 studii în care s-a observat că există o frecvență crescută semnificativ statistic a ischemiei miocardice nedureroase la pacienții cu NAC comparativ cu cei fără NAC. În studiul DIAD (detectia ischemiei asimptomatice la diabetici) pe 1123 de pacienți cu DZ tip 2 s-a observat că NAC a fost un predictor puternic al ischemiei miocardice silențioase și de evenimente cardiovasculare ulterioare. De aceea, pacienții diabetici trebuie atent investigați, iar testarea funcției autonome cardiovasculare trebuie să fie inclusă în evaluarea riscului cardiovascular al pacienților diabetici.(9,18,19)

Moartea subită- Moartea subită a fost raportată la pacienții cu NAC. Cauzele potențiale de moarte subită sunt ischemia miocardică severă nedureroasă sau prelungirea intervalului QT, care predispun la apariția de aritmii cardiace fatale. În studiul neuropatiei diabetice, Rochester, a observat că toți pacienții cu moarte subită, atât din lotul cu diabet, cât și din cel fără, au avut afectare coronariană severă sau disfuncție ventriculară stângă. Deci, NAC nu este un factor independent semnificativ de moarte subită, dar poate fi un factor contributor.(17,20,21)

Atacurile cerebrovasculare- Frecvența atacurilor vasculare cerebrale ischemice (AVCI) este crescută la pacienții cu DZ tip 2, mai ales la cei cu NAC. Toyry și colab. au studiat impactul NAC asupra riscului de a dezvolta AVCI, demonstrând că afectarea funcției autonome simpatice și parasimpatice a fost un factor predictor independent pentru apariția acestuia. Un alt studiu pe pacienții diabetici de tip 2 a arătat că, prezența NAC a fost cel mai puternic predictor pentru AVCI, împreună cu vârsta și hipertensiunea.(22,23)

Progresia NAC

În stadiul subclinic al NAC, disfuncția autonomă poate fi detectată doar cu ajutorul testelor clinice, iar modificările sunt potențial reversibile. În acest stadiu sunt modificate testele de VRC, care reflectă o afectare predominantă a sistemului nervos parasimpatic. În stadiul clinic apare și afectarea sistemului nervos simpatic, fiind modificate și testele de variabilitate tensională.(24) Este bine cunoscut faptul că, DZ tip 2 debutează cu 4-7 ani înaintea diagnosticului clinic, deci neuropatia poate fi o complicație frecventă chiar și la pacienții recent diagnosticați. NAC subclinică poate fi descoperită chiar și la momentul diagnosticului în DZ tip 2 sau la 5 ani de la debut în DZ tip 1. Din acest motiv, evaluarea VRC trebuie efectuată în momentul diagnosticului în DZ tip 2 și la 5 ani de la debut în DZ tip 1, pentru a avea un reper, cu care evaluările ulterioare seriate la 1 an să poată fi comparate.(9,24,25,26)

Evoluția naturală a NAC este guvernată de gradul controlului glicemic. Importanța controlului glicemic pe termen lung în dezvoltarea și progresia NAC este general acceptată la ora actuală. Studiile DCCT și UKPDS au demonstrat că controlul glicemic strict, reprezintă o prioritate în prevenția primară și secundară a neuropatiei. Datele din aceste studii au arătat că tratamentul intensiv al diabetului, cu menținerea hemoglobinei glicozilate aproximativ 7% au prevenit apariția și au încetinit progresia neuropatiei, iar în studiul DCCT s-au observat aceleași rezultate inclusiv asupra componentei

REFERATE

autonome a neuropatiei. Efectul favorabil al controlului glicemic strict asupra inervației simpatică miocardice s-a observat și într-un studiu de 4 ani în care pacienții cu DZ tip 1 au fost evaluați cu ajutorul scintigrafiei cardiace cu MIBG. (24,27,28,29)

Concluzii:

NAC este o complicație comună și severă a DZ, care deși este implicată în creșterea riscului de mortalitate cardiovasculară este printre cele mai puțin înțelese și diagnosticate complicații ale DZ. Efectuarea testelor reflexe cardiovasculare reprezintă un instrument util pentru documentarea prezenței NAC. Deoarece evoluția naturală este insidioasă și simptomele sunt nespecifice, apărând în stadii avansate este important să detectăm NAC în stadiu incipient, pentru a preveni deteriorări ireversibile. Dovezile clinice decisive din studiile clinice efectuate au demonstrat rolul controlului glicemic strict pentru prevenirea dezvoltării și încetinirea progresiei NAC, în acest sens diagnosticul ar trebui stabilit precoce, iar ulterior, pacienții instruiți să aibă un bun control metabolic.

REFERINTE

- Schumer MP, Joyner SA, Pfeifer MA. Cardiovascular autonomic neuropathy testing in patients with diabetes. *Diabetes Spectrum*. 1998;11:227-231
- Ziegler D, Dannehl K, Muhlen H, Spuler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stage of diabetic neuropathy. *Diabet Med*. 1992;9:806-814.
- Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Reviews*. 1999;7:300-315.
- Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115:387-397.
- Tesfaye S, Boulton A, Dyck P, Freeman R. Diabetic neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic criteria, Estimation of Severity and Treatments. *Diabetes Care*. 2010;33:2285-2293.
- Palatini P, Julius S. Heart rate and cardiovascular risk. *Journals Hypertension*. 1997;15:13-17.
- Vinik AI, Erbas T. Neuropathy. In *Handbook of Exercise in Diabetes*; 2002. p. 463-496.
- Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med*. 2001;68:928-944.
- Vinik AI, Maser R, Mitchell B, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26:1553-1579.
- Low PA, Walsh JC, Huang CY, McLeod JG. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy: a clinical and pathological study. *Brain*. 1975;98:341-356.
- American Academy of Neurology. Assessment: clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996;46:873-880.
- Pop-Busui R. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:434-441.
- Kempler P, Varadi A, Szalay F, Tamas Gy. Autonomic neuropathy and corrected QT interval prolongation: there is a relationship. *Diabetes Care*. 1994;17:454-456.
- Scedemah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care*. 2008;31:1360-1366.
- Ziegler D, Zentai CP, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Doring A, Meisinger C. KORA Study Group. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care*. 2008;31:556-561.
- Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26:1895-1901.
- Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 1993;10:820-824.
- Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study, a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301:1547-1555.
- Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*. 2004;27:1954-1961.
- Sivieri R, Veglio M, Chinaglia A, et al. Prevalence of QT prolongation in a type 1 diabetic population and its association with autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 1993;10:920-924.
- Suarez GA, Kottke TE, Callahan MJ, Norell JE, Dyck PJ. Is autonomic neuropathy an important cause of sudden death in diabetes mellitus? (Abstract). *Neurology* 56 (Suppl. 3). 2001;A 208
- Toyry JP, Niskanen LK, Lansimies EA, Partanen KPL, Uusitupa MIJ. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1996;27:1316-1318.
- Ko SH, Song KH, Park SA, Kim SR, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts acute ischaemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus: a 7 year follow-up study. *Diabet Med*. 2008;25:1171-1177.
- Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment *Diabetes Metab Rev* 1994;10:339-383.
- Kempler P, Varadi A, Tamas Gy. Autonomic neuropathy in newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993;16:848-849.
- Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group: The epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 1992;6:49-57.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998;353:837-853.
- The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complication Trial (DCCT). *Diabetologia*. 1998;41:416-423.
- Ziegler D, Weise F, Langen KJ, Piolot R, Boy C, et al. Effect of glycaemic control on myocardial sympathetic innervations assessed by metaiodobenzylguanidine scintigraphy: a 4-year prospective study in IDDM patients. *Diabetologia*. 1998;41:443-451.