

NEUROPATIA DIABETICĂ AUTONOMĂ CARDIOVASCULARĂ, DIN TEORIE ÎN PRACTICĂ CLINICĂ

CARDIOVASCULAR AUTONOMIC DIABETIC NEUROPATHY, FROM THEORY TO CLINICAL PRACTICE

asist.univ.drd. Anamaria Raluca Badea, conf.univ.dr. Laurențiu Nedelcu,
Facultatea de Medicină, Universitatea „Transilvania” din Brașov,
Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov
Autor corespondent: Anamaria Raluca Badea, e-mail: ralucabadea@yahoo.com

Abstract:

Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is one of the most common complications of diabetes mellitus. CAN is recognized as a strong independent predictor for cardiac events, it increases both mortality and morbidity risk in diabetic patients. The imbalance between sympathetic and parasympathetic nervous system due to an impaired autonomic function is leading to an increased arrhythmic risk. Heart rate variability (HRV) reflects the cardiac autonomic function and a reduced HRV in diabetic patients reflects a sympathetic dominance. In clinical practice HRV measurements are obtained with an analysis of RR fluctuations in continuous ECG monitoring. HRV indexes are analysed in time and frequency domains. Further researches are required to standardize HRV indexes by gender and age.

Key-words: diabetes mellitus, cardiac autonomic neuropathy, heart rate variability, arrhythmias

Impactul neuropatiei autonome cardiovasculară asupra riscului de moarte subită aritmică

Neuropatia diabetică autonomă cardiovasculară este definită prin lezarea fibrelor nervoase autonome care inervează atât cordul cât și vasele sanguine, ducând la apariția anomaliilor controlului frecvenței cardiace și a dinamicii vasculare. [34] [36] Cea mai gravă consecință a neuropatiei autonome cardiovasculară este reprezentată de creșterea riscului de moarte subită. Studiile longitudinale efectuate pe subiecți cu neuropatie autonomă cardiovasculară au indicat o rată de mortalitate la 5 ani între 16-50% a pacienților cu DZ atât de tip I cât și de tip II, rată de mortalitate ce a fost atribuită în mare măsură morții subite cardiace [19, 32]. Meta analize recente a 15 studii au raportat un risc relativ de mortalitate de 3,45 (95% CI, 2 la pacienții diabetici care prezentau neuropatie autonomă cardiovasculară. [19, 31] Valoarea predictivă înaltă a numărului mare de anomalii evidențiate prin testele funcționale care evaluează prezența neuropatiei autonome cardiace a fost confirmată în două studii de tip cohortă ce au evaluat pacienți diabetici de tip I și II și care au concluzionat că asocierea QT prelungit cu anomalii ale variabilității ritmului

cardiac constituie un puternic factor predictiv independent pentru mortalitate. [15, 26, 32]

Deoarece neuropatia autonomă cardiovasculară se datorează mai multor factori reprezentați de severitatea hiperglicemiei, durata bolii precum și de asocierea bolii coronariene aterosclerotice, gradul contribuției sale asupra riscului de mortalitate este dificil de cuantificat.

Una din posibilele explicații ale efectului neuropatiei autonome asupra riscului de mortalitate este prin promovarea aritmiilor fatale și a morții subite, apărute în urma diverselor agresii reprezentate de reacțiile adverse ale unor medicamente, episoadelor hipoglicemice severe, dezechilibrelor hidro-electrolitice, hipotensiunii arteriale sau ischemiei. [21, 34]

Consecința unei tentative de control riguros al glicemiei este creșterea incidenței episoadelor hipoglicemice, iar statusul hipoglicemic alterează atât răspunsul autonom cât și pe cel hormonal la hipoglicemii ulterioare, hipoglicemia per se putând promova aritmii maligne și moarte subită cardiacă [25] Deși rezultatele trialului ACCORD nu au indicat o asociere între antecedentele de hipoglicemie și creșterea mortalității indusă de neuropatia autonomă cardiovasculară, un studiu recent

efectuat pe voluntari sănătoși a demonstrat că expunerea la hipoglicemii repetate conduce la disfuncție autonomă cardiovasculară. [24]

Mecanismele patogenice implicate

- Alterarea căii polioliol cu acumulare crescută de sorbitol și deficit intracelular de mioinozitol, reducerea activității protein kinazei C și a ATP-azei Na/k
- Dereglarea metabolismului acizilor grași care determină acumularea de acid linoleic ce duce la modificarea proprietăților membranei celulare și scăderea sintezei de substanțe vasoactive urmată de hipoperfuzie a fibrelor nervoase.
- Acumularea de proteine glicozilate prin glicozilarea non-enzimatică a proteinelor și formarea de produși finali de glicare avansată, determină modificarea structurală, funcțională și imunogenică a proteinelor structurale ale fibrelor nervoase
- Ischemia/hipoxia endoneurală care duce la scăderea circulației endoneurale și ischemie locală
- Stresul oxidativ prin apariția RLO și alterarea mecanismelor antioxidante ce au ca efect lezarea tisulară
- Distrucția factorilor neurali de creștere precum și a sistemului de transport axonal. Reducerea factorilor neurali de creștere și a receptorilor lor duc la distrucția sintezei de proteine neurale
- Factorul imunologic reprezentat de reacții inflamatorii și autoimune.

Disfuncția miocardică în prezența neuropatiei autonome cardiovasculare

Prezența neuropatiei autonome cardiovasculare a fost asociată cu dezvoltarea cardiomiopatiei diabetice. Inervația nervoasă vegetativă reprezintă mecanismul extrinsec de control al frecvenței cardiace și al performanței cardiace. Nervul vag, cel mai lung nerv vegetativ, mediază 75% din activitatea parasimpatică. Deoarece neuropatia diabetică a fost inițial observată la nivelul fibrelor lungi, manifestările neuropatiei vegetative tind să fie asociate cu diferite grade de denervare parasimpatică.

Ca atare la debut, neuropatia autonomă cardiacă este caracterizată de o hipertonie

simpatică. Riscul cardiovascular înalt al pacienților diabetici este explicat printr-o serie de fenomene cum sunt activitatea simpatică dominantă, alterarea semnalului și metabolismului norepinefrinei, creșterea stresului oxidativ la nivel mitocondrial, accelerarea apoptozei calciu dependente, care în final conduc la lezarea miocardului.[2, 23]

Dezechilibrul vegetativ asociat neuropatiei autonome vegetative, influențează în mod esențial utilizarea substratului energetic miocardic și contribuie la instalarea disfuncției mitocondriale, la apariția disfuncției ventriculare, la apariția deficitelor funcționale și la instalarea cardiomiopatiei diabetice.[25, 34]

De asemenea dezechilibrul vegetativ reprezentat de hipertonia simpatică are un impact esențial pe metabolismul celulei miocardice prin inducerea insulinorezistenței și prin compromiterea metabolismului glucozei, prin creșterea nivelului de acizi grași liberi secundar creșterii extracției și oxidării induse catecolaminergic. Metabolizarea acizilor grași ca sursă de energie inefficientă, contribuie la peste 90% din consumul miocardic de oxigen la nivelul miocardului diabetic, ceea ce are ca efect creșterea necesarului de oxigen, apariția speciilor reactive de oxigen și are ca efect instalarea disfuncției mitocondriale.[29] Asocierea disfuncției mitocondriale și a alterării metabolismului glucidic predispun la accelerarea apoptozei și la apariția fibrozei miocardice.[3] Reducerea eficienței cardiace în aceste condiții are ca rezultat apariția hipertrofiei ventriculare și a remodelării cardiace.

Neuropatia autonomă cardiovasculară promovează hipertrofia ventriculară stânga prin mai multe mecanisme, atât prin impactul pe care îl are asupra echilibrului simpatovagal cât și asupra dinamicii vasculare. Componenta vagală a arcului baroreflex reprezintă mecanismul major de protecție care ajustează atât frecvența cardiacă și volumul bătaie cât și tensiunea arterială, în scopul de a diminua stresul la nivelul peretelui cardiac. Așa încât lezarea arcului baroreflex prin afectarea componentei vagale se asociază atât cu creșterea tensiunii arteriale, cu creșterea stresului la nivelul peretelui ventricular și conduce la hipertrofia ventriculară stânga precum și la creșterea riscului de insuficiență cardiacă.

Un studiu recent indică asocierea neuropatiei autonome cardiace cu creșterea masei ventriulare stânga și cu remodelarea cardiacă de tip concentric, evidențiate prin utilizarea RMN cardiac, această asociere fiind independentă de vârstă, sex sau existența altor factori.[33]

Semnificația clinică a reducerii variabilității ritmului cardiac

Asocierea reducerii variabilității ritmului cardiac cu creșterea riscului de mortalitate și morbiditate este dincolo de orice dispută. O serie de studii au confirmat existența acestor corelații, în sensul că reducerea variabilității ritmului cardiac a fost asociată cu un risc crescut de mortalitate și în particular, cu o incidență crescută a aritmiilor. [16, 17, 22, 28] Mai mult decât atât, într-un larg studiu prospectiv care a inclus pacienți postinfarct, s-a demonstrat corelația dintre reducerea variabilității ritmului cardiac și prognosticul nefavorabil pe termen scurt.[17]

Rata mortalității pacienților cu media deviației standard a frecvenței cardiace (SDNN) sub 50 ms a fost de 5 ori mai mare comparativ cu cea a pacienților care prezentau valori ale SDNN peste 100 ms.[19] În contextul prezenței neuropatiei autonome cardiovasculare, s-a demonstrat de asemenea existența unei corelații înalt semnificative între scăderea variabilității ritmului cardiac și riscul crescut de mortalitate a pacienților diabetici. [36] În prezent este încă neclar mecanismul fiziopatologic prin care reducerea variabilității ritmului cardiac crește riscul de mortalitate, dar este evident că alterarea echilibrului autonom joacă un rol esențial. Cercetările au demonstrat că o creștere a activității vegetative simpatice este asociată cu creșterea riscului pentru evenimente cardiovasculare precum infarctul miocardic și moartea subită cardiacă [20, 28] De asemenea frecvența cardiacă crescută, din cadrul neuropatiei autonome vegetative se datorează în principal lezării precoce a componentei vegetative parasimpatice și reprezintă un factor de prognostic nefavorabil.[9] Această ipoteză este susținută de cercetări pe modele animale care au demonstrat că stimularea sistemului nervos parasimpatic reduce semnificativ riscul cardiovascular [4] iar o reducere semnificativă a frecvenței cardiace

este asociată cu o creștere semnificativă a variabilității ritmului cardiac în banda de frecvență înaltă, după cum demonstrează un studiu pe subiecți sănătoși, neantrenați.[14]

Variabilitatea ritmului cardiac este determinată de numeroși factori. Odată cu înaintarea în vârstă se reduce activitatea sistemului nervos autonom, așa încât valorile limită standard ale testelor funcționale cardiovasculare scad odată cu vârsta.[1] Mai mult decât atât, variabilitatea ritmului cardiac fluctuează în raport cu ritmul circadian, așa încât pe parcursul zilei componentele LF și VLF sunt dominante, în timp ce noaptea domină activitatea vagală, componenta HF devenind astfel dominantă.[10] În privința diferențelor indicilor variabilității ritmului cardiac între cele două sexe în prezent există controverse, unele studii demonstrând că la femei există o dominantă vagală, acestea prezentând o activitate mai scăzută a sistemului vegetativ simpatic [10] în timp ce unele studii nu au putut stabili diferențe legate de sex prin analizarea variabilității ritmului cardiac în domeniile de timp și de frecvență. [5] Variabilitatea ritmului cardiac este influențată de factori subiectivi cum sunt stresul, emoțiile, durerea dar și de antrenamentul fizic, precum și de diverse medicamente ce interfera cu funcția sistemului nervos autonom. Prin urmare analiza variabilității frecvenței cardiace deși este o metodă foarte sensibilă este în același timp o metodă neselectivă, iar o determinare corectă trebuie să se efectueze în condiții bazale și să țină seama de toți factorii de influență.[2]

Indicii holter ai variabilității ritmului cardiac, utilizați ca metodă de diagnostic a neuropatiei autonome cardiovasculare

Folosind algoritmi lineari, variabilitatea ritmului cardiac se analizează atât în domeniul de timp cât și de frecvență. Analiza variabilității ritmului cardiac în domeniul de timp este cel mai des utilizată în practica clinică, prin această metodă detectându-se fiecare complex QRS și măsurarea intervalelor dintre două complexe succesive (intervale RR), calculându-se astfel frecvența cardiacă medie, diferența dintre cel mai scurt și cel mai lung interval NN, diferența dintre frecvența cardiacă diurnă și nocturnă. Indicii rezultați în urma calculelor statistice prin

utilizarea algoritmilor lineari, în domeniul de timp sunt [9]:

- SDNN- deviația standard a tuturor intervalelor NN
- SDANN - deviația standard a mediei intervalelor NN pe durata de 5 min
- RMSSD - rădăcina pătrată a mediei sumelor pătratelor diferențelor dintre intervalele NN adiacente
- SDDNN - media abaterilor standard a tuturor intervalelor NN pe durata de 5 min
- pNN50 - procentul dintre numărul NN succesive mai mari de 50 msec din numărul total al intervalelor NN detectate

Analiza variabilității ritmului cardiac în domeniul de frecvență (spectrală), oferă informații asupra distribuției puterii funcție de frecvență, oferind o evaluare cantitativă a influenței modulării vagale, oferind totodată informații vizând activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic. Analiza spectrală folosește algoritmi matematici de calcul (analiza autoregresivă sau formula de transformare rapidă Fourier) pentru a transforma variabilitatea ritmului cardiac (semnalul biologic complex) în componentele sale cauzale, prezentându-le în funcție de frecvență cu care alterează RR.[18, 35]

Rezultatul (amplitudinea spectrală) este reprezentată printr-un grafic constând în amplitudine (axa y) versus frecvență (axa x). Indicii variabilității ritmului cardiac prin analiza în domeniul de frecvență sunt:

- TP- puterea totală adică variația tuturor intervalelor NN ($\leq 0.4\text{Hz}$)
- ULF - puterea în banda de frecvență $\leq 0,003\text{Hz}$
- VLF - banda de foarte joasă frecvență 0,003-0,04Hz, această componentă fiind legată de fluctuațiile tonusului vasomotor asociate cu transpirația și termoreglarea (află sub control vegetativ simpatic)
- LF - banda de joasă frecvență între 0,04-0,15Hz, această componentă fiind asociată cu activitatea arcului baroreflex (află sub modulare atât simpatică cât și vagală)
- HF - banda de înaltă frecvență între 0,15-0,4Hz, este componenta asociată cu modificări RR în raport cu fazele respirației (sub control vagal) [7, 18, 35]

Indicii de analiză a variabilității rezultați prin utilizarea algoritmilor non-lineari (indici fractali) sunt recent introduși ca metodă de măsurare a variabilității ritmului cardiac, aici fiind incluși PLE (exponentul de joasă putere), AE (entropia aproximativă) și DFA (detrended fluctuation analysis).[8]

Aceste metode studiază interacțiunile complexe dintre variabilele hemodinamice, umorale, electrofiziologice și a sistemului nervos autonom și central. Deși oferă informații extrem de utile, până în prezent nu s-au efectuat studii ample care să ofere date despre utilitatea lor în practica clinică, la momentul actual utilizându-se numai în scop de cercetare. [9] [11, 12]

Concluzii

Neuropatia autonomă cardiovasculară reprezintă una din complicațiile severe ale diabetului zaharat și este un predictor independent al mortalității cardiovasculare, deși efectele sale sunt deja binecunoscute, importanța sa clinică în vederea stratificării riscului cardiovascular la categoria pacienților diabetici este încă insuficient exploatată în practica clinică.

Diagnosticarea precoce a neuropatiei autonome cardiovasculare prin determinarea variabilității ritmului cardiac ar putea permite intervenția mult mai rapidă asupra tuturor factorilor de risc care stau la baza instalării sale, încă din stadiul subclinic.

În ceea ce privește analiza variabilității ritmului cardiac, acesta reprezintă semnalul biologic complex cel mai ușor de analizat în momentul actual, studii recente sugerând că mecanismele implicate în reglarea funcționării sistemului cardiovascular interacționează reciproc într-un mod nelinear și prin urmare variabilitatea ritmului cardiac se poate studia folosind formule matematice. În continuare sunt necesare studii ample în vederea standardizării indicilor de variabilitate cardiacă în funcție de sex și vârstă, înainte ca aceștia să poată fi introduși de rutină în practica clinică.

Bibliografie

- [1] Agelink MW, Malessa R, Baumann B et al. Standardised tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy

- humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res* 2001;11:99-108.
- [2] Axelrod S, Lishner M, Oz O, Bernheim J, Ravid M. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron*. 1987;45:202–206.
- [3] Chatham, JC.; McNeill, JH., editors. *The heart in diabetes*. Norwell, MA. Kluwer Academic Publishers; 1996.
- [4] De Ferrari GM, Vanoli E, Curcuruto P et al. Prevention of life-threatening arrhythmias by pharmacologic stimulation of the muscarinic receptors with oxotremorine. *Am Heart J* 1992;124:883-90
- [5] Evans JM, Ziegler MG, Patwardhan AR et al. Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemo-dynamic indexes. *J Appl Physiol* 2001;91:2611-18.
- [6] Gamero LG, Vila J, Palacios F: Wavelet transform analysis of heart rate variability during myocardial ischaemia. *Med Biol Eng Comput* 2002;40:72-78
- [7] Gang Y, Malik M: Heart Rate Variability: Measurements and Risk Stratification. *Electrical Diseases of the Heart* 2008; 38:365-378
- [8] Glass L: Introduction to Controversial Topics in Nonlinear Science: Is the Normal Heart Rate Chaotic? *Chaos* 2009,19:028501
- [9] Goya-Esteban R, Mora-Jiménez I, Rojo-Álvarez JL, et al. A: Heart Rate Variability on 7-Day Holter Monitoring Using a Bootstrap Rhythmometric Procedure. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 2010;57 :1366-1376
- [10] Hedman AE, Tahvanainen KU, Hartikainen JE et al. Effect of sympathetic modulation and sympatho-vagal interaction on heart rate variability in anaesthetized dogs. *Acta Physiol Scand* 1995;155:205-14
- [11] Jovic A, Bogunovic N: Random Forest-Based Classification of Heart Rate Variability Signals by Using Combinations of Linear and Nonlinear Features. XII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2010 2010, 29-32.
- [12] Kadbi MH, Hashemi J, Mohseni HR, Maghsoudi A: Classification of ECG Arrhythmias Based on Statistical and Time-Frequency Features. *Advances in Medical, Signal and Information Processing*, 2006. MEDSIP 2006. IET 3rd International Conference On. IET 2006, 1-4
- [13] Katz A, Liberty IF, Porath A et al. A simple bedside test of 1-minute heart rate variability during deep breathing as a prognostic index after myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;138:32-8.
- [14] Leicht AS, Allen GD, Hoey AJ. Influence of intensive cycling training on heart rate variability during rest and exercise. *Can J Appl Physiol* 2003;28:898-909
- [15] Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, Suarez GA, Dyck PJ. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care*. 2004; 27:2942–2947
- [16] Makikallio TH, Huikuri HV, Hintze U et al. Fractal analysis and time and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2001;87:178-82.
- [17] Malik M, Farrell T, Cripps T et al. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989;10:1060-74.
- [18] Martinmaki K, Rusko H, Saalasti S, Kettunen J: Ability of short-time Fourier transform method to detect transient changes in vagal effects on hearts: a pharmacological blocking study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290:2582-2589
- [19] 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
- [20] Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79:733-43
- [21] Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia*. 2010; 53:1552–1561
- [22] Pagani M. Heart rate variability and autonomic diabetic neuropathy. *Diabetes Nutr Metab* 2000;13:341-6
- [23] Paulson DJ, Light KE. Elevation of serum and ventricular norepinephrine content in the diabetic rat. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*. 1981; 33:559–562.
- [24] Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R. Effects of cardiac autonomic dysfunction on

- mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010; 33:1578–1584
- [25] Pop-Busui R, Kirkwood I, Schmid H, Marinescu V, Schroeder J, Larkin D, Yamada E, Raffel DM, Stevens MJ. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 44:2-6
- [26] Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, Sommer C, Cleary PA, Lachin JM, Herman WH. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation*. 2009;119:2886–2893.
- [27] Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, Macdonald IA, Heller SR. Changes in cardiac repolarization during clinical episodes of nocturnal hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004; 47:312–315.
- [28] Rolim LC, Sá JR, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90:23–31.
- [29] Schrauwen P, Hoeks J, Hesselink MK. Putative function and physiological relevance of the mitochondrial uncoupling protein-3: involvement in fatty acid metabolism? *Progress in Lipid Research*. 2006; 45:17–41368–2374.
- [30] Schrödter D. *Diabetes mellitus – eine kardiovaskuläre Erkrankung*. 1.Auflage. UNI-MED, Bremen 2002.
- [31] Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH. 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
- [32] Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2012 (in press)
- [33] Swanson S, Mueller G, Raffel D, Duvernoy CS, Plunkett C, Stevens M, Pop-Busui R. Left ventricle function and sympathetic innervation in type 1 diabetes. *Circulation*. 2011;124:74-78
- [34] Vinik AI, Maser RE, Ziegler D. Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope. *Diabet Med* 2011;28:643–651.
- [35] Vinik AI. The conductor of the autonomic orchestra. *Front Endocrinol* 2012; 3:71-73.
- [36] Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994;10:339 – 3839