

Ανασκόπηση

Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού καρδιαγγειακού συστήματος στο σακχαρώδη διαβήτη

Περίληψη

Ν. Τεντολούρης
Ν. Κατσιλάμπρος

Η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και η χρόνια περιφερική αισθητική νευροπάθεια αποτελούν τις συχνότερες μορφές της διαβητικής νευροπάθειας. Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η καρδιακή αυτόνομη νευροπάθεια σχετίζεται με μεγάλη θνησιμότητα στα διαβητικά άτομα. Ο επιπολασμός της καρδιακής αυτόνομης νευροπάθειας είναι 19-21%. Εκδηλώνεται με ταχυκαρδία ηρεμίας, ορθοστατική υπόταση και υπερευαισθησία στη χορήγηση αδρενεργικών αγωνιστών. Στα ευρήματα περιλαμβάνονται η μειωμένη αντοχή στην άσκηση, η περιεγχειρητική αστάθεια, η σιωπηλή ισχαιμία, το σιωπηλό έμφραγμα του μυοκαρδίου, η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και η παράταση του QTc διαστήματος. Το κυριότερο και χαρακτηριστικότερο εύρημα είναι η μείωση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού. Για τη διάγνωση της καρδιακής αυτόνομης νευροπάθειας στην κλινική πράξη οι κλασσικές δοκιμασίες όπως προτάθηκαν από τους Ewing και συν. αποτελούν τις δοκιμασίες αναφοράς, ενώ αναμένεται να αξιολογηθούν πολλές νεότερες δοκιμασίες. Η πρόληψη με τον καλό μεταβολικό έλεγχο είναι εφικτή, ενώ σε εγκατεστημένη αυτόνομη νευροπάθεια είναι αδύνατη η μελλοντική εφαρμογή αιτιολογικής θεραπείας. Συμπτωματική θεραπευτική αντιμετώπιση ακολουθείται ανάλογα με τις κλινικές εκδηλώσεις.

Η αυτόνομη νευροπάθεια συχνά ταξινομείται ανάλογα με την προσβολή των συστημάτων και αναφέρεται ως καρδιαγγειακή νευροπάθεια, γαστρεντερική νευροπάθεια, ή ουρογεννητική νευροπάθεια. Η ταξινόμηση με αναφορά στις εκδηλώσεις των επιμέρους συστημάτων μπορεί να είναι χρήσιμη για πρακτικούς λόγους, όμως έτσι παραλείπεται η γενικευμένη φύση της αυτόνομης νευροπάθειας. Ο όρος αυτόνομη νευροπάθεια ή κλινική αυτόνομη νευροπάθεια αναφέρεται στην ύπαρξη κλινικών συμπτωμάτων και σημείων προσβολής του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε συνδυασμό με την ύπαρξη αντικειμενικών ευρημάτων. Ο όρος αυτόνομη δυσλειτουργία ή υποκλινική αυτόνομη νευροπάθεια αναφέρεται σε ύπαρξη μόνο παθολογικών δοκιμασιών ελέγχου του αυτόνομου νευρικού συστήματος¹. Η αυτόνομη νευροπάθεια διακρίνεται σε:

- Πρωτοπαθή αυτόνομη ανεπάρκεια (περιλαμβάνει τη γνή-

Α΄ Προπαιδευτική
Παθολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών
Λαϊκό Νοσοκομείο,
«Αγίου Θωμά», Αθήνα

σια αυτόνομη νευροπάθεια και την αυτόνομη νευροπάθεια που παρατηρείται σε νοσήματα που προσβάλλουν το κεντρικό νευρικό σύστημα όπως είναι η συστηματική πολλαπλή ατροφία και η νόσος του Parkinson).

- Δευτεροπαθή αυτόνομη ανεπάρκεια που προκαλείται από νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η νεφρική ανεπάρκεια, ο αλκοολισμός, η ένδεια σε βιταμίνη Β12, η αμυλοείδωση, πολλά νεοπλάσματα, οι λοιμώξεις, τα αυτοάνοσα νοσήματα και οι βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος². Αναμφισβήτητα, το συχνότερο αίτιο αυτόνομης νευροπάθειας είναι ο σακχαρώδης διαβήτης^{1,2}.

Επιδημιολογικά δεδομένα

Αν και η σημασία της αυτόνομης νευροπάθειας έχει πρόσφατα αναγνωρισθεί να μελετάται, εν τούτοις ο επιπολασμός αυτής της επιπλοκής στα διαβητικά άτομα δεν είναι ακριβώς γνωστός. Η μεγάλη διακύμανση στον επιπολασμό οφείλεται στη χρησιμοποίηση διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων³. Στην Oxford Community Diabetes Study η συχνότητα ύπαρξης τουλάχιστο μιας παθολογικής δοκιμασίας ελέγχου του αυτόνομου νευρικού συστήματος ήταν 20,9% στα τύπου 1 και 5,8% στα τύπου 2 διαβητικά άτομα⁴. Σε άλλες μελέτες δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στον επιπολασμό μεταξύ τύπου 1 και τύπου 2 διαβητικών ατόμων⁵, γεγονός που πιθανόν υποδηλοί ότι είναι κυρίως οι μεταβολικές συνέπειες της υπεργλυκαιμίας παρά ο τύπος του διαβήτη ο παράγοντας που ευθύνεται για την παθογένεια. Ο επιπολασμός στη EURODIAB IDDM Complications Study βρέθηκε να είναι 19,3%, ενώ ποσοστό 5,9% είχε ορθοστατική υπόταση⁶. Ήπια αυτόνομη δυσλειτουργία βρέθηκε σε πρωτοδιαγνωσθέντα τύπου 1 και τύπου 2 διαβητικά άτομα σε ποσοστό 9,2%, ενώ ποσοστό 7% είχε ευρήματα σαφούς αυτόνομης νευροπάθειας⁷. Επίσης, πρέπει ν' αναφερθεί ότι σε προοπτική μελέτη που περιέλαβε άτομα με διαταραχή στην ανοχή υδατανθράκων, βρέθηκε στη 12ετή παρακολούθηση ότι ενώ τα άτομα αυτά δεν παρουσίασαν περιφερική νευροπάθεια, ωστόσο παρουσίασαν αυτόνομη νευροπάθεια σε ποσοστό 29%⁸. Στη χώρα μας, παθολογικές δοκιμασίες των ανταντακλαστικών του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος έχει περιγραφεί σε ποσοστό 52,4%⁹. Νεότερα δεδομένα σε τύπου 1 διαβητικά άτομα της χώρας μας, όπου συνεκτιμήθηκαν η αυτόνομη και η πε-

ριφερική νευροπάθεια, έδειξαν επιπολασμό διαβητικής νευροπάθειας 16,2%¹⁰.

Κλινικές εκδηλώσεις και ευρήματα

1. Μεταβολές του καρδιακού ρυθμού

Είναι γνωστή η ταχυκαρδία στην ηρεμία των διαβητικών ατόμων με αυτόνομη νευροπάθεια^{11,12}. Έτσι αυτά τα άτομα συνήθως έχουν 90-100 σφύξεις/λεπτό στην ηρεμία και γενικά ως ομάδα εμφανίζουν μια αύξηση της μέσης τιμής του καρδιακού ρυθμού που είναι κατά 10 σφύξεις/λεπτό μεγαλύτερη εκείνης που έχουν μη διαβητικά άτομα της ίδιας ηλικίας. Η μεγαλύτερη ταχυκαρδία παρατηρείται στα άτομα με μέτριου βαθμού καρδιακή αυτόνομη νευροπάθεια, ενώ στη βαριά νευροπάθεια η ταχυκαρδία ηρεμίας ελαττώνεται σημαντικά^{13,15}. Έτσι η απουσία ταχυκαρδίας στην ηρεμία μπορεί να σημαίνει είτε ότι το αυτόνομο νευρικό σύστημα είναι ακέραιο είτε ότι υπάρχει βαριά αυτόνομη νευροπάθεια.

Ο σημαντικότερος όμως και πρωιμότερος δείκτης αυτόνομης νευροπάθειας είναι η έλλειψη μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού που ανιχνεύεται με τις ειδικές δοκιμασίες². Η πλήρης έλλειψη κάθε μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού κατά τη σωματική άσκηση ή τον ύπνο σημαίνει πλήρη καρδιακή απονεύρωση και είναι μάλλον ασυνήθιστο εύρημα στα διαβητικά άτομα¹⁶.

2. Ορθοστατική υπόταση

Η ορθοστατική υπόταση αναγνωρίζεται σαν χαρακτηριστικό εύρημα αυτόνομης νευροπάθειας στα διαβητικά άτομα¹⁷. Είναι γενικά παραδεκτό ότι για τη διάγνωση απαιτείται πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 30 mmHg τουλάχιστο ή ακόμα κατά 20 mmHg εφόσον συνυπάρχουν συμπτώματα^{2,18}. Χαρακτηρίζεται από ζάλη, αδυναμία, οπτικές διαταραχές, λιποθυμική τάση ή και λιποθυμία κατά τη γρήγορη έγερση από την ύπτια ή την καθιστή θέση. Σε βαριές περιπτώσεις μπορεί να είναι βασανιστική για τον άρρωστο, ενώ λανθασμένα τα συμπτώματα αυτά μπορεί να θεωρηθούν ως εκδήλωση υπογλυκαιμίας. Η ορθοστατική υπόταση μπορεί να εκδηλωθεί ή να επιδεινωθεί μετά χορήγηση φαρμάκων που συνταγογραφούνται συχνά στα διαβητικά άτομα όπως είναι τα αντιυπερτασικά (αγγειοδιασταλτικά και διουρητικά) και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά). Είναι αξιοσημείωτο ότι η χορήγηση ινσουλίνης μπορεί να είναι αίτιο ορθοστατικής υπότασης λό-

γω της αγγεοδιασταλτικής δράσης της τελευταίας¹⁹.

Η παθοφυσιολογία των διαβητικών ατόμων με ορθοστατική υπόταση είναι πολύπλοκη. Φυσιολογικά η έγερση από την ύπια θέση συνοδεύεται από μικρή πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης και από αύξηση του καρδιακού ρυθμού με σκοπό τη διατήρηση σταθερής της καρδιακής παροχής. Αυτό επιτυγχάνεται με τη διέγερση του συμπαθητικού, που προκαλεί εκτός από την ταχυκαρδία και αγγειοσυσπασση στα προτριχοειδικά αρτηριόλια των αγγείων των κάτω άκρων και των σπλάχνων. Η αγγειοσυσπασση αυτή μπορεί να συνοδεύεται από μικρή αύξηση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Η δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος ασκείται από την απελευθέρωση της αδρεναλίνης και της νοραδρεναλίνης και οι τιμές των κατεχολαμινών σε διαβητικά άτομα με βαριά αυτόνομη νευροπάθεια βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερες συγκριτικά με διαβητικά άτομα χωρίς αυτόνομη νευροπάθεια και δεν αυξάνονταν στην όρθια θέση²⁰. Η υπόθεση ότι οι μετρήσεις των κατεχολαμινών στο πλάσμα θα μπορούσε να χρησιμεύσει στην πρώιμη διάγνωση της δυσλειτουργίας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος δεν τεκμηριώθηκε και το συμπέρασμα είναι ότι χαμηλές τιμές κατεχολαμινών ευρίσκονται μόνο στη βαριά αυτόνομη νευροπάθεια²⁰.

3. Υπερευαισθησία λόγω της απονεύρωσης

Η ύπαρξη αυτόνομης νευροπάθειας οποιασδήποτε αιτιολογίας συνοδεύεται από αυξημένη απάντηση των οργάνων στόχων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μετά τη χορήγηση α- και β-αδρενεργικών αγωνιστών. Ιδιαίτερα παρατηρείται σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης¹⁷. Ο ακριβής μηχανισμός αυτής της υπεραντιδραστικότητας δεν είναι ακριβώς γνωστός. Επειδή στη διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια δε μεταβάλλεται ούτε ο αριθμός ούτε η ικανότητα σύνδεσης των κατεχολαμινών με τους υποδοχείς, όπως αντίθετα συμβαίνει σε αυτόνομες νευροπάθειες άλλης αιτιολογίας, πιθανολογείται ότι βιοχημικές μεταβολές που συμβαίνουν μετά τη σύνδεση των κατεχολαμινών με τον υποδοχέα ευθύνονται για την υπερευαισθησία στους αδρενεργικούς αγωνιστές²¹.

4. Μειωμένη αντοχή στην άσκηση

Τα διαβητικά άτομα που δεν έχουν καμιά έν-

δειξη καρδιακής νόσου αλλά που έχουν υποκλινική αυτόνομη νευροπάθεια εμφανίζουν μειωμένη αντοχή στην άσκηση. Έχει βρεθεί ότι η «exercise capacity» (ικανότητα για την επιτέλεση του μέγιστου έργου και η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου), η ικανότητα για αύξηση του καρδιακού ρυθμού, της αρτηριακής πίεσης και του όγκου παλμού κατά την άσκηση είναι σημαντικά ελαττωμένες στα διαβητικά άτομα. Επίσης κατά την άσκηση οι αγγειακές αντιστάσεις των σπλάχνων εμφανίζουν μείωση αντί της αναμενόμενης αύξησης^{22,23}. Η βαρύτητα της αυτόνομης νευροπάθειας σχετίζεται σημαντικά και αρνητικά με την αύξηση του καρδιακού ρυθμού στην άσκηση¹⁷. Η χρήση των δοκιμασιών ελέγχου της αυτόνομης νευροπάθειας είναι χρήσιμο εργαλείο για τη διάκριση εκείνων των διαβητικών ατόμων που λόγω της αυτόνομης νευροπάθειας έχουν μειωμένη ανοχή στην επιτέλεση έργου, ιδιαίτερα όταν τα άτομα αυτά εντάσσονται σε προγράμματα προπόνησης.

Η παθοφυσιολογική εξήγηση βρίσκεται στις βιοχημικές και ιστολογικές αλλοιώσεις του μυοκαρδίου των διαβητικών ατόμων ακόμα και απουσία συμπτωμάτων ή κλινικών ευρημάτων ενδεικτικών καρδιοπάθειας (διαβητική μυοκαρδιοπάθεια)²³⁻²⁵. Οι μεταβολές αυτές σε συνδυασμό με τη βλάβη των περιφερικών αγγειορρυθμιστικών μηχανισμών μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος προκαλούν τη μειωμένη ικανότητα του καρδιαγγειακού συστήματος για την επιτέλεση έργου²¹.

5. Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας

Η ύπαρξη αυτόνομης νευροπάθειας σχετίζεται με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Μελέτες με τη χρήση υπερήχων έδειξαν διαστολική κυρίως δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με σημαντική μείωση του μέγιστου ρυθμού πλήρωσης, επίταση της κολπικής συστολής στη διαστολική φάση και σημαντική συσχέτιση της διαστολικής δυσλειτουργίας με τη βαρύτητα της αυτόνομης νευροπάθειας^{24,26}. Κατά πόσο η αυτόνομη νευροπάθεια είναι ο μόνος παράγων αυτής της δυσλειτουργίας ή συμμετέχει και η συνύπαρξη διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας (ίνωση του μυοκαρδίου, μικροαγγειοπάθεια, βιοχημικές μεταβολές) είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί, αφού και οι δύο αυτοί παράγοντες πολύ συχνά συνυπάρχουν.

6. Σιωπηλό έμφραγμα του μυοκαρδίου και ισχαιμία

Η στεφανιαία νόσος είναι κατά πολύ συχνότερη στα διαβητικά άτομα (54% στους ενήλικες) συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (2-4%)²⁷. Η βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου είναι επίσης μεγαλύτερη στα διαβητικά άτομα²⁷. Η σιωπηλή όμως ισχαιμία και το έμφραγμα είναι κατά πολύ συχνότερα στα διαβητικά άτομα και θεωρείται ότι είναι, κατά ένα μέρος τουλάχιστον, αποτέλεσμα της καρδιακής απονεύρωσης^{28,29}. Η αυτόνομη νευροπάθεια με τη σειρά της μπορεί να οφείλεται στο σακχαρώδη διαβήτη, στη στεφανιαία νόσο ή και στα δύο. Η συχνότητα των σιωπηλών εμφραγμάτων στη μελέτη Framingham ήταν διπλάσια(39%) στα διαβητικά συγκριτικά με τα μη διαβητικά άτομα (22%), παρ' ότι η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική³⁰. Ορισμένες μελέτες αναφέρονται στη συσχέτιση μεταξύ αυτόνομης νευροπάθειας και σιωπηλής ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Έτσι, κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης τα διαβητικά άτομα με αυτόνομη νευροπάθεια εμφανίζουν σημαντική παράταση του χρόνου μεταξύ έναρξης των ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων (κατάσπαση του ST διαστήματος >1 mm) και εμφάνισης του πόνου^{31,32}. Η αύξηση του ουδού αντίληψης του στηθαγχικού πόνου θεωρείται ότι εκθέτει τον άρρωστο σε ιδιαίτερα μεγάλο κίνδυνο αφού συνεχίζει την άσκηση ενώ η ισχαιμία επιδεινώνεται³².

Επιπλέον η μελέτη της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού με τη χρήση της 24ωρης καταγραφής του καρδιακού ρυθμού στο γενικό πληθυσμό, έδειξε ότι η μειωμένη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού στα άτομα με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου αποτελεί σημαντικό και ανεξάρτητο παράγοντα αυξημένης θνησιμότητας³³⁻³⁵.

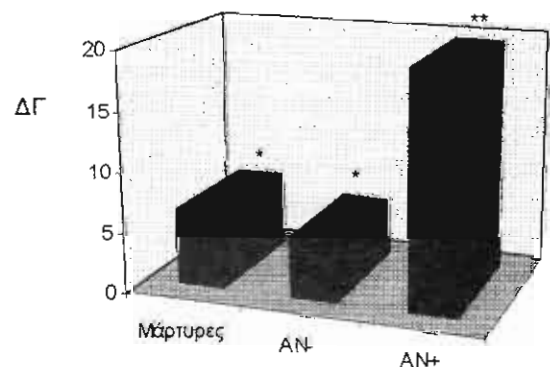
6. Περιεγχειρητική αστάθεια

Η περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα στα διαβητικά άτομα είναι 2-3 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τα μη διαβητικά άτομα³⁶. Κατά την εισαγωγή της γενικής αναισθησίας παρατηρείται πτώση της αρτηριακής πίεσης και βραδυκαρδία, ενώ κατά τη διασωλήνωση και την αφαίρεση του τραχειοσωλήνα η αρτηριακή πίεση δεν αυξάνει στον ίδιο βαθμό συγκριτικά με τα μη διαβητικά άτομα³⁷. Ωστόσο, σε μερικούς διαβητικούς ασθενείς κατά τους ανωτέρω χειρισμούς συμβαίνει το αντίθετο, δηλαδή παρατηρείται μεγάλη αύξηση της αρτηριακής πίεσης³⁸. Το ποσο-

στό των διαβητικών ατόμων που χρειάζεται υποστήριξη της κυκλοφορίας με αγγειοσυσπαστικά φάρμακα κατά τη διάρκεια μιας επέμβασης είναι σημαντικά μεγαλύτερο συγκριτικά με μη διαβητικά άτομα³⁶. Επίσης, σημαντική σχέση βρέθηκε μεταξύ της βαρύτητας της αυτόνομης νευροπάθειας και του βαθμού πτώσης της αρτηριακής πίεσης κατά την εισαγωγή της αναισθησίας¹⁶. Λόγω της μεγαλύτερης θνησιμότητας των διαβητικών ατόμων με αυτόνομη νευροπάθεια κατά τις επεμβάσεις, συνιστάται η εφαρμογή των δοκιμασιών ελέγχου της προεγχειρητικά, με σκοπό την επισήμανση των διαβητικών ατόμων που πρόκειται να υποβληθούν σε επεμβάσεις που απαιτούν γενική αναισθησία¹⁶.

7. Αιμοδυναμικές μεταβολές κατά την επίκωση από την όρθια θέση

Όταν τα διαβητικά άτομα σκύβουν από την όρθια θέση παρατηρείται σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του διπλού γινόμενου (δείκτης κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο) συγκριτικά με μη διαβητικά άτομα. Η αύξηση αυτή είναι σημαντικά μεγαλύτερη στα διαβητικά άτομα με αυτόνομη νευροπάθεια σε σχέση με τα άτομα χωρίς νευροπάθεια και ο βαθμός αύξησης της αρτηριακής πίεσης σχετίζεται σημαντικά με τη βαρύτητα της αυτόνομης νευροπάθειας (διάγραμμα 1)^{39,40}. Είναι γνωστή στους καρδιολόγους η εμφάνιση στηθάγχης κατά τη λήψη της θέσης του βαθούς καθίσματος σε μη διαβητικά άτομα με σοβαρή στεφανιαία νόσο (pronus angina). Δεδομένης της αύξησης του ουδού αντι-



* $P > 0,05$, ** $P < 0,05$ vs μάρτυρες και AN-

Διάγραμμα 1. Μεταβολή του διπλού γινομένου [$\Delta\Gamma =$ συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg) \times σφύξεις/λεπτό] στα διαβητικά άτομα με (AB+) και χωρίς αυτόνομη νευροπάθεια (AN-) και σε εξομοιωθέντες ως προς την ηλικία και το φύλο μάρτυρες.

ληψης του στηθαγχικού πόνου στα διαβητικά άτομα, είναι δυνατό αυτά να εκτίθενται σε αυξημένο κίνδυνο κατά την επίκουση.

8. Παράταση του QTc διαστήματος

Η παράταση του διορθωμένου, με βάση την καρδιακή συχνότητα, QT διαστήματος (QTc) έχει περιγραφεί στα διαβητικά άτομα με αυτόνομη νευροπάθεια και πιθανόν να είναι μια από τις αιτίες αυξημένης θνησιμότητας^{31,42}. Ιδιαίτερα η παράταση του QTc διαστήματος περιγράφεται ότι σχετίζεται με αιφνίδιους θανάτους λόγω προδιάθεσης σε επικίνδυνες κοιλιακές αρρυθμίες (Torsade de pointes)⁴³. Φαρμακευτικοί χειρισμοί που αναστέλλουν τη λειτουργία του παρασυμπαθητικού σε πειραματόζωα έχουν ως αποτέλεσμα την παράταση του QTc διαστήματος⁴⁴. Θεωρείται ότι η βλάβη του παρασυμπαθητικού έχει σα συνέπεια τη διάχυση της εκπόλωσης και την ηλεκτρική αστάθεια της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων του μυοκαρδίου⁴⁵. Κατά πόσο η βαριά αυτόνομη νευροπάθεια σχετίζεται με περαιτέρω παράταση του QTc διαστήματος αμφισβητείται στη βιβλιογραφία και οι υπάρχουσες μελέτες είναι λίγες^{46,47}. Μια δική μας μελέτη έδειξε ότι η παράταση του QTc διαστήματος σχετίζεται με την ύπαρξη βαριάς αυτόνομης νευροπάθειας και ότι ο βαθμός της αυτόνομης νευροπάθειας μπορεί να προβλέψει σημαντικά και ανεξάρτητα την παράταση του QTc διαστήματος^{48,49}.

Διαγνωστική προσέγγιση

Γενικές κατευθύνσεις

Επειδή η αυτόνομη νευροπάθεια σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα η πρώιμη διάγνωση είναι σημαντική. Η ύπαρξη κλινικών συμπτωμάτων δεν είναι απαραίτητη και αφορά τα προχωρημένα κυρίως στάδια της νευροπάθειας. Για τους λόγους αυτούς η ανίχνευση της αυτόνομης νευροπάθειας πρέπει να γίνεται νωρίς με τη χρήση δοκιμασιών που πρέπει να είναι αναίμακτες, απλές, να σχετίζονται με τον έλεγχο του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού και να είναι κατάλληλες για μακροχρόνια παρακολούθηση των διαβητικών ατόμων³. Πριν εφαρμοσθούν θα πρέπει να δίνονται σαφείς οδηγίες στον εξεταζόμενο. Η λήψη τροφής, καφέ, το κάπνισμα, η ύπαρξη υπερ- ή υπογλυκαιμίας, η λήψη φαρμάκων με δράση στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, η χορήγηση ινσουλίνης πριν την εξέταση, η προηγηθείσα άσκηση, η λήψη οιοπνεύμα-

τος, η θέση του σώματος, η ψυχική κατάσταση, ο χρόνος της εξέτασης, και η γεμάτη ουροδόχος κύστη έχουν άμεση επίδραση στο αυτόνομο νευρικό σύστημα και είναι τα κύρια αίτια μεταβλητότητας των τιμών των κλασσικών δοκιμασιών^{5,18}.

Σε πρόσφατη συναινετική δήλωση που έγινε στο San Antonio των Η.Π.Α. αποτελούμενη από μέλη της Αμερικανικής Διαβητολογικής Ένωσης και της Αμερικανικής Ακαδημίας της Νευρολογίας¹⁸ δόθηκαν οι εξής οδηγίες για τη διάγνωση και την ταξινόμηση της διαβητικής αυτόνομης νευροπάθειας:

1. Η ύπαρξη συμπτωμάτων που αποδίδονται στο αυτόνομο νευρικό σύστημα δεν πρέπει από μόνα τους να θεωρούνται ενδεικτικά αυτόνομης νευροπάθειας. Η ύπαρξη αυτόνομης νευροπάθειας θα πρέπει να τεκμηριώνεται με τις ειδικές δοκιμασίες.

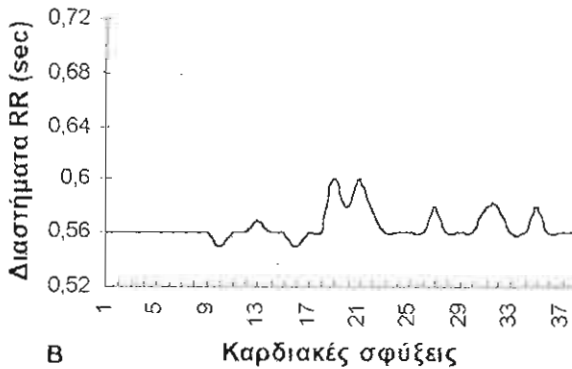
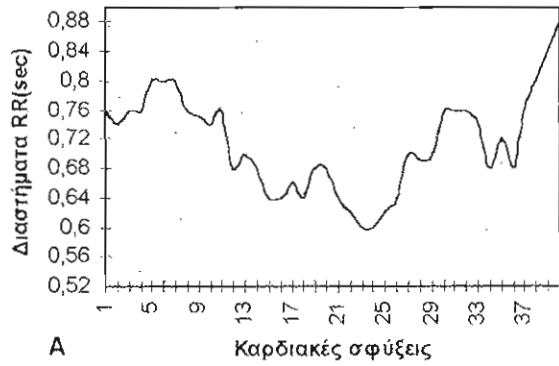
2. Οι ειδικές δοκιμασίες είναι ευαίσθητοι και ειδικοί δείκτες της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει βλάβη άλλης αιτιολογίας του οργάνου που εξετάζεται. Για τη διάγνωση της αυτόνομης νευροπάθειας είναι επιθυμητό να είναι επανειλημμένα παθολογικές περισσότερες από μια δοκιμασίες.

3. Για την παρακολούθηση των διαβητικών ατόμων θα πρέπει να εκτελούνται όλες οι δοκιμασίες ελέγχου της αυτόνομης νευροπάθειας.

Από την πληθώρα των δοκιμασιών που έχουν προταθεί για τον έλεγχο της καρδιακής αυτόνομης νευροπάθειας, οι τέσσερις (οι 1-4) από τις πέντε κλασσικές δοκιμασίες των Ewing και συν.⁵, όπως αυτές περιγράφονται παρακάτω, θεωρούνται ως δοκιμασίες αναφοράς και συστήνονται στην παραπάνω συναινετική δήλωση. Οι δοκιμασίες 1-3 αφορούν τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού σε χειρισμούς, ενώ οι δοκιμασίες 4-5 αφορούν τη μεταβολή της αρτηριακής πίεσης κατά την έγερση από την ύπτια θέση και την εφαρμογή δύναμης σε δυναμόμετρο χειρός.

Κλασσικές δοκιμασίες ελέγχου της καρδιακής αυτόνομης νευροπάθειας (Διάγραμμα 2):

1) Ανταπόκριση του καρδιακού ρυθμού κατά τη δοκιμασία Valsalva: Γίνεται εμφύσηση αέρος σε υδραργυρικό μανόμετρο ώστε να διατηρείται η πίεση στα 40 mmHg για 15 δευτερόλεπτα με ταυτόχρονη ηλεκτροκαρδιογραφική (ΗΚΓ) καταγραφή. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται 3 φορές. Λόγος Valsalva: Το μεγαλύτερο - μετά τη δοκιμασία - προς το μικρότερο - κατά τη δοκιμασία



Διάγραμμα 2. Λόγος Valsalva.

- RR διάστημα. Τελική τιμή είναι η μέση τιμή των τριών λόγων. Φυσιολογική τιμή: $\geq 1,21$ και παθολογική $\leq 1,20$.

2) Ανταπόκριση του καρδιακού ρυθμού στη βαθιά αναπνοή:

Ο εξεταζόμενος αναπνέει με ρυθμό 6 αναπνοές/λεπτό με ταυτόχρονη ΗΚΓ καταγραφή. Η διάρκεια της εισπνοής και εκπνοής είναι 5 δευτερόλεπτα. Η δοκιμασία επαναλαμβάνεται 5 φορές. Γίνεται μέτρηση των μεγαλύτερων και των μικρότερων διαστημάτων RR που μετατρέπονται σε σφύξεις/λεπτό και υπολογίζεται η διαφορά τους. Λαμβάνεται η μέση τιμή 5 μετρήσεων. Φυσιολογική τιμή: ≥ 15 σφύξεις/λεπτό, οριακή: 11-14, και παθολογική ≤ 10 σφύξεις/λεπτό.

3) Ανταπόκριση του καρδιακού ρυθμού κατά την έγερση στην όρθια απ' την ύπτια θέση:

Ο εξεταζόμενος, που βρίσκεται στην ύπτια θέση, λαμβάνει την όρθια θέση σε φάση βαθιάς εισπνοής, ενώ γίνεται ΗΚΓ καταγραφή απ' την εκκίνηση της έγερσης. Μετράται ο λόγος 30:15, που είναι ο λόγος του μεγαλύτερου RR διαστήματος μεταξύ της 27ης-32ας και του βραχύτερου RR διαστήματος μεταξύ 13ης-17ης καρδιακής ώσης αντίστοιχα (μέγιστη βραδυκαρδία προς μέγιστη

ταχυκαρδία). Φυσιολογική τιμή: $\geq 1,04$ οριακή: 11-14 σφύξεις/λεπτό και παθολογική: $\leq 1,00$ (Διάγραμμα 3).

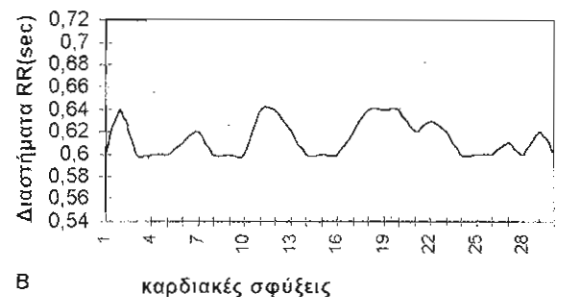
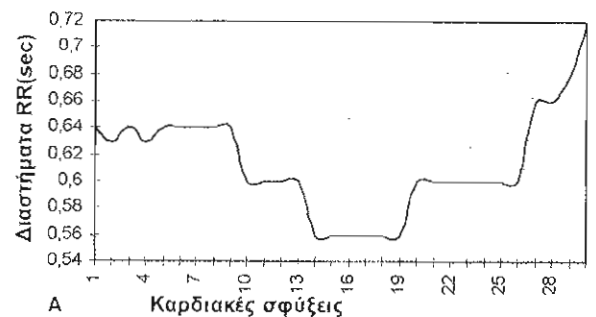
4) Μεταβολή της αρτηριακής πίεσης κατά την έγερση στην όρθια απ' την ύπτια θέση:

Μετράται η αρτηριακή πίεση 3 φορές στην ύπτια θέση και στο 1ο λεπτό της όρθιας θέσης. Υπολογίζεται η διαφορά της συστολικής αρτηριακής πίεσης στην όρθια θέση απ' τη μέση τιμή των 2 τελευταίων μετρήσεων της ύπτιας θέσης. Φυσιολογική τιμή: ≤ 10 mmHg, οριακή: 11-29 mmHg και παθολογική: ≥ 30 mmHg (Διάγραμμα 4).

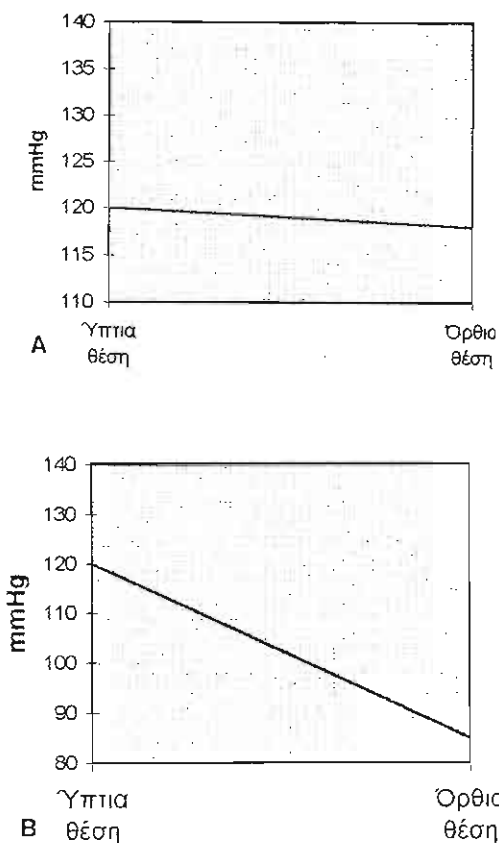
5) Μεταβολή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης μετά από εφαρμογή δύναμης σε δυναμόμετρο χειρός:

Αφού καθορισθεί η μέγιστη δύναμη σύσπασης με το δυναμόμετρο, στη συνέχεια εφαρμόζεται το 30% της δύναμης για 5 λεπτά. Η αρτηριακή πίεση μετράται 3 φορές προ της δοκιμασίας και κάθε λεπτό κατά τη διάρκειά της. Υπολογίζεται η διαφορά της μεγαλύτερης τιμής της διαστολικής πίεσης κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας απ' τη μέση τιμή των τιμών των δύο τελευταίων μετρήσεων πριν την εφαρμογή δύναμης. Φυσιολογική τιμή: ≥ 16 mmHg, οριακή: 11-15 mmHg και παθολογική ≤ 10 mmHg (Διάγραμμα 5).

Κάθε δοκιμασία αξιολογείται ως φυσιολογική, οριακή ή παθολογική. Αν κάθε παθολογική δοκιμασία βαθμολογηθεί με 2, κάθε οριακή με 1



Διάγραμμα 3. Δοκιμασία 30/15.



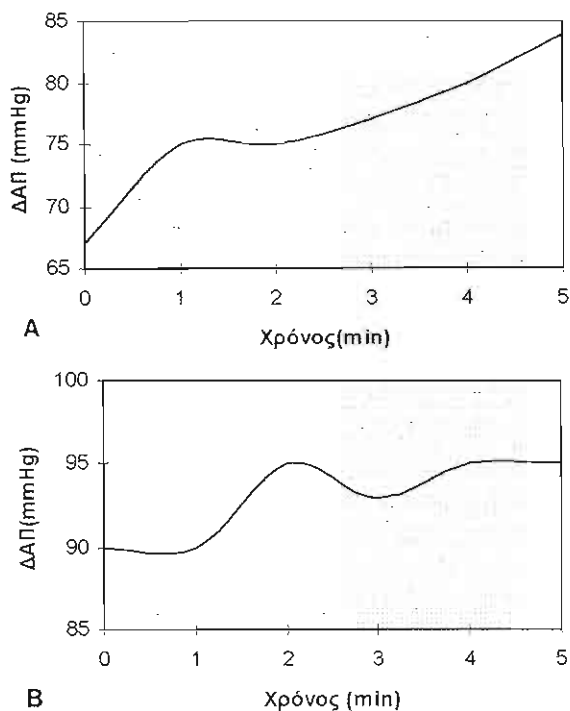
Διάγραμμα 4. Μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσης στη λήψη της όρθιας θέσης από την ύπτια.

και κάθε φυσιολογική με Ο, τότε μπορεί να υπολογισθεί η συνολική βαθμολογία της αυτόνομης νευροπάθειας (min 0, max 10), που είναι το άθροισμα των επιμέρους δοκιμασιών και έτσι έχουμε μια ποσοτική εκτίμηση της βαρύτητας της αυτόνομης νευροπάθειας². Παρόλο που οι μεταβολές του καρδιακού ρυθμού θεωρούνται ότι αντιπροσωπεύουν τη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού ενώ της αρτηριακής πίεσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, δεν πρέπει να λησμονείται ότι τα αντανακλαστικά αυτά είναι σύνθετα και πολύπλοκα^{2,50}.

Τυπικά παραδείγματα κλασικών και παθολογικών παραδειγμάτων των δοκιμασιών της αυτόνομης νευροπάθειας από διαβητικά άτομα του κέντρου μας παρουσιάζονται στο διάγραμμα 6.

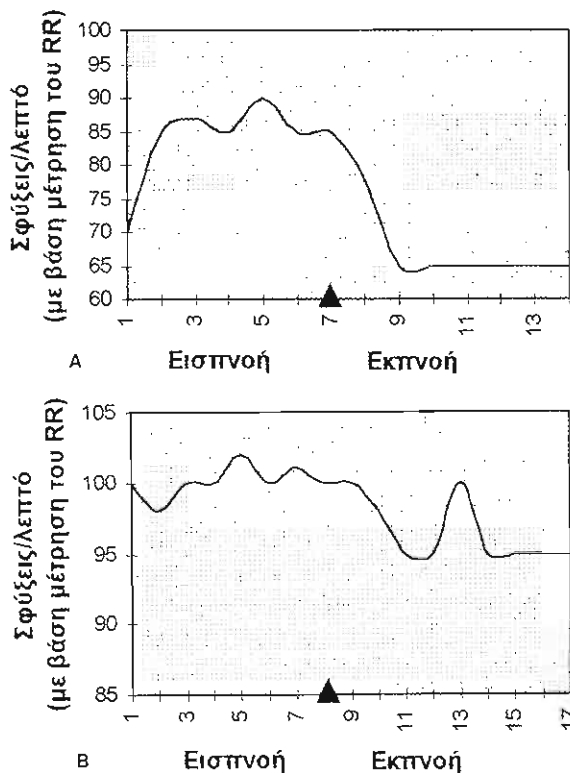
Νεότερες δοκιμασίες ελέγχου της καρδιακής αυτόνομης νευροπάθειας

Εκτός των ανωτέρω κλασικών δοκιμασιών έχουν προταθεί νεότερες δοκιμασίες για τον έλεγχο της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Χαρακτηριστικό τους είναι ότι επι-



Διάγραμμα 5. Μεταβολή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης μετά εφαρμογή δύναμης σε δυναμόμετρο χειρός.

Δοκιμασία βαθιάς αναπνοής



Διάγραμμα 6. Παραδείγματα φυσιολογικών και παθολογικών δοκιμασιών αυτόνομης νευροπάθειας (A φυσιολογική, B παθολογική δοκιμασία).

τρέπουν τη διάγνωση σε στάδιο πολύ πρωιμότερο από τις κλασσικές και διακρίνουν καλύτερα από τις κλασσικές την προσβολή του παρασυμπαθητικού από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα¹⁶. Η αξιολόγησή τους εκρεμεί και επί του παρόντος συστήνονται σαν εργαλείο έρευνας μάλλον παρά για εφαρμογή στην καθημέρα πράξη².

1. Μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού είτε με τη στατιστική ανάλυση της μεταβλητότητας της διάρκειας των RR-διαστημάτων (time domain analysis) είτε με την ανάλυση του φάσματος της μεταβλητότητας των RR-διαστημάτων (frequency domain analysis).

α) Time domain analysis. Μετρά δύο τύπους διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού. Ο πρώτος μετρά τη μεταβλητότητα της διάρκειας των RR-διαστημάτων ανά καρδιακό κύκλο, αντιστοιχεί στις γρήγορες μεταβολές των διαστημάτων και αναφέρεται σαν short-term variability (STV). Ο δεύτερος μετρά μικρότερες διακυμάνσεις του καρδιακού κύκλου, μικρότερες των 6 σφύξεων/λεπτό, και αναφέρεται σαν long-term variability (LTV). Συνήθως στην αξιολόγηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος χρησιμοποιούνται ΗΚΓ καταγραφές μικρής σχετικά διάρκειας (π.χ. 5 λεπτών), ενώ οι καρδιολόγοι χρησιμοποιούν την 24ωρη ΗΚΓ καταγραφή. Η καταγραφή της STV θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει τη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος και της LTV τη δραστηριότητα του συμπαθητικού^{51,52}.

β) Frequency domain analysis. Μετρά το μέγεθος της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού, όπως και η time domain analysis, αλλά επιπλέον και τη συχνότητα της διακύμανσης (την αναγωγή του αριθμού των διακυμάνσεων του καρδιακού ρυθμού ανά δευτερόλεπτα). Η εφαρμογή κατάλληλων και πολύπλοκων μετασχηματισμών στη διακύμανση επιτρέπει την έκφραση της μεταβλητότητας σε Hz. Η καταγραφή της frequency domain analysis δίνει τρεις περιοχές συχνοτήτων: την περιοχή της very low frequency (0,05 Hz) (VLF) που αντιστοιχεί σε μεταβολές του καρδιακού ρυθμού μικρότερες από 3 σφύξεις/λεπτό, την περιοχή της low frequency (LF) (0,1 Hz) που αντιστοιχεί σε μεταβολές της καρδιακής συχνότητας περίπου σε 6 σφύξεις/λεπτό και την περιοχή της high frequency (HF) (0,32 Hz) που αντιστοιχεί σε μεταβολές του καρδιακού ρυθμού περίπου σε 19 σφύξεις/λεπτό. Μεταβολές στην περιοχή της VLF προκαλούνται από τη δραστηριότητα των περιφερικών αγγειορυθμιστικών μη-

χανισμών, στην περιοχή της LF από τη δραστηριότητα των τασεΰποδοχέων και στην περιοχή της HF από την αναπνοή^{51,52}. Η κάθε περιοχή συχνοτήτων χαρακτηρίζεται από τη μέγιστη τιμή της συχνότητας (peak) και το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη που αντιστοιχεί στην ισχύ της συχνότητας (power spectrum density, PSD). Η μέτρηση της HF (peak και PSD) θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει τη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού. Η μέτρηση της LF θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού κυρίως, ιδιαίτερα αν οι μετρήσεις γίνουν με μετασχηματισμό σε κανονικές μονάδες (normalized units, nu). Ακολούθως ο υπολογισμός του λόγου LF/HF θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει τη δυσλειτουργία και των δύο συστημάτων.

Στα διαβητικά άτομα με βλάβη του παρασυμπαθητικού συστήματος η μέγιστη τιμή της HF είναι σημαντικά ελαττωμένη ή απουσιάζει ενώ σε βλάβη του συμπαθητικού ελαττώνονται σημαντικά ή απουσιάζουν οι μέγιστες τιμές της VLF και της LF⁵³.

Τονίζεται ότι οι μετρήσεις της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού με τις αναφερθείσες μεθόδους αντιπροσωπεύουν την επίδραση του τόνου του αυτόνομου νευρικού συστήματος στον καρδιακό ρυθμό και δε μετρούν τη συνολική δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Έτσι, τόσο η πλήρης καρδιακή απονεύρωση όσο και η έκθεση του μυοκαρδίου σε αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος έχουν ως συνέπεια τη μείωση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού¹⁶. Πλεονέκτημα αυτών των μετρήσεων είναι ότι γίνονται σε συνθήκες ηρεμίας και δεν απαιτείται η συνεργασία του αρρώστου.

2. Σπινθηρογραφική μελέτη του μυοκαρδίου με τη χρήση μετα-ιωδο-βενζυλγουανιδίνης (¹²³I-MIBG) σε συνδυασμό με απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου έχει σχετικά πρόσφατα προταθεί για τη διάγνωση της συμπαθητικής απονεύρωσης του μυοκαρδίου. Το ¹²³I-MIBG είναι ανάλογο της νοραδρεναλίνης και δε μεταβολίζεται. Η ουσία αυτή προσλαμβάνεται από τις μεταγαγγλιακές συμπαθητικές νευρικές απολήξεις. Αρκετές μελέτες έδειξαν μειωμένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου σε διαβητικά άτομα με παθολογικές δοκιμασίες ελέγχου της αυτόνομης νευροπάθειας αλλά και σε διαβητικά άτομα με φυσιολογικές όλες τις δοκιμασίες^{54,55}. Έτσι το σπινθηρογράφημα με τη χρήση του ¹²³I-MIBG θεωρείται ότι έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στη διάγνωση

της βλάβης του συμπαθητικού. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι το ότι είναι δαπανηρή εξέταση και απαιτείται εξειδικευμένο προσωπικό.

Η εισαγωγή των νεότερων μεθόδων που αναφέρθηκαν βελτίωσαν τη γνώση μας και επέτρεψαν την πρώιμη ανίχνευση της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Έτσι, αντίθετα με ότι μέχρι πρόσφατα πιστευόταν, ότι δηλαδή προηγείται η βλάβη του παρασυμπαθητικού και κατόπιν ακολουθεί η βλάβη του συμπαθητικού, οι νεότερες μέθοδοι ανίχνευσαν στον ίδιο βαθμό βλάβη και των δύο συστημάτων στα διαβητικά άτομα⁵²⁻⁵⁵.

Πρόγνωση

Πολλές προοπτικές μελέτες έδειξαν αύξηση της θνησιμότητας των διαβητικών ατόμων με αυτόνομη νευροπάθεια. Πρώτος ο Weing σε 5-ετή προοπτική μελέτη περιέγραψε μια θνησιμότητα της τάξης του 56% σε διαβητικά άτομα με αυτόνομη νευροπάθεια⁵⁶. Το ποσοστό αυτό θεωρήθηκε εξαιρετικά υψηλό και η αυξημένη θνησιμότητα αποδόθηκε σε ύπαρξη άλλων συγχυτικών παραγόντων. Πράγματι, στη μελέτη αυτή αρχικά είχε περιληφθεί μεγάλος αριθμός ατόμων με πρωτεϊνουρία (36%), η νεφρική δε ανεπάρκεια ήταν αίτιο θανάτου στο 50% των περιπτώσεων. Σε άλλη 8-ετή προοπτική μελέτη η συνολική θνησιμότητα των διαβητικών ατόμων με αυτόνομη νευροπάθεια ήταν 29% ενώ των ατόμων χωρίς νευροπάθεια μόνο 6%³. Ο αριθμός των αιφνιδίων θανάτων ήταν μεγαλύτερος στην πρώτη ομάδα. Επιπλέον, μελέτη στη γενικό πληθυσμό όπου μετρήθηκε η 24ωρη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού έδειξε ότι τα άτομα με μειωμένη μεταβλητότητα είχαν 2,6 φορές υψηλότερο σχετικό κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου συγκριτικά με άτομα που είχαν φυσιολογική μεταβλητότητα, ακόμα και μετά εξομοίωση των ομάδων που μελετήθηκαν ως προς την ηλικία, την προηγηθείσα ύπαρξη εμφράγματος του μυοκαρδίου και τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας³³.

Η αυτόνομη νευροπάθεια δεν προσβάλλει μόνο τα διαβητικά άτομα και έχει περιγραφεί στη στεφανιαία νόσο και την καρδιακή ανεπάρκεια^{33,57}. Η στεφανιαία νόσος είναι ιδιαίτερα συχνή στο διαβήτη και είναι η κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των διαβητικών ατόμων. Έτσι πιστεύεται ότι υπάρχει σημαντική αλληλοεπικάλυψη στη συμβολή αυτών των δύο παραγόντων στην αυξημένη θνησιμότητα¹⁶. Σε πρόσφατες μελέτες βρέ-

θηκε ότι η στεφανιαία νόσος και η αυτόνομη νευροπάθεια συχνά συνυπάρχουν και ότι η αυτόνομη νευροπάθεια συνυπάρχει σχετικά συχνά με τους περισσότερους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση μακροαγγειοπάθειας⁵⁸. Άλλες πάλι μελέτες έδειξαν ότι η αυτόνομη νευροπάθεια ήταν ανεξάρτητος παράγον κινδύνου αυξημένης θνησιμότητας⁴. Το εύρημα της αυξημένης θνησιμότητας στα άτομα με χρόνια ηπατική νόσο και αυτόνομη νευροπάθεια είναι ενδιαφέρον και απαιτείται περαιτέρω μελέτη για να διευκρινισθεί κατά πόσο η αυτόνομη νευροπάθεια είναι ανεξάρτητος παράγον αυξημένης θνησιμότητας⁵⁹.

Για τα αίτια της αυξημένης θνησιμότητας των διαβητικών ατόμων με αυτόνομη καρδιακή νευροπάθεια υπάρχουν δύο απόψεις. Η πρώτη αποδίδει την αυξημένη θνησιμότητα στην παράταση του QTc διαστήματος και την ηλεκτρική αστάθεια της κυτταρικής μεμβράνης του μυοκαρδίου, ως συνέπεια βλάβης του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, που έχει επακόλουθο την εμφάνιση επικίνδυνων αρρυθμιών^{42,43}. Έτσι εξηγείται και ο μεγάλος αριθμός των αιφνιδίων θανάτων που παρατηρήθηκαν στα διαβητικά άτομα στις προοπτικές μελέτες⁴². Ενισχυτικό της άποψης αυτής είναι ο αυξημένος αριθμός αιφνιδίων θανάτων σε ηπατοπαθείς που εμφανίζουν παθολογική παράταση του QTc διαστήματος⁵⁹. Η άλλη άποψη αποδίδει την αυξημένη θνησιμότητα σε βλάβη των κεντρικών μηχανισμών ελέγχου της αναπνοής, παρά στη βλάβη των καρδιαγγειακών αντανακλαστικών¹⁶.

Θεραπεία

1. Καλός μεταβολικός έλεγχος

Τα δεδομένα της μελέτης DCCT έδειξαν ότι μόνο 4,3% των διαβητικών ατόμων που θεραπεύτηκαν με εντατική ινσουλινοθεραπεία παρουσίασαν παθολογικές δοκιμασίες αυτόνομης νευροπάθειας σε σύγκριση με το διπλάσιο ποσοστό (8,7%) των ατόμων που έλαβαν το κλασικό σχήμα⁶⁰. Προοπτική μελέτη διάρκειας δύο ετών σε ασθενείς με προχωρημένη αυτόνομη νευροπάθεια έδειξε μικρή – πλην όμως στατιστικά σημαντική – βελτίωση της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος όταν το σάκχαρο αίματος διατηρήθηκε σε σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα με την υποδόρια συνεχή χορήγηση ινσουλίνης⁶¹. Άλλες προοπτικές μελέτες διάρκειας μεγαλύτερης των δύο ετών έδειξαν ότι σε διαβητικά άτομα με προχωρημένη καρδιακή αυτόνομη νευροπά-

θεια ο άριστος μεταβολικός έλεγχος μπορούσε μόνο να καθυστερήσει την εξέλιξη της νευροπάθειας¹⁶. Επομένως η πρόληψη με τον καλό μεταβολικό έλεγχο είναι πρωταρχικής σημασίας.

2. Θεραπευτική προσέγγιση με βάση τους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς

Δεδομένα από πειραματόζωα κυρίως έχουν προσθέσει σημαντικά στην κατανόηση της παθογένειας της διαβητικής νευροπάθειας. Οι πιθανές μεταβολές του μεταβολισμού και της κυκλοφορίας στο σακχαρώδη διαβήτη μαζί με τις αντίστοιχες θεραπευτικές προσεγγίσεις αναφέρονται στις επόμενες παραγράφους.

α) Η υπεργλυκαιμία προκαλεί αυξημένη δραστηριότητα της μεταβολικής οδού των πολυολών. Ιδιαίτερη σημασία στην παθογένεια της νευροπάθειας έχει μόνο η υπερδραστηριότητα της αναγωγάσης της αλδόξης και όχι της αναγωγάσης της σορβιτόλης⁶². Η συσσώρευση σορβιτόλης στα νεύρα προκαλεί μείωση της μυοϊνοσιτόλης. Η μείωση της μυοϊνοσιτόλης προκαλεί αλυσιδωτά διαταραχή του μεταβολισμού των φωσφοϊνοσιτιδίων της κυτταρικής μεμβράνης, μειωμένη παραγωγή διακετυλγλυκερόλης, μειωμένη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C, μειωμένη δραστηριότητα της αντλίας Na⁺-K⁺-ATPάσης με τελικό αποτέλεσμα την αναστολή πρόσληψης μυοϊνοσιτόλης από τα νευρικά κύτταρα⁶³. Η μείωση της μυοϊνοσιτόλης έχει συσχετισθεί με μείωση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων⁶³. Ταυτόχρονα η αυξημένη ενεργοποίηση της αναγωγάσης της αλδόξης προκαλεί μείωση του NADPH, που είναι απαραίτητο για τη σύνθεση οξειδίου του αζώτου (NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων των νεύρων και για διατήρηση της γλουταθειόνης στην αναχθείσα μορφή, ώστε να είναι αποτελεσματική στην απομάκρυνση των προϊόντων του οξειδωτικού stress από τα νευρικά κύτταρα⁶⁴. Η χορήγηση των αναστολέων της αλδόξης μπορεί να αποκαταστήσει πολλές από τις αναφερθείσες διαταραχές⁶⁵. Ωστόσο, πρέπει να τονισθεί ότι όταν υπάρχουν εγκατεστημένες δομικές αλλοιώσεις στο νευρικό ιστό καμιά θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική.

β) Ο περιορισμός του σχηματισμού των προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) που δρουν τοξικά στα νεύρα κυρίως ως φορείς ελευθέρων ριζών οξυγόνου, με τη χορήγηση αμινογουανιδίνης είχε σαν αποτέλεσμα τη βελτίωση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων⁶⁶. Επίσης επειδή για τον σχηματισμό των AGEs

χρησιμοποιούνται ως καταλύτες μέταλλα (Fe²⁺ και Cu²⁺), η χορήγηση των χηλικών παραγόντων της δεσφεριοξαμίνης και της τριεντίνης έδειξε βελτίωση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων⁶⁷.

γ) Οι διαταραχές του μεταβολισμού του λινολεϊκού οξέος (απαραίτητο λιπαρό οξύ) και η ιδιαίτερα ή μη μετατροπή του σε λινολεϊκό και δι-ομολεϊκό οξύ οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση αραχιδονικού οξέος και των παραγώγων του που είναι οι αγγειοδραστικές προσταγλανδίνες PGI₂, PGE₂ και PGE₁⁶⁸. Η χορήγηση εξωγενώς δι-ομολινολεϊκού οξέος είχε σαν αποτέλεσμα τη βελτίωση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων⁶⁸. Η χορήγηση του αντιοξειδωτικού παράγοντα α-λιποϊκού οξέος σε διαβητικά άτομα με αυτόνομη νευροπάθεια για 4 μήνες είχε σαν αποτέλεσμα τη βελτίωση της λειτουργικότητας του παρασυμπαθητικού και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ενώ στην ομάδα που χορηγήθηκε placebo παρατηρήθηκε επιδείνωση⁶⁹.

δ) Ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί μείωση της συγκέντρωσης πολλών τροφικών παραγόντων στα νεύρα. Ιδιαίτερα έχουν βρεθεί χαμηλές συγκεντρώσεις των IGF-1 και -2 και των υποδοχέων τους⁷⁰, του NGF και του CNTF⁶². Από τους παράγοντες αυτούς, η χορήγηση σε πειραματόζωα των IGF-1 και -2 και του NGF βελτίωσε την ταχύτητα αγωγής των νεύρων⁶². Η χορήγηση επίσης ακετυλ-καρνιτίνης είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης του NGF στο νευρικό ιστό⁶². Η χορήγηση ιδιαίτερα ανασυνδυασμένου NGF βελτίωσε τη λειτουργικότητα των μικρών νευρικών ινών σε πειραματόζωα και ίσως αποτελέσει μελλοντικά θεραπευτική επιλογή στην αυτόνομη νευροπάθεια⁷¹.

ε) Η μείωση της ενδονευρικής κυκλοφορίας στο διαβήτη πιστεύεται ότι συμβάλλει σημαντικά στην παθογένεια της νευροπάθειας. Η χορήγηση αγγειοδιασταλτικών παραγόντων (αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, α₁-αδρενεργικών αγωνιστών, ανταγωνιστών των διαύλων του ασβεστίου, αναλόγων των προσταγλανδινών και πρόσφατα των ανταγωνιστών της προστακυκλίνης, των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης και των νιτροδών) βελτίωσαν την ταχύτητα αγωγής των περιφερικών νεύρων σε πειραματικό διαβήτη⁶². Επιπλέον, η χορήγηση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης σε διαβητικά άτομα με αυτόνομη νευροπάθεια επί τρίμηνο, βελτίωσε σημαντικά τη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος⁷².

ζ) Στην παθογένεια της αυτόνομης νευροπάθειας έχουν ενοχοποιηθεί και ανοσολογικοί μηχανισμοί, π.χ. αντισώματα κατά των γαγγλίων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος⁷³.

Είναι νωρίς να εξαχθούν συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα των παραπάνω θεραπευτικών επιλογών στην αντιμετώπιση της διαβητικής νευροπάθειας. Παρά το γεγονός ότι οι ενδείξεις είναι αρκετά ενθαρρυντικές, ωστόσο απαιτούνται μακροχρόνιες διπλές-τυφλές μελέτες για να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητά τους.

3. Συμπτωματική θεραπευτική αντιμετώπιση

Ατυχώς η ιατρική παρέμβαση σε ασθενείς με διαβήτη και αυτόνομη νευροπάθεια περιορίζεται σήμερα στη συμπτωματική θεραπεία.

Η ταχυκαρδία στην ηρεμία δεν απαιτεί συνήθως αγωγή, αλλά σε σοβαρές περιπτώσεις συνιστάται η χορήγηση χαμηλών δόσεων καρδιοεκλεκτικών β-αποκλειστών. Η ήπια ορθοστατική υπόταση δεν απαιτεί θεραπεία και η συμβουλή για αποφυγή των απότομων μεταβολών της θέσης του σώματος καθώς και η σταδιακή έγερση από την ύπτια θέση είναι συνήθως επαρκή. Είναι βασικής σημασίας η αναζήτηση παραγόντων που προκαλούν ή επιδεινώνουν την ορθοστατική υπόταση όπως η χορήγηση φαρμάκων (διουρητικά, αντικαταθλιπτικά, αντιυπερτασικά) και η χορήγηση ινσουλίνης⁷⁴.

Η συμπτωματική ορθοστατική υπόταση είναι βασανιστική και επικίνδυνη. Συνιστώνται η εφαρμογή ελαστικής περιδεσης των κάτω άκρων, ήπια σωματική δραστηριότητα (πχ. κολύμβηση) και ανύψωση της πλάτης του κρεβατιού στην κατάκλιση κατά 30 περίπου μοίρες. Σε εμφάνιση λιποθυμικής τάσης συνιστώνται χειρισμοί που αυξάνουν παροδικά την αρτηριακή πίεση, όπως η οκλαδόν θέση, το σταύρωμα των ποδιών και η επίκυψη⁷⁴. Αν δεν υπάρχει αντένδειξη συνιστάται αύξηση της πρόσληψης NaCl σε 2-6 gr/ημέρα. Αν απαιτηθεί φαρμακευτική αγωγή, η χορήγηση φθοριούδροκορτιζόνης σε δόση 0,1-0,3 mg/ημέρα είναι συνήθως αποτελεσματική⁷⁴. Η φθοριούδροκορτιζόνη προκαλεί αύξηση της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στην όρθια θέση και βελτιώνει τα συμπτώματα της ορθοστατικής υπότασης. Το φάρμακο αυξάνει την κατακράτηση Na απ' τους νεφρούς αυξάνοντας έτσι τον όγκο του πλάσματος. Επίσης προκαλεί αγγειοσύσπαση στα μερικώς απονευρωμένα αγγεία. Η χορήγησή της συνοδεύεται και από αύξηση της περιεκτικότητας σε νερό του τοιχώματος

των αγγείων, που έτσι γίνονται πιο δύσκαμπτα⁷⁴. Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η υπέρταση στην ύπτια θέση και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Η αρχική δόση θα πρέπει να είναι 0,1 mg/ημέρα και κατόπιν να προσαρμόζεται με βάση την ανακούφιση των συμπτωμάτων και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί ο α-αδρενεργικός αγωνιστής μιδοδρίνη. Δρα αυξάνοντας την σύσπαση των αρτηριολίων και των φλεβών, και προκαλεί αύξηση στις περιφερικές αντιστάσεις. Τα πλεονεκτήματα της χορήγησης της μιδοδρίνης είναι ότι δεν έχει καμιά επίδραση στο κεντρικό νευρικό σύστημα, απορροφάται πλήρως στη χορήγηση από του στόματος και έχει μακρό χρόνο ημισείας ζωής. Απαιτείται εξατομίκευση της δοσολογίας (2,4-10 mg τρεις φορές την ημέρα), ενώ η πρώτη δόση θα πρέπει να χορηγείται μισή έως μια ώρα πριν την έγερση¹⁶.

Άρρωστοι με μειωμένη μάζα ερυθροκυττάρων και ορθοστατική υπόταση ωφελούνται από τη χορήγηση ερυθροποιητίνης. Χορηγείται υποδόρια σε συνολική δόση 50 iu/Kg/εβδομάδα που διαιρείται σε τρεις δόσεις⁷⁴. Όταν χορηγηθεί για 6-10 εβδομάδες μαζί με φθοριούδροκορτιζόνη αυξάνεται σημαντικά ο όγκος αίματος και ο αιματοκρίτης και η αύξηση αυτή συνοδεύεται από αύξηση της αρτηριακής πίεσης στην ύπτια και την όρθια θέση. Η χορήγησή της συνιστάται σε ασθενείς με ορθοστατική υπόταση και τεκμηριωμένη μείωση της μάζας των ερυθροκυττάρων, όταν η ορθοστατική υπόταση δεν ανταποκρίνεται στην χορήγηση φθοριούδροκορτιζόνης. Οι παρενέργειες απ' τη μακροχρόνια χορήγηση δεν είναι γνωστές.

Άλλοι παράγοντες που έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της ορθοστατικής υπότασης είναι η διϋδροεργοταμίνη (προκαλεί σύσπαση των φλεβών μέσω αναστολής των α-αδρενεργικών υποδοχέων και χορηγείται σε δόση 2-5 mg/ημέρα), η οκτρεοτίδη (συνθετικό ανάλογο της σωματοστατίνης, προκαλεί σύσπαση των αγγείων των σπλάγχχνων και χορηγείται σε δόση 0,2-0,4 mg/Kg/ημέρα υποδόρια). Η χορήγηση επίσης της μετοκλοπραμίδης (ντοπαμινεργικός ανταγωνιστής που προκαλεί περιφερική αγγειοσύσπαση) σε δόση 10 mg τρεις φορές την ημέρα, έχει αναφερθεί ότι έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα⁷⁶.

Συμπερασματικά, η σημαντικότερη θεραπευτική παρέμβαση είναι ο καλός μεταβολικός έλεγχος. Η αποτελεσματικότητα όλων των θεραπειών εξαρτάται απ' τη βαρύτητα της αυτόνομης νευρο-

πάθειας και όλοι συμφωνούν ότι σε εγκατεστημένη βαριά νευροπάθεια καμιά αιτιολογική θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική. Οι σχετικά λίγες κλινικές μελέτες σε διαβητικά άτομα αναμένουν αξιολόγηση. Η συμπτωματική αγωγή θα πρέπει ν' αρχίζει όταν πραγματικά υπάρχει ένδειξη και πάντα να εκτιμάται το αναμενόμενο όφελος.

Summary

Tentolouris N, Katsilambros N. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Hellen Diabetol Chron* 1998; 2: 95-108.

Several prospective studies have shown that the presence of cardiac autonomic neuropathy increases significantly the mortality among diabetic persons. The prevalence rate of autonomic neuropathy is 19-21%. The main clinical manifestations are resting tachycardia, orthostatic hypotension and hypersensitivity after administration of adrenergic agonists. The findings include the reduced exercise capacity, the silent myocardial ischaemia and infarction, the perioperative instability, the diastolic dysfunction of the left ventricle and the prolongation of the QTc interval. The main and characteristic finding is the reduced heart rate variation. Diagnosis of cardiac autonomic neuropathy is based on the battery of the classical Ewing tests, which are considered to be the "gold standard" for diagnosis, although new proposed tests remain to be evaluated. The most important therapeutic measure should always be achievement of the best possible glycaemic control. The success of any treatment depends on the severity of autonomic neuropathy and the best preventive results can be expected when measures are instituted in the early asymptomatic stages. Symptomatic treatment is initiated according to the presence and severity of the clinical manifestations.

Βιβλιογραφία

1. Ewing DJ. Autonomic neuropathy. In: John C. Pickup and Gareth Williams eds. *Chronic complications of diabetes*. Blackwell Scientific Publications, 1994: 124-46.
2. Bannister R. Introduction and classification. In: Bannister R. eds. *Autonomic failure. A Textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. Oxford, Oxford University Press, 1998: 1-20.
3. Rathman W, Ziegler D, Jahnke M, Haaster B, Gries A.

- Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1993; 10: 820-4.
4. Neil HAW, Thompson AV, John S, McCarthy ST, Mann JJ. Diabetic autonomic neuropathy: The prevalence of impaired heart rate variability in a geographically defined population. *Diabetic Med* 1989; 6: 20-24.
5. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of Cardiovascular Autonomic Function Tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-8.
6. Stephenson J, Fuller JH. Eurodiab IDDM Complications Study Group: Microvascular and acute complications in IDDM patients. *Diabetologia* 1994; 34: 278-85.
7. Pfeiffer MA, Weinberg CR, Cook RL, Reenan A, Halter JB, Enstuck JW, et al. Autonomic dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984; 7: 447-53.
8. Erikson KF, Nilsson H, Lindgarde F, Osterlin S, Dahlin LB, Lilja B, Rosen I, Sundkvist G. Diabetes mellitus but not impaired glucose tolerance is associated with dysfunction in peripheral nerves. *Diabetic Med* 1994; 11: 279-85.
9. Σταμπούλης Ε, Κωδούνης Α, Θωδὴ Ε, Ζαμπέλης Θ, Καραρίζου Β, Μπενρουμπή Μ. Αυτόνομη διαβητική νευροπάθεια. *Νευρολογία* 1996; 5: 13-22.
10. Μαννές Χ, Παπάζογλου Ν, Σωσσιδου Ε, Παπαδέλη Ε, Καραγιάννη Δ, Ηλιάδης Β, Σακαλλέρου Α. Διαβητική νευροπάθεια σε τύπου 1 διαβητικούς ασθενείς. *Ελλην Διαβ Χρονικά* 1997; 2: 175-8.
11. Wheeler T, Watkins PJ. Cardiac denervation in diabetes. *BMJ* 1973; 4: 584-6.
12. Sundkvist G, Almer LO, Lilja B. Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. *BMJ* 1979; 1: 924-5.
13. Lloyd-Mostyn RH, Watkins PJ. Defective innervation in heart in diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1975; 3: 15-7.
14. Bennett T, Hosking DJ, Hampton JR. Cardiovascular control in diabetes mellitus. *BMJ* 1975; 2: 585-7.
15. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Heart rate changes in diabetes mellitus. *Lancet* 1981; 1: 183-6.
16. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes news* 1996; 17: 1-5.
17. Thomas JF, Schirger A, Fealey RD, Sheps SG. Orthostatic hypotension. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 117-25.
18. Consensus statement. *Report and recommendations of the Saint Antonio Conference on diabetic neuropathy. Diabetes* 1988; 37: 1000-4.
19. Page MM, Watkins PJ. Provocation of postural hypotension by insulin in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1976; 25: 90-5.
20. Hilsted J. Catecholamines and diabetic autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1995; 12: 296-7.
21. Radice M, Rocca A, Bedon E, Musacchio N, Morabito A, Segalini G. Abnormal response to exercise in middle-aged NIDDM patients with and without autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1995; 13: 259-65.

22. *Hilsted J, Galbo H, Christensen NJ.* Impaired cardiovascular responses to graded exercise in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1981; 28: 313-9.
23. *Fein FS, Sonnenblick EH.* Diabetic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 255-70.
24. *Regan TJ.* Congestive heart failure in the diabetic. *Annu Rev Med* 1983; 34: 161-8.
25. *Hampy RI, Zonerach S, Sherman L.* Diabetic cardiomyopathy. *JAMA* 1974; 229: 1749-54.
26. *D'Ellia JA, Weinrauch LA, Healy RW.* Myocardial dysfunction without coronary artery disease in diabetic renal failure. *Am J Cardiol* 1979; 43: 193-9.
27. *Fein F, Scheuer J.* Heart disease. In: Rifkin H, Porte D, Jr. *Diabetes mellitus: theory and practice.* New York: Elsevier, 1990: 812-23.
28. *Niakan E, Harati Y, Rolak LA.* Silent myocardial infarction and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2229-30.
29. *Kannel WB, Abbott RD.* Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarctions. *N Engl J Med* 1984; 311: 1144-7.
30. *Margolis JR, Kannel WB, Feinleib et al.* Clinical features of unrecognized myocardial infarction silent and symptomatic: eighteen year follow-up: The Framingham study. *Am J Cardiol* 1973; 32: 1-7.
31. *Murray DP, O'Brain T, Mulrooney R, O'Sullivan DJ.* Autonomic dysfunction and silent myocardial ischaemia on exercise testing in diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1990; 7: 580-4.
32. *Ambepityia G, Kopelman PJ, Ingram BD, et al.* Exertional myocardial ischaemia in diabetes: a quantitative analysis of angina perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol* 1988; 15: 71-7.
33. *Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multicenter Post-infarction Research Group.* Decreased heart rate variability and its association with increased mortality in after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
34. *Malik M, Farrel T, Cripps Camm AJ.* Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989; 10: 1060-74.
35. *Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN.* Frequency domain measures of heart rate period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-71.
36. *Burgos LG, Ebert TJ, Assida C.* Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetes with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989; 70: 591-7.
37. *Goldman L, Cardera DL, Southwick FS.* Cardiac risk factors and complications in non-cardiac surgery. *Medicine* 1978; 57: 357-70.
38. *Rose SD, Corman LC, Masson DT.* Cardiac risk factors in patients undergoing noncardiac surgery. *Med Clin North Am* 1978; 63: 1271-8.
39. *Katsilambros N, Tentolouris N, Linou A, Stambulis E, Papageorgiou K.* Blood pressure and heart rate changes in type-2 diabetic persons during leaning forward. (Υπό δημοσίευση στο *Diabetologia*, January 1998).
40. *Katsilambros N, Tentolouris N, Linou A, Stambulis E, Papageorgiou.* Blood pressure and heart rate changes during leaning forward in diabetic subjects. *Diabetes (Suppl 2)* 1997; 45: 1201.
41. *Kahn JK, Sisson JC, Vinic AI.* QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 751-4.
42. *Bellaveri F, Ferri M, Guarini L, Bax G, Piccoli A, Cardone C, Fedelle D.* Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death. *Br Heart J* 1988; 59: 379-83.
43. *Ewing DJ, Boland O, Neilson JMM, Cho CG, Clarke BF.* Autonomic neuropathy, QT interval lengthening and unexpected deaths in male diabetic patients. *Acta Cardiol* 1991; 46: 189-200.
44. *Ahnve S, Vallin H.* Influence of heart rate and inhibition of autonomic tone on the QT interval. *Circulation* 1982; 65: 435-9.
45. *Zippes DP.* The long QT syndrome: a Rosetta stone for sympathetic sympathetic related ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1992; 84: 1414-9.
46. *Gonion JM, Kadrofske MM, Schmaltz S, Bastyr EJ, Vinic AI.* Corrected QT interval as diagnostic tool for assessment of cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16: 1249-53.
47. *Bravenboer B, Hendriksen PH, Oey LP, Gispens W-H, Van Huffelen AC, Erkelens DW.* Is the corrected QT interval a reliable indicator of the severity of diabetic autonomic neuropathy? *Diabetes Care* 1993; 16: 1249-53.
48. *Tentolouris N, Katsilambros N, Papazachos G, Papadogiannis D, Linos A, Stambulis E, Papageorgiou K.* Corrected QT interval in relation to the severity of the diabetic autonomic neuropathy. (Υπό δημοσίευση στο *European J Clin Invest*, 1998).
49. *Katsilambros N, Tentolouris N, Philipides Ph, Papazachos G, Papadogiannis D, Stambulis E, Mitropoulos D, Papageorgiou K.* QTc interval in relation to the severity of the diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia (Suppl 1)* 1996; 31: 253.
50. *Μανές Χ, Νικολαΐδης Θ, Σούλης Κ, Μυγδάλης Η.* Διαβητική νευροπάθεια. Στρογγυλή τράπεζα. Συντονιστής: Παπαζογλου Ν. *Ελλ Διαβ Χρονικά* 1994; 2: 107-20.
51. *Conny M, Van Ravenswaaij-Arts A, Kollee LAA, Hopman JCW, Stoeltinga GBA, Van Gaijn HP.* Heart rate variability. *Annals of internal Medicine* 1993; 118: 436-47.
52. *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. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
53. *Bellaveri F, Balzani I, De Massi J, Carraro M, Carezza P, Cobelli C, Thomasheth K.* Power spectral analysis of heart rate variations improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes* 1992; 41: 633-40.

54. *Murata K, Sumida Y, Murasima S, Matsumura K, Takeda H, Nakagawa T, Shima T.* A novel method for the assessment of autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients: a comparative evaluation of 123I-MIBG myocardial scintigraphy and power spectral analysis of heart rate variability. *Diabetic Med* 1996; 13: 266-72.
55. *Turpein AK, Vanninen E, Kuikka JT, Uusitupa MJ.* Demonstration of regional sympathetic denervation of the heart in diabetes. Comparisons between NIDDM and IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 1083-9.
56. *Ewing DJ, Cambell JW, Clarke BF.* The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980; 49: 95-100.
57. *Sharpey-Schafer EP.* Effects of squatting on the normal and failing circulation. *BMJ* 1956; 12: 1072-4.
58. *Maser RE, Plejfer A, Dorman JS, Kuller LH, Orchard TJ.* Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1218-22.
59. *Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triger DR.* Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Lancet* 1992; 339: 1462-4.
60. *The Diabetes Control and Complications Trial Study Group.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-6.
61. *Jacobsen J, Christiansen JS, Kristoffersen J, Christensen CK, Hermansen K, Schmitz A.* Autonomic and somatosensory nerve function after 2 years of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes* 1988; 37: 425-55.
62. *Cotter MA, Cameron NE.* The aetiopathogenesis of diabetic neuropathy: Metabolic theories. In: *AJM Boulton, Diabetic neuropathy*, Marius eds. 1997: 97-119.
63. *Lattimer SA, Sima AAF, Greene DA.* In vitro correction of impaired Na-K-ATPase in diabetic nerve by protein kinase C agonists. *Am J Physiol* 1989; 256: E264-9.
64. *Loe PA, Nickander KK.* Oxygen free radical effects in sciatic nerve in experimental diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 873-7.
65. *Cameron NE, Cotter MA, Robertson S.* The effect of al-
- dose reductase inhibition on the pattern of nerve conduction deficits in diabetic rats. *QJ Exp Physiol* 1989; 74: 917-26.
66. *Bayness JW.* Role of oxidative stress in the development of complications in diabetes. *Diabetes* 1995; 40: 405-12.
67. *Cameron NE, Cotter MA.* Neurovascular dysfunction in diabetic rats. Potential contribution of autoxidation and free radicals examined using transition metal chelating agents. *J Clin Invest* 1995; 96: 1159-63.
68. *Keen H, Payen J, Allawi J.* Treatment of diabetic neuropathy with gammalinolenic acid. *Diabetes Care* 1993; 16: 8-15.
69. *Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries A, Ulrich H, Reichel G, and the DEKAN Study Group.* Effects of treatment with the antioxidant α -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM diabetic patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 369-73.
70. *Migdaliv IN, Kalogeropoulou K, Kalantzis L, Nounopoulos C, Bouloukos A.* Insulin-like growth factor-1 and IGF-1 receptors in diabetic patients with neuropathy. *Diabetic Med* 1995; 12: 823-7.
71. *Apfel SC, Arezzo JC, Brownlee M, Federoff H, Kessler JA.* Nerve growth factor administration protects diabetic sensory neuropathy. *Brain Res* 1994; 634: 1-12.
72. *Kontopoulos AG, Athyros VG, Didangelos TP, Papageorgiou AA, Avramidis MJ, Mauroudi MC, Karamitsos DT.* Effect of chronic Quinapril administration on heart rate variability in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1997; 20: 355-61.
73. *Muhr D, Mollenhauer U, Ziegler AJ, Haslbeck M, Standl E, Schnell O.* Autoantibodies to sympathetic ganglia, GAD, or tyrosine phosphatase in long term IDDM with and without ECG-based cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1997; 20: 1009-12.
74. *Σταμπούλης Ε.* Διαβητικές νευροπάθειες. *Μονογραφία* 1989: 211-44.
75. *Ewing DJ, Clarke BF.* Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1982; 285: 916-8.
76. *Tarsy D, Freeman R.* The nervous system and diabetes. In: *Joslin's diabetes mellitus*. C Ronaldo Kahn and Gordone Weir eds, Lea & Febiger, 1994: 794-816.