

ΗΚΓ-φικό διάστημα QT και διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος

Περίληψη

Ν. Δημητσίκου
Α. Κωνσταντινίδου
Κ. Γεωργηφένδης
Ελ. Γουναρίδης
Σ. Παπαδόπουλος
Ευκλ. Γάκος

Τόσο η διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΔΝΑΝΣ), όσο και η παράταση του ηλεκτροκαρδιογραφικού διαστήματος QT ενοχοποιούνται για αιφνίδιους θανάτους. Ο επιπολασμός της παράτασης του QT στους διαβητικούς και κύρια η σχέση της προς τη ΔΝΑΝΣ μελετήθηκαν σε τυχαίο δείγμα 318 διαβητικών ατόμων (ομάδα διαβητικών), 252 με διαβήτη τύπου 2 και 66 με διαβήτη τύπου 1, 186 γυναίκες και 132 άνδρες, ηλικίας 16-65 ετών, 90 (28,3%) με ΝΑΝΣ, 79 (24,8%) χωρίς ΝΑΝΣ και 149 (46,8%) με οριακή ΝΑΝΣ. Η ΝΑΝΣ εκτιμήθηκε με βάση την αντίδραση στη δοκιμασία βαθύς καθίσματος (BK) (squatting test), ώστε να υπολογισθεί τόσο η παρασυμπαθητική (Π) – μετά το βαθύ κάθισμα – όσο και η συμπαθητική (Σ) – μετά την ανόρθωση – απάντηση του ΑΝΣ, σύμφωνα με προηγούμενη μελέτη μας. Το διάστημα QT μετρήθηκε σε ΗΚΓ ηρεμίας στην απαγωγή με το σαφέστερο τέλος του T και υπολογίστηκε η διορθωμένη του διάρκεια για τη στιγμιαία καρδιακή συχνότητα (QTc), με βάση τον τύπο του Bazzei, τόσο στην ομάδα των διαβητικών, όσο και σε μια ομάδα ελέγχου από 150 μη διαβητικά άτομα που πήραν μέρος στη μελέτη. Στο σύνολό τους οι διαβητικοί έχουν πιο παρατεταμένο QTc σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($409,1 \pm 47$, έναντι $391,5 \pm 38$ ms, $p < 0,001$), και οι αναλογίες με ακραίες παρατάσεις του (QTc ≥ 420 , ≥ 440 , ≥ 460 ms) είναι πολύ μεγαλύτερες σ' αυτούς ($p < 0,001$). Οι διαβητικοί με ΝΑΝΣ έχουν πιο παρατεταμένο QTc σε σύγκριση με τους διαβητικούς χωρίς ΝΑΝΣ ($423,7 \pm 33,3$ έναντι $393,3 \pm 33,7$ ms, $p < 0,001$) και το αθροιστικό score (Π + Σ) ΝΑΝΣ στη δοκιμασία BK εμφανίζει μέτρια, αλλά σημαντική αρνητική συσχέτιση προς τη διάρκεια του QTc ($r = 0,483$, $p < 0,001$) (δηλαδή, όσο μεγαλύτερη η δυσλειτουργία του ΑΝΣ, τόσο πιο παρατεταμένο το QTc). Συμπεραίνουμε ότι η ΔΝΑΝΣ μπορεί να είναι μεταξύ άλλων, μια από τις αιτίες της παράτασης του QTc διαστήματος.

Η διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΔΝΑΝΣ) έχει συνδεθεί με αυξημένη θνησιμότητα, κοιλιακές αρρυθμίες και αιφνίδιους θανάτους¹⁻⁴.

Η παράταση του ηλεκτροκαρδιογραφικού διαστήματος QT, εξ άλλου, έχει επίσης συνδεθεί με κοιλιακές αρρυθμίες και αιφ-

νίδιους θανάτους⁵⁻⁸.

Με την παρούσα μελέτη επιχειρείται η διευρέυνση τυχόν σχέσης ανάμεσα στη ΔΝΑΝΣ αφ' ενός και την παράταση του QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα αφ' ετέρου.

Υλικό και μέθοδοι

Αποκλεισμοί

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με γνωστή ή νεοαποκαλυπτόμενη (κατά τον ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο) στεφανιαία νόσο ή κάποια σημαντική αρρυθμία, καθώς και όσα έπαιρναν δακτυλίτιδα ή αντιαρρυθμικά φάρμακα.

Διαβητικοί και ομάδα ελέγχου

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν τα ίδια 318 διαβητικά και 150 μη διαβητικά άτομα (ομάδα ελέγχου) στα οποία ολοκληρώθηκε μια άλλη μελέτη μας⁹.

Η ηλικία των διαβητικών, ο τύπος του διαβήτη και η θεραπεία του και η διάρκεια του διαβήτη για την ομάδα των 318 διαβητικών ατόμων φαίνονται στους πίνακες 1, 2 και 3 αντίστοιχα.

Τα 150 μη διαβητικά άτομα (ομάδα ελέγχου) κατανέμονται ανά 30 (15 για κάθε φύλο) σε κάθε μια από τις πέντε δεκαετίες ηλικιών, από 16-65

Πίνακας 1. Η μέση ηλικία των διαβητικών της μελέτης και η κατανομή τους σε τρεις ηλικιακές υποομάδες

$\bar{x} \pm SD$ (εύρος)	Ηλικιακές υποομάδες	n	%
51,9 ± 11,4	56-65	165	51,8
(16-65)	46-55	84	26,4
έτη	≤45	69	21,6

ετών (16-25, 26-35, 36-45, 46-55 και 56-65).

Οι συγκρίσεις των δύο ομάδων έγιναν ανάμεσα σε παρόμοιες ηλικιακές υποομάδες, αλλά για τη σύγκριση των διαβητικών ως σύνολο (όλες οι ηλικίες) δημιουργήσαμε μια παρόμοια σε ηλικία, ηλικιακή κατανομή και φύλο ομάδα ελέγχου από 60 μη διαβητικά άτομα, επιλεγέντα τυχαία (χωρίς άλλα κριτήρια, εκτός από την ηλικία και το φύλο), μεταξύ των 150. Η συγκριτική παράθεση της ομάδας των διαβητικών και της «επιλεγμένης» αυτής ομάδας ελέγχου γίνεται στον πίνακα 4.

Μετρήσεις και υπολογισμοί

Στο βασικό ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας προσδιορίστηκαν η διάρκεια του QT διαστήματος, καθώς και η διάρκεια του R-R διαστήματος που περιείχε το μετρούμενο QT διάστημα, ώστε να γίνει η διόρθωση της διάρκειας του QT για τη στιγμιαία καρδιακή συχνότητα. Η προτιμώτερη κάθε φορά απαγωγή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος ήταν αυτή με το σαφέστερο τέλος του κύματος T, ώστε η μέτρηση της διάρκειας του QT διαστήματος να υπόκειται στο μικρότερο δυνατό σφάλμα. Επειδή στην AVL το κύμα U ήταν συνήθως ισοηλεκτρικό και το τέλος του κύματος T σαφέστερο, αυτή ήταν και η συχνότερα προτιμηθείσα απαγωγή.

Η διορθωμένη διάρκεια του QT (QTc) υπολογίστηκε από τον τύπο του Bazett $QTc = QT / \sqrt{R-R}$.

Όλα τα άτομα, διαβητικά και μη, υποβλήθηκαν υπό συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο στη δοκιμασία βαθύς καθίσματος (BK) (squatting test) για τον καθορισμό της αντίδρασης του παρασυμπαθητικού και του συμπαθητικού αυτόνομου νευρικού συστήματος¹⁰, όπως περιγράφεται στην προαναφερθείσα άλλη μελέτη μας⁹.

Διαγνωστικά κριτήρια

Ως πάσχοντες από ΔΝΑΝΣ θεωρήθηκαν οι

Πίνακας 2. Ο τύπος του διαβήτη και το είδος της θεραπείας των διαβητικών της μελέτης

Τύπος του διαβήτη	Είδος της θεραπείας	n	%
Τύπος 1 20,7% (n = 66)	Δίαιτα μόνο	33	10,3
Τύπος 2 79,2% (n = 252)	Υπογλυκαιμικά από το στόμα	167	52,5
	Ινσουλίνη + Υπογλυκαιμ. από το στόμα	33	10,3
	Ινσουλίνη	85	26,7

Πίνακας 3. Η διάρκεια του διαβήτη των ασθενών της μελέτης

$\bar{x} \pm SD$ (εύρος)	Υποομάδες διάρκειας	n	%
9,8 \pm 6,1	0-4	65	20,4
(0,5-26)	5-9	105	33,0
έτη	10-14	63	19,8
	≥ 15	85	26,7

διαβητικοί με πολύ μικρό (<10%) βαθμό αντίδρασης στη δοκιμασία ΒΚ, τόσο του συμπαθητικού, όσο και του παρασυμπαθητικού. Οι διαβητικοί με αντίδραση στη δοκιμασία ΒΚ <10% μόνο για ένα από τα δύο σκέλη του αυτόνομου νευρικού συστήματος θεωρήθηκαν ως πάσχοντες από οριακή ΝΑΝΣ, ενώ αυτοί με αντίδραση $\geq 10\%$ και για τα δύο σκέλη ως μη πάσχοντες από ΔΝΑΝΣ.

Αποτελέσματα

Το διάστημα QTc στα διαβητικά και τα άτομα της ομάδας ελέγχου

Η μέση διάρκεια ($\pm SD$) του QTc των 318 διαβητικών ως σύνολο, βρέθηκε ίση με 409,1 \pm 47 ms, ενώ εκείνη της ομάδας ελέγχου με παρόμοια ηλικία, ηλικιακή κατανομή και φύλο ίση με 391,5 \pm 38 ms. Η διαφορά είναι στατιστικά «πλέον σημαντική» ($p < 0,01$) (Πίν. 5).

Η σύγκριση της μέσης διάρκειας του QTc των διαβητικών προς εκείνη της ομάδας ελέγχου χωριστά για κάθε μια ηλικιακή υποομάδα (56-65, 46-55 και 16-45 ετών) δείχνεται στον πίνακα 6. Οι διαφορές είναι στατιστικά «λίαν σημαντικές»

($p < 0,001$). Βλέπουμε ότι οι διαβητικοί, τόσο στο σύνολό τους, όσο και σε κάθε ηλικιακή υποομάδα, έχουν πιο παρατεταμένο QT, σε σχέση με τα μη διαβητικά άτομα της ίδιας ηλικίας.

Αναλογίες ακραίας παρατάσης του QTc

Στον πίνακα 7 δείχνονται οι αναλογίες των διαβητικών σε σύγκριση με εκείνες των ατόμων της ομάδας ελέγχου με QTc ≥ 410 , ≥ 420 , ≥ 440 , και ≥ 460 ms. Βλέπουμε ότι οι διαβητικοί έχουν πολύ συχνότερα ακραίες παρατάσεις του QT διαστήματος σε σχέση με τα μη διαβητικά άτομα ($p < 0,001$).

QTc και νευροπάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος

Η παράταση του R-R κατά τη διάρκεια του ΒΚ, η βράχυνσή του κατά την ανόρθωση, καθώς και το υπολογισθέν μέγεθος της παρασυμπαθητικής, συμπαθητικής και αθροιστικής (Π+Σ) αντίδρασης, για τα διαβητικά και τα άτομα της ομάδας ελέγχου κάθε ηλικιακής υποομάδας φαίνονται στον πίνακα 8.

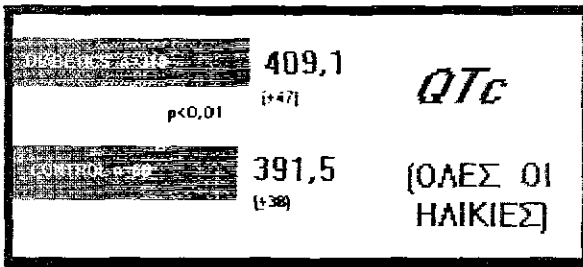
Με μόνη τη δοκιμασία ΒΚ και με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια που προαναφέρθηκαν (βλ. υλικό και μέθοδοι), ο ανευρεθείς επιπολασμός ΔΝΑΝΣ δείχνεται στον πίνακα 8α. Βλέπουμε ότι το 28,3% από τους 318 διαβητικούς εμφανίζει σαφή ΔΝΑΝΣ, το 46,8% οριακή, ενώ το 24,8% καθόλου.

Στον πίνακα 9 η διάρκεια του διαστήματος QTc των διαβητικών με σαφή ΝΑΝΣ συγκρίνεται με εκείνη των διαβητικών χωρίς, καθώς και με οριακή ΝΑΝΣ. Βλέπουμε ότι οι διαβητικοί με ΝΑΝΣ έχουν πιο παρατεταμένο QTc, σε σύγκριση με τους διαβητικούς χωρίς ΝΑΝΣ (423,7 \pm 33,3 ms έναντι 393,3 \pm 33,7 ms) ($p < 0,001$). Η ίδια σύγκριση, χωριστά για κάθε ηλικιακή υποομάδα, γίνεται και στους πίνακες 10, 11 και 12. Σ'

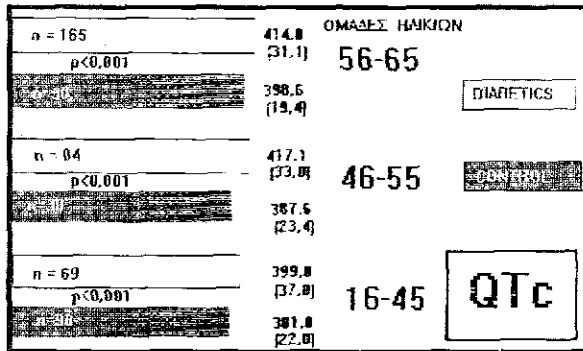
Πίνακας 4. Η κατανομή στα φύλα και στις τρεις ηλικιακές υποομάδες της ομάδας των διαβητικών (n = 318) και της «επιλεγμένης» (βλ. κείμενο) ομάδας ελέγχου (n = 60), σε αντιπαράθεση προς σύγκριση

	Ομάδα διαβητικών		Ομάδα ελέγχου	
	n	%	n	%
Κατανομή στα φύλα - άνδρες	132	41,5	24	40
Κατανομή στην ηλικιακή υποομάδα 56-65	165	51,8	30	50
» » » 46-55	84	26,4	16	26,6
» » » <45	69	21,6	14	23,3
Σύνολο	318	100	60	100

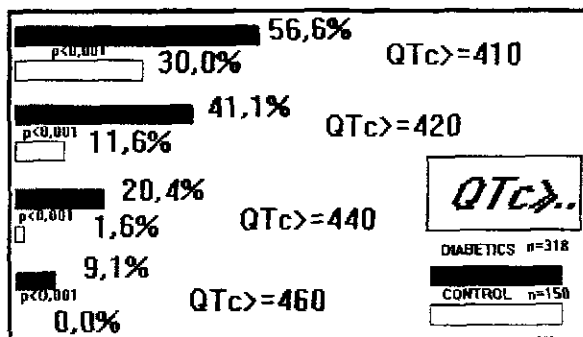
Πίνακας 5. Η μέση διάρκεια του QTc (\pm SD) σε ms των 318 διαβητικών και των 60 ατόμων της συγκρίσιμης ομάδας ελέγχου, σε αντι-παραβολή



Πίνακας 6. Η μέση διάρκεια του QTc (\pm SD) (ms) των διαβητικών και της αντίστοιχης ομάδας ελέγχου, χωριστά για κάθε μια ηλικιακή υποομάδα (56-65, 46-55 και 16-45 ετών).



Πίνακας 7. Οι αναλογίες των διαβητικών και των ατόμων της ομάδας ελέγχου με ακραίες παρατάσεις του QTc (ms)



όλες τις περιπτώσεις οι διαβητικοί με σαφή NANS έχουν πιο παρατεταμένο QTc από τους διαβητικούς με οριακή NANS, και οι τελευταίοι πιο παρατεταμένο από τους διαβητικούς χωρίς NANS. Οι διαφορές στη διάρκεια του QTc διαστήματος μεταξύ διαβητικών με-και χωρίς NANS είναι σ' όλες τις περιπτώσεις στατιστικά

Πίνακας 8. Οι τιμές που βρέθηκαν κατά τις μετρήσεις των παραμέτρων της δοκιμασίας βαθύς καθίσματος (BK)

R-R βασ. = η μέση διάρκεια του R-R κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 sec. της βασικής κατάστασης (βλ. κείμενο), αμέσως πριν το BK
 R-R κάτω = το μέγιστο R-R διάστημα κατά τη διάρκεια των 60 sec βαθύς καθίσματος
 R-R ανόρθ. = το μικρότερο R-R διάστημα κατά τη διάρκεια των πρώτων 30-40 sec, αμέσως μετά την ανόρθωση
 BK-Π = το score της παρασυμπαθητικής αντίδρασης στη δοκιμασία BK (βλ. κείμενο).
 BK-Σ = το score της συμπαθητικής αντίδρασης στη δοκιμασία BK (βλ. κείμενο)

Πίνακας 8α. Ο επιπολασμός της διαβητικής νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (NANS), με βάση τη δοκιμασία BK μόνο και τα διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόσαμε (βλ. κείμενο)

	n	%
Καθόλου NANS		
BK-Π \geq 10% και BK-Σ \geq 10%	79	24,8
Οριακή NANS		
Μόνο BK-Π < 10% ή μόνο BK-Σ < 10%	149	46,8
Σαφής NANS		
BK-Π < 10% και BK-Σ < 10%	90	28,3

σημαντικές τουλάχιστο ($p < 0,05 - p < 0,001$), αν και δεν συμβαίνει το ίδιο και για τις διαφορές της ενδιάμεσης κατηγορίας (οριακή NANS) από τις δύο ακραίες.

Στον πίνακα 13 δίνονται τα ευρήματα της συσχέτισης ανάμεσα στη διάρκεια του διαστήματος QTc (=x) και το αθροιστικό score της συμπαθητικής και παρασυμπαθητικής αντίδρασης στη δοκιμασία BK (=Y) των διαβητικών ατόμων. Παρατηρούμε μια μέτρια ($r = -0,483$), αλλά στατιστικά λυαν σημαντική ($p < 0,001$) αρνητική συσχέτιση (όσο πιο μικρό το score της αθροιστικής αντίδρασης του αυτόνομου νευρικού συστήματος στη δοκιμασία BK, τόσο πιο παρατεταμένο το QTc).

Πίνακας 8β. Τιμές που βρέθηκαν στις μετρήσεις της δοκιμασίας BK

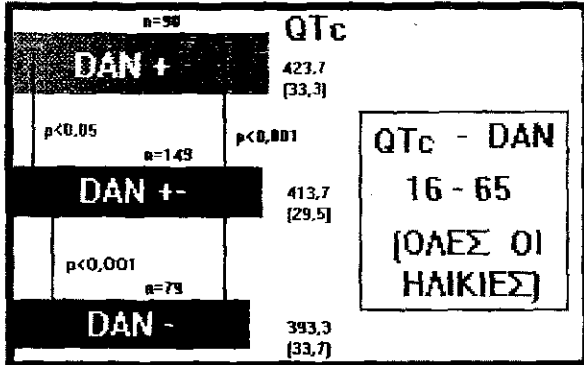
<i>R-R</i> βασ. (\bar{y}) sec ($\pm SD$)	<i>R-R</i> κάτω (\bar{y}) sec ($\pm SD$)	<i>R-R</i> ανορθ. (\bar{y}) sec ($\pm SD$)	<i>BK-II</i> (%) ($\pm SD$)	<i>BK-Σ</i> (%) ($\pm SD$)	<i>BK-II + BK-Σ</i> (%) ($\pm SD$)
Ηλικιακή υποομάδα 26-35					
Ομάδα ελέγχου (n = 30)					
0,644	0,831	0,513	22,5	26,0	48,5
0,10	0,12	0,19	3,5	4,2	7,7
Ομάδα διαβητικών (n = 28)					
0,608	0,708	0,512	14,1	19,2	33,3
0,11	0,15	0,17	3,9	5,9	11,3
Ηλικιακή υποομάδα 36-45					
Ομάδα ελέγχου (n = 30)					
0,658	0,816	0,531	19,3	23,9	43,2
0,07	0,08	0,06	5,7	4,8	8,2
Ομάδα διαβητικών (n = 41)					
0,625	0,701	0,532	10,8	17,4	28,3
0,08	0,13	0,06	7,7	4,3	10,6
Ηλικιακή υποομάδα 46-55					
Ομάδα ελέγχου (n = 30)					
0,690	0,836	0,563	17,4	22,5	40,0
0,14	0,13	0,07	5,2	6,1	7,9
Ομάδα διαβητικών (n = 84)					
0,652	0,725	0,551	10,0	18,2	28,3
0,12	0,14	0,22	4,1	7,2	12,3
Ηλικιακή υποομάδα 56-65					
Ομάδα ελέγχου (n = 30)					
0,689	0,802	0,572	14,0	20,4	34,5
0,09	0,11	0,07	3,9	7,8	8,6
Ομάδα διαβητικών (n = 165)					
0,681	0,731	0,620	6,8	9,8	16,6
0,11	0,14	0,14	3,1	4,7	9,0

Μεταβλητές που επηρεάζουν τον επιπολασμό της NANS και τη διάρκεια του QTc

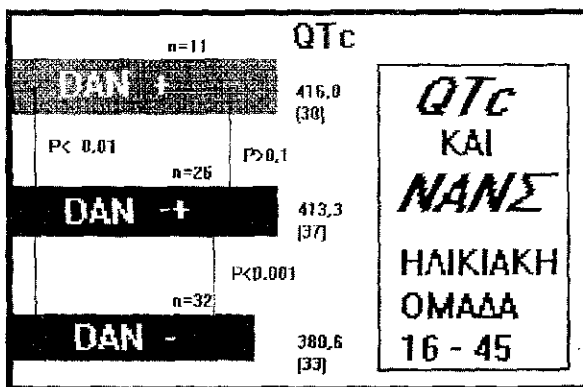
Στην προαναφερθείσα άλλη μελέτη μας⁹ είχαμε βρει ότι ο μέσος επιπολασμός ΔNANS στον πληθυσμό των διαβητικών της μελέτης (28,3%) αυξάνεται κατά πολύ όταν συνυπάρχει και περιφερική (σωματική) διαβητική νευροπάθεια ή αμφιβληστροειδοπάθεια και/ή λευκωματουρία, καθώς και όταν η ηλικία των διαβητικών ή η διάρκεια τού διαβήτη είναι μεγάλη. Διερευνήσαμε λοιπόν, αν οι υποομάδες αυτές των διαβητι-

κών με μεγαλύτερο επιπολασμό ΔNANS εμφανίζουν και πιο παρατεταμένο QTc διάστημα. Στον πίνακα 14 το QTc των διαβητικών με περιφερική διαβητική νευροπάθεια (ΠΔΝ) (420,0 ms) είναι στατιστικά σημαντικά ($p < 0,05$) μεγαλύτερο από εκείνο των διαβητικών χωρίς ΠΔΝ (410,0 ms). Στον πίνακα 15 το QTc των διαβητικών με συνυπάρχουσες άλλες επιπλοκές (αμφιβληστροειδοπάθεια, παραγωγική ή μη, ή/και μικρο- ή μακρο-λευκωματουρία) δείχνεται ότι είναι μεγαλύτερο από εκείνο των διαβητικών χωρίς συνυπάρ-

Πίνακας 9. Η μέση διάρκεια του QTc σε ms (\pm SD) των διαβητικών όλων των ηλικιών (16-65 με σαφή (DAN +), οριακή (DAN \pm) και χωρίς καθόλου νευροπάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος (DNA -), σε αντιπαραβολή



Πίνακας 10. Η μέση διάρκεια του QTc σε ms (\pm SD) των διαβητικών της ηλικιακής υποομάδας 16-45 με σαφή (DAN +), οριακή (DNA \pm) και χωρίς καθόλου νευροπάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος (DNA -), σε αντιπαραβολή

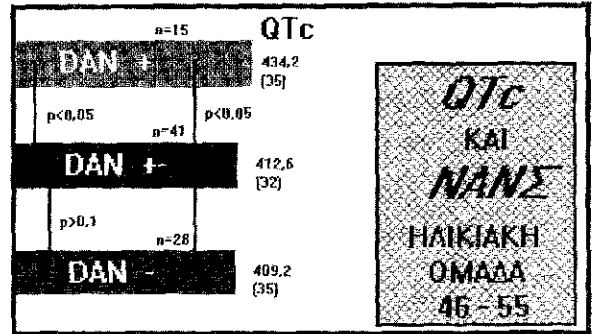


χουσες τέτοιες επιπλοκές (420,0 έναντι 400,0 ms, $p < 0,001$). Στον πίνακα 16, οι διαβητικοί με μεγάλη διάρκεια διαβήτη (10-26 έτη) έχουν μεγαλύτερο QTc διάστημα, σε σύγκριση με διαβητικούς με μικρή διάρκεια (0-9 έτη) διαβήτη (415,3 ms έναντι 407,7 ms, $p = 0,05$). Τέλος, στον πίνακα 17, οι μεγαλύτερης ηλικίας διαβητικοί (46-65 ετών) έχουν πιο παρατεταμένο QTc, σε σύγκριση με τους μικρότερης ηλικίας (16-44) (416,0 ms έναντι 398,4 ms, $p < 0,01$).

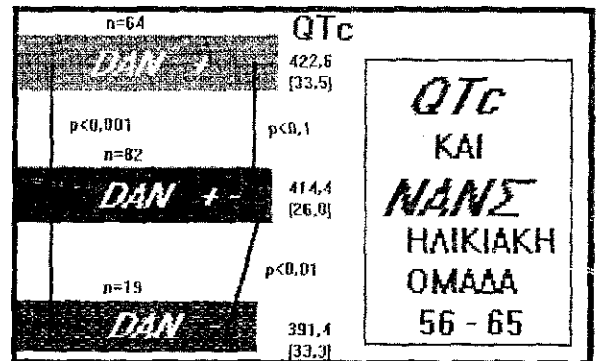
Συζήτηση

Τα βασικά ευρήματα της μελέτης είναι τα

Πίνακας 11. Η μέση διάρκεια του QTc σε ms (\pm SD) των διαβητικών της ηλικιακής υποομάδας 46-55 με σαφή (DNA +), οριακή (DNA \pm) και χωρίς καθόλου νευροπάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος (DNA -), σε αντιπαραβολή



Πίνακας 12. Η μέση διάρκεια του QTc σε ms (\pm SD) των διαβητικών της ηλικιακής υποομάδας 56-65 με σαφή (DNA +), οριακή (DNA \pm) και χωρίς καθόλου νευροπάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος (DNA -), σε αντιπαραβολή



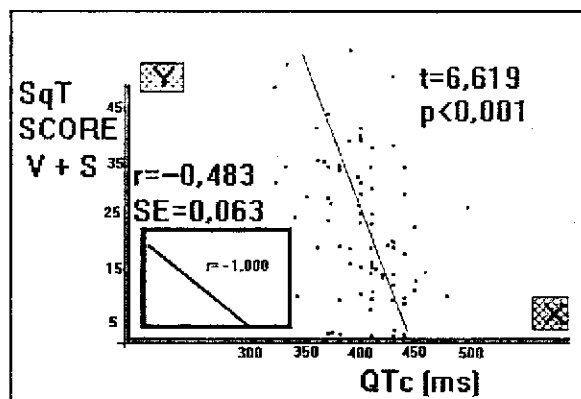
εξής:

1) Στο σύνολό τους, αλλά και σε κάθε ηλικιακή ομάδα, τα διαβητικά άτομα έχουν πιο παρατεταμένο QTc σε σχέση με την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου ($p < 0,001$) (Πίν. 5 και 6). Επίσης, τα διαβητικά άτομα εμφανίζουν πιο συχνά ακραίες παρατάσεις του QTc (QTc ≥ 420 ms, ≥ 440 ms, ≥ 460 ms), σε σύγκριση με τα μη διαβητικά ($p < 0,001$) (Πίν. 7).

2) Σε κάθε ηλικιακή ομάδα οι διαβητικοί με νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος εμφανίζουν πιο παρατεταμένο QTc διάστημα, σε σύγκριση με τους διαβητικούς χωρίς τέτοια νευροπάθεια ($p < 0,05 - p < 0,001$) (Πίν. 9-12).

3) Το αθροιστικό score της αντίδρασης του

Πίνακας 13. Συσχέτιση ανάμεσα στη διάρκεια QTc (=x) και το αθροιστικό score της παρασυμπαθητικής και συμπαθητικής (V+S) αντίδρασης στη δοκιμασία βαθούς καθίσματος (=y) των διαβητικών ατόμων. Στο ένθετο η υποθετική γραμμή συσχέτισης, εάν αυτή ήταν πλήρης



Πίνακας 14. Η διάρκεια του QTc (σε παρένθεση η SD) των διαβητικών με- και χωρίς (PDN + και PDN -) περιφερική (σωματική) διαβητική νευροπάθεια, σε αντιπαραβολή

	QTc	
PDN + n=104	420,0 (30)	QTc και PDN
PDN - n=214	410,0 (40)	
p < 0,05		

Πίνακας 15. Η διάρκεια του QTc (σε παρένθεση η SD) των διαβητικών με- και χωρίς (COMPL + και COMPL -) άλλες επιπλοκές (βλ. κείμενο), σε αντιπαραβολή

	QTc
COMPL. (+) n = 53	420,0 (30)
COMPL. (-) n = 86	400,0 (30)
p < 0,001	
QTc - OTHER COMPLICATIONS	

Πίνακας 16. Η διάρκεια του QTc (σε παρένθεση η SD) των διαβητικών με μικρή (0-9 έτη) και μεγάλη (10-26 έτη) διάρκεια του διαβήτη, σε αντιπαραβολή

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΙΑΒΗΤΗ (ΕΤΗ)	n	QTc	SD
0-9	n=170	407,7 ms	(35,6)
10-26	n=148	415,3 ms	(33,0)
p = 0,05			
QTc και διάρκεια διαβήτη			

Πίνακας 17. Η διάρκεια του QTc (σε παρένθεση η SD) των νεαρότερων διαβητικών (16-45 ετών) σε αντιπαραβολή με εκείνη των πιο ηλικιωμένων (46-65 ετών)

ΗΛΙΚΙΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ	n	QTc	SD
46-65	n=249	416,0 ms	(33,9)
16-45	n=69	398,4 ms	(37,6)
p < 0,01			
QTc και ΗΛΙΚΙΑ			

αυτόνομου νευρικού συστήματος στη δοκιμασία BK (BK-Π + BK-Σ) εμφανίζει μέτρια μεν ($r = 0,483$), αλλά στατιστικά πολύ σημαντική ($p < 0,001$) αρνητική συσχέτιση προς τη διάρκεια του QTc διαστήματος. Με άλλα λόγια, όσο μικρότερο το score της αντίδρασης του αυτόνομου νευρικού συστήματος στη δοκιμασία (δηλαδή όσο μεγαλύτερη η δυσλειτουργία του), τόσο πιο παρατεταμένο το διάστημα QTc (Πιν. 13).

4) Σε υποομάδες διαβητικών που ο επιπολασμός της νευροπάθειας το αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι μεγαλύτερος από τον μέσο - όπως σ' αυτούς με συνοδό περιφερική σωματική νευροπάθεια ή άλλες επιπλοκές (αμφιβληστροειδοπάθεια, πρωτεϊνουρία) ή σε διαβητικούς με μεγάλη διάρκεια διαβήτη ή μεγάλη ηλικία - το QTc διάστημα είναι πιο παρατεταμένο, σε σύγκριση με υποομάδες διαβητικών με μικρότερο επιπολασμό νευροπάθειας αυτόνομου νευρικού συστήμα-

τος ($p = 0,05 - p < 0,001$) (Πιν. 14-17).

Η παράταση του ηλεκτροκαρδιογραφικού διαστήματος QT αναφέρεται γενικά ως ένα από τα αίτια ή τους παράγοντες που συμβάλλουν στην πρόκληση του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου¹¹. Φαρμακευτικοί αποκλεισμοί της λειτουργίας του παρασυμπαθητικού σε πειραματόζωα συνοδεύονται από παράταση του QT διαστήματος και θεωρείται ότι η παρασυμπαθητική βλάβη συνοδεύεται από διάχυτη της εκπόλωσης και ηλεκτρική αστάθεια των μυοκαρδιακών κυττάρων, καταστάσεις που ευνοούν την ανάπτυξη επικίνδυνων για τη ζωή ή θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών¹². Ο τύπος torsades de pointes της κοιλιακής ταχυκαρδίας είναι η ειδική αρρυθμία που εκλύεται συνήθως, πριν τη θανατηφόρα κοιλιακή μαρμαρυγή¹³. Αν εξαιρεθεί η συγγενής μορφή, τα συνήθως αναγνωριζόμενα αίτια της επικτητής παράτασης του διαστήματος QTc είναι φάρμακα (ιδιαίτερα αντιαρρυθμικά και ψυχότροπα), ηλεκτρολυτικές ανωμαλίες, η ισχαιμική καρδιοπάθεια, οι μυοκαρδιοπάθειες, η πρόπτωση της μιτροειδούς, η υποθερμία, οι τοξικές ουσίες και οι βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ιδιαίτερα η υπαραχνοειδής αιμορραγία και οι νευροχειρουργικές επεμβάσεις), ενώ η διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος δεν συμπεριλαμβάνεται σχεδόν ποτέ.

Η παράταση του διαστήματος QTc σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, από την άλλη μεριά, διαπιστώθηκε σε αρκετές άλλες μελέτες, εκτός από την παρούσα^{4,6,14-16}. Σε μια μάλιστα απ' αυτές¹⁶ (όπως και στην παρούσα μελέτη) διαπιστώθηκε και θετική συσχέτιση ανάμεσα στη βαρύτητα της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος από τη μια μεριά και την παράταση του QTc από την άλλη.

Η αυξημένη προοπτική θνησιμότητα των διαβητικών ατόμων με αυτόνομη νευροπάθεια πάλι αποδίδεται στην παράταση του QTc και την ηλεκτρική αστάθεια της κυτταρικής μεμβράνης του μυοκαρδίου με συνέπεια επικίνδυνες κοιλιακές αρρυθμίες^{11,13}, αν και μερικές φορές αποδίδεται στη βλάβη του κεντρικού ελέγχου της αναπνοής κυρίως, και όχι τόσο στη βλάβη των καρδιοαγγειακών αντανάκλαστικών¹⁷.

Το συμπέρασμά μας από τη μελέτη είναι ότι η ΔΝΑΝΣ συνοδεύεται, σ' ένα ποσοστό τουλάχιστο, από παράταση του QT διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, και ότι αυτή η τελευταία μπορεί και πρέπει να θεωρείται ηλεκτροκαρδιο-

γραφικό εύρημα της νευροπάθειας, ειδικά όταν απουσιάζουν άλλες πιο αποδεκτές αιτίες παράτασης του QT.

Summary

Dimitsicoglou N, Konstantinidou L, Georgiefendis K, Gounaridis EL, Papadopoulos S, Gakos Euk. QT prolongation and diabetic autonomic neuropathy. Hellen Diabetol Chron 1999; 2: 182-190.

The prevalence of QT prolongation and mainly its association with autonomic neuropathy (DAN) were assessed in a random sample of 318 diabetic patients, aged 16-65 years (mean \pm SD = 51,9 \pm 11,4) 252 with NIDDM and 66 with IDDM, 186 females and 132 males, 90 (28,3%) with DAN, 79 (24,8%) without DAN and the rest (149 patients, 46,8%) with borderline DAN. DAN was estimated on the basis of the Squatting Test to assess both parasympathetic (after squatting) and sympathetic (after standing) involvement of the cardiovascular autonomous nervous system, according to a previous study of our. QT interval was measured on an ECG recorded at rest, and the corrected QT (QTc) calculated according to Bazzet's formula, in the diabetic patients as well as in 150 non-diabetic control subjects participated in the study. QTc was prolonged in diabetic compared to the control subjects (409,1 \pm 47 ms vs 391,5 \pm 38, $p < 0,01$) and the rates of extreme prolongations of QTc ≥ 420 , ≥ 440 and ≥ 460 ms were much higher in diabetics, than in control subjects ($p < 0,001$). QTc was 423,7 \pm 33,3 ms in DAN (+), vs 393,3 \pm 33,7 ms in DAN (-) diabetic patients ($p < 0,001$) and correlated negatively well to vagal plus sympathetic response to squatting test ($r = -0,483$, $p < 0,001$). The conclusion is that DAN may be a cause, among other, of prolonged QT.

Βιβλιογραφία

1. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *J Med* 1980; 193: 95-108.
2. Williams G, Pickup JC, ed. Diabetic neuropathy. Handbook of diabetes. Blackwell scientific publications, London Edinburgh Boston 1993: 72-79.
3. Campbell IW, Ewing DJ, Clarke BF. Painless myocardial infarction is severe diabetic autonomic neuropathy. *Acta Diabetol Lat* 1978; 15: 201-204.
4. Kahn JK, Slason JC, Vink A. QT interval prolongation

- and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 751-754.
5. *Ewing DJ, Boland O, Neilson JMM, Gho CG, Clarke BF.* Autonomic neuropathy, QT interval lengthening and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34/3: 182-185.
 6. *Chambers JB, Sampson MJ, Spriging DC, Jackson G.* QT prolongation on the electrocardiogram in diabetes autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1990; 7/2: 105-110.
 7. *Braunwald E.* Causes and contributing factors in sudden cardiac death. In: *Braunwald Heart Disease 1994* (4th edition); 26: 761, 764.
 8. *Braunwald E.* Long QT in ventricular tachycardia. In: *Braunwald heart disease 1994* (4th edition); 26: 707-708.
 9. *Δημητρίκογλου Ν, Κωνσταντινίδου Α, Κουτμερίδης Μ, Γεωργηφένδης Κ, Καρακόλιος Απ, Μηλίδης Θ.* Η δοκιμασία βαθύς καθίσματος (Squatting test) στη μελέτη της διαταραχής του αυτόνομου νευρικού συστήματος στους διαβητικούς ασθενείς. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1998; 11,2: 156-164.
 10. *Marfella R, Glugilano D, di Maro G, Acampora R, Giunta R, D'Onofrio F.* The Squatting Test. A useful tool to assess both parasympathetic and sympathetic involvement of the cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 607-612.
 11. *Bellaveri F, Ferri M, Guarini L, Bax G, Pcoll A, Cardone C, Fedelle D.* Prolonged QT period in diabetic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death. *Br Heart J* 1988; 59: 379-383.
 12. *Ahnve S, Vallin H.* Influence of heart rate and inhibition of autonomic tone on the QT interval. *Circulation* 1982; 65: 435-439.
 13. *Ewing DJ, Baland O, Nellson JMM, Cho CG, Clarke BF.* Autonomic neuropathy. QT interval lengthening and unexpected deaths in male diabetic patients. *Acta Cardiol* 1991; 46: 189-200.
 14. *Sivlerl R, Veglio M, Chinaglia A, Scaglione P, Cavallo-Perin P.* Prevalence of QT prolongation in type-1 diabetic population and its association with autonomic neuropathy. The Neuropathy Study Group of the Italian society of the study of diabetes. *Diabetes Med* 1993; 10/10: 920-924.
 15. *Ewing DJ, Nellson JMM.* QT interval length and diabetic autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1990; 7/1: 23-26.
 16. *Katsillambros N, Tentolouris N, Phillipiades 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.