

Przemysław Witek

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Neuropatia sercowo-naczyniowa w cukrzycy

Cardiovascular neuropathy in course of diabetes mellitus

STRESZCZENIE

Neuropatia sercowo-naczyniowa (CAN) jest istotnym, ale często przeoczonym przewlekłym powikłaniem cukrzycy. Objawy CAN wynikają z zaburzeń adaptacji układu krążenia do zmiennych warunków. Odnerwienie serca charakteryzuje się występowaniem stałej tachykardii, brakiem zmienności rytmu serca w odpowiedzi na stres, wysiłek lub w spoczynku. Współistnieje również ryzyko wystąpienia poważnych komorowych zaburzeń rytmu, czego konsekwencją może być nagły zgon. Brak adaptacji układu naczyniowego objawia się nadciśnieniem w pozycji leżącej i gwałtownymi spadkami ciśnienia tętniczego w pozycji stojącej lub po posiłku. Zaburzenia regulacji krążenia narządowego zwiększają ryzyko udaru mózgu lub zawału serca. Istnieje związek między CAN a rozwojem innych przewlekłych powikłań cukrzycy: retinopatii, nefropatii, stopy cukrzycowej, a także (prawdopodobnie) kardiomiopatii. Leczenie przyczynowe polega na optymalnym wyrównaniu cukrzycy bez ryzyka hipoglikemii, kontroli ciśnienia tętniczego i lipidów, zaprzestaniu palenia tytoniu, picia alkoholu, stosowaniu kwasu alfa-liponowego, benfotiaminy i inhibitorów ACE. Leczenie objawowe jest uzależnione od występujących objawów. Stosuje się: kontrolowany, stopniowany wysiłek fizyczny, spożywanie zwiększonej ilości soli i płynów, noszenie obcisłej odzieży ułatwiającej powrót żylny, stosowanie beta-blokerów bez wewnętrznej aktywności, mineralokortykoidów, α 1-sympatykomimetyków,

niekiedy klonidyny i oktreotydu. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 54–62)

Słowa kluczowe: przewlekłe powikłania cukrzycy, neuropatia sercowo-naczyniowa, wyrównanie cukrzycy, leczenie neuropatii

ABSTRACT

Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is serious but often overlooked chronic complication of diabetes. Clinical manifestation of CAN derives from loss of circulatory adaptation to alternating conditions. A fixed heart rate, not responding to stress, exercise, rest indicates cardiac denervation. There is an increased risk of serious ventricular arrhythmias leading to sudden death. Loss of adaptation in vascular system is observed as hypertension in supine position and rapid fall of blood pressure after standing or after meal. Disorders in organ (cerebral, coronary) circulations can lead to stroke or myocardial infarction. There is a link between CAN and others chronic complications of diabetes like retinopathy, nephropathy, diabetic foot syndrome and probably cardiomyopathy. The pathogenetic treatment consists of ideal glucose control with avoidance of hypoglycaemia, blood pressure and lipid control, cessation of smoking and alcohol intake and pharmacotherapy with alpha-lipoic acid, benfotiamine and ACE inhibitors. Symptomatic treatment depends on prevailing symptoms and includes: controlled exercise training, increased consumption of salt and fluids, tight lower-extremity stockings, beta-blockers without intrinsic activity, mineralocorticoids, α 1-mimetics, sometimes clonidine and somatostatin analogues. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 54–62)

Key words: chronic complications of diabetes, cardiovascular neuropathy, glucose control, treatment of neuropathy

Adres do korespondencji: dr med. Przemysław Witek

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych CM UJ

ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków

e-mail: mmwitek@cyf-kr.edu.pl

Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 1: 54–62

Copyright © 2008 Via Medica

Nadesłano: 09.01.2008

Przyjęto do druku: 23.01.2008

Niniejsza praca obejmuje zagadnienia wygłoszone w czasie wykładu podczas VI Konferencji Diabetologii Praktycznej w październiku 2007 roku.

Wstęp

Neuropatia jest jednym z najczęściej występujących przewlekłych powikłań cukrzycy. Sprawia chorym najwięcej dolegliwości subiektywnych, będąc jedną z głównych przyczyn chorobowości i inwalidztwa pacjentów z cukrzycą. Koszty związane z leczeniem neuropatii cukrzycowej i jej następstw (np. stopa cukrzycowa) należą do najbardziej obciążających budżet opieki diabetologicznej [1]. Leczenie objawowe jest szczególnie trudne, gdyż nie istnieje jeden schemat terapeutyczny, a właściwy dobór leku (spośród rekomendowanej listy) wymaga dużej wiedzy i doświadczenia. Często nie udaje się w znaczącym stopniu złagodzić dolegliwości, co prowadzi do frustracji chorego i zespołu terapeutycznego. Wynika stąd również niechęć specjalistów do podejmowania leczenia neuropatii cukrzycowej.

Definicja i podział neuropatii cukrzycowej

Definicja neuropatii cukrzycowej, która powstała już prawie 20 lat temu, określa to powikłanie jako objawy podmiotowe i/lub przedmiotowe i/lub neurofizjologiczne uszkodzenia obwodowego układu nerwowego, pozostające w związku z cukrzycą, przy braku innych czynników uszkadzających włókno nerwowe. Uszkodzenie może obejmować zarówno część somatyczną, jak i wegetatywną obwodowego układu nerwowego [2].

Istnieje wiele podziałów neuropatii cukrzycowej proponowanych przez różnych autorów.

Boulton i wsp. [3] proponują następującą klasyfikację:

1. polineuropatie uogólnione, symetryczne:
 - ostra czuciowa,
 - przewlekła czuciowo-ruchowa,
 - autonomiczna;
2. neuropatie ogniskowe i wieloogniskowe:
 - nerwów czaszkowych,
 - nerwów tułowia,
 - ogniskowa neuropatia nerwów kończyn,
 - proksymalna neuropatia ruchowa (amiotrofia);
3. współistniejąca przewlekła, zapalna polineuropatia demielinizująca

W ostatnio opublikowanej pracy Boulton postuluje uwzględnienie neuropatii rozwijającej się w już stadium *prediabetes* (neuropatia przedcukrzycowa, neuropatia nieprawidłowej tolerancji glukozy), podkreślając, że faza uszkodzenia obwodowego układu nerwowego może się zaczynać już na etapie zespołu metabolicznego, zanim stężenie glukozy osiągnie próg diagnostyczny pozwalający na rozpoznanie cukrzycy [4].

Dyck [5] scharakteryzował skalę nasilenia neuropatii (*staging*):

- 0 — brak neuropatii;
- 1 — neuropatia subkliniczna (bezobjawowa);
- 1A — brak objawów podmiotowych i przedmiotowych, nieprawidłowe wyniki testów neurofizjologicznych;
- 1B — brak objawów podmiotowych, obecne cechy neuropatii w badaniu neurologicznym i testach neurofizjologicznych;
- 2 — neuropatia kliniczna (objawowa);
- 2A — podmiotowe, przedmiotowe i diagnostyczne cechy neuropatii;
- 2B — 2A + osłabienie zginacza grzbietowego stopy;
- 3 — neuropatia upośledzająca sprawność chorego.

Neuropatia cukrzycowa przejawia się wieloma objawami klinicznymi, jedno- lub wieloogniskowymi, które pochodzą z różnych części układu nerwowego. Schorzenie to może przebiegać skrycie i długo pozostawać niezdiagnozowane, wywołując coraz większe straty, lub przebiegać ze wszystkimi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi, które wprawdzie nie są charakterystyczne, lecz podstępne i cechują się wolną progresją; mogą także przypominać symptomy występujące w wielu innych chorobach.

W grupie cukrzycowych symetrycznych uogólnionych polineuropatii można wyróżnić neuropatię autonomiczną. Neuropatia autonomiczna z reguły towarzyszy dystalnej, symetrycznej polineuropatii, jednak nie zawsze stwierdza się ich współwystępowanie (ocenia się je na około 50–70%) [6]. Cukrzycowa neuropatia autonomiczna odpowiada za zaburzenia czynności narządów wewnętrznych i prowadzi do ciężkiego inwalidztwa chorych. Układ autonomiczny jest zbudowany z dwóch odrębnych anatomicznie i czynnościowo składowych: układu sympatycznego (współczulnego) i parasympatycznego (przywspółczulnego). Włókna nerwowe, będące peryferyjną częścią obu układów, różnią się między sobą budową anatomiczną, co może wpływać na przebieg naturalny tego powikłania.

W układzie autonomicznym układ parasympatyczny zwykle jako pierwszy ulega uszkodzeniu pod wpływem cukrzycy. Prawdopodobnymi przyczynami tego zjawiska są różnica w budowie włókien (grube zmielinowane włókna nerwu błędnego w przeciwieństwie do cienkich, bezmielinowych włókien nerwów sympatycznych), długość nerwu błędnego, a także znaczna przewaga długości włókien przedzwojowych w stosunku do pozazwojowych. Zazwyczaj objawy somatycznej polineuropatii poprzedzają wystąpienie objawów neuropatii autonomicznej,

jednak w niektórych przypadkach to dysfunkcja systemu przywspółczulnego jest pierwszym przejawem neuropatii cukrzycowej [7]. Stopień równoczesnego zajęcia obu układów — współczulnego i przywspółczulnego — może się różnić w poszczególnych typach cukrzycy.

Uwzględniając odmienności w budowie anatomicznej włókien nerwowych, należy się spodziewać odmiennych objawów i różnego stopnia zaawansowania neuropatii wegetatywnej w różnych narządach wewnętrznych. Dlatego wyróżnia się grupy objawów neuropatii autonomicznej w zależności od lokalizacji narządowej. Niemniej to odnerwienie układu sercowo-naczyniowego prowadzi do najważniejszych następstw klinicznych. Diagnostyka zaburzeń wegetatywnych w układzie sercowo-naczyniowym jest najlepiej poznana i najdokładniejsza; pozwala także na analizę czynności systemów współczulnego i przywspółczulnego. Obecność neuropatii w układzie sercowo-naczyniowym może zostać odniesiona do innych narządów i służyć za informację o stanie unerwienia wegetatywnego całego ustroju.

Patogeneza cukrzycowej neuropatii autonomicznej

Patogeneza neuropatii cukrzycowej nie jest jeszcze do końca wyjaśniona. Trudności wynikają z niezgodności modelu zwierzęcego z fizjologią ludzkich neuronów oraz ograniczonych możliwości prowadzenia badań u ludzi *in vivo*. Jak wspomniano wcześniej, cukrzycowa neuropatia autonomiczna współwystępuje z najczęstszą postacią cukrzycowej neuropatii obwodowej — symetryczną, dystalną polineuropatią — w związku z czym prawdopodobnie ich patogeneza jest podobna [8].

Mikroskopowo neuropatia cukrzycowa charakteryzuje się występowaniem aksonopatii — atrofii aksonu, okołowęzłowego obrzęku i demielinizacji oraz zaniku włókien. Na obraz ten składa się również upośledzona regeneracja. Zaburzona równowaga procesów degeneracyjnych i regeneracyjnych na korzyść tych pierwszych odpowiada za progresję uszkodzenia obwodowego układu nerwowego. Najważniejszymi czynnikami powodującymi uszkodzenie obwodowego układu nerwowego w cukrzycy są zaburzenia metaboliczne oraz naczyniowe.

Zaburzenia metaboliczne

Nadmiar glukozy w komórce nerwowej aktywuje enzym reduktazę aldozową, co prowadzi do wytwarzania oraz akumulacji sorbitolu i produktu jego dehydrogenacji — fruktozy. Powoduje to zwiększenie

ciśnienia osmotycznego i migrację wody do wnętrza komórki nerwowej. Przemianie glukozy w sorbitol towarzyszy również utlenienie zredukowanej formy NADP (fosforan dinukleotydu nikotyno-amidoadeninowego) do NADP, a reakcja utlenienia sorbitolu do fruktozy odbywa się przy współdziałaniu NAD (dinukleotydu nikotyno-amidoadeninowego), które redukuje się do NADH. Wywołuje to zmianę stosunku wewnątrzkomórkowego stężenia NADH:NAD i zaburzenie potencjału oksydoredukcyjnego (zjawisko pseudohipoksji).

Hiperqlikemia oraz produkty szlaku poliowego zmniejszają stężenie mioinozytolu we włóknie nerwowym, osłabiając błonową Na^+/K^+ -ATP-azę, co prowadzi do zaburzeń polaryzacji błony komórkowej i w efekcie do zwolnienia przewodzenia nerwowego. W wyniku hiperqlikemie i stresu oksydacyjnego powstają wysoce reaktywne węglowodany, następuje glikacja białek i tworzenie późnych produktów glikacji (AGE, *advanced glycation end products*). Między innymi tak zmieniona wewnątrzaksonalna tubulina zaburza transport aksonalny, upośledzając procesy metaboliczne włókna nerwowego i synaps. Niedobór NADPH (efekt wzmożonej aktywności szlaku poliowego) prowadzi do zaburzeń regeneracji glutationu, a współobecność AGE nasila powstawanie wolnych rodników, co wobec ich upośledzonej eliminacji powoduje zwiększone narażenie komórki na stres oksydacyjny. Obecność wolnych rodników aktywuje jądrowy czynnik transkrypcyjny NF-kappa B, a ten z kolei uruchamia geny kodujące cytokiny, molekuly adhezyjne, endotelinę oraz czynniki prozakrzepowe. W zaburzeniach metabolicznych prowadzących do rozwoju neuropatii uwzględnia się również niedobory kwasu gamma-linolenowego (GLA, *gamma-linolenic acid*), prowadzące do zaburzeń syntezy prostanoidów, oraz deficyt karnityny uczestniczącej w energetycznej beta-oksydacji kwasów tłuszczowych [9–11].

Zaburzenia naczyniowe

Równolegle z czynnikami metabolicznymi w patogenezie neuropatii istotną rolę odgrywają zaburzenia naczyń odżywczych nerwów. U podłoża tych zmian leżą zwiększona synteza diacylglicerolu i aktywacja izoformy alfa 2 kinazy białkowej C (*protein kinase C*). Produkty aktywowanej PKC uczestniczą w: regulacji przepuszczalności ściany naczyń, regulacji przepływu krwi przez mikrokrążenie, oddziaływaniu czynników wzrostu oraz syntezie błony podstawnej komórek śródbłonka. Najistotniejszy skutek to zaburzenia syntezy przez komórki śródbłonka tlenu azotu, podstawowego wazody-

latatora, co wynika również z niedoboru NADPH oraz obecności AGE [11]. Niedobór GLA upośledza syntezę prostacykliny oraz prawdopodobnie zwiększa produkcję endoteliny przez śródbłonek, zaburzając równowagę regulacji światła naczyń na korzyść czynników skurczowych. Ponadto pogrubienie błony podstawnej ściany naczyniowej, a także zaburzenia reologiczne krwi występujące w cukrzycy powodują zmniejszenie przepływu przez mikrokrążenie, wywołując między innymi niedokrwienie komórek nerwowych, co przyczynia się w znaczącym stopniu do rozwoju neuropatii [10]. Istotny wpływ na ryzyko wystąpienia neuropatii mają również czynniki ryzyka makroangiopatii stwierdzone u większości chorych na cukrzycę typu 2 [palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*), triglicerydów] [12].

Inne czynniki

Hipoteza immunologiczna wiąże przyczynę neuropatii z uszkodzeniem bariery krew–nerw, nadmiernym gromadzeniem przeciwciał IgM, IgG oraz albumin we włóknach nerwowych. Być może jest to reakcja immunologiczna przeciwko obcym antygenowo AGE. W cukrzycy typu 1 występują również przeciwciała przeciw różnym składnikom autonomicznego układu nerwowego. U 33% chorych z objawową neuropatią autonomiczną stwierdzono obecność przynajmniej jednego z przeciwciał: przeciw komórkom zwojowym, nerwowi błędnemu czy rdzeniowi nadnerczy. Stwierdzono również, że do rozwoju neuropatii autonomicznej predysponuje pewien rodzaj fenotypu HLA DR 3/4. Ponadto w zwojach autonomicznych pacjentów z neuropatią autonomiczną stwierdzono powiększone, zwakuolizowane neurony oraz zmiany zapalne, które występowały również wokół drobnych niezmielinizowanych włókienek nerwowych. Pień nerwu błędnego oraz nerwy sympatyczne wykazywały znaczną utratę liczby włókien. Może to dowodzić wieloprzyczynowego tła neuropatii autonomicznej w cukrzycy [9].

Zaburzenia regeneracji włókien autonomicznych

W przebiegu naturalnym neuropatii cukrzycowej degeneracja włókien nerwowych współistnieje z ich regeneracją. Poznanie mechanizmów sterujących regeneracją włókien nerwowych może być istotnym elementem badań nad leczeniem przyczynowym neuropatii; jednak należy pamiętać, że nasilone procesy naprawcze wcale nie muszą się przekładać na ustępowanie dolegliwości klinicznych [13].

Celem leczenia neuropatii cukrzycowej powinno być zatem nie tylko zapobieganie progresji objawów, postępującej dysfunkcji neuronów i ich degeneracji, ale także wspomaganie zdolności regeneracyjnych uszkodzonych włókien. W tym celu konieczne jest dokładne poznanie mechanizmów regeneracyjnych komórek nerwowych, zwłaszcza z uwzględnieniem patogenezy cukrzycowej neuropatii [9].

Epidemiologia cukrzycowej neuropatii autonomicznej

Częstość występowania neuropatii wśród chorych na cukrzycę jest oceniana różnie, w zależności od przyjętych kryteriów diagnostycznych i użytych metod oraz zawiera się w szerokim zakresie — od 1% do nawet 90% chorych [14].

W badaniu *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) [15] wyjściowo, w grupie 545 chorych na cukrzycę typu 1 o średnim czasie trwania choroby 2,6 roku, częstość występowania różnych nieprawidłowości w badaniu neurologicznym wynosiła około 25%, a w grupie 435 chorych z średnim czasem trwania cukrzycy 8,7 roku — około 40%.

W badaniu EURODIAB w grupie 3250 pacjentów z cukrzycą typu 1 stwierdzono obecność somatycznej neuropatii obwodowej u 28% badanych, a cech cukrzycowej neuropatii autonomicznej — u 36% badanych (30% i 6% pacjentów miało odpowiednio 1 i 2 nieprawidłowe testy autonomiczne), bez względu na płeć [12].

Większość autorów potwierdza dość rzadkie występowanie jawnej klinicznie, symptomatycznej neuropatii autonomicznej z objawami odnerwienia narządów. Natomiast zdecydowanie częstsza jest tak zwana dysfunkcja autonomiczna, czyli obecność nieprawidłowych testów wegetatywnych przy braku objawów klinicznych.

Rokowanie

Ewing i wsp. w swojej 5-letniej obserwacji stwierdzili, że uszkodzenie autonomicznego układu nerwowego w cukrzycy cechuje się postępującym, nieodwracalnym przebiegiem, związanym z dużą śmiertelnością. Po 3 latach obserwacji w grupie chorych z wyjściowo symptomatyczną neuropatią autonomiczną stwierdzono śmiertelność wynoszącą ponad 50%. Główną przyczyną zgonów były powikłania związane z przewlekłą mocznicą (badanie przeprowadzono w latach 70. XX wieku). Jednak u prawie 1/4 zmarłych chorych nie stwierdzono ewidentnej przyczyny zgonu zarówno w danych klinicznych, jak i w badaniu sekcyjnym [16].

W późniejszych badaniach u chorych z CNA wykazano śmiertelność wynoszącą 25–50% w ciągu 5–10 lat obserwacji.

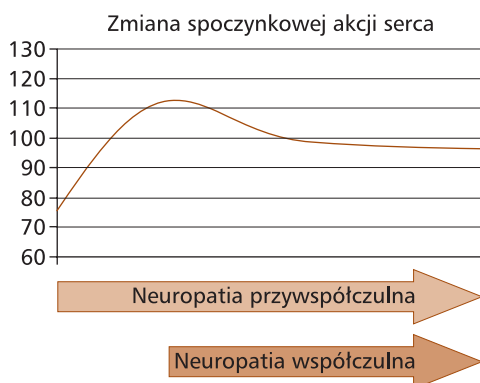
W badaniu *Hoorn* u chorych na cukrzycę stwierdzono, że upośledzona funkcja autonomicznego układu nerwowego zwiększa 2-krotnie ryzyko zgonów z przyczyn kardiologicznych w ciągu 9 lat obserwacji. Ryzyko to było jeszcze większe u osób z nadciśnieniem i przebyłym incydem sercowym [17].

Objawy neuropatii układu sercowo-naczyniowego

Neuropatia serca

Węzeł zatokowo-przedsionkowy (SA, *sino-atrial*) serca w warunkach spoczynkowych pozostaje pod znacznie silniejszym wpływem układu parasympatycznego. Serce całkowicie odnerwione, co ma miejsce na przykład po transplantacji, bije z częstością własnego automatyzmu węzła SA około 100–105 uderzeń/min. Jak wspomniano wcześniej, w naturalnym przebiegu neuropatii autonomicznej dochodzi w pierwszej kolejności do uszkodzenia nerwu błędnego. Należy się zatem spodziewać systematycznego odhamowania automatyzmu węzła SA i przyspieszenia akcji serca do częstości nawet 110 uderzeń/min i więcej, co wynika ze względnej przewagi układu sympatycznego. W następnej kolejności dochodzi do uszkodzenia unerwienia współczulnego i niewielkiego zwolnienia akcji serca do poziomu własnego automatyzmu węzła SA (ryc. 1).

Spoczynkowa tachykardia jest znanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Sprzyja temu również fakt braku fizjologicznego zwolnienia w nocy. Wyjściowej szybkiej akcji serca w warunkach spoczynkowych towarzyszy brak dalszego jej wzrostu w wysiłku, stresie, hipoksemii czy hipotonii, co



Rycina 1. Zmiana spoczynkowej częstości akcji serca w przebiegu naturalnym cukrzycowej neuropatii autonomicznej

powoduje brak adaptacji układu sercowo-naczyniowego do tych warunków i jego niewydolność. Śmiertelność okołoperacyjna jest u tych chorych 2–3-krotnie większa, co wynika z niestabilności układu sercowo-naczyniowego, oddychania oraz hipotermii pooperacyjnej. Interesującym zjawiskiem jest analiza długości i dyspersji QTc. Dane z piśmiennictwa nie są jednoznaczne, ale część autorów wykazała wydłużenie i zwiększenie dyspersji odstępu QTc u niektórych chorych [18], co może prowadzić do komorowych zaburzeń rytmu serca, do częstoskurczu i migotania komór włącznie. Może to wyjaśniać zjawisko występowania nagłych, niewytłumaczalnych zgonów u tych chorych.

Cukrzycowa neuropatia autonomiczna odpowiada za zjawisko niemego niedokrwienia, a więc bezobjawowej choroby wieńcowej i zawału serca. Uniemożliwia to podjęcie wczesnej diagnostyki i odpowiedniego leczenia. Wystąpienie u chorych z wieloletnią, powikłaną cukrzycą takich objawów, jak: nieuzasadniony kaszel, nudności i wymioty, duszność, nasilenie męczliwości czy pogorszenie wyrównania cukrzycy powinno budzić podejrzenie ostrego zawału serca. W takich przypadkach zawsze należy pomyśleć o wykonaniu EKG. Po zawale serca ze względu na pogorszenie lub brak możliwości adaptacji u tych chorych obserwuje się zwiększoną śmiertelność. Długotrwała przewaga układu współczulnego nad przywspółczulnym, co ma miejsce w pierwszym etapie przebiegu naturalnego CNA, jest jednym z czynników odpowiedzialnych za powstanie dysfunkcji rozkurczowej lewej komory i kardiomiopatii [9, 14].

Neuropatia naczyniowa

W układzie naczyniowym, podobnie jak w sercu, obserwuje się dysfunkcję regulacji ciśnienia tętniczego. Objawy kliniczne tego powikłania to: zniesienie dobowego rytmu ciśnienia tętniczego, nadciśnienie w pozycji leżącej, hipotonia ortostatyczna i poposiłkowa. Obserwuje się także zespoły ortostatycznej tachykardii i bradykardii. Wskutek upośledzonej reakcji relaksacyjnej tętnic wieńcowych na stymulację adrenergiczną (poprzez receptory β_2) dochodzi do zmniejszenia rezerwy przepływu wieńcowego. Zwiększa się ryzyko udarów mózgu wskutek zaburzeń autoregulacji przepływu mózgowego i przyspieszonego uszkodzenia naczyń. Zaburzenia dystalnej regulacji mikrokrążenia — otwarcie połączeń tętniczkowo-wołniczkowych — prowadzą do rozwoju zespołu stopy cukrzycowej (owrzodzenie neuropatyczne, osteoartropatia Charcota), a także mają związek z patogenezą nefropatii i retinopatii cukrzycowej [9, 14].

Diagnostyka neuropatii układu sercowo-naczyniowego

Zasady rozpoznawania neuropatii autonomicznej przedstawiono w raporcie z konferencji w San Antonio w 1988 roku. Zespoły objawów, jako mało specyficzne, nie powinny być uważane za markery rozpoznawania neuropatii wegetatywnej. Powinno się stosować nieinwazyjne testy autonomiczne, wykorzystując odruchy nerwowe, jednak pod warunkiem, że wykluczono uszkodzenie narządu efektorowego lub działanie innych czynników, jak choroba towarzysząca, stosowane leki czy wiek. Należy przeprowadzać niezależne testy przywspółczulnej i współczulnej funkcji układu autonomicznego. W ocenie poprawy lub pogorszenia autonomicznej funkcji nerwowej należy stosować baterię pomiarów ilościowych.

Uwzględniając powyższe wytyczne, zaburzenia unerwienia wegetatywnego najłatwiej badać w układzie sercowo-naczyniowym, w którym można analizować jednocześnie czynność układu współczulnego i przywspółczulnego. Wyniki badania, jeśli jest ono rzetelnie przeprowadzone, cechują się wysoką jakością i powtarzalnością oraz najlepiej korelują z zaburzeniami unerwienia w innych narządach.

W latach 70. XX wieku Ewing wprowadził baterię testów wykorzystujących łuki odruchowe układu sercowo-naczyniowego do diagnostyki zaburzeń unerwienia autonomicznego w cukrzycy. Należało wykluczyć uszkodzenie narządu efektorowego oraz wpływ leków działających na układ autonomiczny. Zakładano, że bodźce fizyczne (siła grawitacji, zmiana ciśnień panujących w klatce piersiowej) zostaną rozpoznane, a następnie, drogą nerwów autonomicznych, przesłane do narządów efektorowych, gdzie będzie można zarejestrować ich odpowiedź (zmiana częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego). Brak odpowiedzi jest jednoznaczny z uszkodzeniem drogi transmisji, czyli neuropatią autonomiczną. Bateria testów według Ewinga oceniała zmianę akcji serca w odpowiedzi na: głębokie oddychanie, pionizację i próbę Valsalvy oraz zmianę ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na: pionizację i izometryczny skurcz mięśni przedramienia. Reaktywność rytmu serca pozwala w większym stopniu na ocenę układu parasympatycznego. Odpowiedź serca na głębokie oddychanie odbywa się praktycznie wyłącznie poprzez układ parasympatyczny, podczas gdy reakcja na pionizację czy próbę Valsalvy zachodzi częściowo również poprzez układ sympatyczny. Zmienność ciśnienia tętniczego pod wpływem wymienionych testów pozwala na ocenę praktycznie wyłącznie układu sympatycznego. W późniejszych latach, dzięki

zastosowaniu techniki komputerowej, wprowadzono aparaturę do szybkiego i komfortowego wykonywania zaproponowanych przez Ewinga testów zmienności rytmu serca (jednym z takich urządzeń jest niemiecki ProSciCard). Umożliwiło to w analizie badania uwzględnienie wieku chorych, czego pierwotnie nie zastosował Ewing. Jak się później okazało, parametr ten ma duże znaczenie ze względu na fakt fizjologicznego zmniejszania się zmienności rytmu serca wraz z wiekiem badanych. Wprowadzono również badanie zmienności rytmu serca podczas 5-minutowego spoczynku lub 24-godzinnej aktywności. Tę ostatnią analizę wykonuje się za pomocą rejestratora holterowskiego.

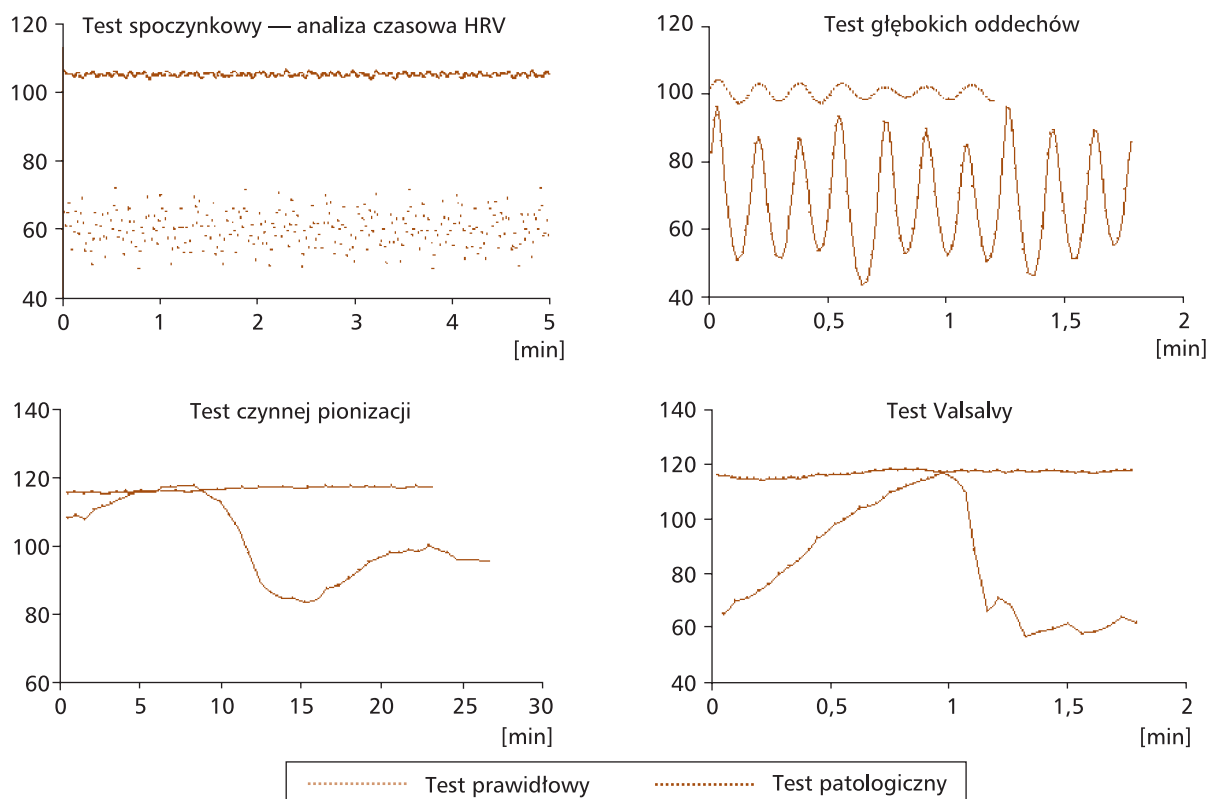
Badanie zmienności ciśnienia tętniczego wykonuje się za pomocą zwykłego sfigmomanometru (najlepiej rtęciowego). Test ortostatyczny uznaje się za patologiczny, gdy ciśnienie skurczowe po pionizacji jest mniejsze o ponad 20 mm Hg (wg niektórych o 30 mm Hg) od wartości w pozycji leżącej. Test izometrycznego skurczu mięśni przedramienia polega na ściskaniu dynamometru z 30% maksymalnej siły przez okres 5 minut. Test uznaje się za prawidłowy, gdy ciśnienie rozkurczowe wzrasta o co najmniej 15 mm Hg.

Na rycinie 2 przedstawiono zapis zmienności rytmu serca u badanego z prawidłową czynnością autonomicznego układu nerwowego i z neuropatią autonomiczną (według [9]).

Należy wspomnieć jeszcze o innych metodach diagnostycznych, które jednak są mniej precyzyjne i gorzej wystandaryzowane lub zbyt kosztowne i nie znalazły zastosowania w rutynowej diagnostyce cukrzycowej neuropatii autonomicznej. Należą do nich: test oziębiania dłoni, wysięk umysłowy, test kucania, test kaszlowy, test czułości baroreceptorów tętniczych (również po prowokacji), analiza długości i dyspersji odstępu QTc, fotopletyzmiografia w podczerwieni, scyntygrafia z ¹²³I-meta jodobenzylguanidyną MIBG, tomografia emisji pozytonowej (PET, *positron emission tomography*) z ¹¹C-hydroksyfedryną.

Leczenie neuropatii układu sercowo-naczyniowego

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) w leczeniu neuropatii cukrzycowej należy wyróżnić postępowanie przyczynowe i objawowe. Leczenie przyczynowe jest identyczne w przypadku neuropatii somatycznej i autonomicznej. Zalecenia dotyczące leczenia przyczynowego można także rozszerzyć na profilaktykę neuropatii cukrzycowej. Leczenie objawowe jest ukierunkowa-



Rycina 2. Testy zmienności rytmu serca badane aparatem ProSciCard. Kolorem czarnym zaznaczono zapis chorego z neuropatią autonomiczną, kolorem szarym zapis badanego z prawidłową czynnością autonomicznego układu nerwowego

ne na konkretny objaw patologiczny, na przykład: dolegliwości bólowe, hipotonię ortostatyczną, gastroparęzę, impotencję erekcyjną i inne [19].

Leczenie przyczynowe neuropatii sercowo-naczyniowej

Najważniejszym elementem leczenia przyczynowego jest uzyskanie jak najlepszej kontroli metabolicznej cukrzycy przy szczególnym zwróceniu uwagi na unikanie hipoglikemii. Skuteczność takiego postępowania wykazano w badaniu DCCT [20] oraz w wielu późniejszych próbach.

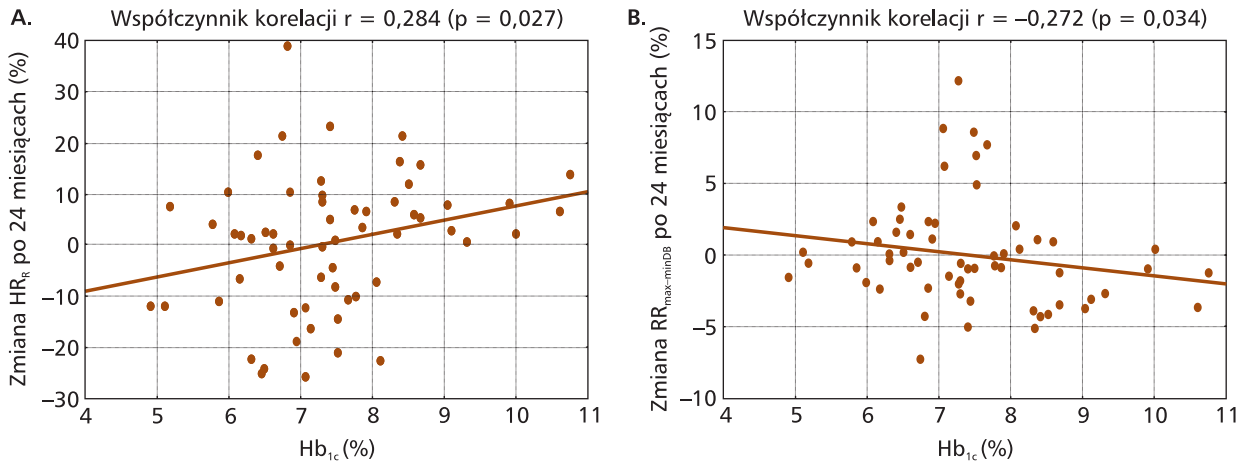
W badaniu własnym, które objęło 98 chorych na cukrzycę typu 1, stwierdzono poprawę wyników testów sercowo-naczyniowych po 2 latach obserwacji u pacjentów, u których średnia wartość HbA_{1c} była mniejsza od 7% [21].

Należy eliminować modyfikowalne czynniki ryzyka miażdżycy, między innymi: uzyskać kontrolę ciśnienia tętniczego, gospodarki lipidowej, zaprzestać palenia tytoniu, picia alkoholu. Skuteczność postępowania wieloczynnikowego wykazano w badaniu STENO-2 [22].

Jednym z najsilniejszych leków chroniących przed toksycznym wpływem stresu oksydacyjnego

jest kwas alfa-liponowy [23]. Stosuje się go w neuropatii o umiarkowanym nasileniu objawów: doustnie 1 × 600 mg/d. przez 3 miesiące, a w neuropatii o ciężkim przebiegu — początkowo przez 1–3 tygodnie dożylnie 1 × 600 mg/d., a następnie doustnie 600–1800 mg/d. przez 3 miesiące lub od początku 1200–1800 mg/d. przez 3 miesiące [19].

Inny preparat mogący mieć zastosowanie w leczeniu przyczynowym neuropatii cukrzycowej to benfotiamina. Jest to postać witaminy B₁ o dużej biodostępności. Jego działanie nie polega wyłącznie na uzupełnieniu niedoborów tiaminy, ale również na odwróceniu kierunku reakcji katalizowanych przez transketolazę, w wyniku czego dochodzi do utylizacji substratów glikolizy w alternatywnym mechanizmie. Zapobiega to uruchomieniu szlaków metabolicznych prowadzących ku przewlekłym powikłaniom cukrzycy (poliowego, heksoaminowego, powstawaniu stresu oksydacyjnego i AGE) [11]. W neuropatii o umiarkowanym nasileniu objawów stosuje się: doustnie 3 × 50 mg/d. przez 3 miesiące, a w neuropatii o ciężkim przebiegu — początkowo przez 3 tygodnie doustnie 4 × 100 mg/d., a następnie 3 × 50 mg/d. przez 3 miesiące [19].



Rycina 3. Zależność między wyrównaniem glikemii (średnia wartość HbA_{1c}) a zmianą względną wartości wybranych parametrów autonomicznego układu nerwowego ciągu 2 lat obserwacji (według [21]). Przedstawiono grupę bez początkowych cech neuropatii sercowo-naczyniowej; **A.** Zależność zmiany względnej średniej akcji serca w teście spoczynkowym od 2-letniego wyrównania glikemii; **B.** Zależność zmiany względnej amplitudy RR w teście głębokich oddechów od 2-letniego wyrównania glikemii

Kolejna grupa leków korzystnie wpływająca na czynność włókna nerwowego uszkodzonego przez hiperglikemię to inhibitory konwertazy angiotensyny [19]. Poprawiają one ukrwienie komórek nerwowych, na drodze usprawnienia czynności śródbłonna *vasa nervorum*, działają ponadto antyoksydacyjnie i antyproliferacyjnie. Istnieje jeszcze wiele potencjalnych możliwości terapeutycznych: inhibitory reduktazy aldozowej, inhibitory kinazy białkowej C, inhibitory późnych produktów glikacji, peptyd C, antagoniści receptora typu 1 angiotensyny-II, spironolakton. Część z nich była już badana; niektóre preparaty nie spełniły pokładanych w nich nadziei ze względu na niewystarczającą skuteczność lub działania niepożądane.

Leczenie objawowe neuropatii sercowo-naczyniowej

Leczenie uporczywej tachykardii, podobnie jak będącej skutkiem neuropatii nietolerancji wysiłku fizycznego, jest trudne. Stosuje się inhibitory konwertazy angiotensyny, leki beta-adrenolityczne bez wewnętrznej aktywności, a także kontrolowany, stopniowo zwiększany wysiłek fizyczny [19]. Interesujące wydaje się zastosowanie iwabradyny, jednak dotychczas leku tego nie badano w populacji chorych na cukrzycę. Poza tym nie wiadomo, jakie konsekwencje kliniczne miałyby obniżenie spoczynkowej akcji serca poprzez mechanizmy spoza aktywności autonomicznego układu nerwowego. W warunkach zaawansowanej neuropatii współzależną być może doszłoby do nasilenia nietolerancji wysiłku.

Hipotonia ortostatyczna jest powikłaniem znacznie pogarszającym komfort życia. Ryzyko utraty przytomności w pozycji stojącej powoduje, że chorzy są niezdolni do samodzielnej egzystencji. W celu przeciwdziałania ortostatycznym spadkom ciśnienia tętniczego stosuje się obcisłą odzież ułatwiającą powrót żylny, α 1-sympatykomimetyki, mineralokortykoidy. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu tej ostatniej grupy leków, zwłaszcza u osób starszych, z chorobami serca, ze względu na ryzyko przewodnienia i wywołania zastoinowej niewydolności serca. Farmakoterapię α 1-sympatykomimetykami rozpoczyna się od małej dawki, na przykład 1–2 \times dziennie po 1,25 mg midodryny, którą następnie zwiększa się do uzyskania efektu terapeutycznego do dawki 3 \times 2,5 mg. Dawkowanie fludrokortyzonu (mineralokortykoidu) rozpoczyna się od 0,05–0,1 mg raz dziennie lub raz na 2 dni i stopniowo ostrożnie zwiększa się dawkę do nawet 0,2 mg dziennie. Lek ten posiada również silne właściwości glikokortykoidowe, a więc należy się spodziewać wystąpienia działań niepożądanych, takich jakie towarzyszą przy stosowaniu tej grupy preparatów. Inne leki sugerowane przez PTD do próby terapii hipotonii ortostatycznej to klonidyna i oktreotyd.

Do nowych, eksperymentalnych sposobów terapii, proponowanych przez Vinika i Zieglera [14], należy pirydostygmina, która wzmacnia transmisję sygnału w zwojach autonomicznych. W ortostatycznych zaburzeniach rytmu serca stosuje się odpowiednio antycholinergiki lub beta-adrenolityki. W hipo-

tonii ortostatycznej skuteczne mogą być fluoksetyna i erytropoetyna.

Mimo licznej obecnie grupy środków terapeutycznych należy oczekiwać w pełni skutecznego leczenia zaawansowanej neuropatii układu sercowo-naczyniowego.

Podsumowanie

Neuropatia układu sercowo-naczyniowego jest przewlekłym powikłaniem cukrzycy o istotnym znaczeniu klinicznym. Odpowiada ona za przypadki nagłych zgonów sercowych (zaburzenia rytmu), opóźnia rozpoznanie choroby wieńcowej (nieme niedokrwienie) i pogarsza jej rokowanie. Powikłanie to może być wykryte za pomocą testów sercowo-naczyniowych, zanim wystąpią objawy kliniczne, co stwarza okazję do intensyfikacji wysiłków terapeutycznych, gdyż skuteczne zapobieganie i (na pewnym etapie) leczenie jest możliwe po uzyskaniu długotrwałego, optymalnego wyrównania cukrzycy.

PIŚMIENNICTWO

1. Vinik A.I., Park T.S., Stansberry K.B., Pittenger G.L. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000; 43: 957–973.
2. Consensus Statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes* 1988; 37: 1000–1004.
3. Boulton A.J., Malik R.A., Arezzo J.C. i wsp. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27: 1458–1486.
4. Boulton A.J. Diabetic neuropathy: classification, measurement and treatment. *Curr. Opin. Endocrinol. Diab. Obes.* 2007; 14: 141–145.
5. Dyck P.J. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. W: Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A. i wsp. red. *Textbook of diabetic neuropathy*. Thieme, Stuttgart 2003; 170–175.
6. Toyry J.P., Partanen J.V.S., Niskanen L.K. i wsp. Divergent development of autonomic and peripheral somatic neuropathies in NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 953–958.
7. Trotta D., Verotti A., Salladini C. i wsp. Diabetic neuropathy in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2004; 5: 44–57.
8. Ward J.D., Tesfaye S. Pathogenesis of diabetic neuropathy. W: Pickup J.C., Williams G. red. *Textbook of diabetes*. Blackwell Science, Oxford 1997; 49.1–49.19.
9. Witek P. Cukrzycowa neuropatia autonomiczna. W: Sieradzki J. red. *Cukrzyca*. Via Medica, Gdańsk 2006; 842–874.
10. Cameron N.E., Eaton S.E.M., Cotter M.A., Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 1973–1988.
11. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813–820.
12. Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N. i wsp. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet. Med.* 2002; 19: 900–909.
13. Yasuda H., Terada M., Maeda K. Diabetic neuropathy and nerve regeneration. *Progr. Neurobiol.* 2003; 69: 229–285.
14. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387–397.
15. The Diabetes Control and Complications Trial Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 561–568.
16. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q.J. Med.* 1980; 49: 95–108.
17. Gerritsen J., Dekker J.M., TenVoorde B.J. i wsp. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1793–1798.
18. Klupa T., Mroczek T., Galicka-Latała D. i wsp. Skorygowany odstęp QT a neuropatia cukrzycowa układu sercowo-naczyniowego. *Przegl. Lek.* 1995; 52: 583–587.
19. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2008. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2008; 9 (supl. A): A31–A34.
20. The Diabetes Control and Complications Trial Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 561–568.
21. Witek P., Sieradzki J. Związek między wyrównaniem cukrzycy typu 1 a przebiegiem neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego podczas 2-letniej obserwacji. *Diabetologia Praktyczna* 2006; 7: 366–373.
22. Gaede P., Vedel P., Larsen N. i wsp. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 383–393.
23. Witek P. Kwas alfa-liponowy i jego rola w leczeniu neuropatii cukrzycowej. *Ordynator Leków* 2004; 4: 30–36.