

INTERVAL QT PRELUNGIT LA PACIENȚII CU NEUROPATIA AUTONOMĂ CARDIACĂ ȘI DIABET ZAHARAT TIP 1

Cristina Rizov – doctorand,

Catedra de Endocrinologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: 079482753, *christina_med@yahoo.com*

Rezumat

Neuropatia autonomă cardiacă se asociază cu un risc înalt de moarte subită, cauza fiind stopul cardiac și aritmiile. Mecanismul prin care neuropatia autonomă cardiacă duce la creșterea mortalității rămâne necunoscut, însă studiile au demonstrat creșterea riscului neuropatiei autonome cardiace de 2-3 ori la pacienții cu intervalul QT alungit. Pe altă parte s-a demonstrat o asociere între QTc prelungit și risc crescut pentru aritmiile ventriculare și moarte subită la pacienții cu diabet zaharat. Scopul studiului este evaluarea intervalului QTc la pacienții cu neuropatie autonomă cardiacă și diabet zaharat tip 1.

Cuvinte-cheie: neuropatie autonomă cardiacă, moarte subită, interval QT, diabet zaharat tip 1

Summary. Prolonged QT interval in patients with cardiac autonomic neuropathy and diabetes type 1

Cardiac autonomic neuropathy is associated with an increased risk of sudden death due to heart failure, and arrhythmias. The mechanism by which cardiac autonomic neuropathy leading to increased mortality rest unknown, but studies have shown increased risk of cardiac autonomic neuropathy by 2-3 times in patients with prolonged QT interval. On the other hand, an association between prolonged QTc interval and increased risk of ventricular arrhythmias and sudden death has been shown in patients with diabetes mellitus. The aim of the study is the evaluation of QTc interval in patients with cardiac autonomic neuropathy and diabetes type 1.

Key words: cardiac autonomic neuropathy, sudden death, QT interval, diabetes type 1

Резюме. Удлиненный интервал QT у больных с сердечной автономной невропатией и сахарным диабетом 1 типа

Сердечная автономная невропатия ассоциируется с высоким риском внезапной смерти из-за сердечной недостаточности и аритмии. Механизм, с помощью которого сердечная автономная невропатия приводит к увеличению смертности остается неизвестен, но исследования показали повышенный риск сердечной автономной невропатии в 2-3 раза у пациентов с удлиненным интервалом QT. С другой стороны продемонстрирована связь между удлиненным интервалом QTc и повышенным риском развития желудочковых аритмий и внезапной смерти у пациентов с сахарным диабетом. Цель исследования заключается в оценке интервала QTc у больных с сердечной автономной невропатией и сахарным диабетом 1 типа.

Ключевые слова: сердечная автономная невропатия, внезапная сердечная смерть, интервал QT, сахарный диабет 1 типа

Introducere. Neuropatia autonomă cardiacă este o complicație a diabetului zaharat, adesea trecută cu vederea, dar care are un impact major asupra patologiei cardiovasculare, morbidității și mortalității pacienților cu diabet zaharat [1,2]. Prevalența neuropatiei autonome cardiace variază între 1%-90% la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și 20%-73% la pacienții cu di-

abet zaharat tip 2 [3]. În studiile clinice, incluzând pacienți cu diabet zaharat de tip 1 și tip 2, prevalența neuropatiei autonome cardiace confirmată pe cel puțin două rezultate pozitive ale testelor funcționale cardiovasculare, variază de la 16.6% până la 20% [4,5]. Patogenia exactă a neuropatiei autonome cardiace este complexă și rămâne neclară, datorită complexi-

tății și marii variabilități ale mecanismelor patogenice implicate. Cele propuse anterior se bazează pe modelul somatic și nu pe cel al neuropatiei autonome. Neuropatia autonomă cardiacă este rezultatul unei interacțiuni complexe dintre gradul controlului glicemic, durata diabetului zaharat, afectare neuronală, tensiunea sistolică și diastolică, la bază fiind hiperglicemia [6]. Consecințele neuropatiei autonome cardiace sunt: infarctul miocardic, ischemia miocardică silențioasă, moartea subită ce duce la creșterea mortalității. Reducerea aprecierii durerii ischemice poate împiedica diagnosticarea la timp a ischemiei miocardului sau infarctului miocardic [9]. Neuropatia autonomă cardiacă se asociază cu un risc înalt de moarte subită [8]. Moartea subită, având o rată de 30-50%, cauza fiind stopul cardiac și aritmiile [9]. O meta-analiză a 15 studii, care a inclus aproximativ 2900 de pacienți urmăriți de la 1 la 16 ani, a arătat că rata mortalității era mai mare la pacienții cu neuropatie autonomă cardiacă (30%) decât la cei fără (13%) [9,7]. Mecanismul prin care neuropatia autonomă cardiacă duce la creșterea mortalității rămâne necunoscut. Studiile au demonstrat creșterea riscului neuropatiei autonome cardiace de 2-3 ori la pacienții cu intervalul QT alungit [9].

Material și metode. Studiul a inclus 27 de bolnavi cu diabet zaharat tip 1, confirmat, cu o durată mai mare de 1 an și neuropatie autonomă cardiacă, care au fost internați în secția de endocrinologie a Spitalului Clinic Republican în perioada anilor 2014-2015. Criteriu de excludere din studiu: anemie severă; insuficiență poliorganică (hepatică, renală, cardiacă) severă; alte patologii endocrine (feocromocitom, hipopituitarism, boala Addison); patologia cardiacă congenitală; hipertensiune arterială secundară; neuropatiile periferice vegetative (ex. neuropatia amiloidă, neuropatia vegetativă idiopatică); sarcina; lactație; dezacordul pacienților.

Pacienții incluși în studiu au fost supuși unor investigații instrumentale: electrocardiograma în 12 derivații standarde, monitorizarea Holter în 24 ore a ECG.

Diagnosticul neuropatiei autonome cardiace a fost stabilit în baza rezultatelor testelor ale funcției vegetative cardiace, bateria lui Ewing [7]: 1. Variația frecvenței cardiace la manevra Valsalva; 2. Variația frecvenței cardiace la hiperpnee; 3. Răspunsul frecvenței cardiace la trecerea în ortostatism; 4. Răspunsul tensiunii arteriale la ortostatism; 5. Răspunsul tensiunii arteriale la contracția izometrică a mâinii. Scorul total de severitate a neuropatiei autonome cardiace (Scor Ewing) reprezintă suma scorurilor individuale, obținute la testele reflexe cardiovasculare (Ewing, 1994) [7]. Pentru testele Ewing a fost utilizat un scor: anor-

mal (2 puncte), limită (borderline) (1 punct), normal (0 puncte). După scorul total de severitate ale neuropatiei autonome cardiace, pacienții au fost divizați în 3 grupe corespunzător: I grup, 2 – 3 puncte corespunde neuropatiei autonome cardiace ușoare; al II-lea grup, 4 – 6 puncte corespunde neuropatiei autonome cardiace moderate; al III-lea grup 7 – 10 puncte corespunde neuropatiei autonome cardiace severe.

În toate grupele a fost evaluată durata DZ, iar intervalul QT a fost calculat după formula: $QTc = QT / \sqrt{RR}$ (formula Bazett). Criteriu pentru QTc prelungit > 440 ms.

Rezultate. Studiul a inclus 27 de bolnavi (10 bărbați și 17 femei), vârsta medie a constituit 22.5 ± 6.8 ani. Pacienții au fost divizați în 3 grupe, în dependență de gradul de severitate a neuropatiei autonome cardiace. În I grupă au fost incluși 11 pacienți (40.7%) cu neuropatie autonomă cardiacă ușoară. Durata medie a diabetului zaharat în această grupă a constituit 5.5 ± 2.0 ani. A II-a grupă a fost constituită din 8 pacienți (29.6%) cu neuropatie autonomă cardiacă moderată, durata medie a diabetului zaharat în această grupă a constituit 13.6 ± 5.5 ani. În a III-ea grupă au fost incluși 8 pacienți (29.6%) cu neuropatie autonomă cardiacă severă, cu durata medie a diabetului zaharat 18.9 ± 7.6 ani.

În urma efectuării testelor ale funcției vegetative cardiace s-a observat prezența testului la manevra Valsalva pozitiv la toți 27 (100%) de pacienții. În grupul cu neuropatie autonomă cardiacă ușoară au fost pozitive doar primele 3 teste, iar în grupele cu neuropatie autonomă cardiacă moderată și severă erau pozitive toate testele în diferită măsură (Tabelul 1).

Tabelul 1

Rezultatele testelor funcției vegetative cardiace

Nr.	Teste ale funcției vegetative cardiace	I grup	II grup	III grup
1	Variația frecvenței cardiace la manevra Valsalva	11 pacienți (40.7%)	8 pacienți (29.6%)	8 pacienți (29.6%)
2	Variația frecvenței cardiace la hiperpnee	6 pacienți (22.2%)	5 pacienți (18.5%)	8 pacienți (29.6%)
3	Răspunsul frecvenței cardiace la trecerea în ortostatism	5 pacienți (18.5%)	4 pacienți (14.8%)	8 pacienți (29.6%)
4	Răspunsul TA la ortostatism		2 pacienți (7.4%)	4 pacienți (14.8%)
5	Răspunsul TA la contracția izometrică a mâinii		5 pacienți (18.5%)	5 pacienți (18.5%)

Studiul a evidențiat intervalul QTc prelungit la 23 (85.1%) pacienți, dintre care 8 (72.7%) pacienți din

I-ul grup, 7 (87.5%) pacienți din grupul II și 8 (100%) pacienți din grupul III. De asemenea la pacienții cu neuropatia autonomă cardiacă severă a fost prezent un interval QTc prelungit cu cea mai mare durată (Tabelul 2).

Tabelul 2

Lungimea intervalului QTc

Parametru ECG	I grup	II grup	III grup
Interval QTc (ms)	438±8.1	446.5±12.2	492±17.78

Discuții. Prevalența neuropatiei autonome cardiace crește odată cu durata diabetului zaharat (mai mult de 35% în diabet zaharat tip 1 și 65% în diabet zaharat tip 2, la pacienți cu o durată lungă a diabetului zaharat) [5, 10]. Studiul nostru a relevat o legătură dintre durata diabetului zaharat tip 1 și gradul de severitate ale neuropatiei autonome cardiace.

Diabetul zaharat afectează sistemul nervos autonom, într-un mod ascendent dependent de lungime. Nervul vag, care anatomic este cel mai lung nerv autonom și fiziologic mediază 75% din activitatea parasimpatică generală, tinde a fi implicat de la debut în dezvoltarea neuropatiei autonome cardiace. Stadiile sale inițiale implică reducerea activității parasimpatice, ceea ce rezultă prin predominarea simpaticului. Această creștere a tonusului simpatic continuă până la stadiile tardive ale NAC, apoi apare denervarea simpatică [11, 12]. Perioada de timp necesară pentru trecerea de la un stadiu la altul, nu este cunoscută. Studiul nostru a demonstrat cu ajutorul testelor funcției vegetative cardiace toată cascada modificărilor induse de neuropatia autonomă cardiacă. Întrucât primele 3 teste caracterizează afectarea sistemului nervos parasimpatic, le putem vedea pozitive începând cu neuropatia autonomă cardiacă ușoară. Ceea ce ne permite să facem concluzii că inițial are loc predominarea sistemului nervos simpatic, iar odată cu progresarea neuropatiei autonome cardiace în timp și severitate se asociază și denervarea simpatică.

Pe lângă modificările implicate în patogenia neuropatiei autonome cardiace, s-a observat alungirea intervalului QT, care progresează cu evoluția neuropatiei autonome cardiace. Și dacă la debutul neuropatiei autonome cardiace QTc prelungit era prezent în 72.7% de cazuri, în stadiile avansate acesta a constituit 100%. Mecanismul prin care are loc alungirea intervalului QT nu este cunoscut. Studiile au demonstrat o asociere între QT prelungit și risc crescut pentru aritmiile ventriculare și moarte subită. QT prelungit este considerat un indicator pentru prezența neuropatiei autonome cardiace cu o sensibilitate de 100% și este recomandat a fi utilizat la stabilirea dia-

gnosticului neuropatiei autonome cardiace împreună cu testele funcției vegetative cardiace.

Concluzii:

1. S-a observat o asociere între intervalul QT prelungit și neuropatia autonomă cardiacă la pacienții cu diabet zaharat tip 1.

2. Intervalul QT prelungit crește cu gradul de severitate a neuropatiei autonome cardiace la pacienții cu diabet zaharat tip 1.

3. Există o asociere între intervalul QT prelungit și durata diabetului zaharat la pacienții cu diabet zaharat tip 1.

Bibliografie

1. Maser R.E., Pfeifer M.A., Dorman J.S., Kuller L.H., Becker D.J., Orchard T.J., Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III. Arch Intern Med., 1990; 150: 1218–1222.
2. Maser R.E., Lenhard J.M., DeCherney S.G., Cardiovascular Autonomic Neuropathy: The Clinical Significance of Its Determination. Endocrinologist., 2000; 10:27.
3. Dimitropoulos G., Tahrafi A., Stevens M., Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. World Journal of Diabetes, 2014; 5(1):17-39.
4. Ziegler D., Gries F.A., Mühlen H. et al., Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. Diabetes Metab., 1993; 19: 143-151.
5. Valensi P., Pariè J., Attali J.R.; French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy, Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetic duration, obesity, and microangiopathic complications-the French multicenter study. Metabolism, 2003; 52:815-820.
6. Stella P., Ellis D., Maser R.E., Orchard T.J., Cardiovascular autonomic neuropathy (expiration and inspiration ratio) in type 1 diabetes: incidence and predictors. J Diabetes Complications, 2000; 14:1-6.
7. Ewing D.J., Martyn C.N. et al., The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care, 1985; 8: 491-498.
8. Rathmann W., Ziegler D., Jahnke M., Haastert B., Gries F.A., Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. Diabet Med., 1993; 10:820–824.
9. Aaron I. Vinik and Dan Ziegler, Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. Circulation, 2007; 115:387-397.
10. Low P.A., Bunrud-Larson L.M., Sletten D.M., et al., Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. Diabetes Care, 2004; 27:2942-2947.
11. Pop-Busui R., Kirkwood I., Schmid H., Marinescu V., Schroeder J., Larkin D., Yamada E., Raffel D.M., Stevens M.J., Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. J Am Coll Cardiol., 2004; 44:2368–2374.
12. Taskiran M., Rasmussen V., Rasmussen B., Fritz-Hansen T., Larsson H.B., Jensen G.B., Hilsted J., Left ventricular dysfunction in normotensive Type 1 diabetic patients: the impact of autonomic neuropathy. Diabet Med., 2004; 21:524–530.