

КАРДИОВАСКУЛАРНА АУТОНОМНА НЕУРОПАТИЈА КОД ОСОБА ОБОЛЕЛИХ ОД ДИЈАБЕТЕСА: УТИЦАЈ ТРАЈАЊА БОЛЕСТИ, СТЕПЕНА ГЛИКОРЕГУЛАЦИЈЕ И ТИПА ДИЈАБЕТЕСА

Владан НИНКОВИЋ¹, Срђан НИНКОВИЋ², Драгана ЖИВОЈИНОВИЋ¹

¹ Специјална болница „Меркур”, Врњачка Бања; ² Клинички центар „Крагујевац”, Крагујевац

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Кардиоваскуларна аутономна неуропатија (КАН) у дијабетесу је клинички и етиопатогенетски и даље недовољно дефинисан проблем.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди утицај трајања болести, степен гликорегулације и типа дијабетеса на оштећење кардиоваскуларног дела аутономног нервног система (АНС).

Метод рада Истраживање је обухватило 100 болесника са дијабетесом (50 са типом 1 и 50 са типом 2) и 20 здравих испитаника (контролна група). За постављање дијагнозе КАН примењени су класични Јуингови (*Ewing*) кардиоваскуларни тестови: Кардијални одговор на Валсаву маневар, Кардијални одговор на дубоко дисање (тзв. однос *E/I*), Кардијални одговор на устајање (тзв. 30/15 однос), Тест ортостатске хипотензије и Одговор крвног притиска на стисак руке. Произвољно је узето да испитаници чији је скор бодова на „парасимпатичким” тестовима (Валсаву маневар, однос *E/I*, 30/15) био једнак са 1,5 или већи од ове вредности (од могућа три бода) имају оштећење парасимпатичког дела АНС, да испитаници чији је скор бодова на „симпатичким тестовима” (тест ортостатске хипертензије и одговор крвног притиска на стисак руке) био једнак са 1 или већи од ове вредности (од могућа два бода) имају оштећење симпатичког дела АНС, а да испитаници чији је укупан скор бодова на тестовима био једнак са 2 или већи од ове вредности болују од КАН. Степен гликорегулације одређен је нивоом гликозилираног хемоглобина (*HbA1c*).

Резултати Утврђена је статистички значајна, позитивна корелација између вредности скор на „парасимпатичким” тестовима и трајања болести, као и између укупног скор, односно КАН и трајања болести. Није уочена веза између скор на „симпатичким” тестовима, односно оштећења симпатичког дела АНС и трајања болести. Утврђена је позитивна корелација између скор на „парасимпатичким” тестовима и нивоа *HbA1c*. Исто је уочено и у односу оштећења симпатичког дела АНС и вредности *HbA1c*, као и у односу КАН, односно укупног скор и нивоа *HbA1c*. Скоро двоструко већи коефицијент корелације између скор на „симпатичким” тестовима и нивоа *HbA1c* у односу на коефицијент корелације скор на „парасимпатичким” тестовима и вредности *HbA1c* указује на већу осетљивост симпатичког дела АНС на субакутна погоршања гликорегулације. Није уочена корелација између вредности аутономних скорова и типа дијабетеса.

Закључак Резултати истраживања показују да, поред трајања болести, до појаве КАН у дијабетесу доводе и субакутна погоршања гликорегулације. Симпатичко нервно ткиво је функционално осетљивије на метаболичке поремећаје у дијабетесу од парасимпатичког. До испољавања КАН долази независно од типа дијабетеса.

Кључне речи: кардиоваскуларна аутономна неуропатија; дијабетес мелитус; гликозилирани хемоглобин (*HbA1c*)

УВОД

Кардиоваскуларна аутономна неуропатија (КАН) у дијабетесу је клинички и етиопатогенетски још недовољно дефинисан проблем. То је компликација дијабетес мелитуса у оквиру аутономне неуропатије и доводи се у везу с многим клиничким синдромима [1]. Истиче се регионална аутономна денервација уз поремећај реполаризације миокарда, који доводи до поремећаја *QT* интервала уз појаву патолошке *QT* дисперзије. Патолошка *QT* дисперзија може да побуди настанак малигну аритмија механизмом тзв. поновног уласка (енгл. *re-entry*) [2, 3]. Сматра се да, посебно током хипогликемије (ноћу), појачана симпатичка активност може на терену патолошке *QT* дисперзије да изазове малигну аритмије и смрт ових болесника (енгл. *Dead-in-bed Syndrome*) [4]. Контровезни су резултати у погледу повезаности КАН и неме миокардне исхемије [5-7], као и утицаја КАН на систолну и дијастолну функцију срца [8, 9]. КАН се сматра одговорном за смањење нормалне варијабилности фреквенције рада срца

[10], смањење нормалне дневно-ноћне варијабилности систолног и дијастолног крвног притиска [11], делом и за синдром непрепознавања хипогликемије и оштећен контрарегулаторни одговор у хипогликемији [12, 13].

Етиопатогенеза КАН такође није потпуно јасна. Слично као код соматске неуропатије, разматра се читав низ метаболичких поремећаја, у чијој основи лежи хипергликемија [14], који у виду каскадног процеса доводе до потврђених дегенеративних промена на аутономном нервном ткиву [15, 16]. Споран је утицај аутоантитела у дијабетесу уперених против аутономног нервног ткива [17, 18], однос са другим микроваскуларним компликацијама у дијабетесу, као и утицај трајања болести [19-24] и нивоа метаболичке контроле [19, 20, 22, 23] на испољавање КАН.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврди утицај трајања болести, степен гликорегулације и типа дијабетеса на

оштећење кардиоваскуларног дела аутономног нервног система (АНС).

МЕТОД РАДА

Истраживање је обухватило 100 особа оболелих од дијабетеса (50 од типа 1, а 50 од типа 2) који се лече у Специјалној болници „Меркур” у Врњачкој Бањи и 20 здравих испитаника, који су чинили контролну групу. Међу болесницима било је 76 особа мушког пола и 24 женског, просечне старости од $40,68 \pm 10,29$ година; болест је код њих трајала у просеку $7,83 \pm 5,7$ година. У контролној групи било је 10 особа мушког пола, а 10 женског, просечне старости од $38,46 \pm 7,65$ година (Табела 1).

Сви испитаници су имали нормалан крвни притисак, при мировању су били нормокардни, без валвулних оштећења срца, без клиничких и ЕКГ знакова за коронарну болест и млађи од 55 година. Осим лечења инсулином и оралним хипогликемијским лековима, ниједан испитаник није био ни на једној другој медикаментној терапији. Сви тестови су примењени најмање три сата после главног оброка (како би се избегао утицај плеторе органа за варење на резултате тестова), а пре њихове примене нису били дозвољени конзумирање кафе и пушење. За постављање дијагнозе КАН коришћени су класични Јуингови (*Ewing*) кардиоваскуларни тестови [25]:

- Кардијални одговор на Валсава маневар

Испитанику, који је у лежећем положају с нешто уздигнутим узглављем, наложи се да удахне ваздух највише што може, а затим да максимално повећа интраторакални притисак покушавајући да издахне ваздух кроз затворен глотис током десет секунди, након чега нагло избацује ваздух из плућа кроз отворена уста. Током извођења теста снима се један стандардни одвод ЕКГ. Током повећања интраторакалног притиска настаје рефлексна тахикардија, а по испуштању ваздуха из плућа, наком кратке паузе, настаје рефлексна брадикардија, која траје 30-60 секунди. Резултат на тесту је негативан ако је однос највеће вредности *R-R* интервала (*R-R max*) и најмање вредности *R-R* интервала (*R-R min*) 1,21 и већи (0 бодова), а позитиван ако је овај однос 1,20 и мањи (1 бод).

- Кардијални одговор на дубоко дисање (однос *E/I*)

Испитаник, који је у истом положају као и код извођења претходног теста, током два минута дубоко и полако дише (брзином 6-8 респирација у минути). Током извођења теста снима се један стандардни одвод ЕКГ. Однос *R-R max* током еспирације (*E*) и *R-R min* током инспирације (*I*) нормално је већи од 1,1 (0 бодова), а тест је позитиван ако је овај однос 1,1 и мањи (1 бод).

- Кардијални одговор на устајање (30/15 однос)

Испитанику се наложи да устане из лежећег положаја и стане у став мирно, при чему се снима један стандардни одговор ЕКГ. Однос *R-R* интервала после

ТАБЕЛА 1. Просечне вредности и учесталост посматраних параметара.

TABLE 1. Average values and incidence of observed parameters in study group.

Опште одлике		Број испитаника
General characteristics		Number of patients
Пол Sex	Мушки Male	76 (76%)
	Женски Female	24 (24%)
Тип дијабетеса Type of diabetes	Тип 1 Type 1	50 (50%)
	Тип 2 Type 2	50 (50%)
	Тип 2 Type 2	50 (50%)
Параметри		Просечне вредности и учесталост
Parameters		Average values and incidence
Трајање болести (године) Disease duration (years)		7.83±5.7
Старост (године) Age (years)		40.68±10.29
Телесна тежина (kg) Body weight (kg)		73.35±12.11
Тест Валсава маневар Valsava manoeuvre test		1.26±0.22
Скор Валсавиног маневра Valsava manoeuvre test point		0.47±0.5
Тест 30/15 однос 30/15 ratio test		1.08±0.13
Скор теста 30/15 однос 30/15 ratio test point		0.375±0.457
Тест однос <i>E/I</i> <i>E/I</i> ratio test		1.05±0.13
Скор теста однос <i>E/I</i> <i>E/I</i> ratio test point		0.72±0.45
Крвни притисак у лежећем положају (mm Hg) Blood pressure in supine position (mm Hg)		125.9±12.5 / 79.46±6.96
Крвни притисак у стојећем положају (mm Hg) Blood pressure in upright position (mm Hg)		102.78±16.73 / 73.74±0.978
Скор за ортостатску хипотензију Orthostatic hypotension test point		0.565±0.39
Крвни притисак при мировању (mm Hg) Resting blood pressure (mm Hg)		118.88±13 / 78.92±8.7
Крвни притисак током стиска руке (mm Hg) Blood pressure during hand grip test (mm Hg)		132.72±17.25 / 89.78±14.96
Скор одговора крвног притиска на стисак руке Blood pressure response point during hand grip test		0.56±0.4675
Скор на „парасимпатичким“ тестовима Parasympathetic score		1.565±1.019
Скор на „симпатичким“ тестовима Sympathetic score		1.125±0.719
Укупан скор Total score		2.69±1.36

30 и 15 откуцаја срца након устајања нормално је 1,04 и већи (0 бодова), гранична вредност је 1,01-1,03 (0,5 бодова), а резултат на тесту је позитиван ако је овај однос 1,00 и мањи (1 бод).

- Тест ортостатске хипотензије

Испитанику се измери крвни притисак у лежећем положају, а затим наложи да устане и стане у став мирно, при чему се поново измери крвни притисак.

Нормални пад систолног крвног притиска током овог поступка је 10 mm Hg и мањи (0 бодова), гранична вредност је $11-29 \text{ mm Hg}$ (0,5 бодова), док позитиван резултат на тесту представља пад у систолном крвном притиску од 30 mm Hg и више (1 бод).

- Одговор крвног притиска на стисак руке

Испитанику се измери крвни притисак у седећем положају, а затим му се наложи да током 30 секунди стегне неки ваљкасти предмет (на пример, наслон столице) што је могуће јаче, након чега се притисак поново измери. За време оваквог статичког напора долази до скока крвног притиска, при чему је нормално повећање у дијастолном притиску 16 mm Hg и веће (0 бодова), гранична вредност је $11-15 \text{ mm Hg}$ (0,5 бодова), док позитиван резултат на тесту представља повећање дијастолног крвног притиска од 10 mm Hg и мање (1 бод).

Прва три теста се сматрају индикаторима оштећења, пре свега, парасимпатичког дела, а друга два индикаторима оштећења, најпре симпатичког дела АНС. Произвољно је узето да испитаници чији је скор бодова на „парасимпатичким“ тестовима био 1,5 и већи од ове вредности (од могућа три бода) имају оштећење парасимпатичког дела АНС, да испитаници чији је скор бодова на „симпатичким“ тестовима био 1 и већи од ове вредности (од могућа два бода) имају оштећење симпатичког дела АНС, а да испитаници чији је укупан скор бодова 2 или већи од ове вредности болују од КАН.

Ниво гликозилираног хемоглобина (*HbA1c*) је био мера степена гликорегулације у претходних 8-12 недеља.

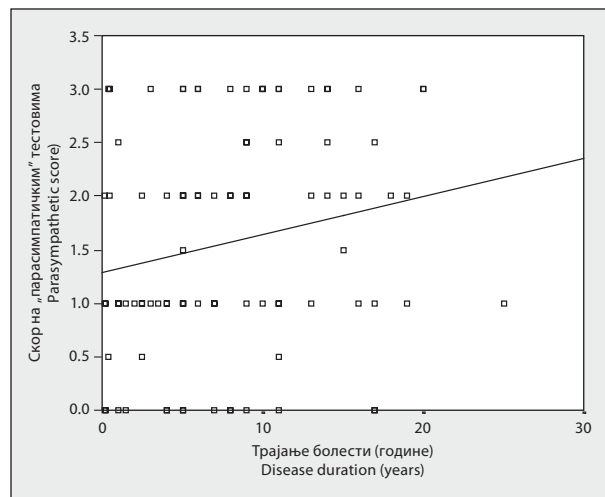
Статистичка анализа

У раду су коришћени методи дескриптивне статистике (аритметичка средина, стандардна девијација), корелација између појединих параметара одређивана је израчунавањем Пирсоновог (*Pearson*) коефицијента корелације, а статистичка поређења су вршена Студентовим *t*-тестом, односно Ман-Витнијевим (*Mann-Whitney*) *U*-тестом код параметарских нехомогених података. Најмањи ниво значајности при одређивању теоријских вредности тестова био је 0,05.

РЕЗУЛТАТИ

Корелација скорова на кардиоваскуларним тестовима и трајања болести

Утврђена је статистички значајна корелација између скорова на „парасимпатичким“ тестовима и трајања болести ($r=0,226$; $p=0,023$). Уочава се да је код болесника код којих је болест дуже трајала добијен и већи скор на „парасимпатичким“ тестовима (Графикон 1).

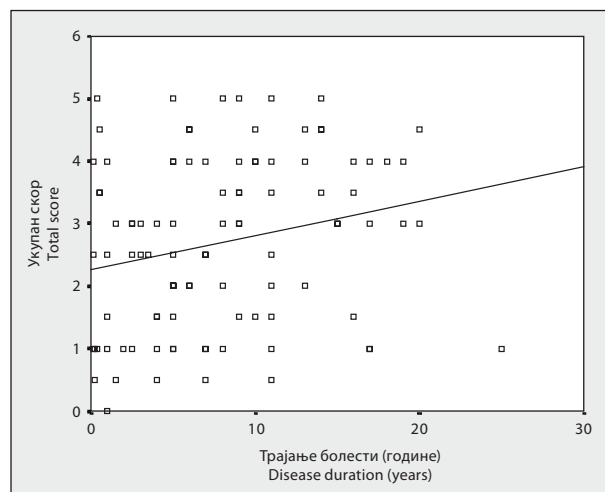


ГРАФИКОН 1. Корелација трајања болести и скорова на „парасимпатичким“ тестовима.

GRAPH 1. Disease duration and parasympathetic score correlation.

Статистички значајна разлика је забележена у трајању болести између испитаника чији је скор на „парасимпатичким“ тестовима био 1,5 и већи (37 испитаника), односно мањи од те вредности ($p=0,044$). Болест је код испитаника чији је скор на „парасимпатичким“ тестовима био мањи од 1,5 трајала $6,68 \pm 5,7$ година, а код испитаника са скором од 1,5 или већим од ове вредности $9 \pm 5,53$ године. Између скорова на „симпатичким“ тестовима и трајања болести није забележена статистички значајна повезаност ($r=0,176$; $p=0,079$). Трајање болести код болесника чији је скор на „симпатичким“ тестовима био мањи од 1 и испитаника са вредностима од 1 или већим (28 испитаника) није се статистички значајно разликовало ($p=0,086$). Код испитаника чији је скор на „симпатичким“ тестовима био мањи од 1 болест је трајала $6,37 \pm 6,12$ година, а код болесника са скором 1 и већим $8,48 \pm 5,42$ године.

Вредности укупног скорова статистички значајно су корелирале са трајањем болести ($r=0,267$; $p=0,007$). И овде је ситуација била иста као и код скорова на „парасимпатичким“ тестовима: што је болест дуже траја-



ГРАФИКОН 2. Корелација трајања болести и укупног скорова.

GRAPH 2. Disease duration and total score correlation.

ла, то су биле веће вредности укупног скорa (Графикон 2).

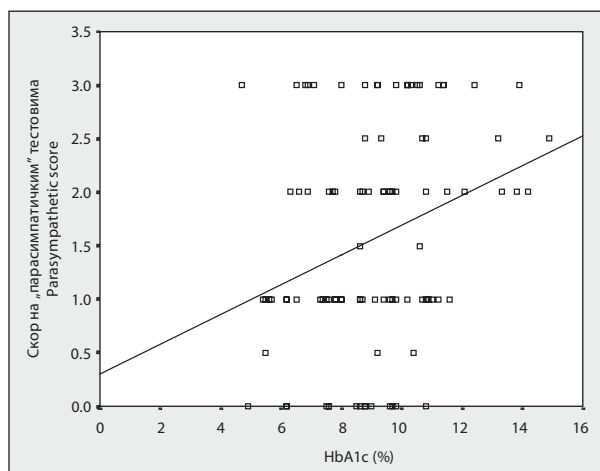
Између испитаника с укупним скором мањим од 2 и оних са вредностима већим или једнаким од 2 (49 испитаника) није забележена статистички значајна разлика у трајању болести ($p=0,149$). Болесници чији је укупни скор био мањи од 2 у просеку су боловали од дијабетеса $6,57\pm 6,1$ годину, а они чији је укупни скор био 2 или већи од ове вредности $8,37\pm 5,48$ година.

Корелација скорова кардиоваскуларних тестова и вредности *HbA1c*

Утврђена је статистички значајна корелација између скорa на „парасимпатичким“ тестовима и вредности *HbA1c* ($r=0,291$; $p=0,003$). Уочена је позитивна корелација ове две вредности, што значи да с повећањем нивоа *HbA1c* долази и до повећања скорa на „парасимпатичким“ тестовима (Графикон 3).

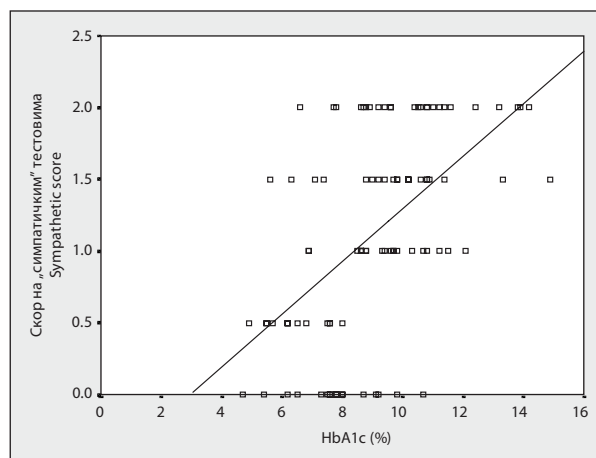
Забележена је статистички значајна разлика у просечним вредностима *HbA1c* између испитаника са скором на „парасимпатичким“ тестовима мањим од 1,5, односно 1,5 и већим од ове вредности ($p=0,001$). Уочава се да су веће вредности овог параметра забележене код испитаника чији је скор на „парасимпатичким“ тестовима био 1,5 или већи, где је вредност *HbA1c* у просеку била $9,77\pm 2,24\%$, док је код испитаника чији је скор био мањи од 1,5 просечна вредност *HbA1c* била $8,39\pm 1,79\%$.

Статистички значајна корелација утврђена је и између скорa на „симпатичким“ тестовима и нивоа *HbA1c* ($r=0,545$; $p=0,000$). Позитиван предзнак коефицијента корелације указује на то да се с повећањем вредности *HbA1c* повећава и скор на „симпатичким“ тестовима: наиме, код болесника код којих су добијене веће вредности *HbA1c* забележене су и веће вредности скорa на „симпатичким“ тестовима (Графикон 4).



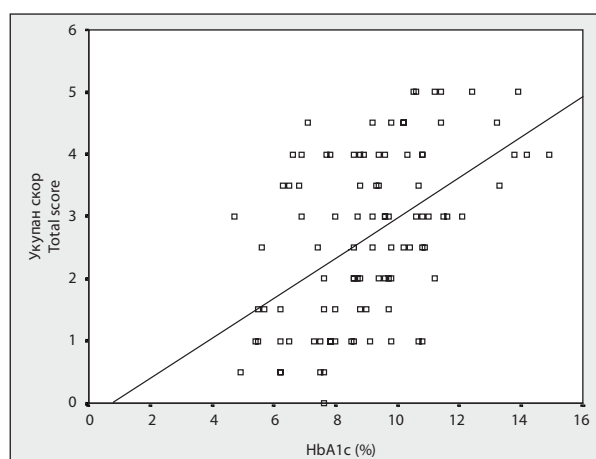
ГРАФИКОН 3. Корелација *HbA1c* и скорa на „парасимпатичким“ тестовима.

GRAPH 3. *HbA1c* and parasympathetic score correlation.



ГРАФИКОН 4. Корелација *HbA1c* и скорa на „симпатичким“ тестовима.

GRAPH 4. *HbA1c* and sympathetic score correlation.



ГРАФИКОН 5. Корелација *HbA1c* и укупног скорa.

GRAPH 5. *HbA1c* and total score correlation.

Просечне вредности *HbA1c* статистички су се значајно разликовале између болесника са скором 1 на „симпатичким“ тестовима или мањим и испитаника са скором већим од 1 ($p=0,000$). Статистички значајно веће вредности овог параметра добијене су код испитаника са скором 1 на „симпатичким“ тестовима или већим од 1, где су у просеку биле $9,92\pm 1,86\%$, док су код испитаника чији је скор на „симпатичким“ тестовима био мањи од 1 вредности овог параметра у просеку биле $7,22\pm 1,42\%$.

Вредности *HbA1c* статистички су значајно корелирале с вредностима укупног скорa ($r=0,505$; $p=0,0000$). Уочено је да је $r=0,505$, што указује на значајну повезаност ова два параметра: с повећањем нивоа *HbA1c* повећава се и вредност укупног скорa (Графикон 5).

Анализирајући вредности *HbA1c* добијене код испитаника чији је укупни скор био мањи од 2 и испитаника са скором 2 или већим, утврђено је да су статистички значајно веће вредности овог параметра у групи с већим укупним скором ($p=0,000$). Просечне вредности овог параметра код испитаника чији је укупни скор био мањи од 2 биле су $7,59\pm 1,56\%$, а код оних са скором 2 или већим $9,72\pm 2,035\%$.

Корелација скорова кардиоваскуларних тестова и типа дијабетеса

Није забележена статистички значајна разлика у скоровима на „парасимпатичким” тестовима између испитаника са типом 1 и 2 дијабетес мелитуса ($p=0,896$). Средња вредност посматраног скорa код испитаника са типом 1 била је $1,55\pm 0,98$, а код испитаника са типом 2 дијабетеса $1,58\pm 1,07$. Ни скорови на „симпатичким” тестовима нису се статистички значајно разликовали између испитаника са типом 1 и 2 дијабетес мелитуса ($p=0,896$). Код испитаника са типом 1 средња вредност симпатичког скорa била је $1,26\pm 0,77$, код испитаника са типом 2 дијабетеса $0,99\pm 0,64$.

Просечан укупни скор код испитаника с различитим типом дијабетеса није се статистички значајно разликовао ($p=0,381$). Код болесника са типом 1 просечан укупни скор био је $2,81\pm 1,36$, а код болесника са типом 2 дијабетеса $2,57\pm 1,37$.

ДИСКУСИЈА

Подаци у литератури о повезаности КАН и трајања болести су контроверзни. Резултати студије *EURODIAB* [20] показују повезаност КАН и трајања болести. Слични резултати су добијени у истраживањима француских аутора [19, 21]. У радовима италијанских аутора, међутим, не постоји повезаност КАН и трајања болести [22, 23]. Штрауб (*Straub*) и сарадници [24] такође нису уочили повезаност трајања дијабетеса и КАН, сугеришући да је КАН можда више функционални поремећај кардиоваскуларног дела АНС који се може јавити на почетку или чак пре болести. Бројни други радови показују слична неслагања. Разлике у резултатима могу проистацати из различитих критеријума постављених за дијагнозу КАН, недовољне стандардизације, различитих лабораторијских услова и недовољне сарадње испитаника при извођењу кардиоваскуларних тестова.

Резултати нашег истраживања показују да постоји статистички значајна, позитивна корелација између скорa на „парасимпатичким” тестовима и трајања болести. Код болесника са знацима оштећења парасимпатикуса болест је значајно дуже трајала него код болесника без ових знакова. С друге стране, скор на „симпатичким” тестовима није корелирао са трајањем болести. У односу на испитанике без знакова оштећења симпатикуса, болест није статистички дуже трајала код испитаника с оштећењем симпатикуса. Постоји статистички значајна, позитивна корелација између КАН и трајања дијабетеса. Код испитаника са КАН болест је дуже трајала него код испитаника без КАН, али разлика у нашем истраживању није достигла статистичку значајност. Ипак, може се рећи да је КАН функција трајања дијабетеса и да се то посебно односи на оштећење парасимпатичког дела АНС.

Подаци у литератури нису у сагласју ни када је у питању однос КАН и степена метаболичке контроле процењеног нивоом *HbA1c*. Подаци *EURODIAB* [20] и француске студијске групе [21] показују повезаност КАН и *HbA1c*, сугеришући да лоша метаболичка контрола доприноси развоју КАН. Други аутори нису уочили везу између ова два параметра [22, 23]. Разлика у резултатима може бити такође последица горенаведених разлога.

У нашем истраживању запажена је статистички значајна, позитивна корелација између скорa на „парасимпатичким” тестовима и вредности *HbA1c*, који је био мера квалитета гликорегулације у претходних 8-12 недеља. Код испитаника са знацима оштећења парасимпатичког дела АНС забележене су значајно веће вредности *HbA1c* него код испитаника без ових знакова. Иста законитост је уочена и код односа оштећења симпатичког дела АНС и вредности *HbA1c*, као и односа КАН, односно укупног скорa и нивоа *HbA1c*. Из изложеног произлази да лоша гликорегулација у скорашњем протеклом периоду доприноси испољавању КАН. Скоро двоструко већи коефицијент корелације између скорa на „симпатичким” тестовима и нивоа *HbA1c* у односу на коефицијент корелације скорa на „парасимпатичким” тестовима и вредностима *HbA1c* (односно већи нагиб криве овог односа) указује на већу осетљивост симпатичког дела АНС на субакутна погоршања гликорегулације.

Корелација између вредности аутономних скорова и типа дијабетеса није уочена.

ЗАКЉУЧАК

Може се претпоставити да настанак КАН у дијабетесу садржи две компоненте: поред очигледних структурних промена аутономног нервног ткива, који су функција трајања болести, до испољавања овог поремећаја могу довести и субакутна погоршања гликорегулације, тако да се КАН у дијабетесу може сматрати и делом реверзibilним, функционалним поремећајем у оквиру хипергликемијског синдрома. Симпатичко нервно ткиво је функционално осетљивије од парасимпатичког на метаболичке поремећаје у дијабетесу. До испољавања КАН долази независно од типа дијабетеса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Valensi P. Diabetic autonomic neuropathy: what are the risks? *Diabetes Metab* 1998; 24(Suppl 3):66-73.
2. Galetta F, Franzoni F, Praticchizzo F, et al. QT dispersion in insulin-dependent diabetics. *G Ital Cardiol* 1999; 29(6):675-8.
3. Arildsen H, May O, Christiansen EH, Damsgaard EM. Increased QT dispersion in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 1999; 71(3):235-42.
4. Veston PJ, Gill GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in type 1 diabetes mellitus? The "dead in bed" syndrome revisited. *Diabet Med* 1999; 16(8):623-5.
5. O'Sullivan JJ, Conroy RM, MacDonald K, et al. Silent ischaemia

- in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br Heart J* 1991; 66(4):313-5.
6. Schnell O, Hammer K, Muhr-Becker D, et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in type 2 diabetes mellitus with and without ECG-based cardiac autonomic neuropathy. *Diab Comp* 2002; 16(3):220-7.
 7. Koistinen MJ, Airaksinen KE, Huikuri HV, et al. Asymptomatic coronary artery disease in diabetes associated with autonomic neuropathy? *Acta Diabetol* 1992; 28(3-4):199-202.
 8. Taskiran M, Rasmussen B, Fritz-Hansen T, et al. Left ventricular dysfunction in normotensive type 1 diabetic patients: the impact of autonomic neuropathy. *Diabet Med* 2004; 21(6):524-30.
 9. Romanens M, Fankhauser S, Sauer B. No evidence for systolic or diastolic left ventricular dysfunction at rest in selected patients with long-term type 1 diabetes mellitus. *Eur J Heart Fail* 1999; 1(2):169-75.
 10. Braune HJ, Geisendorfer U. Measurement of heart rate variations: influencing factors, normal values and diagnostic impact on diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 29(3):179-87.
 11. Monteagudo PT, Nobrega JC, Cezarini PR, et al. Altered blood pressure profile, autonomic neuropathy and nephropathy in insulin dependent diabetic patients. *Eur J Endocrinol* 1996; 135(6):683-8.
 12. Cryer PE. Iatrogenic hypoglycemia as a cause of hypoglycemia-associated autonomic failure in IDDM. A vicious cycle. *Diabetes* 1992; 41(3):255-60.
 13. Hepburn DA, Patrick AW, Eadington DW, et al. Unawareness of hypoglycemia in insulin-treated diabetic patients: prevalence and relationship to autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1990; 7(8):711-7.
 14. Hilz MJ, Marthol H, Neundorfer B. Diabetic somatic polyneuropathy. Pathogenesis, clinical manifestation and therapeutic concepts. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000; 68(6):278-88.
 15. Tamura N, Baverstock J, McLeod JG. A morphometric study on the carotid sinus nerve in patients with diabetes mellitus and chronic alcoholism. *J Auton Nerv Syst* 1988; 23:9-15.
 16. Guo YP. A pathologic study of the vagus nerves in diabetes mellitus. *Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke Za Zhi* 1989; 22(1):32-4.
 17. Grangberg V, Ejskjaer N, Peakman M, Sundkvist G. Autoantibodies to autonomic nerves associated with cardiac and peripheral autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2005; 28(8):1959-64.
 18. Schnell O, Schwartz A, Muhr-Becker D, Standl E. Autoantibodies against nervous tissues in type 2 diabetes mellitus: no association with cardiac autonomic dysfunction. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108(3):181-6.
 19. Valensi P, Huard JP, Giroux C, et al. Factors involved in cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. *Diabetes Complications* 1997; 11(3):180-7.
 20. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al; EURODIAB IDDM Complications Study Group. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2002; 19(11):900-9.
 21. Valensi P, Paries J, Attali JR; French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications—the French multicenter study. *Metabolism* 2003; 52(7):815-20.
 22. Piaggese A, Castro Lopez E, Bini L, et al. Measurable deficit of autonomic and sensory nerve function in asymptomatic diabetic patients. *Diabetes Complications* 1992; 6(3):157-62.
 23. Veglio M, Carpano-Maglioli P, Tonda L, et al. Autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetic patients: correlation with age, sex, duration and metabolic control of diabetes. *Diabet Metab* 1990; 16(3):200-6.
 24. Straub RH, Zietz B, Palitzsch KD, Scholmerich J. Impact of disease duration on cardiovascular and papillary autonomic nervous function in IDDM and NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996; 19(9):960-7.
 25. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982; 285:916-8.

CARDIOVASCULAR AUTONOMOUS DYSFUNCTION IN DIABETICS: THE INFLUENCE OF DISEASE DURATION, GLYCOREGULATION DEGREE AND DIABETES TYPE

Vladan NINKOVIĆ, Srdjan NINKOVIĆ, Dragana ŽIVOJINOVIĆ

¹Special Hospital "Mercur", Vrnjačka Banja; ²Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac

INTRODUCTION Cardiovascular autonomous neuropathy (CAN) in diabetes has not been still defined clinically and aetiopathogenetically.

OBJECTIVE The aim of this study was to determine the influence of disease duration, glycoregulation degree and diabetes type on damage of the cardiovascular part of the autonomous nervous system in our group of patients.

METHOD This study included diabetics, (100 patients) the same number of patients with diabetes type I and II as well as 20 healthy individuals in the control group. Classic Ewing's cardiovascular tests were used for CAN diagnosis: 1. the cardiovascular response to Valsalva manoeuvre, 2. the cardiovascular response to deep breathing (the so-called E/I ratio), 3. the cardiovascular response to rising (the so-called 30/15 ratio), 4. the test of orthostatic hypotension and 5. the TA response to hand-grip. It has been arbitrarily taken that patients, whose score of "parasympathetic" tests (Valsalva manoeuvre, E/I ratio, 30/15) is equal or bigger than 1.5 (out of possible 3), have damage of the parasympathetic part of the autonomous nervous system while patients, whose score of "sympathetic tests" (the test of orthostatic hypotension and TA response to hand-grip is equal or bigger than 1 (out of possible 2), have damage of the sympathetic part of the autonomous nervous system. The patients whose total score is equal or bigger than 2 have cardiovascular autonomous neuropathy. The glycoregulation degree is determined by the level of HbA1c.

RESULTS There is a statistically significant, positive correlation between the values of the parasympathetic score and disease duration as well as between the total score, that is, CAN

and disease duration. The connection between the sympathetic score, that is, damage of the sympathetic part of the autonomous nervous system and disease duration has not been observed. There is a positive correlation between the values of the parasympathetic score and HbA1c. The same pattern exists regarding the ratio of damage of the sympathetic part of the autonomous nervous system and the value of HbA1c, as well as the ratio of CAN, that is, the total score and HbA1c. Almost two-fold, a bigger coefficient of correlation between the sympathetic score and HbA1c in relation to the coefficient of correlation of the parasympathetic score and HbA1c, points to bigger sensitivity of the sympathetic part of the autonomous nervous system to subacute deterioration of glycoregulation. The correlation between the values of autonomous scores and diabetes type has not been noted.

CONCLUSION Our results show that besides disease duration, the subacute deterioration of glycoregulation also leads to the appearance of cardiovascular autonomous dysfunction in diabetes. The sympathetic nervous tissue is functionally more sensitive than the parasympathetic one to metabolic disorders in diabetes. The cardiovascular autonomous dysfunction will occur independently of the type of diabetes.

Key words: CAN; diabetes mellitus; HbA1c

Vladan NINKOVIĆ
Solidarnost S-3/9, 36210 Vrnjačka Banja
Tel.: 036 615 598
E-mail: ninkov@sbb.co.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 29. 6. 2007. године.