

Neuropatia autonomiczna układu sercowo-naczyniowego w przebiegu cukrzycy – aktualny stan wiedzy

STRESZCZENIE

Neuropatia cukrzycowa, w tym autonomiczna neuropatia sercowo – naczyniowa, jest najczęstszym powikłaniem przewlekłym cukrzycy. Powoduje ona poważne konsekwencje zdrowotne i społeczne, prowadząc do istotnego skrócenia oczekiwanej długości życia u pacjentów z DM. Przez jej początkowo bezobjawowy rozwój jest często nierozpoznawana, a jedynie wczesne wykrycie neuropatii cukrzycowej daje realne szanse na zahamowanie jej postępu i zapobiegnięcie nieodwracalnemu uszkodzeniu nerwów. Najistotniejszym czynnikiem przeciwdziałającym rozwojowi neuropatii, hamującym jej występowanie oraz progresję, jest optymalizacja kontroli glikemii. W fazie zaawansowanej natomiast, pozostają jedynie próby leczenia objawowego.

Poniższy artykuł przedstawia przegląd dotychczasowej wiedzy na temat etiopatogenezy, objawów, terapii i najnowszych badań klinicznych dotyczących NSN.

WPROWADZENIE

Badania ostatnich lat potwierdziły że w etiopatogenezie cukrzycy (DM) odgrywają rolę zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe. Ze względu na zwiększoną zachorowalność oraz śmiertelność, związaną z powikłaniami mikro- i makronaczyniowymi, mówi się o epidemii cukrzycy na świecie. Według ostatnich danych epidemiologicznych w 2014 r. żyło 422 mln ludzi z cukrzycą na świecie, a liczba ta stale wzrasta [1]. Do przewlekłych powikłań cukrzycy należą: nefropatia (jedna z głównych przyczyn hemodializ w krajach rozwiniętych) [2], retinopatia częsta przyczyna ślepoty czy neuropatia cukrzycowa. Neuropatia cukrzycowa (częsta przyczyna ślepoty) jest najczęstszym i stwarzającym najwięcej problemów, przewlekłym powikłaniem cukrzycy, związanym z największą chorobowością i umieralnością (odpowiada za 50–75% amputacji nieurazowych) co stanowi ogromne obciążenie społeczne i finansowe w leczeniu cukrzycy [3]. Neuropatia cukrzycowa obejmuje szeroki zakres zaburzeń, należy tu bowiem zarówno neuropatia autonomicznego układu nerwowego (odpowiedzialna m.in. za powstanie zaburzeń rytmu serca, perystaltyki przewodu pokarmowego jak gastropareza czy impotencję) oraz polineuropatia obwodowa, która dotyczy nerwów obwodowych, prowadząc do rozwoju zaburzeń sensorycznych czy motorycznych [4]. Neuropatia autonomiczna sercowo-naczyniowa (NSN, ang. *CAN – cardiovascular autonomic neuropathy*) jest dysfunkcją autonomicznego układu nerwowego. Objawia się spoczynkową tachykardią, co za tym idzie nietolerancją wysiłku a z czasem hipotensją ortostatyczną. Zwykle wyprzedza rozwój innych przewlekłych powikłań cukrzycowych jak neuropatię obwodową, nefropatię czy retinopatię [5]. Równocześnie należy podkreślić że spośród przewlekłych powikłań DM najczęściej diagnozowana jest neuropatia cukrzycowa. W zależności od wieku, czasu trwania cukrzycy i stopnia kontroli metabolicznej szacuje się, że może dotyczyć nawet 90% pacjentów [6]. Tabela 1 przedstawia klasyfikację neuropatii występujących w cukrzycy.

Tabela 1. Kliniczna klasyfikacja neuropatii cukrzycowej

1.	Uogólniona symetryczna polineuropatia <ul style="list-style-type: none">• przewlekła czuciowo-motoryczna• autonomiczna (układu sercowo-naczyniowego, moczowego, przewodu pokarmowego)• ostra czuciowa
2.	Ogniskowe i wieloogniskowe polineuropatie <ul style="list-style-type: none">• nerwów czaszkowych• nerwów rdzeniowych• ogniskowe neuropatie kończyn, w tym zespoły uciskowe• proksymalna ruchowa (amiotrofia)

lek. Joanna Gastoł,

Łukasz Pawliński,

dr hab. med. Beata Kieć-Wilk prof. UJ✉

Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Katedra Chorób Metabolicznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

https://doi.org/10.18388/pb.2019_287

✉ autor korespondujący: mbkiec@gmail.com

Słowa kluczowe: autonomiczna neuropatia sercowo – naczyniowa, cukrzyca, epigenetyka, leczenie

Lista stosowanych skrótów: AGEs – *advanced glycation endproducts*, końcowe produkty nieenzymatycznej glikacji białek; BP – ciśnienie tętnicze krwi; CAN – *cardiovascular autonomic neuropathy*; DM – cukrzyca; HR – częstość akcji serca; NSN – neuropatia autonomiczna układu sercowo-naczyniowego; PNS – parasympatyczny układ nerwowy; PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; RAA – układ renina-angiotensyna-aldosteron; ROS – produkcja wolnych rodników; SNS – sympatyczny układ nerwowy; T1DM – typ 1 cukrzycy; T2DM – typ 2 cukrzycy

Podziękowania: Praca współfinansowana dzięki grantowi naukowemu fundowanemu przez Narodowe Centrum Nauki nr. UMO-2014/13/B/NZ4/00149).

Neuropatia układu autonomicznego jest szczególnym rodzajem polineuropatii cukrzycowej, która na początkowym etapie (postać subkliniczna) może sprawiać trudności diagnostyczne. Nieprawidłowa regulacja autonomiczna może dotyczyć każdego z organów/układów narządów i obniżać jakość życia chorego. NSN wydaje się być najistotniejsza, gdyż znacząco wpływa na zachorowalność i śmiertelność sercowo-naczyniową. Zgodnie z definicją Komitetu ds. neuropatii cukrzycowej, ogłoszonej podczas konsensusu w Toronto cukrzycowa neuropatia autonomiczna układu sercowo-naczyniowego polega na nieprawidłowej kontroli autonomicznego systemu sercowo-naczyniowego w przebiegu cukrzycy po wykluczeniu innych przyczyn [6].

EPIDEMIOLOGIA

Przyjmuje się, że NSN może dotyczyć 20% pacjentów z cukrzycą, choć jej rzeczywista częstość występowania jest trudna do oszacowania. Rozbieżności danych wynikają z różnic badanych populacji, użytych testów czy kryteriów diagnostycznych. Obecność NSN wzrasta z wiekiem (do 38% w typie 1 cukrzycy i 44% w typie 2 w wieku 40–70 lat) i czasem trwania cukrzycy (do 35% pacjentów z typem 1 i 65% z typem 2 długotrwałej cukrzycy) [7]. Coraz częściej pojawiają się doniesienia o obecności neuropatii autonomicznej w stanie przedcukrzycowym (*prediabetes*) – 11,4% chorych z mieszanymi zaburzeniami metabolizmu węglowodanów (jak nieprawidłowa glikemia na czczo lub nietolerancja glukozy) [8]. Należy podkreślić również, że pacjenci z cukrzycą należą do grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Ponadto cukrzyca zwiększa ryzyko rozwoju niewydolności serca. Współwystępowanie cukrzycy, choroby wieńcowej i przewlekłej niewydolności serca dramatycznie skraca szacowaną długość życia, bo aż o ok. 8 lat [9].

PATOGENEZA NSN

Badania nad patogenezą NSN, w przebiegu cukrzycy, wykazały jej wieloczynnikowy charakter. Jako czynniki ryzyka wymienia się wiek, czas trwania cukrzycy, stopień kontroli glikemii, współwystępowanie pozostałych powikłań mikroangiopatycznych (szczególnie w typie 1 cukrzycy). Neuropatia autonomiczna układu sercowo-naczyniowego wśród chorych z typem 2 cukrzycy jest ponadto związana z otyłością, nadciśnieniem tętniczym, nikotynizmem, dyslipidemią, oraz w różnym stopniu nasiloną hiperinsulinemią [10].

Przyjmuje się, że procesem zapoczątkowującym uszkodzenie neuronów jest utrzymująca się hiperglikemia. Wymienia się tu dwa mechanizmy patogenne hiperglikemii po pierwsze, nadmiar glukozy przekształcany przez reduktazę aldozową w sorbitol, a następnie we fruktozę. Akumulacja tych związków w neuronach w wyniku działania osmotycznego, stresu oksydacyjnego odpowiedzialnego za generowanie wolnych rodników, powoduje zmniejszenie biosyntezy metabolitów niezbędnych do funkcjonowania komórki nerwowej i prowadzi do jej apoptozy [11]. Hiperglikemia przyczynia się równocześnie do tworzenia produktów nieenzymatycznej glikacji

białek (ang. AGEs – *advanced glycation endproducts*), co skutkuje indukcją stresu siateczki wewnątrzplazmatycznej i zwiększoną mitochondrialną produkcją wolnych rodników (ROS). Jest to przyczyną aktywacji procesów zapalnych, zaburzenia funkcji śródbłonna i przepuszczalności błon komórkowych [12]. W tym mechanizmie nieenzymatyczna glikacja białek zakłóca transport aksonów, zaburza procesy metaboliczne włókna nerwowego i synaps, również prowadząc do ich apoptozy [12]. Należy pamiętać że nie tylko wysokie wartości glikemii przyczyniają się do aktywacji procesów zapalnych u pacjentów z DM. Pojawia się coraz więcej doniesień na temat patogenego działania epizodów hipoglikemii, jako niezależnego czynnika aktywującego patogeniczne procesy zapalne u tych chorych [13]. Oprócz teorii metabolicznej rozwoju neuropatii cukrzycowej, obowiązuje również teoria naczyniowa. W teorii naczyniowej patologiczne zmiany w tętnicach nerwów obwodowych (*vasa nervorum*), zmiany reologiczne krwi i zaburzenia autoregulacji przepływu krwi prowadzą do ognisk niedokrwiennych i uszkodzenia nerwów u pacjentów z DM [14].

Dodatkowo jako czynniki sprawcze, bądź promujące rozwój NSN, wymienia się rolę zbyt niskiego/wysokiego poziomu witaminy D, zaburzenia w gospodarce wapniowej prowadzące do apoptozy neuronów [15] oraz niedobory witaminy B12 [16].

Coraz więcej dowodów sugeruje, że złożone interakcje między genami i środowiskiem odgrywają kluczową rolę w uwarunkowaniu chorób cywilizacyjnych takich jak otyłość, choroba niedokrwienna serca, choroby nowotworowe czy cukrzyca i jej powikłania [17]. Najnowsze odkrycia sugerują, że epigenetyczne rozregulowanie ekspresji genów odgrywa znaczącą rolę w etiologii i patologii cukrzycy i jej powikłań [18]. Wieloletnie i wielośrodkowe badania kliniczne (UKPDS, DCCT-EDIC) udowodniły, że szkodliwe skutki wczesnego narażenia na hiperglikemię (i hiperlipidemię) utrzymywały się przez lata mimo uzyskania poprawy wyrównania metabolicznego, w tym normalizacji glikemii [19]. Stwierdzono utrzymującą się progresję zmian narządowych u pacjentów z cukrzycą pomimo uzyskania poprawy kontroli metabolicznej cukrzycy [19]. Obserwacje te dotyczą chorych z DM typu 2 (T2DM), dotychczas nie przeprowadzono tak dużych i reprezentatywnych badań dla pacjentów z cukrzycą typu 1 (T1DM). Odwracalne, ale utrzymujące się przez dłuższy czas, kluczowe modyfikacje epigenetyczne; wynikająca z nich modyfikacja ekspresji genów i konsekwencje dla funkcjonowania sieci komórkowych (zwłaszcza dla komórek β trzustki i śródbłonna) po nawet krótkotrwałej ekspozycji komórek na wysokie stężenia glukozy zostały odkryte niedawno i opisane jako „pamięć metaboliczna”. [20–21]. Początkowo sądzono że wynikały one głównie ze zmian poziomu metylacji DNA jednakże dalsze badania wykazały kolejne czynniki epigenetyczne odgrywające potencjalną rolę w rozwoju „pamięci metabolicznej” jak szczególne polimorfizmy genów kodujących mikroRNA [22–23] predysponujące do rozwoju NSN. Tak więc zmiany epigenetyczne w poszczególnych genach docelowych mogą wyjaśnić przyspieszony rozwój powikłań narządowych nawet po skutecznym leczeniu hipoglikemizującym.

Tabela 2. Najczęściej obserwowane objawy związane z NSN

Spoczynkowa tachykardia
Nietolerancja wysiłku
Utrata zmienności rytmu serca
<i>Non-dipping, reverse dipping</i>
Nadciśnienie tętnicze
Niedociśnienie ortostatyczne
Nieprawidłowa wrażliwość baroreceptorów
Sztywność tętnic
Wydłużenie QT, arytmie
Dysfunkcja i przerost lewej komory (LV)
Ciche niedokrwienie miokardium

Powyższe mechanizmy wiodą do uszkodzenia neuronów zarówno obwodowych jak i w układzie bodźcowtętniczym serca. Jednym z nerwów ulegającym najwcześniejszemu uszkodzeniu, w przebiegu autonomicznej neuropatii cukrzycowej, jest nerw błędny. Odpowiada on za 75% aktywności przywspółczulnej całego organizmu, w tym w obszarze mięśnia sercowego [5]. Początkowo obserwuje się objawy związane z przewagą układu współczulnego jak tachykardia (akcja serca 90–103 uderzeń/min) i powoli narastające zmniejszenie rezerwy sercowej. Z czasem uszkodzeniu ulega układ współczulny a pacjent rozwija pełen obraz kliniczny NSN z nietolerancją wysiłku fizycz-

nego, nieprawidłowym ciśnieniem tętniczym, nasiloną tachykardią oraz nieprawidłową objętością wyrzutową lewej komory serca. W postaci zaawansowanej rozwija się dodatkowo hipotensja ortostatyczna, definiowana jako obniżenie ciśnienia skurczowego o przynajmniej 20 mmHg lub rozkurczowego o 10 mmHg w trakcie 3-minutowego testu pionizacyjnego, przy zmianie pozycji ciała z leżącej na stojącą [24]. Tabela 2 przedstawia najczęściej obserwowane objawy kliniczne związane z NSN (Tabela 2). Dodatkowo wykazano, że przewlekła aktywacja układu współczulnego w przebiegu NSN przyczynia się do przebudowy miocytów i zaburzenia ich funkcji co stanowi niezależny mechanizm rozwoju niewydolności serca u chorych z DM. NSN może doprowadzić również do zaburzeń rozkurczu lewej komory w mechanizmie aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) [25].

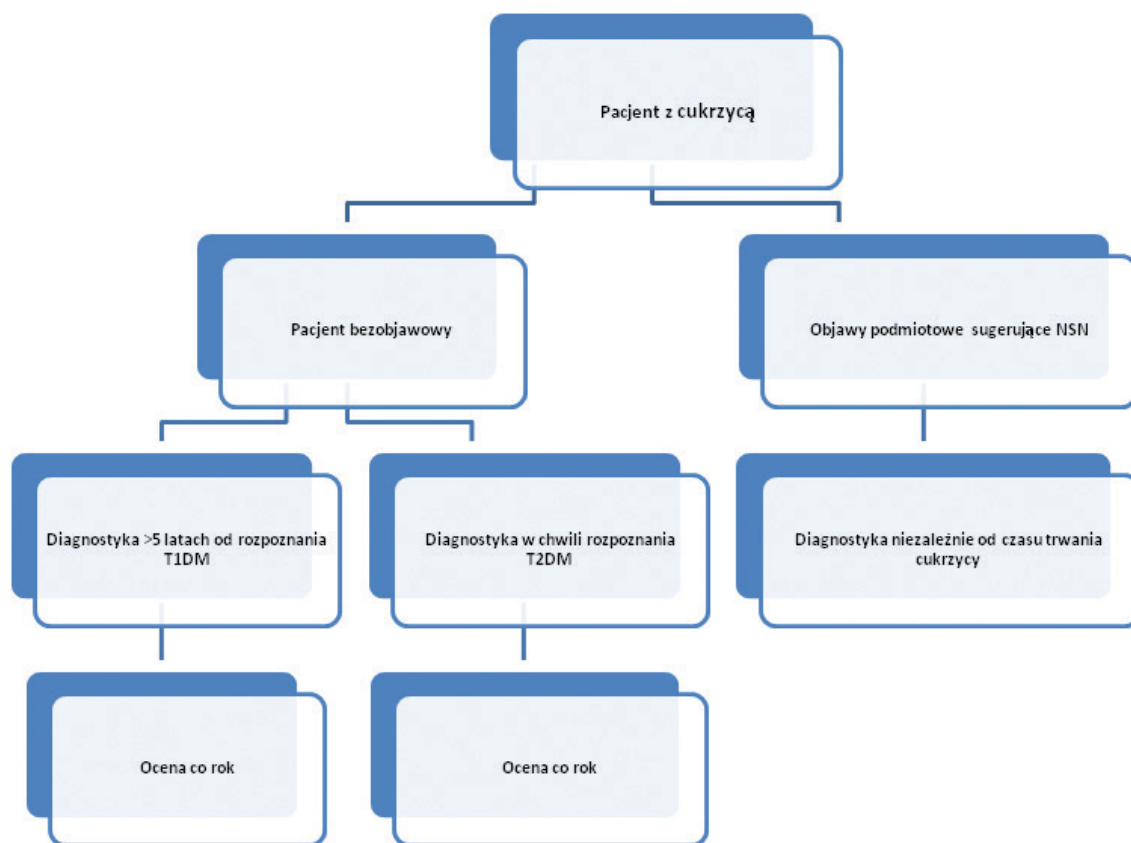
DIAGNOSTYKA

Złotym standardem diagnostyki w kierunku NSN pozostaje wykonanie testów tzw. baterii Ewinga [6]. Badanie polega na ocenie zmienności rytmu serca oraz ciśnienia tętniczego krwi w odpowiedzi do prowokowanych manewrów, tj. głębokie oddychanie, pionizacja, manewr Valsalwy (Tabela 3). Aby rozpoznać NSN konieczne jest stwierdzenie co najmniej dwóch nieprawidłowych rezultatów spośród wykonanych testów. Na podstawie powyższych testów dokonywany jest również *staging*, w zależności od ilości stwierdzonych nieprawidłowości. [6,26]. Rycina 1 przedstawia schemat diagnostyki w kierunku NSN. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), podobnie jak w pozostałych powikłaniach przewlekłych cukrzycy, obowiązuje aktywny screening w kierunku NSN [27].

Tabela 3. Bateria testów Ewinga – narzędzie diagnostyczne NSN

PNS – parasympatyczny układ nerwowy, SNS – sympatyczny układ nerwowy, HB – uderzenia serca, HR – akcja serca, SBD – skurczowe ciśnienie tętnicze krwi, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi, BP – ciśnienie tętnicze krwi. Tabela opracowana w oparciu o [26].

	Norma	Wynik graniczny	Wynik nieprawidłowy
PNS	zmienność HR		
Test Valsalvy	≥1,21	1,11–1,20	≤1,10
Test natężonych oddechów (max./min. HR; liczba uderzeń /min)	≥15	11–14	≤10
Próba ortostatyczna 30:15; (R-R variability)	≥1,04	1,01–1,03	≤1,00
SNS	zmienność BP		
Próba ponizacyjna (spadek SBP, mmHg)	≤10	11–29	≥30
Wysiłek (wzrost DBP, mmHg)	≥16	11–15	≤10
Współczynnik Valsalvy	Iloraz najdłuższego odstępu R-R krzywej EKG w 4 fazie manewru Valsalvy (wzrost ciśnienia tętniczego krwi powyżej wartości sprzed testu z następową bradykardią) do najkrótszego odstępu R-R w fazie 2-3*. *Faza 2: obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, następnie normalizacja z towarzyszącym przyspieszeniem akcji serca *Faza 3: wzrost ciśnienia tętniczego z przyspieszeniem akcji serca [RR max. (4)/RR min. (2-3)]. Faza 1 manewru Valsalvy to przejściowy wzrost ciśnienia tętniczego oraz wzrost tętna jako rezultat przesunięcia krwi do krążenia obwodowego.		
Współczynnik ortostatyczny 30:15	Iloraz najdłuższego odstępu RR ok 30 sekundy (zwykle 21–45) do najkrótszego odstępu RR ok. 15 sekundy (zwykle 5–25) po pionizacji [RR max. (21–45)/RR min. (5–25)].		



Rycina 1. Diagnostyka w kierunku NSN. Rysunek opracowano w oparciu o Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2019 r.

PROFILAKTYKA I LECZENIE

Z uwagi na wieloczynnikową patogenezę NSN, w terapii konieczne jest również podejście wielokierunkowe, które obejmuje modyfikację stylu życia (dieta, aktywność fizyczna, redukcja masy ciała), kontrolę metaboliczną przy zastosowaniu coraz nowocześniejszych preparatów farmakologicznych jak i próby leczenia przyczynowego.

REDUKCJA MASY CIAŁA

Zarówno otyłość, jak i sama cukrzyca typu 2, związana jest z nadaktywnością układu sympatycznego oraz redukcją zmienności rytmu serca. Dostępne badania (w przewarżającej mierze dotyczące otyłych pacjentów bez cukrzycy, w mniejszym stopniu chorych z typem 2 cukrzycy) udowadniają, że redukcja masy ciała (nawet umiarkowana), niezależnie jak została osiągnięta (modyfikacja stylu życia, operacja bariatryczna, dieta restrykcyjna) związana jest z poprawą wskaźników parasympatycznych, zmiennością rytmu serca i redukcją aktywności układu sympatycznego [28-29].

DIETA

Zastosowanie diety ubogokalorycznej u otyłych pacjentów z T2DM przez 8 tygodni wiąże się z poprawą parasympatycznej regulacji rytmu serca niezależnie od konsumpcji czerwonego mięsa czy zawartości błonnika [30]. Z drugiej strony jednak nie można wykluczyć, że poszczególne składniki diety nie wywierają wpływu na układ autonomiczny a

obserwowany efekt wynika jedynie ze zmniejszenia masy ciała pacjentów [31-32].

AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA

Znacząca większość danych dotyczy chorych z T2DM, równocześnie należy zaznaczyć że badania te przeprowadzono na niewielkich grupach chorych. Ponadto mnogość różnych i równoczesnych interwencji u tych chorych czy też różnorodność użytych do oceny wskaźników, utrudnia ujednoczenie wniosków. Aktywność fizyczna jest jednym z elementów terapii T2DM z uwagi na uznane benefity w zakresie ogólnej sprawności organizmu, poprawy insulino-wrażliwości, co za tym idzie kontroli metabolicznej oraz redukcji wskaźników stanu zapalnego [33]. Wydaje się, że regularna aktywność fizyczna złożona z ćwiczeń aerobowych jak i siłowych poprawia zmienność akcji serca (HRV) u pacjentów z typem 2 cukrzycy [34]. Pojawiają się doniesienia dotyczące wpływu jogi i pranajamy na funkcję układu autonomicznego. Ten szczególny rodzaj aktywności fizycznej w połączeniu z ćwiczeniami oddechowymi, regulacją toru oddechu wydaje się korzystnie wpływać na wrażliwość baro- i chemoreceptorów oraz obniżać spoczynkową akcję serca [35].

KONTROLA METABOLICZNA

Badania DCCT i EDIC dostarczyły niezbitych dowodów, iż wczesna i intensywna kontrola glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1 jest istotnym czynnikiem zapobiegającym i spowalniającym rozwój neuropatii autonomicznej [36]. Eu-

ropejskie jak i Amerykańskie towarzystwa diabetologiczne rekomendują uzyskanie jak najlepszego wyrównania metabolicznego od początku trwania cukrzycy, celem zapobiegania czy opóźnienia rozwoju przewlekłych powikłań u pacjentów z T1DM oraz złożone, wieloczynnikowe postępowanie uwzględniające różne czynniki ryzyka u pacjentów z T2DM [27]. Obserwacje przeprowadzone w naszej klinice, u pacjentów z cukrzycą typu 1 porównujące chorych leczonych intensywną insulinoterapią w modelu osobistej pompy insulinowej (CSII) z pacjentami leczonych przy użyciu penów insulinowych (MDI), wykazały istotnie niższy poziom HbA1c w grupie CSII. Jednocześnie, niezależnie od metody leczenia, u pacjentów z T1DM powikłanych NSN występowała istotnie gorsza kontrola metaboliczna pod względem glikemii, poziomu HbA1c [26]. Podobny związek stwierdzono w badaniu DCCT, w którym wykazano, że bardziej intensywne leczenie cukrzycy i lepsza kontrola metaboliczna zapobiegają rozwojowi powikłań DM [36].

WPLYW NOWYCH LEKÓW HIPOGLIKEMIZUJĄCYCH

Coraz większą uwagę w terapii cukrzycy zwraca się nie tylko na efektywność leczenia hipoglikemizującego, ale i na bezpieczeństwo terapii. Jednymi z najnowszych doustnych leków hipoglikemizujących są flozyny (inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2, SGLT2), których mechanizm działania jest niezależny od insuliny. Jako efekt działania dla całej klasy tych leków wymienia się zapobieganie rozwojowi i progresji niewydolności serca (HF) oraz przewlekłej choroby nerek [37]. Środki te działają na proksymalne kanaliki nerkowe, ograniczając wchłanianie zwrotne glukozy i sodu, przez co zwiększają wydalanie tych substancji z moczem, przyczyniając się do glukozurii i obniżenia stężenia glukozy w osoczu. Na podstawie dużych badań klinicznych (tj. EMPAREG OUTCOME) wiadomym jest, że są to leki o działaniu kardio- i nefroprotektynym [37-38]. Flozyny obniżają ciśnienie tętnicze krwi, spoczynkową akcję serca, zwiększają produkcję peptydów natriuretycznych i erytropoetyny, zmniejszają wolemie, oraz lokalną produkcję fibroblastów prowadzącą do włóknienia nerek. Ponadto sprzyjają spadkowi masy ciała co sprawia, że nadaktywny układ sympatyczny ulega wyciszeniu [39].

Coraz więcej doniesień sugeruje wielokierunkowe działanie flozyn. Ochrona układu sercowo-naczyniowego, może wynikać z korzystnego wpływu na kontrolę glikemii jak również obniżenia ciśnienia krwi, zmniejszenia obciążenia wstępnego i następczego serca [40]. Równocześnie pośród efektów działania flozyn wymienia się zmniejszenie sztywności tętnic, zapobieganie progresji albuminurii, spadkowi eGFR, jak również działanie natriuretyczne i moczopędne, które jest prawdopodobnie odpowiedzialne za działanie hipotensyjne tych leków [41]. Na podstawie zróżnicowanych efektów sercowo-naczyniowych i nerkowych zasugerowano, że inhibitory SGLT-2 mogą być stosowane do zapobiegania lub leczenia HF u osób z obciążającym wywiadem sercowo-naczyniowym. Ma to odzwierciedlenie w aktualnych wytycznych PTNT (Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego) [42].

Inną grupą nowych leków hipoglikemizujących o uznanym działaniu kardioprotektynym są analogi GLP-1 (ang.

glucagon like peptide-1). Podkreśla się wielokierunkowe działanie tej klasy leków. Aktywacja farmakologiczna układu GLP-1 wpływa korzystnie na profil lipidowy, zwiększając stężenie HDL, obniżając stężenie TG, równocześnie obniża ciśnienie tętnicze krwi poprzez działanie naczyniorozszerzające [43]. Dalsze badania wykazały działanie kardio- i protektynne GLP-1, przeciwzapalne i modulujące czynność śródbłonna naczyniowego [43]. Badania na modelach zwierzęcych, jak i obserwacje kliniczne potwierdziły wpływ GLP-1 na eferentną aktywność współczulną objawiającą się zmniejszeniem ciśnienia tętniczego krwi [43]. Dodatkowo dane uzyskane na modelach zwierzęcych wskazały, korzystny wpływ na wrażliwość mięśnia sercowego na insulinę i poprawę wychwytu glukozy; zwiększenie objętości wyrzutowej i pojemności minutowej serca jak również; zmniejszenie częstości rytmu serca i zwiększenie przeżywalności przez analogi GLP-1 [44-45].

Jakkolwiek znanym jest powszechnie fakt, iż agoniści receptora GLP-1 zwiększają spoczynkową akcję serca, to wpływ na równowagę układu autonomicznego wymaga dalszych badań, gdyż podejrzewa się brak efektu klasy, co potwierdzają zróżnicowane wyniki badań sercowo-naczyniowych (ang. CVOTs – *Cardiovascular Outcome Trials*) [46-48].

LECZENIE PRZYCZYNOWE

Pomimo znacznego postępu medycyny wciąż brak skutecznego leku dla neuropatii autonomicznej w przebiegu cukrzycy. Leczenie hipotonii ortostatycznej w jej łagodnej formie często polega na postępowaniu zachowawczym, tzn. wystarczające mogą okazać się dieta z podwyższoną zawartością sodu, wzniesienie zagłówka łóżka w trakcie snu lub stosowanie pończoch uciskowych [5,27]. Interwencje farmakologiczne obejmują stosowanie mineralokortykoidów (fludrokortyzon), środków sympatykomimetycznych (klonidyna), b-adrenolityków (propranolol, pindolol), środków presyjnych (kofeina), czy inhibitorów syntezy prostaglandyn (ibuprofen, naproksen) [49]. Dotychczasowe próby zakładające intensywne postępowanie przeciwzapalne czy redukujące stres oksydacyjny za pomocą takich substancji jak kwas alfa-liponowy stosowany w monoterapii (DEKAN, NATHAN), bądź w skojarzeniu z niacynamidem i allopurinolem przyniosły zróżnicowane efekty [50-52]. Wydaje się jednak, że leczenie objawów NSN tj. spoczynkowej tachykardii, hipotonii ortostatycznej, non/rewers dipping (pacjenci bez nocnego spadku ciśnienia tętniczego krwi/wzrostem CTK w godzinach nocnych) czy też podwyższonego ciśnienia w pozycji horyzontalnej może być osiągalne i korzystnie wpływać na przeżywalność pacjentów z DM [53-55].

PODSUMOWANIE

Neuropatia cukrzycowa, w tym autonomiczna neuropatia sercowo – naczyniowa, jest najczęstszym powikłaniem przewlekłym cukrzycy. Powoduje ona poważne konsekwencje zdrowotne i społeczne, prowadząc do istotnego skrócenia oczekiwanej długości życia u pacjentów z DM. Jej rozwój jest początkowo bezobjawowy i przez to często niedoszacowany a jedynie wczesne wykrycie neuropatii cu-

krzycowej daje realne szanse na zahamowanie jej postępu i zapobiegnięcie nieodwracalnemu uszkodzeniu nerwów.

Najistotniejszym czynnikiem przeciwdziałającym rozwojowi neuropatii, hamującym jej występowanie oraz progresję, jest optymalizacja kontroli glikemii. W fazie zaawansowanej natomiast, pozostają jedynie próby leczenia objawowego.

PIŚMIENNICTWO

1. World Health Organization. Global expert on diabetes (2016) https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=4637D4059D250B7A5151776A5974DBA3?sequence=1
2. Ghasemi H, Afshar R, Zerafatjou N, Abdi S, Davati A, Askari MK, Shabpiray H (2012) Impact of hemodialysis on visual parameters in patients with end-stage renal disease. *Iran J Kidney Dis* 6: 457
3. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL (2008) Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Therap* 120: 1-34
4. Troskot N, Duvančić T, Kolić M (2013) Diabetic foot syndrome – dermatological. *Acta Clin Croat* 52: 99-106
5. Marciniak M, Nowak A (2017) Neuropatia sercowo-naczyniowa jako kardiologiczne powikłanie cukrzycy: objawy, diagnostyka i leczenie. *Kardiologia po Dyplomie*, 05 (październik)
6. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P (2011) Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 27: 639-53
7. Low PA, Bernrud-Larson LM, Sletten DM, et al (2004) Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 27: 2942-2947
8. Ziegler D, Voss A, Rathmann W, Strom A, Perz S, Roden M, Peters A, Meisinger C; KORA Study Group (2015) Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey. *Diabetologia* 58:1118-28
9. Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W (2007) Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 167: 1145-51
10. Fleischer J, Yderstraede K, Gulichsen E, Jakobsen PE, Lervang HH, Eldrup E, Nygaard H, Tarnow L and Ejsskjaer N (2014) Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with macrovascular risk factors in type 2 diabetes: new technology used for routine large-scale screening adds new insight. *J Diabetes Sci Technol* 8: 874-880
11. Brownlee M (2001) Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414: 813-817
12. Jack M, Wright D (2012) Role of advanced glycation endproducts and glyoxalase I in diabetic peripheral sensory neuropathy. *Transl Res* 159: 355-365
13. Kiec-Wilk B, Matejko B, Razny U, Stankiewicz M, Skupien J, Klupa T, Malecki MT (2016) Hypoglycemic episodes are associated with inflammatory status in patients with type 1 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 251: 334-338
14. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S (2001) Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 44: 1973-1988
15. Hansen CS, Fleischer J, Vistisen D, Ridderstråle M, Jensen JS, Jørgensen ME (2017) High and low vitamin D level is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in people with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabet Med* 34: 364-371
16. Hansen CS, Jensen JS, Ridderstråle M, Vistisen D, Jørgensen ME, Fleischer J (2017) Vitamin B12 deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Comp* 31: 202-208
17. Ling C, Groop L (2009) Epigenetics: A molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes* 58: 2718-2725
18. Hewagama A, Richardson B (2009) The genetics and epigenetics of autoimmune diseases. *J Autoimmunity* 33: 3-11
19. Pirola L, Balcerzyk A, Okabe J, El-Osta A (2010) Epigenetic phenomena linked to diabetic complications. *Nat Rev Endocrinol* 6: 665-668
20. Park SY, Jeong HJ, Yang WM, Lee W. (2013) Implications of microRNAs in the pathogenesis of diabetes. *Arch Pharm Res* 36: 154-166
21. Plaisance V, Waeber G, Regazzi R, Abderrahmani A (2014) Role of microRNAs in islet beta-cell compensation and failure during diabetes. *J Diabetes Res* 5: 618652
22. Ciccacci C, Morganti R, Di Fusco D, D'Amato C, Cacciotti L, Greco C, Rufini S, Novelli G, Sanguuolo F, Marfia GA, Borgiani P, Spallone V (2014) Common polymorphisms in MIR146a, MIR128a and MIR27a genes contribute to neuropathy susceptibility in type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 51: 663-71
23. Ciccacci C, Latini A, Greco C, Politi C, D'Amato C, Lauro D, Novelli G, Borgiani P, Spallone V (2018) Association between a MIR499A polymorphism and diabetic neuropathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Comp* 32: 11-7
24. Freeman R (2008) Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 358: 615-24
25. Tschöpe C, Van Linthout S (2014) New insights in (inter) cellular mechanisms by heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep* 11: 436-444
26. Pawliński L, Gastol J, Fiema M, Matejko B, Kiec-Wilk B (2019) Is treatment of type 1 diabetes mellitus (insulin therapy, metabolic control) optimal for preventing cardiovascular autonomic neuropathy? *Endokrynol Pol* 70: 323-329.
27. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, Cypriak K, Czech A, Czupryniak L, Drzewoski J i wsp. (2019) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 5: 1-100
28. Alam I, Lewis MJ, Lewis KE, Stephens JW, Baxter JN (2009) Influence of bariatric surgery on indices of cardiac autonomic control. *Auton Neurosci* 151: 168-173
29. Sjöberg N, Brinkworth GD, Wycherley TP, Noakes M, Saint DA (2011) Moderate weight loss improves heart rate variability in overweight and obese adults with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 110: 1060-1064
30. Ziegler D, Strom A, Nowotny B, Zahiragic L, Nowotny PJ, Carstensen-Kirberg M, Herder C, Roden M (2015) Effect of low-energy diets differing in fiber, red meat, and coffee intake on cardiac autonomic function in obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 38: 1750-1757
31. Hansen AL, & Grung B (2016) Fish consumption and heart rate variability, W: Raatz SK, Bibus DM (red) *Fish and Fish Oil in Health and Disease Prevention*. Academic Press, str. 231-238
32. Sauder KA, McCrea CE, Ulbrecht JS, Kris-Etherton PM, West SG (2014) Pistachio nut consumption modifies systemic hemodynamics, increases heart rate variability, and reduces ambulatory blood pressure in well-controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *J Am Heart Assoc* 3: e000873
33. Villafaina S, Collado-Mateo D, Fuentes JP, Merellano-Navarro E, Gusi N (2017) Physical exercise improves heart rate variability in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Curr Diab Rep* 17: 110 - 114
34. de Pablos-Velasco P, Ricat W, Mnero S i wsp. (2003) The Relation between physical activity and metabolic control in type 2 diabetes with <20 years of evolution. *Diabetes Care* 26: 1648-1650
35. Singh S, Malhotra V, Singh KP, Madhu SV, Tandon OP (2004) Role of yoga in modifying certain cardiovascular functions in type 2 diabetic patients. *J Assoc Physicians India* 52: 203- 206
36. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R (2014) DCCT/EDiC research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 37: 31-38

37. Strojek K (2016) Empagliflozyna. Wyniki badania EMPA-REG OUT-COME. Przełom w leczeniu cukrzycy typu 2? *Clin Diabet* 3: 107-110
38. Zinman B, C Wanner, John M. et al (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373: 2117-2128
39. Sano M (2018) A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol* 71: 471-476
40. Bonora BM, de Kreutzenberg SV, Avogaro A, Fadini GP (2019) Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on cardiac function evaluated by impedance cardiography in patients with type 2 diabetes. Secondary analysis of a randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 18: 106-110
41. Aroor AR, Das NA, Carpenter AJ, Habibi J, Jia G, Ramirez-Perez FI, Martinez-Lemus L, Manrique-Acevedo CM, Hayden MR, Duta C, Nistala R (2018) Glycemic control by the SGLT2 inhibitor empagliflozin decreases aortic stiffness, renal resistivity index and kidney injury. *Cardiovasc Diabetol* 17: 108-112
42. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, Januszewicz A, Litwin M, Kostka-Jeziorny K (2019) Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 5: 87-98
43. Chłopicki S (2009) Śródoblonek w chorobach układu krążenia. *Kardiologia Po Dyplomie* 8 70-83
44. Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, Bolukoglu H, Poornima I, Shen YT, Shannon RP (2006) Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 317: 1106-1113
45. Poornima I, Brown SB, Bhashyam S, Parikh P, Bolukoglu H, Shannon RP (2008) Chronic glucagon-like peptide-1 infusion sustains left ventricular systolic function and prolongs survival in the spontaneously hypertensive, heart failure-prone rat. *Circ Heart Fail* 1: 153-60
46. Cacciatori V, Zoppini G, Bellavere F, Rigolon R, Thomaseth K, Pichiri I, Trombetta M, Dauriz M, De Santi F, Targher G, Santi L (2017) Long-acting GLP-1 receptor agonist exenatide influence on the autonomic cardiac sympatho-vagal balance. *J Endocr Soc* 2: 53-62
47. Nakatani Y, Kawabe A, Matsumura M, Aso Y, Yasu T, Banba N, Nakamoto T (2016) Effects of GLP-1 receptor agonists on heart rate and the autonomic nervous system using Holter electrocardiography and power spectrum analysis of heart rate variability. *Diabetes Care* 39: e22-23
48. Smits MM, Muskiet MH, Tonneijck L, Hoekstra T, Kramer MH, Diamant M, van Raalte DH (2016) Exenatide acutely increases heart rate in parallel with augmented sympathetic nervous system activation in healthy overweight males. *Brit J Clin Pharm* 81: 613-620
49. Szczyrba S, Kozera G, Bieniaszewski L, Nyka WM (2010) Neuropatia cukrzycowa- patogeneza, rozpoznawanie, zapobieganie, leczenie. *Forum Medycyny Rodzinnej* 4: 339-355
50. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G, DEKAN Study Group (1997) Effects of treatment with the antioxidant α -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients: a 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Diabetes Care* 20: 369-373
51. Ziegler D, Low PA, Freeman R, Tritschler H, Vinik AI (2016) Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with α -lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *J Diabetes Comp* 30: 350-356
52. Pop-Busui R, Stevens MJ, Raffel DM, White EA, Mehta M, Plunkett CD, Brown MB, Feldman EL (2013) Effects of triple antioxidant therapy on measures of cardiovascular autonomic neuropathy and on myocardial blood flow in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 56: 1835-1844
53. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, Karabin B, Kuritzky L, Lew M, Low P, Mehdiraz A (2017) The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol* 264: 1567-1582
54. Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, Eschlboeck S, Grassi G, Hilz MJ, Kaufmann H, Lahrmann H (2018) Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS). *Clin Auton Res* 28: 355-362
55. Rossen NB, Knudsen ST, Fleischer J, Hvas AM, Ebbelhøj E, Poulsen PL, Hansen KW (2014) Targeting nocturnal hypertension in type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 64: 1080-1087

Cardiovascular autonomic neuropathy in the course of diabetes – the review of actual knowledge

Joanna Gastol¹, Łukasz Pawliński¹, Beata Kieć-Wilk^{1,2}✉

University Hospital in Krakow, Department of Metabolic Diseases, Medical College Jagiellonian University, Kraków, Poland

Key words: autonomic cardiovascular neuropathy, diabetes mellitus, epigenetics, treatment

✉Corresponding author: mbkiec@gmail.com

SUMMARY

Diabetic neuropathy, including autonomic cardiovascular neuropathy, is the most common chronic complication of diabetes. It causes serious health and social consequences, leading to a significant reduction of life expectancy in DM patients. Its development is initially asymptomatic and therefore often underestimated, and only the early detection of diabetic neuropathy gives a real chance to stop its progression and prevent irreversible damage of the nerves. The optimal glycemic control is the most important factor preventing the development of neuropathy, inhibiting its occurrence and progression. In the advanced stage, however, only symptomatic treatment remains. The article provides an overview of current knowledge about etiopathogenesis, therapy, symptoms and the latest clinical trials on NSN and DM.