

Autonomní neuropatie a postižení srdce při diabetu

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D., MUDr. Jiří Bakala

Diabetologické centrum, Interní klinika IPVZ, Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Zlín

Oddělení nukleární medicíny, Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Zlín

Kardiovaskulární autonomní neuropatie zahrnuje abnormality v kontrole srdeční frekvence a centrální a periferní vaskulární dynamiky. Postihuje asi 17 % pacientů s diabetem 1. typu a 22 % diabetiků 2. typu podle metody použité k vyšetření. Diabetes mellitus vede k funkčním a strukturálním změnám srdce i nezávisle na přítomnosti ischemické choroby srdeční a hypertenze. Nález systolické a diastolické dysfunkce levé komory, myokardiální dilatace a hypertrofie levé komory bez přítomnosti makroangiopatie a hypertenze je označován jako diabetická kardiomyopatie. Mezi příčiny patří metabolické změny, myokardiální fibróza, mikroangiopatie a kardiovaskulární autonomní neuropatie, která vede k sympatické denervaci a alteraci myokardiální perfuze. Diagnóza diabetická kardiomyopatie ovlivňuje významně prognózu pacienta s diabetem. K diagnostice je využívána echokardiografie i metody nukleární medicíny.

Klíčová slova: diabetes mellitus, kardiovaskulární autonomní neuropatie, diabetická kardiomyopatie, scintigrafie myokardu.

Autonomous neuropathy and affliction of the myocardium

Cardiovascular autonomous neuropathy includes abnormalities in the control of cardiac frequency as well as in central and peripheral vascular dynamics. It afflicts ca 17 % of type 1 diabetic patients and 22 % of type 2 diabetic patients, depending on the method used for the examination. Diabetes mellitus leads to functional and structural changes of the myocardium, even independently of the presence of ischemic disease and hypertension. The finding of systolic and diastolic dysfunctions of the left ventricle, myocardial dilatations and hypertrophy without the presence of macroangiopathy is designated as diabetic cardiomyopathy. Among the causes are to be found metabolic changes, myocardial fibrosis, microangiopathy as well as cardiovascular autonomous neuropathy, which lead to sympathetic denervation and alteration of myocardial perfusion. The diagnosis of diabetic cardiomyopathy significantly affects the prognosis of a diabetic patient. Echocardiography and nuclear medicine methods are used in the diagnostics.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular autonomous neuropathy, diabetic cardiomyopathy, myocardial scintigraphy.

Interní Med. 2012; 14(1): 18–20

Úvod

Diabetická neuropatie patří mezi nejčastější pozdní komplikace. Po deseti letech trvání diabetu je prevalence až 100 %. Neuropatie postihuje jak proximální, tak distální senzory a motorické nervy a také autonomní nervový systém. Má jednoznačný vliv na přežívání i kvalitu života pacienta s diabetem. Ve studii Zieglera, a kol. (1) byla pětiletá mortalita pětkrát vyšší pro pacienty s kardiovaskulárním autonomním postižením než bez tohoto onemocnění. Dominantní roli v etiologii neuropatie má hyperglykemie, která ovlivňuje vznik oxidačního stresu, poruchy cévního zásobení a metabolismu v nervech. Podle Vinika, a kol. (2) kardiovaskulární autonomní neuropatie vede k intoleranci fyzické zátěže, ortostatické hypotenzi, tiché ischemii i bezbolestnému průběhu infarktů myokardu. Spolupodílí se na vzniku diabetické kardiomyopatie. Diabetická kardiomyopatie je multifaktoriální onemocnění, etiologie zahrnuje metabolické změny v myocytech, myokardiální fibrózu i mikroangiopatii a projevuje se dysfunkcí levé komory srdeční bez přítomnosti ischemické choroby srdeční a hypertenze.

Kardiovaskulární autonomní diabetická neuropatie

Kardiovaskulární autonomní neuropatie (KAN) jako jedna z forem neuropatie zahrnuje abnormality v kontrole srdeční frekvence a centrální a periferní vaskulární dynamiky. Syndrom kardiální denervace se projevuje sníženou variabilitou srdeční frekvence, klidovou a fixovanou tachykardií, prodloužením QT intervalu na EKG a také poruchou v diurnálním kolísání krevního tlaku s nedostatečným poklesem v nočních hodinách. Dalším projevem je ortostatická hypotenze – pokles systolického krevního tlaku při postavení o více jak 30 mm Hg a diastolického o více než 10 mm Hg, pokud není provázen změnou reakce frekvence srdce, může souviset se snížením vylučování katecholaminů při velmi těžké formě KAN. Příčinou intolerance srdeční zátěže je snížená reakce srdeční frekvence a krevního tlaku na zátěž, snížení srdečního výdeje při cvičení, snížená ejekční frakce, systolická dysfunkce a omezení diastolického plnění. Pacienti s KAN mají také větší riziko během operací v celkové

anestezii. Projevem může být porucha reakce na hyperkapnii a hypoxii, sklon k intraoperační hypotermii, nutnost podávat vyšší dávky vazopresorů, větší riziko pooperační hypertonické krize. U pacientů s diabetem byly zaznamenány také častější poruchy motility gastrointestinálního traktu, sklon ke gastroparéze v pooperačním období. Rovněž výskyt tiché ischemie myokardu může souviset s přítomností KAN. V metaanalýze Vinika, a kol. studií s tichou ischemií u diabetiků se prokázal výskyt KAN v 28 % ($p < 0,001$) a u pacientů s KAN byla také statisticky signifikantně zvýšená úmrtnost ($p < 0,0001$). V diagnostice KAN se řadu let používaly Ewingovy testy, které zjišťovaly reakci srdce a krevního tlaku na hluboké dýchání, Valsavův manévř a ortostázu. V současnosti je k diagnostice používána spektrální analýza srdeční frekvence. Je možné využít metod nukleární medicíny a zobrazit adrenergní inervaci myokardu pomocí ^{123}I MIBG (metaiodobenzylguanidine). Léčba kardiovaskulární autonomní neuropatie kromě zlepšení kompenzace diabetu je hlavně symptomatická.

Diabetická kardiomyopatie

Diabetická kardiomyopatie (DCM) je definovaná jako komorová dysfunkce u nemocných s diabetem, která není způsobena koronární aterosklerózou a hypertenzí. Charakteristické jsou specifické funkční a strukturální změny myokardu, které vedou k dysfunkci a k hypertrofii levé komory. Hypertrofie levé komory je spojována s náhlou smrtí (3). Patofyziologie DCM je komplexní. Hyperglykemie, nadbytek volných mastných kyselin a inzulinová rezistence ovlivňují srdeční myocyty. Hyperglykemie vede ke zvýšené tvorbě pokročilých produktů glykace (AGEs). Dále dochází ke zvýšené produkci reaktivních kyslíkových radikálů, zánětlivých cytokinů a expresi adhezivních molekul. Zvýšená tendence k trombóze je spojena s aktivací destiček a snížením fibrinolýzy (4). Mezi intramyokardiálními příčinami je zařazena i mikroangiopatie. K dalším patofyziologickým pochodům patří kardiovaskulární autonomní neuropatie, kdy při poruše tonu cév je porušena perfuze myokardu a mění se preload a afterload při každé srdeční akci (5).

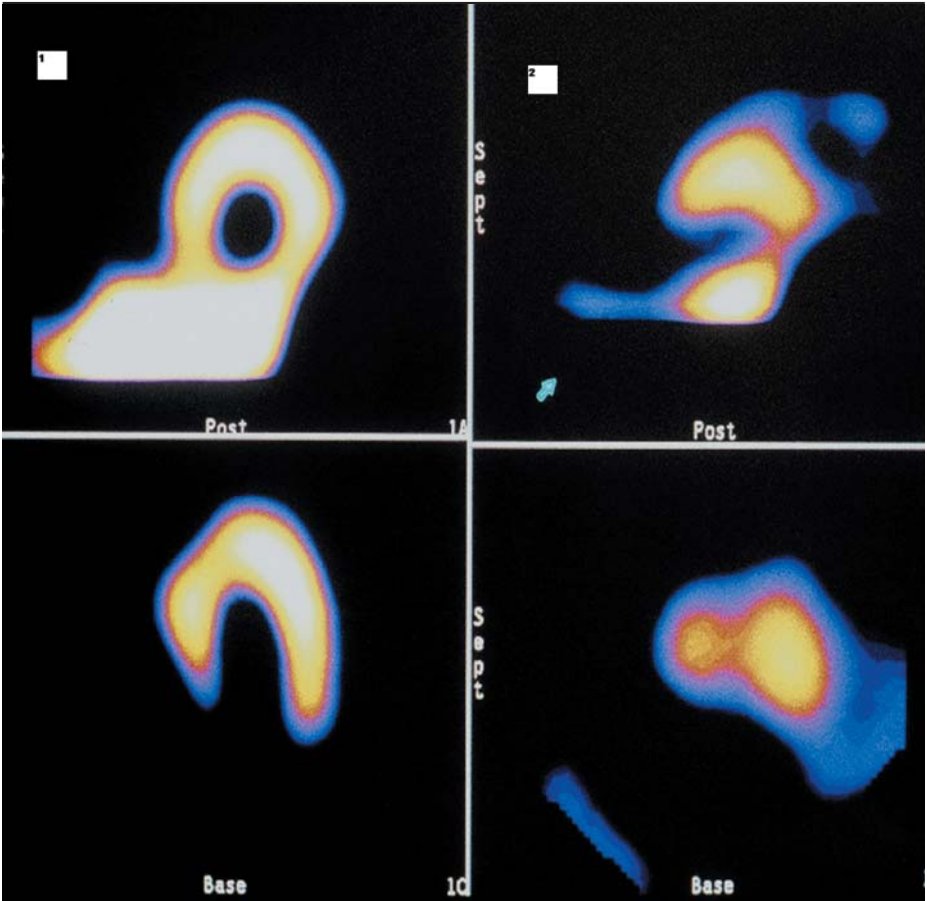
K diagnostice diabetické kardiomyopatie se používají především neinvazivní techniky, které zobrazují hypertrofii levé komory a redukcí jak systolické, tak diastolické funkce myokardu. Základní neinvazivní diagnostickou technikou je echokardiografie. Index, který hodnotí práci levé komory, je celkový ejekční izovolumický index (total ejection isovolumic index TEI), tj. myocardial performance index (MPI). Index je vypočítán $(a-b/b)$ jako podíl rozdílu časového intervalu od konce k začátku transmitrálního toku (a) a ejekčního času levé komory (b) k ejekčnímu času levé komory (b) nebo jako podíl součtu $(IVCT+IVRT/ET)$ izovolumického kontrakčního času (isovolumic contraction time IVCT) a izovolumického relaxačního času (isovolumic relaxation time IVRT) k ejekčnímu času levé komory (left ventricular ejection time ET) (6, 7). Normální hodnota TEI (MPI) je $\leq 0,40$. Ve studii u diabetiků bez makrovaskulárních komplikací byl TEI index signifikantně a nezávisle spojen s přítomností diabetické kardiomyopatie (8). Vyšší hladiny TEI indexu byly spojeny se zvýšenou tendencí ke komorovým arytmiím. Některé práce se zabývají hodnocením TEI indexu při zátěžové dobutaminové echokardiografii. Nørager, a kol. (9) prokázali zvýšení indexu ve skupině 50 pacientů s novým infarktem myokardu při echokardiografii s nízkou dávkou dobutaminu oproti 25 zdravým dobrovolníkům. Změny TEI indexu poskytovaly kvantitativní měření celkové funkční rezervy levé komory u pacientů s infarktem

myokardu. Ling, a kol. (10) využili TEI (MPI) indexu jako doplněk k hodnocení a analýze pohyblivosti stěny při detekci myokardiální ischemie během dobutaminové atropinové zátěžové echokardiografie. V práci Tegzové, a kol. (11) pomocí klidové a zátěžové echokardiografie s určením TEI indexu autoři zjišťovali výskyt kardiovaskulárních projevů systémového lupus erythematos. Zvýšené hodnoty TEI indexu významně odlišovaly kontrolní skupinu od nemocných se systémovým lupus erythematos. Jinými sledovanými echokardiografickými parametry při diabetické kardiomyopatii je LAVI poměr objemu levé síně a povrchu (left atrial volume), poměr v mitrálním průtoku E/A, systolická funkce levé komory se hodnotí podle ejekční frakce LK (tabulka 1).

Další neinvazivní metodou k diferenciaci diagnostice kardiomyopatie je provedení perfuzní pozátěžové a klidové scintigrafie myokardu pomocí techneciem značeného MYOWIEW metodou SPECT se semikvantitativním vyhodnoce-

ním, doplněné o gatovaný klidový a stress SPECT, který umožňuje kromě poruchy perfuze určit poruchy kinetiky v klidu a po zátěži a poruchu ztlustění stěny levé komory v klidu a po zátěži. Metodou k diagnostice autonomní neuropatie v kardiovaskulární oblasti je receptorová scintigrafie, zejména scintigrafie pomocí ^{123}I MIBG, která umožňuje zobrazit redukcí adrenergní srdeční inervace (12,13). Zobrazení adrenergní inervace a její kvantifikace se provádí po aplikaci metaiodobenzylguanidine (MIBG) značeným ^{123}I . Pacienti se snímají metodou planárních snímků a metodou SPECT, při hodnocení se počítá pomocí ROI (region of interest) hustota adrenergních receptorů na srdci ve srovnání s referenční oblastí mediastina, počítá se wash-out (vyplavování radiofarmaka). Výstupem jsou dva parametry srdce/mediastinum, dále zrychlení vyplavování indikátoru ze srdce a wash-out radiofarmaka. V práci Bakaly, a kol. (14) byl ratio H/M (srdce/mediastinum) u pacientů bez diabetu a bez ischemické choroby srdeční

Obrázek 1. Hodnocení adrenergní inervace srdce pomocí scintigrafie ^{123}I MIBG (iodine-131-meta-odo-benzylguanidine). 1: Dvacetiletý pacient bez diabetu, 2: Dvacetiletý pacient s 10letým trváním diabetu 1. typu a autonomní kardiovaskulární neuropatií (z archivu odd. NM KNTB a.s. ve Zlíně)



Tabulka 1. Echokardiografické parametry hodnocené při diabetické kardiomyopatii

■ Total isovolumic index = myocardial performance index (TEI index = MPI) norma $\leq 0,40$
■ Left atrial volume index (LAVI) norma do 28 ml/m^2
■ Poměr v mitrálním průtoku E/A norma > 1
■ Ejekční frakce levé komory (EF LK) norma $\geq 55 \%$

ní 3,88, u pacientů s diabetem bez ischemické choroby srdeční 2,4 a u diabetiků s prokázanou neuropatií 1,1, wash-out u diabetiků byl rychlejší 44 %, u pacientů bez diabetu 20 %. Zobrazení adrenergní inervace pomocí ^{123}I MIBG umožňuje zjištění autonomní neuropatie v oblasti kardiovaskulárního systému (obrázek 1). Studie ADMIRE-HF (15–18), která byla prováděna v 96 centrech v Evropě, USA a Kanadě prokázala, že zobrazení adrenergní inervace pomocí ^{123}I MIBG umožňuje stratifikovat pacienty s velkým rizikem srdečního selhání, arytmiemi a náhlými úmrtími. Studie prokázala při dvouletém sledování úmrtnosti, že pacienti s hodnotou H/M mezi 1,6–1,2 měli 10násobně vyšší míru rizika než pacienti s hodnotou H/M nad 1,6.

Kazuistika

Pětačtyřicetiletá pacientka se léčí s diabetes mellitus 1. typu od roku 1985. Onemocnění bylo od počátku kompenzováno režimem bazál/bolus. V roce 2006 pro sklon k hypoglykemiím a hyperglykemiím přešla na kombinaci dlouhodobého a krátkodobého inzulínového analoga (glargin a lispro, od roku 2008 aspart místo lispro). Již v roce 1989 diagnostikována diabetická distální senzomotorická polyneuropatie v oblasti dolních končetin. V roce 1998 se objevily potíže v oblasti gastrointestinálního traktu, diabetický průjem. V roce 2003 pacientka absolvovala scintigrafii evakuace žaludku pomocí rýže značené ^{185}MBq , kde byla prokázána hraničně zrychlená evakuace ($T_{1/2}=33$ minut) při autonomní neuropatii v oblasti zažívacího traktu. Z dalších komplikací až v roce 2011 se objevila incipientní diabetická neproliferativní retinopatie a cataracta corticonuclearis. Laboratorně i přes pravidelný selfmonitoring má pacientka neuspokojivé parametry dlouhodobé kompenzace HbA_{1c} 9,1 % (DCCT), mikroalbuminurie 1,8 mg/l je v normě, stejně tak urea 5,6 mmol/l, kreatinin 67 $\mu\text{mol/l}$ a glomerulární filtrace 2,12 ml/s/1,73 m². Má mírně zvýšené hodnoty celkového cholesterolu 5,45 mmol/l a LDL cholesterolu 3,25 mmol/l, triglyceridy jsou v normě. High sensitivity CRP 1,5 mg/l.

Vzhledem k nízkým hodnotám TK a klidové tachykardii jsme zvažovali i výskyt autonomní neuropatie v oblasti kardiovaskulárního systému. Autonomní neuropatie se může podílet i na vzniku diabetické kardiomyopatie. Další neinvazivní metoda, kterou jsme použili, bylo echokardiografické vyšetření a hodnocením TEI indexu (total ejection isovolumic index) v oblasti levé komory. Při klidové echokardiografii byla levá komora bez poruchy kinetiky, EF LK 73 %, bez známek diastolické dysfunkce, bez významné

chlopení vady, bez plicní hypertenze, šířka levé síně v normě. Total ejection isovolumic index levé komory byl 0,16 (norma $\leq 0,4$).

Provedli jsme vyšetření adrenergní srdeční inervace pomocí ^{123}I MIBG (iodine-123-metabolodobenzylguanidine) metodou planární scintigrafie (za 30 minut a za 4 hodiny) a metodou SPECT za 40 minut po aplikaci. Byl počítán poměr vychytávání v mediastinu a v srdci, tzv. srdeční/mediastinální index. Ve 40. min. byl proveden SPECT. Při vyšetření a vyhodnocení hodnoceny planární snímky – počítán poměr vychytávání v mediastinu a poměr v srdeční tkáni, wash-out, dále hodnoceno segmentární postižení pomocí vyšetření metodou SPECT. Zjistili jsme výraznou hypoperfuzi anteriorního segmentu, H/M index 1,85. Wash-out byl všude zrychlen a nejvíce zrychlen z pasáží z oblasti redukce prokrvení.

Perfuzní pozátěžová a perfuzní klidová scintigrafie myokardu se semikvantitativním vyhodnocením byla doplněna o gatovaný klidový a stress SPECT. Na klidových snímcích se nepodařilo prokázat ložiskovou poruchu perfuze myokardu levé komory srdeční. Na snímcích po ergometrické zátěži se objevila oblast hypoperfuze anteriorně, která nebyla patrna v klidu. Po zátěži došlo k poklesu ejekční frakce a zároveň ke zhoršení ESV a EDV. Nález tedy svědčily pro zátěží indukovanou systolickou (tj. pravděpodobně i diastolickou) dysfunkci levé komory a společně s autonomní neuropatií pro přítomnost diabetické kardiomyopatie.

Závěr

Diagnóza diabetické kardiomyopatie významně ovlivňuje prognózu pacienta s diabetem. Zvyšuje riziko morbidit i mortality, zvyšuje riziko vývoje srdečního selhání. Terapie diabetické kardiomyopatie spočívá ve zlepšení kompenzace diabetu, udržení síňové kontraktility pomocí antiarytmik, zmírnění neurohumorální aktivity (betablokátory, ACE-I, sartany, spironolakton), zlepšení metabolismu myokardu s využitím trimetazidinu a následně i v klasické léčbě srdečního selhání (19). Pacienti s rizikem vývoje diabetické kardiomyopatie a také již s prokázanou diagnózou by měli být pravidelně sledováni i po stránce vývoje a progresu tohoto závažného onemocnění.

Literatura

1. Ziegler D, Zentgraf CP, Perz S, et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 556–561.
2. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1553–1579.

3. Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1778–1785.
4. Voulgaris C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vascular Health and Risk Management* 2010; 6: 883–903.
5. Lacigova S, Meinlova J, Gruberova J. The heart of patient with type 1 diabetes. *Vnitř Lék* 2010; 56(5): 418–426.
6. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; 26: 135–136.
7. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function: a study in normal and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357–366.
8. Voulgaris C, Tentolouris N, Papadogiannis D. Increased left ventricular arrhythmogenicity in metabolic syndrome and relationship with myocardial performance, risk factors for atherosclerosis, and low-grade inflammation. *Metabolism* 2010; 59: 159–165.
9. Nørgaard B, Husc M, Møller JE, Egstrup K. The myocardial performance index during low-dose dobutamine echocardiography in control subjects and patients with a recent myocardial infarction: a new index of left ventricular functional reserve? *Journal of the American Society of echocardiography* 2004; 17(7): 732–738.
10. Ling LH, Tei C, McCully RB, Bailey KR, et al. Analysis of systolic and diastolic time intervals during dobutamine-atropine stress echocardiography: Diagnostic potential of the doppler myocardial performance index. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2001; 14(10): 978–986.
11. Tegzova D, Ambroz D, Jansa P, et al. Possibilities of early detection of severe cardiovascular manifestation of SLE. *Čes Revmatol* 2007; 15(3): 131–141.
12. Murashima S, Takeda K, Matsumura K, et al. Increased lung uptake of Iodine-123-MIBG in diabetics with sympathetic nervous dysfunction. *J Nucl Med* 1998; 39(2): 334–338.
13. Scott A, Kench PL. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patient: does ^{123}I -MIBG imaging have role to play in early diagnosis? *J Nucl Med Technol* 2004; 32: 66–71.
14. Bakala J, Bernatek J, Kurfürst P, Adamikova A. Srovnání adrenergní inervace srdeční u pacientů s diabetes mellitus a normálních pacientů pomocí ^{123}I -MIBG metodou planární scintigrafie a metodou SPECT. [abstract] *Čas Lék Čes* 2011; 150(2): 116–117.
15. Agostini D, Verberne HJ, Hamon M, et al. Cardiac ^{123}I -MIBG scintigraphy in heart failure. *J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 52(4): 369–377.
16. Agostini D, Carrio I, Verberne HJ. How to use myocardial ^{123}I -MIBG scintigraphy in chronic heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 555–559.
17. Jacobson AF, Lombard J, Banerjee G, Camici PG. ^{123}I -mIBG scintigraphy to predict risk for adverse cardiac outcomes in heart failure patients: design of two prospective multicenter international trials. *J Nucl Cardiol* 2009; 16(1): 113–121.
18. Hughes S. ACC: ADMIRE-HF: new imaging test helps better define risk in heart failure. 2009; <http://www.medscape.com/viewarticle/590516>.
19. Adamikova A, Bakala J, Bernatek J, et al. Transient ischemic dilation ratio (TID) correlates with HbA1c in patients with diabetes type 2 with proven myocardial ischemia according to exercise myocardial SPECT. *Ann Nucl Med* 2006; 20(9): 615–621.

Článek přijat redakcí: 30. 11. 2011

Článek přijat k publikaci: 15. 12. 2011

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.

Diabetologické centrum, Interní klinika IPVZ

Krajská nemocnice T. Bati, a.s.

Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín

adamikova@bnzlin.cz