

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI
SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Catedra de endocrinologie

CRISTINA RIZOV

NEUROPATIA DIABETICĂ AUTONOMĂ CARDIOVASCULARĂ

Recomandare metodică

Chișinău 2021

CZU 616.379-008.64:616.839(076.5)

R 60

Aprobat de Consiliul de Management al Calității al USMF
„Nicolae Testemițanu”; proces-verbal nr. 3 din 01.04.2021

Autor:

Cristina Rizov – dr. șt. med., asist. univ.

Recenzenți:

Gheorghe Caradja – dr. șt. med., conf. univ.

Marcel Abraș – dr. șt. med., conf. univ.

Redactor: Lidia Serghienco-Ciobanu

Machetare computerizată: Liudmila Iliina

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Rizov, Cristina.

Neuropatia diabetică autonomă cardiovasculară: Recomandare metodică / Cristina Rizov; Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra de endocrinologie. – Chișinău: S. n., 2021 (Tipogr. „Sirius”). – 56 p.: fig. color, tab.

Referințe bibliogr.: p. 53-55 (42 tit.). – 50 ex.

ISBN 978-9975-57-303-0.

616.379-008.64:616.839(076.5)

R 60

CUPRINS

Lista abrevierilor.....	4
Introducere.....	5
I. Date epidemiologice ale neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare.....	9
II. Factorii de risc ai neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare.....	11
III. Etiopatogenia neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare.....	15
IV. Semne clinice ale neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare.....	23
V. Aspecte de diagnostic ale neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare.....	27
VI. Screening-ul neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare..	37
VII. Consecințele și complicațiile neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare.....	39
VIII. Tratamentul neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare	44
Teste pentru autocontrol	50
Referințe bibliografice.....	53

Lista abrevierilor

ACCORD	–	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ARI	–	Inhibitori ai aldozreductazei
CA	–	Circumferință abdominală
CT	–	Colesterol total
CV	–	Cardiovascular
DCCT	–	Diabetes Control and Complications Trial
DVS	–	Disfuncția ventriculului stâng
DZ	–	Diabet zaharat
ECG	–	Electrocardiogramă
EURODIAB	–	European Diabetes
FC	–	Frecvența cardiacă
GAJ	–	Glicemie a jeun
GPP	–	Glicemie postprandială
HbA1c	–	Hemoglobină glicată
HDL	–	Lipoproteine cu densitate înaltă
IDDM	–	Insulin-dependent diabetes mellitus
IM	–	Infarct miocardic
IMC	–	Indice de masă corporală
IMS	–	Ischemie miocardică silențioasă
LDL	–	Lipoproteine cu densitate joasă
NAC	–	Neuropatie autonomă cardiovasculară
ND	–	Nefropatie diabetică
NDP	–	Neuropatie diabetică periferică
NO	–	Oxid nitric
RD	–	Retinopatie diabetică
RR	–	Riscul relativ
PCV	–	Patologie cardiovasculară
VRC	–	Variabilitatea ritmului cardiac
UKPDS	–	The United Kingdom Prospective Diabetes Study

Introducere

Această lucrare cuprinde direcțiile și subiectele de bază necesare, volumul de cunoștințe și deprinderi, pe care medicul rezident trebuie să le acumuleze și să le aplice în timpul orelor practice. O atenție deosebită se acordă lucrului individual al utilizatorului acestei lucrări la patul bolnavului la efectuarea manoprelor practice și a testelor la tema dată.

Scopul acestei recomandări metodice este prezentarea, aprofundarea și consolidarea cunoștințelor despre neuropatia diabetică autonomă cardiovasculară, tratamentul acestei patologii, familiarizarea cu componentele de bază ale lucrării (definiție, introducere, factorii de risc, patogenia), cu componentele principale ale diagnosticului neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare, tehnica executării testelor reflexe cardiovasculare.

Obiective:

1. Evaluarea particularităților clinice ale neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare.
2. Identificarea factorilor de risc și predictorilor clinico-evolutivi ai neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare.
3. Examinarea metodelor de diagnostic ale neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare.
4. Utilizarea testelor reflexe cardiovasculare pentru diagnosticarea neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare.
5. Interpretarea rezultatelor testelor reflexe cardiovasculare.
6. Evaluarea complicațiilor și consecințelor neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare.
7. Studiarea metodelor de tratament ale neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare.

Durata seminarului – 4 ore (180 de minute), iar a efectuării testelor reflexe cardiovasculare – 20-30 de minute.

Planul seminarului

1. Introducere – 10 min.
2. Verificarea nivelului inițial de cunoștințe – 45 min.
3. Curația bolnavilor – 30 min.
4. Discuții asupra pacienților – 30 min.
5. Efectuarea testelor reflexe cardiovasculare – 30 min.
6. Analiza și comentarea rezultatelor investigațiilor și fișei de observație a pacientului – 35 min.
7. Concluzii, totaluri, tema pentru următorul seminar, literatura necesară – 10 min.

Locul desfășurării

- Catedra de endocrinologie.
- Secția de endocrinologie a SCR sau a altor baze clinice.
- Sala de studii.

Metode și materiale: stabilirea diagnosticului NAC în baza studiului modificărilor frecvenței cardiace (Δ HR) și a presiunii arteriale (Δ TA), din timpul efectuării testelor funcției vegetative cardiace, bateria lui Ewing. Testele noninvazive și sigure includ o serie de evaluări clinice, inclusiv: variația frecvenței cardiace la manevra Valsalva; variația frecvenței cardiace la hiperpnee; răspunsul frecvenței cardiace la trecerea în ortostatism; răspunsul TA la ortostatism și răspunsul TA la contracția izometrică a mâinii (Capitolul V).

Pot fi efectuate cu ușurință în orice cabinet medical, care are în dotare un tensiometru și un aparat ECG.

Întrebări pentru pregătirea individuală:

1. Care este prevalența neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare?
2. Care sunt factorii de risc ai neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare?
3. Care sunt principalele mecanisme patogenice implicate în apariția și evoluția neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare?
4. Enumerați manifestările clinice ale neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare?

5. Argumentați importanța diagnosticării neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare.
6. Care sunt complicațiile neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare?
7. Ce metode de diagnostic al neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare cunoașteți?
8. Care este scopul tratamentului neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare?
9. Ce include tratamentul simptomatic al neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare?

Diabetul zaharat (DZ) este o epidemie globală care afectează 415 milioane de oameni din întreaga lume cu alte 318 milioane de persoane care suferă de intoleranță la glucoză și prezintă un risc crescut de a dezvolta boala [1].

La fiecare șase secunde o persoană decedează de diabet, în 2015 mortalitatea a constituit 5,0 milioane de oameni în întreaga lume, ceea ce a reprezentat 14,5% din toate cauzele de mortalitate mondială [2]. În Republica Moldova prevalența diabetului zaharat este de 7,7%, iar mortalitatea în 2015 a constituit 3659 de persoane [2]. În anul 2018, fiecare a 30-a persoană sau aproape 120 de mii de persoane sufereau de DZ. Fiecare a 90-a persoană decedează din cauza complicațiilor de DZ, iar mortalitatea populației prin DZ este de 11,8 la 100 mii de locuitori.

DZ este asociat cu un număr mare de complicații cronice, al căror rezultat final constă în reducerea duratei și calității vieții și în mortalitatea prematură, reprezentând a cincea cauză de deces la nivel mondial [3]. Patologia cardiovasculară (PCV) este principala cauză a mortalității și a morbidității la pacienții cu DZ. Aproximativ 75-80% dintre pacienții cu DZ decedează prin evenimente cardiovasculare (CV) [3]. Complicațiile CV ale DZ pot fi clasificate în trei grupe mari: boala aterosclerotică a arterelor coronare, cardiomiopatia diabetică și neuropatia diabetică autonomă cardiovasculară (NAC) [4].

Neuropatia diabetică (ND) reprezintă un ansamblu de tulburări neurologice – anatomice și clinice – apărute în DZ și cauzate de acesta [5]. Este o complicație foarte frecventă a diabetului, ce afectează peste 50%

dintre pacienți [5]. Neuropatia autonomă diabetică cardiovasculară este o complicație cronică a DZ, adesea trecută cu vederea, astfel rămânând subdiagnosticată. Impactul NAC asupra pacienților cu DZ poate fi devastator, deoarece se dovedește a fi asociat cu mortalitate crescută, PCV, cu bolile cronice de rinichi (BCR) și cu morbiditate DZ [6]. Din cauza evoluției diferite și a impactului asupra calității vieții, sub aspect clinic, NAC este una dintre cele mai importante forme ale neuropatiei autonome diabetice [7].

I. Date epidemiologice ale neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare

Conform reuniunii de consens în Neuropatia Diabetică de la Toronto, NAC este definită ca lezarea funcției autonome cardiovasculare, pe fundalul instalării diabetului zaharat și după excluderea altor cauze [8].

Langley a inventat termenul de „sistem nervos autonom” în 1898. Eichorst, în 1892, a sugerat că tahicardia persistentă la pacienții diabetici s-ar putea datora afectării nervului vag. Cu toate acestea, timp de mulți ani disfuncția nervoasă autonomă a fost considerată o complicație interesantă, dar rară. Remarca obstetricianului Timothy Wheeler către diabetologul Peter J Watkins, în 1972, despre faptul că pierderea variabilității ritmului cardiac al fătului în uter s-ar putea datora hipoxiei centrelor autonome, a sugerat ideea de a utiliza un monitor de ritm cardiac fetal pentru a evalua dacă variabilitatea ritmului cardiac a fost modificată la pacienții diabetici cu neuropatie. Ulterior, o scădere semnificativă a variabilității ritmului cardiac a fost documentată. Înțelegerea noastră mai bună privind importanța clinică și de prognostic a neuropatiei autonome a fost strâns legată de utilizarea pe scară largă a unor teste reflexe cardiovasculare simple și neinvazive [9].

Prevalența neuropatiei autonome legate de diabet poate fi mai mare de 90% în funcție de metodele de diagnostic utilizate și de cohorta studiată (Ziegler și colab., 1992; Vinik și colab., 2003). Mai multe studii clinice au examinat prevalența NAC la pacienții cu DZ tip 1 și DZ tip 2. Unele studii au demonstrat că prevalența NAC variază între 1%-90% la pacienții cu DZ tip 1 și între 20%-73% la pacienții cu DZ tip 2 [10]. Alte studii au arătat o variație în prevalența NAC: 17%-66% la pacienții cu DZ tip 1 și 31%-73% la pacienții cu DZ tip 2. În studiile clinice, incluzând pacienți cu DZ tip 1 și tip 2, prevalența NAC confirmată (bazată pe cel puțin două rezultate pozitive ale testelor funcției vegetative cardiovasculare) varia de la 16,6- la 20%, iar în EURODIAB IDDM Complications Study aceasta era de 36% [11]. Deși prevalența NAC este foarte scăzută la pacienții cu DZ tip 1 nou diagnosticați, așa cum s-a observat în cohorta pentru prevenție primară din cadrul Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), această rată crește semnificativ odată cu durata diabetului, in-

diferent de tipul de diabet. De asemenea, prevalența crește cu vârsta (mai mul de 38% în DZ tip 1 și 44% în DZ tip 2 pacienți cu vârsta între 40-70 de ani) și crește substanțial odată cu durata DZ, atât în diabetul zaharat tip 1 (DZ tip 1) (30% după 20 de ani) (Pop-Busui și colab., 2009; Spallone și colab., 2011; Martin și colab., 2014), cât și în diabetul zaharat tip 2 (DZ tip 2) (până la 60% după 15 ani) (Low, 1996; Low și colab., 2004; Spallone și colab., 2011). În plus, NAC este prezentă la unii pacienți cu prediabet (Carnethon și colab., 2006; Ziegler și colab., 2008a, 2015b). Această variație în prevalența NAC se datorează discrepanțelor și variației criteriilor utilizate în diagnosticarea NAC, comparativ cu particularitățile studiilor populaționale și legătura cu factorii de risc ai NAC [8].

II. Factorii de risc ai neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare

În EURODIAB IDDM Complications Study au fost observate corelații importante între prezența neuropatiei autonome și vârstă, durata DZ, prezența retinopatiei, hipoglicemiilor severe, cetoacidozei, tabagismului, între nivelul hemoglobinei glicozilate (HbA1c), trigliceridelor, microalbuminuriei, scăderea HDL-colesterolului și valorile tensiunii arteriale (TA) diastolice, iar unii dintre acești factori de risc erau considerați „modificabili” [12].

Datele curente care diferențiază factorii de risc NAC în DZ tip 1 și DZ tip 2 sunt prezentate în *Tabelul 1*.

Tabelul 1. Factorii de risc ai NAC în DZ tip 1 și DZ tip 2

Factori de risc	Diabet zaharat tip 1	Diabet zaharat tip 2
Vârsta	+	+
Sex (feminin)	+	-
Obezitate	-	+
Hiperinsulinemie		+
Durata DZ	++	++
Fumat	+	+
HbA1c	++	++
Hipertensiune arterială	++	+
Retinopatie	++	+
Hipertrigliceridemie	+	+
Neuropatie diabetică periferică	++	++
Microalbuminurie	++	++
Dislipoproteinemie (> LDL și < HDL)	+	(+)

++ Asociere puternică; + Asociere moderată; – Absentă; (+) Controverse

În timpul stabilirii diagnosticului diabetului NAC a fost apreciată atât la pacienții cu DZ tip 2, cât și la cei cu DZ tip 1 indiferent de vârstă, sugerând că prezența acestuia nu este limitată de vârstă sau de tipul

diabetului și poate apărea înainte ca diabetul să fie clinic manifest [13]. Totodată, durata DZ este un factor de risc major, independent pentru apariția NAC la pacienții cu DZ tip 1 și DZ tip 2 [8]. Conform studiilor longitudinale disponibile, NAC este diagnosticată la momentul stabilirii diagnosticului primar la aproximativ 7% dintre pacienții cu DZ tip 1 și DZ tip 2. Incidența NAC a fost raportată de 6% și 2% anual la pacienții cu DZ tip 1 și DZ tip 2, respectiv [14]. Prevalența NAC a crescut de la 9%, la finalul studiului DCCT, la 31% peste un an. Studiul clinic DIACAN Multicentre Study Group a raportat o prevalență de 16,8% la pacienți cu DZ tip 1 și de 22,1% la pacienții cu DZ tip 2. La 130 de pacienți cu DZ tip 1 primar depistat prevalența NAC, raportată de Ziegler și col., a fost de 9,2% [15]. Conform studiului dat, NAC nu constituie obligatoriu o complicație tardivă a diabetului [15]. În mod similar, prevalența NAC a crescut de la 19,8% la pacienții cu prediabet la 32,2% la pacienții nou diagnosticați cu DZ tip 2. Adesea prevalența NAC este mai mare în DZ tip 2 în comparație cu DZ tip 1, chiar dacă durata DZ tip 1 este mai mare. Prevalența crescută la pacienții cu DZ tip 2, probabil, este determinată de vârsta pacienților și de prezența mai multor factori de risc pentru PCV decât la pacienții cu DZ tip 1.

Deși standardizarea metodelor aplicate în diferite studii rămâne o problemă, a fost dovedit că durata diabetului și hiperglicemia constituie factorul de risc major pentru NAC. Hiperglicemia joacă un rol important în patogenia complicațiilor diabetice microvasculare și, prin urmare, nu este surprinzător faptul că hiperglicemia are un impact nefavorabil asupra dezvoltării și progresiei NAC. Studiile DCCT și UKPDS au arătat că o prioritate în prevenția primară și secundară a neuropatiei reprezintă nivelul controlului glicemic [16]. Datele acestor studii au demonstrat, că tratamentul intensiv al diabetului, cu menținerea HbA1c de circa 7%, a prevenit apariția și a încetinit progresia neuropatiei, inclusiv a componentei sale autonome [16]. Astfel, studiul DCCT a arătat o scădere cu 50% a incidenței NAC într-o monitorizare de 6,5 ani în cohorta sa de terapie intensivă. Beneficiile controlului glicemic intens în timpul DCCT au persistat cel puțin 14 ani după încheierea studiului [14]. Mai mult, participanții la grupul de terapie intensivă DCCT care nu aveau NAC la sfârșitul studiului au avut o scădere de 31% a riscului de incidență NAC.

Astfel, cea mai mare determinantă a NAC este HbA1c, riscul crescând cu 20%, cu fiecare procent crescut al HbA1c, iar creșterea de zeci de ori a microalbuminuriei este asociată cu creșterea riscului de 55% de a face NAC [12].

În ceea ce privește tabagismul, rezultatele studiilor sunt contradictorii, bunăoară, studiul EURODIAB a demonstrat că tabagismul nu este un factor de risc pentru dezvoltarea NAC [12]. Însă, într-un studiu s-a arătat că pacienții cu DZ tip 1 și NAC fumau mai des și mai intens decât cei fără NAC [17]. În plus, acești pacienți aveau mai des hipertensiune, retinopatie, neuropatie periferică și nefropatie, iar NAC era mai des întâlnită la cei cu debutul DZ în timpul pubertății. De obicei, debutul DZ în pubertate și la adulți este asociat cu păstrarea funcției beta-celulei și cu un nivel mai mare al peptidei C, comparativ cu pacienții la care debutul diabetului apare în copilărie (Karjalainen, Salmela, Ilonen, Surcel, & Knip, 1989) [18]. Studiile experimentale au sugerat că insuficiența insulinei și a peptidului C pot conduce la dezvoltarea neuropatiei diabetice periferice din cauza efectelor neurotrofice ale acestora. Totodată, mai multe studii au demonstrat un risc crescut de neuropatie periferică și NAC, atunci când debutul NAC are loc în timpul pubertății (Barkai&Kempner, 2000; Sosenko, Boulton, Kubrusly, Weintraub&Skyler, 1985) [19]. Această corelație poate fi determinată de modificările hormonale în timpul pubertății și de perioadele prelungite de control metabolic scăzut.

Este controversat și impactul sexului asupra epidemiologiei NAC. Studiul ACCORD, care a inclus > 8.000 de pacienți cu DZ tip 2, a arătat prevalență NAC mai mare la femei, comparativ cu bărbații. Un studiu mai recent, deși statistic nesemnificativ, a demonstrat, de asemenea, prevalență NAC mai mare la femei decât la bărbați (65,2% vs 34,8%, $P = 0,059$). Însă unele studii nu au arătat nicio diferență în prevalența NAC între bărbați și femei.

Obezitatea centrală, de asemenea, a fost asociată cu NAC, având o prevalență mai mare la pacienții cu DZ tip 2. La pacienții cu DZ tip 1 nu s-au observat corelații importante, cu toate acestea, unele studii au arătat că valorile crescute ale circumferinței abdominale se asociază cu un nivel mai mare de NAC [20].

Legătura dintre NAC și complicațiile microvasculare ale diabetului

a fost demonstrată în mai multe studii. Complicațiile microvasculare au mecanisme comune și mai multe studii au arătat că prezența lor prezice dezvoltarea NAC. Astfel, există o legătură semnificativă între NAC și retinopatie, în particular, între NAC și retinopatia proliferativă. De exemplu, studiul EURODIAB a raportat că prezența retinopatiei și albuminuriei a fost asociată cu NAC, iar studiul The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC) a demonstrat că macroalbuminuria este un predictor mai mare pentru NAC decât TA. De asemenea, conform datelor studiului EURODIAB, neuropatia diabetică periferică este un factor de risc pentru NAC, indiferent de durata DZ și HbA1c [12]. Studiul [20] a raportat prezența NAC la 72,9% dintre pacienții cu neuropatie periferică și la 20,6% dintre persoanele fără neuropatie periferică. Astfel, prevalența NAC crește la pacienții cu neuropatie periferică durata DZ și controlul scăzut al metabolismului glucidic [20].

III. Etiopatogenia neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare

Patogenia exactă a NAC nu este complet elucidată. Apariția cardiomiopatiei diabetice este multifactorială. Diferite mecanisme patogenice (*Tabelul 2*) propuse includ tulburări metabolice, rezistență la insulină, afectări microvasculare, modificări ale sistemului renină-angiotensină, disfuncție autonomă cardiacă și fibroză miocardică [18]. NAC este rezultatul unei interacțiuni complexe dintre gradul controlului glicemic, durata diabetului, afectarea neuronală, presiunea sistolică și diastolică [12]. Deși la baza patogeniei stau mecanisme multiple și complexe, rolul central în dezvoltarea NAC îl are hiperglicemia.

Principalele afectări metabolice ale diabetului sunt hiperglicemia, hiperlipidemia și inflamația, toate acestea stimulând generarea de specii reactive de oxigen sau azot care provoacă majoritatea complicațiilor diabetice, inclusiv nefropatia diabetică și cardiomiopatia. Mai multe răspunsuri adaptative cauzate de aceste anomalii metabolice conduc într-un final la disfuncții cardiace și la insuficiență cardiacă.

Tabelul 2. Mecanisme patologice posibile ale neuropatiei diabetice autonome

Mecanisme patologice posibile ale neuropatiei autonome diabetice
1. Dereglarea metabolismului căii piol: acumulare ↑ sorbitol → deficit intracelular de mioinositol; ↓ activității proteinkinazei C și Na/K-ATP-azei
2. Dereglarea metabolismului acizilor grași: acumularea acidului linoleic și eliminarea acidului linolenic → schimbări ale proprietății membranare și ↓ sintezei substanțelor vasoactive → hipoperfuzia nervului
3. Acumularea proteinelor glicate: glicozilarea nonenzimatică a proteinelor → formarea produselor de glicare → schimbarea structurii, funcției și imunității proteinei
4. Ischemia/hipoxia endoneurală: ↓ circulației endoneurale → ischemie locală
5. Stresul oxidativ: ↑ formării radicalilor liberi de oxigen și distrucția mecanismelor antioxidante → afectare tisulară
6. Distrugerea factorilor de creștere a nervului și transport axonal: ↓ factorilor de creștere a nervului și receptorilor lor → distrugerea sintezei proteinei neurale
7. Teorie imunologică: reacție autoimună, proces inflamator
Adaptat după Luft ²²

La pacienții diabetici cu neuropatie atât fibrele nervoase mielinizate, cât și cele fără mielină degenerază și regenerează [21]. Progresia și severitatea pierderii fibrelor cu mielină conduc la atrofia axonală și la disjunctii axo-gliale, rezultând o reducere a densității fibrelor mielinizate direct proporțional cu scăderea conducerii nervoase, diminuarea cantitativă senzorială și disfuncțiile autonome [21]. Studiile au demonstrat rolul mecanismelor metabolice gluco-toxice în inițierea defectelor neurochimice, neurotrofice și/sau neurovasculare, care culminează cu neuropatia periferică, senzorio-motorie și neuropatia autonomă. Hiperglicemia (expunerea cronică la nivele înalte ale glicemiei) este sugerată și acceptată ca responsabilă de complicații, incluzând „triopatia”: microangiopatia, macroangiopatia și neuropatia [21]. Consecințele patologice și clinice asupra țesuturilor expuse la hiperglicemie pot fi:

- acute – insulin-reversibile;
- cronice – ireversibile.

Printre anomalii reversibile se numără creșterea activității căii poli-ol și a proteinkinazei C în celulele țesuturilor-țintă și a presiunii hidrostactice în microcirculație.

Thomas a elaborat o recenzie a principalelor ipoteze ale mecanismelor implicate în geneza neuropatiei, acestea incluzând ipoteza [21]:

- Metabolică
- Vasculară
- Neurotrofică
- Imunologică.

➤ **Ipoteza metabolică**

La baza ipotezei metabolice este hiperglicemia cronică, cheia complicațiilor microvasculare și neuropatice ale diabetului zaharat, și reprezintă cel mai important factor de inițiere a NAC [23]. Modificările metabolice secundare hiperglicemiei sunt determinate de:

- activarea căii poli-ol
- formarea de produși finali de glicare
- tulburări ale fluxului sangvin neural
- generarea de radicali liberi de oxigen.

În condiții de hiperglicemie de durată activitatea hexokinazei/gluco-

kinazei este insuficientă pentru a contrabalansa efectele fluxului crescut de glucoză, iar ruta fiziologică a glicolizei este înlocuită de calea alternativă poliol [23]. Hexokinaza și glucokinaza au o afinitate de legare de glucoză mai mare decât aldozoreductaza, aceasta fiind activată numai după ce capacitatea de legare a celor două enzime este pe deplin saturată. În multe țesuturi sorbitolul rezultat din glucoză este oxidat în continuare până la fructoză, sub acțiunea sorbitol-dehidrogenazei, utilizând NAD ca și cofactor. Sorbitolul difuzează greu prin membranele celulare și se acumulează intracelular, determinând deteriorarea osmotică și balonizarea celulelor [23].

Fluxul crescut pe traseul căii poliol influențează negativ asupra celulelor sistemului nervos periferic, determinând o stare redox modificată a piridinnucleotidelor, respectiv, o creștere a raportului NADH/NAD^+ intracelular, ca rezultat al oxidării sorbitolului de către NAD^+ [23]. După părerea unor autori, activitatea crescută a căii poliol conduce la depleția și scăderea mioinozitolului intracelular.

Mioinozitolul provine din alimente și este asemănător structural cu glucoza, fiind transportat în interiorul celulelor printr-un mecanism activ, iar o parte rezultă în urma sintezei din glucozo-6-fosfat [23]. Concentrațiile intracelulare ale mioinozitolului sunt mai mari decât cele extracelulare, mioinozitolul deținând un rol foarte important în metabolismul nervului. După Greene, conținutul de mioinozitol al nervilor somatici și autonomi este de aproximativ 30 de ori mai mare decât cel plasmatic, iar în nervii diabetici nivelul poate scădea până la aproximativ 8% din valorile normale. Sinteza mioinozitolului se desfășoară la nivelul celulei Schwann. Au fost propuse diverse ipoteze, ce încearcă să explice depleția de mioinozitol intracelular în diabetul zaharat, una dintre ele fiind cea care susține existența unei competiții de transport intracelular între mioinozitol și glucoză, transportul de mioinozitol fiind compromis de hiperglicemie [23]. Excesul intracelular de sorbitol conduce la scăderea nivelului de mioinozitol. Depleția de mioinozitol are ca efect o reducere a activității $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -azei membranare, care reține eliminarea Na^+ în spațiul extracelular, cu acumularea de Na^+ intracelular, ceea ce conduce la inhibarea depolarizării membranei. Greene și colab. susțin că aceste disfuncționalități la nivelul nervilor diabetici devin reversibile în următoarele condiții:

- normalizarea glicemiei
- suplimentarea dietetică cu mioinozitol
- blocarea aldozreductazei.

Un rol important în patogenia neuropatiei diabetice are reducerea nivelului mioinozitolului în condiție de hiperglicemie [23]. Mioinozitolul este un precursor al fosfoinozitidelor, care reglează activitatea acestui ferment, și activează $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-aza}$ din membranele neuronale direct sau prin intermediul unor mesageri secundari, cum sunt polifosfații inozitolici și diacilglicerolul [23]. Acești mesageri secundari activează proteinkinaza C, un activator dependent de Ca^{++} al $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-azei}$. Polifosfații inozitolici mobilizează Ca^{++} , ceea ce permite modularea activității $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-azei}$. Se crede că activitatea scăzută a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-azei}$ reține eliminarea Na^+ din celulele nervilor diabetici, astfel apar niveluri intracelulare crescute pentru Na^+ , care blochează depolarizarea nodală, conducând în final la o diminuare a vitezei de conducere din nerv [23]. Excesul intracelular de Na^+ determină o balonare anoxală paranodală cu disjunctie axo-glială, micșorarea utilizării energiei de către celulă și inhibarea proceselor anabolice.

Hiperglicemia determină și o altă modificare metabolică reversibilă acută, aceasta constituind sinteza de novo a diacilglicerolului (fosfolipid), care acționează asupra proteinkinazei C, ducând la activarea acesteia [23]. Proteinkinaza C este o enzimă care normalizează scăderea ratei respiratorii celulare, asociate cu scăderea activității $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-azei}$ în „nervii diabetici”. Activitatea proteinkinazei C este diminuată la nivelul nervilor periferici în procesul diabetului. Micșorarea activității proteinkinazei C rezultă prin activarea căii alternative polioli ca urmare a excesului de sorbitol și depleției de mioinozitol. Consecutiv cu scăderea activității proteinkinazei C scade activitatea $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-azei}$ membranaire, ceea ce conduce la o epuizare energetică a nervilor diabetici [23].

Șuntul pentozo-fosfat crește în condiții de DZ. Aportul excesiv de substrat induce o supraproducție de triozofosfați glucozoînrușiți. Modificările date conduc la sinteza unui glucozaminoglican nesulfatat, heparamul. Acesta este considerat un factor patogenic al microangiopatiei diabetice, care determină alterarea funcțională a celulelor mezangiale prin inhibarea sintezei proteoglicanilor sulfatați [23].

Glicozilarea proteinelor reprezintă o modificare metabolică importantă, care afectează proteinele neuronale și ale tecii mielinice, fiind proporțională cu severitatea hiperglicemiei. Prima etapă a acestui proces este reversibilă și conduce la formarea bazelor Schiff. Alterări ireversibile indică apariția formațiunilor Amadori ca produși primari de glicare, iar după o stare staționară de câteva săptămâni, în prezența oxigenului, acestea se transformă în produși finali de glicozilare avansată (AGE). Formațiunile Amadori sunt catalizatori pentru reacții, care determină formarea de radicali liberi, astfel provocând daune tisulare prin peroxidarea lipidelor. Funcția nervului poate fi alterată de glicozilarea diverselor proteine din structura sa în mai multe moduri [23]:

- formarea în nerv a microtubulilor prin glicozilarea tubulinei, care alterează transportul axonal;
- afectarea reactivității microvasculare prin absorbția NO și reducerea irigației sangvine a nervului.

Anomalii ale metabolismului lipidic:

Mielina constituie aproximativ 75% din greutatea uscată a nervului periferic. Anomalii ale componentelor mielinei s-au descris la diabetici în asociere cu scăderea vitezei de conducere. Responsabilă pentru aceste modificări poate fi reducerea cu 70% în activitatea acetiltiokinazei, care este implicată în procesele de sinteză a acizilor grași din acetat, reversibilă sub tratamentul antidiabetic. Alte modificări mielinice includ scăderea nivelului colesterolului, fosfolipidelor și cerebrozidelor [23].

Acidul γ -linolenic și acidul arahidonic sunt componenți importanți ai membranei nervoase fosfolipidice, fiind precursori ai prostaglandinelor. În diabetul experimental, suplimentarea pe cale dietetică cu acid γ -linoleic îmbunătățește viteza de conducere, transportul axonal și rezistența la blocul de conducere ischemic, fără a mări în nerv conținutul de mioinozitol sau activitatea $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-azei}$ [23].

Radicalii liberi și stresul oxidativ:

În ultimii ani, stresului oxidativ i se atribuie un rol important în apariția complicațiilor DZ. Creșterea activității radicalilor liberi, în special a radicalilor liberi de oxigen, cum este superoxidul, pot cauza leziuni tisulare în DZ. În normă radicalii liberi sunt generați în diverse procese metabolice, fiind neutralizați de antioxidanți, inclusiv de glutatation, vitamini-

nele C și E. În țesutul diabetic generarea de radicali liberi este potențată de procesele nonenzimatică de glicozilare și de activitatea crescută a căii polioli, iar abilitatea de a neutraliza radicalii liberi este redusă, deoarece NADPH este consumat prin creșterea activității aldozoreductazei. Radicalii liberi de oxigen pot leza nervii periferici prin efecte toxice directe și/sau prin inhibarea NO din endoteliu, care este foarte sensibil la radicali liberi, și vor determina scăderea irigației sangvine a nervului, ipoteza fiind confirmată de studii recente [23].

Anomalii ale transportului axonal:

Transportul axonal contribuie la menținerea integrității morfofuncționale a neuronului. Majoritatea proceselor de biosinteză a factorilor necesari metabolismului neuronal se desfășoară la nivelul pericarionului. De la pericarion spre zonele periferice ale neuronului transportul axonal anterograd asigură deplasarea macromoleculelor și organitelor sintetizate. Transportul axonal anterograd rapid asigură transportul de vezicule de-a lungul microtubulilor, cu o viteză de 200-400 mm/24 de ore, în timp ce transportul anterograd lent transportă materiale cu o viteză de 1-5 mm/24 de ore. Anume scăderea transportului axonal anterograd este unul dintre factorii care contribuie la instalarea axonopatiei distale în cursul neuropatiilor periferice, inclusiv în neuropatia diabetică [23].

Studii experimentale au demonstrat o rezistență scăzută a nervilor diabetici la compresiune. În cursul DZ, nervii periferici prezintă o susceptibilitate mărită la exercitarea unei presiuni externe moderate, care determină frecvent instalarea neuropatiilor de canal:

- sindrom de tunel carpian;
- sindrom de tunel cubital;
- paralizii la presiune ale nervului peronier comun (SPE).

În cursul acestui fenomen se constată un exces al căii polioli, de asemenea, există și o relație cu tulburările vasculare locale ischemice prezente în nervii diabetici [23].

➤ **Ipoteza vasculară**

Ischemia absolută sau relativă poate fi prezentă în nerv din cauza alterării funcției endoneurale sau celei epineurale ale vaselor sangvine.

Investigațiile efectuate pe materiale bioptice la pacienții cu neuropatie au arătat modificări structurale gradate în microcirculația nervului, incluzând subțierea membranei bazale, degenerarea pericitelor și hiperplazia celulelor endoteliale. Un pod de legătură dintre teoria vasculară și cea metabolică a fost sugerat a fi oxidul nitric (NO). Excesul producerii ON poate rezulta din producerea peroxinitritului, lezarea endoteliului și neuronului printr-un proces menționat – stresul nitrozativ.

La ora actuală unul dintre mecanismele intens dezbătute este implicarea vasa nervorum în patogeneza neuropatiilor diabetice [46]. Nervii periferici sunt vascularizați prin vasa nervorum, care formează două rețele, una dispusă la suprafața nervilor, ale cărei ramuri penetrează nervul la anumite intervale, și alta longitudinală, situată în interiorul nervului. Cele două sisteme conectează numeroase anastomoze, însă centrul nervului depinde în mod critic de circulația prin arteriolele endoneurale, fiind potențial vulnerabil la ocluzie, datorită fibrinei și agregării plachetare [23].

➤ **Ipoteza neurotrofică**

Proteinele celulelor nervoase se sintetizează în corpul celulei și sunt transportate prin axon. La persoanele diabetice la nivelul nervului se înregistrează o alterare a fluxului nutritiv atât antero-, cât și retrograd, favorizând denutriția proteică. Cea din urmă intervine în patogenia neuropatiei diabetice [23].

➤ **Ipoteza autoimună**

În ultimii ani un interes sporit în patogenia ND trezește implicarea mecanismelor autoimune. R. D. Lawrence a observat că primele semne de neuropatie sunt cauzate de degenerarea fibrelor nonmedulare (mici fibre nervoase nemielinizate), care conduc la scăderea senzațiilor termice și la scăderea controlului autonom (simpatic) în vasele periferice. Astfel, are loc creșterea debitului vascular până la consecințe severe ca: hipotensiune ortostatică, diaree, vărsături și pareză vezicală. Rolul autoimunității a fost explorat în particular la persoanele cu DZ tip 1, la care a fost identificată prezența anticorpilor-antiganglioni simpatici și anti-nerv vag. Rabinowe și colab. au descris o asociere a prezenței autoanti-

corpilor neurali cu hipotensiunea posturală, în care autoanticorpilor-anti-ganglioni simpatici erau asociați cu un răspuns defectuos în ortostatism și autoanticorpilor anti-nerv vag erau asociați cu variația ritmului cardiac [24]. Cu toate acestea, un consens clar privind rolul autoimunității în progresarea NAC nu este, iar majoritatea studiilor care au demonstrat o asociere pozitivă au fost la pacienții cu DZ tip 1. Prin urmare, nu este precizat dacă autoimunitatea contribuie la progresarea NAC la pacienții cu DZ tip 2.

➤ **Factorul genetic**

Datele recente au arătat prezența unor gene, printre care TCF7L2, APOE și ACE, legate de apariția și progresarea ND și NAC. Un studiu efectuat pe 154 de pacienți cu DZ tip 2 a arătat că gena TCF7L2 are o strânsă asociere cu prezența NAC. Totodată, studiile similare au eșuat în demonstrarea asocierii NAC cu factorul genetic, iar unii autori sunt de părere că factorii de mediu joacă un rol mai mare [25].

➤ **Apneea obstructivă de somn (AOS)**

Apneea obstructivă de somn (AOS) este foarte comună la pacienții diabetici și se crede că este asociată cu ND, prin creșterea tonusului simpatic. Într-un studiu recent, prezentat la Diabetic Neuropathy Study Group al Asociației Europene de Diabet 2012, s-a arătat că prevalența NAC la pacienții cu DZ tip 2, cu și fără AOS, a fost egală, însă severitatea NAC a fost mai mare în grupul cu AOS. Hipoxia intermitentă cauzată de AOS poate conduce la creșterea stresului oxidativ, stresului nitrozativ și la complicații microvasculare care ar putea conduce la apariția NAC [26], pe de altă parte, relația poate fi bidirecțională, NAC ar putea provoca schimbări ale tonusului căilor respiratorii superioare, crescând riscul pentru AOS. Pentru a aprecia relația dintre NAC și AOS sunt necesare studii suplimentare.

IV. Semne clinice ale neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare

NAC este una dintre complicațiile neuropatiei vegetative diabetice, care ar putea avea putere predictivă mai mare decât factorii de risc tradiționali pentru evenimente cardiovasculare. NAC poate afecta activitățile de zi cu zi ale persoanelor cu DZ și calitatea vieții lor. Simptomele clinice ale NAC apar, de obicei, în stadiile avansate ale bolii și includ tahicardia de repaus, intoleranța la efort și hipotensiunea ortostatică. DZ afectează sistemul nervos autonom, într-un mod ascendent, iar nervul vag, fiind anatomic cel mai lung nerv autonom, fiziologic mediază 75% din activitatea parasimpatică generală, tinde a fi implicat de la debut în apariția și dezvoltarea NAC. Stadiul subclinic NAC implică reducerea activității parasimpatice, conducând la predominarea simpaticului și se manifestă prin modificări la nivelul variabilității frecvenței cardiace (VFC) și prin anomalii la testarea reflexului cardiovascular (*Figura 1*). Se poate detecta în termen de 1 an de la diagnosticarea cu DZ tip 2 și de 2 ani de la diagnosticarea cu DZ tip 1 [28]. Această creștere a tonusului simpatic continuă până la stadiul avansat al NAC, cu apariția ulterioară a denervării simpatice, care se răspândește treptat de la apex la baza inimii (*Figura 1*) [27].

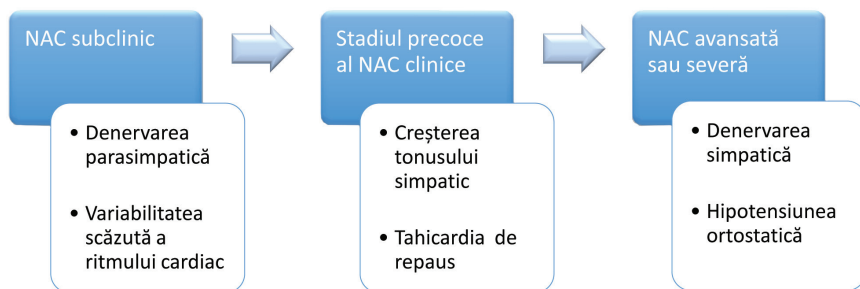


Fig. 1. Clasificarea neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare.

Odată cu progresarea NAC, denervarea parasimpatică este înlocuită cu creșterea tonusului simpaticului și cu apariția simptomelor clinice, evoluând în stadiul denervării simpatice, unde disfuncția autonomă co-

relează cu hipotensiunea ortostatică. Nu se cunoaște perioada de timp necesară pentru trecerea de la un stadiu la altul.

Tahicardia de repaus

Unul dintre semnele precoce, relativ ușor de constatat la un examen clinic obișnuit, este tahicardia „fixă”, de repaus și neinfluențată de activitățile cotidiene cu frecvența cardiacă în repaus 90-100 băt./min. Este cunoscut faptul că tahicardia de repaus este un simptom caracteristic pacienților diabetici cu NAC avansată, atunci când frecvența cardiacă nu răspunde la exerciții fizice moderate, stres sau repaus. Ewing și colab. la începutul anului 1980, au elucidat mecanismul patogenic al tahicardiei, admitând că la început apare afectarea sistemului parasimpatic și este mai severă decât afectarea sistemului simpatic. Însă sunt autori care consideră că ambele lezări, atât simpatică cât și parasimpatică, apar de la debut, dar cu diferit grad de afectare. Cu toate acestea, tahicardia de repaus poate să se manifeste și prin alte tulburări, precum anemia, disfuncția tiroidiană, bolile cardiovasculare majore, inclusiv insuficiența cardiovasculară, obezitatea și condiția fizică slabă.

A fost demonstrat că tahicardia de repaus contribuie la progresarea aterosclerozei prin diminuarea elasticității și extensibilității peretelui vascular al arterelor elastice. Datele recente arată că tahicardia de repaus se numără printre factorii de risc cardiovascular, în special cei care au în comun sindromul de insulinorezistență, cum ar fi hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia și reducerea nivelului de HDL-colesterol. Rezultatele Studiului Framingham, de asemenea, au demonstrat o corelație dintre tahicardia de repaus și mortalitatea cardiovasculară [29]. În consecință, tahicardia trebuie considerată un factor de risc cardiovascular important, valoarea prognostică a căreia reprezintă un instrument util pentru stratificarea riscului cardiovascular și o țintă terapeutică la pacienții cu risc cardiovascular crescut.

Hipotensiunea ortostatică

Hipotensiunea ortostatică este definită prin scăderea TA sistolice cu cel puțin 20 mm Hg și a TA diastolice cu cel puțin 10 mm Hg, ce survine la trei minute în poziție ortostatică, sau prin o scădere a TA sistolice cu 30 mm Hg și este recunoscută a fi semnul distinctiv clinic al NAC. Legătura dintre hipotensiunea ortostatică și disfuncția autonomă pen-

tru prima dată au fost sugerate de Rundles în 1945 [30]. La pacienții cu diabet, hipotensiunea ortostatică apare ca o consecință a dezechilibrelor hemodinamice produse de denervarea circulației splanhice și de reducerea reacției vasoconstrictoare periferice la trecerea în ortostatism. Printre simptomele asociate hipotensiunii ortostatice se numără vertijul, senzațiile de „cap gol”, slăbiciunea, starea de leșin, amețeala, tulburările de vedere, stările presincopele și, în cazurile grave, sincopel. Aceste manifestări pot fi uneori invalidizante pentru pacient. Simptomele se pot agrava postprandial și sub efectul unor medicamente cum ar fi: vasodilatatoare, diuretice, insulină (creșterea permeabilității capilarelor și direct stimularea secreției endoteliale de ON) și antidepresive triciclice. De asemenea, hipotensiunea ortostatică poate fi influențată de mai mulți factori, cum ar fi retenția de lichide, care poate ușura scăderea TA ortostatice. Este important de a sublinia că simptomele hipotensiunii ortostatice pot fi ușor confundate cu hipoglicemia, iar diferențierea unei hipotensiuni ortostatice severe de sincopă determinată de hipoglicemia severă indusă de insulină poate fi dificilă.

Intoleranța la efort

Inițial pacienții cu NAC pot prezenta o scădere a frecvenței cardiace, a TA ca răspuns la efortul fizic, ceea ce constituie o consecință a denervării vagale induse de diabet, în lipsa semnelor de PCV. Ulterior, deficitul cumulat conduc la alterări ale mecanismelor de creștere a debutului cardiac datorită incapacității de adaptare a frecvenței cardiace și a DVS induse de denervarea cardiacă progresivă simpatică și parasimpatică. Scăderea fracției de ejeție, disfuncția sistolică și umplerea diastolică perturbată limitează toleranța la efort. Pacienții diabetici cu probabilitate de a dezvolta NAC se recomandă să fie supuși testului de efort cardiac înainte de a începe un program de exerciții fizice. De asemenea, pentru a evita nivelurile ridicate de intensitate a exercițiilor fizice, pacienții cu NAC trebuie să se bazeze pe indicii de efort perceput, și nu pe frecvența cardiacă. La fel, ei pot avea și dificultăți de termoreglare, din care cauză trebuie preveniți să evite exerciții fizice la temperaturi extreme și să asigure o hidratare adecvată [30].

Denervarea hipersenzitivă: pacienții diabetici cu NAC pot prezenta o sensibilitate vasculară crescută la infuzia de agoniști alfa-adrenergici

și beta-adrenergici, rezultat al denervării hipersenzitive, cauzate de degenerarea nervilor simpatici. Drept consecință, infuzia de agoniști alfa-adrenergici la pacienții cu NAC conduce la creșterea TA, chiar și după o micșorare semnificativă a dozelor, comparativ cu persoanele sănătoase [30].

Perturbarea ritmului circadian al TA

TA nu este un parametru biologic constant. Timp de 24 de ore, TA urmează un model fiziologic cu scăderi nocturne atât ale TA sistolice, cât și ale celei diastolice datorită tonusului vagal crescut și tonusului simpatic scăzut în timpul nopții. O reducere de 10-15% este considerată normală [30]. La pacienții diabetici cu NAC, ritmul circadian este alterat și valorile TA sistolice și diastolice scad atât în timpul zilei, cât și în timpul nopții. Aceste modificări sunt determinate de scăderea acțiunii sistemului simpatic în timpul zilei și celui parasimpatic în timpul nopții, cu micșorarea raportului variabilității diurne dintre simpatic/parasimpatic. În consecință, pacienții au o dominare nocturnă a activității simpatice în timpul somnului, ulterior, hipertensiune nocturnă, cunoscute și sub denumirea de non-dipping și reverse dipping. La pacienții diabetici cu NAC, acestea se asociază cu frecvența ridicată a hipertrofiei ventriculului stâng și au evenimente cardiovasculare.

Denervarea hipersenzitivă: pacienții diabetici cu NAC pot prezenta o sensibilitate vasculară crescută la infuzia de agoniști alfa-adrenergici și beta-adrenergici, ca rezultat al denervării hipersenzitive, cauzate de degenerarea nervilor simpatici. Drept consecință, infuzia de agoniști alfa-adrenergici la pacienții cu NAC conduce la creșterea TA, chiar și după o micșorare semnificativă a dozelor, comparativ cu persoanele sănătoase [30].

V. Aspecte de diagnostic ale neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare

Pentru diagnosticarea NAC în practică sau cercetare sunt utilizate o serie de metode diagnostice cu un grad variat de complexitate, cum ar fi evaluarea reflexelor cardiovasculare, a variabilității frecvenței cardiace, a profilului tensional timp de 24 de ore, a hipotensiunii ortostatice, a sensibilității baroreflexe, scintigrafia cardiacă, microneurografia sau pletismografia cu ocluzie venoasă. Standardul de referință pentru testarea clinică a funcției autonome este testarea reflexelor cardiovasculare, considerate o metodă sensibilă, specifică, reproductibilă, sigură și standardizată.

Până în prezent nu au fost adoptate criterii unanime de diagnostic ale NAC. Conform recomandărilor ghidului pe NAC, este suficient un singur test pozitiv din două sau trei teste funcționale bazate pe variația frecvenței cardiace pentru a stabili diagnosticul de NAC precoce [8]. Simptomele clinice nu sunt un criteriu suficient pentru diagnosticarea NAC. Deși acestea sunt importante, uneori este dificil de a le evalua și cantitativ sunt deseori nespecifice, dar ar trebui să servească ca motiv pentru efectuarea testării NAC.

1. Testele reflexe cardiovasculare

Au fost propuse pentru prima dată în anii '70 de Ewing și Clark. Ele examinează funcția cardiacă autonomă prin utilizarea metodelor de provocare și măsurare a modificărilor survenite la nivelul frecvenței cardiace (FC) și tensiunii arteriale [8]:

- Testele privind răspunsul FC la respirația profundă, la trecerea în ortostatism, manevra Valsalva și modificarea TA la trecerea în ortostatism sunt standardul de aur pentru testarea autonomă clinică (clasa II).
- Aceste teste sunt sensibile, specifice, ușor de efectuat, reproductibile, sigure și standardizate (clasele II și III).
- Manevra Valsalva nu este recomandată pacienților cu retinopatie proliferativă și atunci când există un risc crescut pentru hemoragia retiniană (clasa IV).
- Testele sunt influențate de o serie de factori de confuzie sau de interferență, care trebuie cunoscute (*Tabelul 3*) (clasa III).

- Cel mai relevant factor care afectează testele reflexe cardiovasculare este vârsta (clasa I).
- Testele sunt influențate de o serie de factori de confuzie sau de interferență (*Tabelul 3*) (clasa III).

Tabelul 3. Factorii care influențează testele reflexe cardiovasculare

Factori fiziologici	Sfat	Recomandare
Standardizarea	Urmați procedurile standard în efectuarea testelor și minimizați influența factorilor de confuzie	Standardizarea procedurii de testare și controlul factorilor de confuzie este esențială
Compliance pacientului	Informați detaliat pacientul	Instruirea pacienților și familiarizarea lor cu testele permit o standardizare mai bună
Vârsta	Utilizați valorile normale în funcție de vârstă	Aceste valori sunt necesare pentru interpretarea corectă a rezultatelor (nivel B)
Funcția respiratorie	Controlul frecvenței respiratorii	Instruirea pacienților despre respirația profundă, de a exclude respirațiile neregulate după manevra Valsalva (nivel C)
Poziția pacientului	Înainte de a efectua testul ortostatic, lăsați pacientul pentru un repaus suficient în poziția culcată	Repausul este necesar pentru a crește reproductibilitatea (reproducibility) și siguranța testului
Frecvența cardiacă și tensiunea arterială	Atenție în interpretarea rezultatelor testelor pe FC cu FC de repaus >100 bătă./min. și testul cu hipotensiunea ortostatică cu TA sistolică în poziția culcată >160 mmHg sau <120 mmHg	Nu sunt necesare corectări pentru FC de repaus (nivel C), posibilul efect (confounding) al TA sistolice în poziția culcată trebuie luat în considerare când se evaluează testul hipotensiunii ortostatice (nivel B)
Exercițiul fizic	Evitarea efortului fizic intens cu 24 de ore înaintea testării	Pacientul trebuie rugat să evite efortul fizic intens cu 24 de ore înaintea testării

Cafea, alcool, tabagism	Evitarea consumului de cafea, alcool sau fumat înaintea testării	Pacientul trebuie rugat să evite consumul de cafea, alcool sau fumat înaintea testării cu cel puțin 2 ore
Mesele	Evitarea testării după mesele principale	Este recomandat de a efectua testarea peste cel puțin 2 ore după o masă ușoară
Patologii intercurrente	Evitarea testării în prezența patologiilor intercurrente asociate cu febră, infecție sau deshidratare	Se recomandă de a evita testarea în timpul patologiilor în acutizare, febră, stres, infecție, deshidratare
Hipo- hiperglicemia	Evitarea testării în timpul hipoglicemiei sau hiperglicemiei marcate	Testele trebuie evitate în timpul hipoglicemiei sau hiperglicemiei marcate (nivel C)
Insulina	Evitarea testării după injectarea insulinei cu acțiune scurtă	Testele trebuie efectuate după 2 ore de la administrarea insulinei cu acțiune scurtă
Patologie respiratorie sau cardiovasculară	Control pentru patologie asociată	Testele trebuie efectuate cu atenție în prezența patologiei respiratorii sau cardiovasculare, în particular a insuficienței cardiace (nivel C)
Medicamente	Control pentru medicamente	Administrarea diureticelor, simpatoliticele și psihotropelor trebuie întreruptă, în caz că nu este posibil, rezultatele trebuie examinate cu atenție

Ewing și Clark au propus o clasificare bazată pe „afectarea precoce” (un test pozitiv sau două de limită pe FC), „afectarea definitivă” (două sau mai multe teste pozitive) și „afectarea severă” (prezența hipotensiunii ortostatice) [15].

Testele sunt prezentate în *Tabelul 4*. Primele două teste reflectă modificări în activitatea sistemului nervos parasimpatic, ultimele două descriu schimbări în activitatea sistemului nervos simpatic. Modificările autonome, care au loc în timpul manevrei Valsalva, sunt complexe și implică atât sistemul nervos simpatic, cât și cel parasimpatic, deși raportul Valsalva este mai reprezentativ pentru activitatea parasimpatică.

Tabelul 4. Testele reflexe cardiovasculare utilizate pentru screening-ul și diagnosticul NAC

Testul (recomandări de procedură)	Valori anormale
Frecvența cardiacă de repaus	>100/min.
Variabilitatea frecvenței cardiace cu respirația – În clinostatism – Frecvența respirațiilor de 6/min. – Nu se efectuează după hipoglicemii sau consum de cafea	Diferența <de 10/min. sau raportul duratei R-R expir/inspir >1,7
Modificarea frecvenței cardiace la trecerea în ortostatism – Se va măsura intervalul R-R la a 15-a și la a 30-a contracție – Normal tahicardia inițială este urmată de bradicardie reflexă	Raportul duratei R-R 30/15 >1,03
Frecvența cardiacă în timpul manevrei Valsalva – Pacientul expiră forțat într-un manometru la presiunea de 40 mm/Hg timp de 15 sec.	Raportul dintre cel mai lung și cel mai scurt interval R-R <1,2
Măsurarea TA la trecerea în ortostatism – Măsurarea se face în clinostatism și la 2 min. după trecerea în ortostatism	Scăderea >30 mmHg (scăderea de 10-29 mm se consideră de graniță)
Măsurarea TA diastolice la efort izometric – Se stabilește capacitatea maximă de strângere a pacientului și apoi se face măsurarea la un efort de 30% din cel maximal	Creșterea <16 mmHg la brațul contralateral
Electrocardiograma	Interval QTc>440 msec.

În timp ce testele reflexe cardiovasculare descrise mai sus au fost utilizate pe scară largă de la introducerea lor, nu există dovezi cu privire la superioritatea unui test asupra altui, atunci când este vorba despre evaluarea NAC [32]. Cu toate acestea, răspunsul FC la respirația profundă este cel mai des utilizat, datorită reproductibilității și specificității ridicate și ușurinței de utilizare. Toate aceste teste sunt considerate a fi markeri valizi ai disfuncției autonome, când sunt luați în calcul factorii ce i-ar putea influența [32].

1.1. Variația frecvenței cardiace la manevra Valsalva (VR)

Manevra Valsalva determină modificările simpatice și parasimpatice ale frecvenței cardiace și presiunii arteriale (*Tabelul 5*).

Tehnica efectuării: pacientul suflă într-un tub conectat la manometru la presiunea de 40 mmHg timp de 15 sec., sub înregistrarea ECG. Ea provoacă inițial o accelerare a FCC urmată apoi de o rărire când proba este terminată. Raportul Valsalva este calculat împărțind cel mai lung interval R-R (în timpul fazei de bradicardie) și cel mai scurt interval R-R (reflectând tahicardia declanșată de efort). Media este calculată după 3 manevre Valsalva consecutive [21].

Rezultate așteptate: valoarea normală $\geq 1,21$; de limită 1,1-1,2; valoarea patologică $\leq 1,10$ (*Tabelul 5*). Dezavantajul acestui test poate fi decolarea de retină la pacienții cu retinopatie proliferativă [21].

1.2. Variația frecvenței cardiace la hiperpnee (FC-HP)

Aritmia sinusală respiratorie (tahicardie inspiratorie și bradicardie expiratorie) este o variație naturală în rata cardiacă care este dirijată în principal de patternurile respiratorii și de influența regulatorie a nervului vag asupra inimii. Aritmia sinusală respiratorie scade cu vârsta. Amplitudinea maximă a acestor aritmii corespunde cu frecvența respiratorie 6/min. [21]. Pacienții cu NAC au un rezultat mai mic sau nu au aritmie sinusală respiratorie (*Tabelul 5*).

Tehnica efectuării: se înregistrează ECG timp de 1 minut în timp ce pacientul face inspirații și expirații profunde timp de 5 secunde fiecare (în total 12 mișcări respiratorii/min.).

Rezultate așteptate: variabilitatea ritmului (diferența dintre cel mai scurt R-R (în inspir) și cel mai lung R-R (în expir), în normă $\geq 15/\text{min.}$ și patologic $< 10/\text{min.}$) (*Tabelul 5*) [8].

1.3. Răspunsul frecvenței cardiace la trecerea în ortostatism

Reacția fiziologică la schimbarea poziției din repaus la pat la trecerea în poziție ortostatică (în picioare) este bifazică, controlată de sistemul nervos simpatich și parasimpatich (prima fază constă în creșterea FC, atinând un nivel maximal la a 5-a contracție cardiacă după trecerea în or-

tostatism; a doua fază constă în scăderea FC, atingând nivel minimal la a 30-a contracție cardiacă după trecerea în ortostatism (*Tabelul 5*) [21].

Tehnica efectuării: după 15 secunde de înregistrare ECG în clinostatism, pacientul se ridică și traiectul este continuat până la a 40-a bătaie după trecerea în ortostatism. Se măsoară intervalul R-R până la a 15-a și a 30-a bătaie în poziție ortostatică [21].

Rezultate așteptate: persoana sănătoasă prezintă o tahicardie la a 15-a contracție și bradicardie la a 30-a contracție, ceea ce dă un raport R-R 30/15 apropiat de 1,2. Raportul dintre cea mai scurtă și cea mai lungă perioadă dintre două contracții cardiace, numit interval R-R înainte de a 30-a contracție și, respectiv, intervalul R-R înainte de a 15-a contracție (30:15), care în normă $\geq 1,04$, în NAC < 1 (*Tabelul 5*) [21].

Tabelul 5. Interpretarea rezultatelor testelor funcției vegetative cardiace

Teste/Rezultate	Negativ	Limită	Pozitiv
Testele care reflectă funcția sistemului nervos simpatic			
Variația frecvenței cardiace la manevra Valsalva	$\geq 1,21$	1,11-1,20	$\leq 1,10$
Variația frecvenței cardiace (Interval R-R)	≥ 15 contracții/min.	11-14 contracții/min.	$\leq 1,00$ contracții/min.
Variația frecvenței cardiace la hiperpnee	$\geq 1,04$	1,01-1,03	$\leq 1,00$
Testele care reflectă funcția sistemului nervos parasimpatic			
Răspunsul TA la trecerea în ortostatism	≤ 10 mmHg	11-29 mmHg	≥ 30 mmHg
Răspunsul TA la contracția izometrică a mâinii	≥ 16 mmHg	11-15 mmHg	< 10 mmHg

1.4. Răspunsul TA la ortostatism

Tehnica efectuării: pacientul în clinostatism se relaxează timp de 15 minute, se fac 4 determinări de presiune sangvină și se calculează valoarea medie. Apoi subiectul este ridicat în ortostatism și după un minut se fac alte 4 determinări și se calculează valoarea medie.

Rezultate așteptate: valorile normale trebuie să nu producă o hipotensiune ortostatică mai mică de 20 pentru presiunea sistolică și 18 pentru cea diastolică (*Tabelul 5*) [21].

1.5. Răspunsul TA la contracția izometrică a mâinii

În timpul acestei manevre, rezistența vasculară periferică nu se schimbă, însă TA crește, drept rezultat crește și volumul sângelui circulant. Creșterea FC și TA sunt mai lente în cazul pacienților cu NAC (*Tabelul 5*) [21].

Tehnica efectuării: pacientul face o contracție izometrică a dinamometrului pentru câteva secunde, apoi 30% din forța inițială pentru încă 3-5 min. Presiunea arterială este măsurată la fiecare minut [21].

Rezultate așteptate: creșterea presiunii arteriale diastolice după încheierea contracției cu cel puțin 16 mmHg (*Tabelul 5*).

Pregătirea pacienților pentru testele funcției vegetative cardiace constă în: evitarea consumului de alcool, cafea și fumat cu 12 ore înaintea efectuării testelor și 2 ore după o masă ușoară. De asemenea, a fost anulată administrarea tratamentului antihipertensiv (inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, beta-blocante și blocante ale canalelor de calciu) cu 48 de ore înaintea testării funcției vegetative cardiovasculare și aplicării Holter-ECG 24 de ore.

Scorul total de severitate a NAC (Scor Ewing) reprezintă suma scorurilor individuale, obținute la testele funcției vegetative cardiovasculare (Ewing, 1994). Pentru testele Ewing se poate utiliza un scor: anormal (2 puncte), limită (1 punct), normal (0 puncte), un scor mai mare sau egal cu 3 se consideră semnificativ pentru diagnosticul de disautonomie cardiacă.

Clasificarea NAC în funcție de scorul total de severitate:

- 2 – 3 puncte – corespunde NAC ușoare,
- 4 – 6 puncte – corespunde NAC moderate,
- 7 – 10 puncte – corespunde NAC severe.

2. Aprecierea variabilității ritmului cardiac timp de 24 de ore

Scăderea variabilității ritmului cardiac (VRC) este asociată cu stadiile incipiente ale NAC. VRC este un mecanism al organismului de adap-

tare la diferite influențe de mediu. Fluctuațiile sunt generate de interacțiunea mecanismelor de reglare CV de durată scurtă și lungă. Astfel, variabilitatea crescută este un semn al abilității de adaptare la o persoană sănătoasă, iar reducerea VRC este un semn de afectare sau distrugere a acestui mecanism de control. În practica medicală, VRC este apreciată cu ajutorul unui Holter-ECG timp de 24 de ore.

Folosind algoritmi liniari, variabilitatea ritmului cardiac este analizată atât în domeniul de timp, cât și de frecvență. Analiza variabilității ritmului cardiac în domeniul de timp este cel mai des utilizată în practica clinică, prin această metodă detectându-se fiecare complex QRS și măsurarea intervalelor dintre două complexe succesive (intervale R-R), calculându-se astfel frecvența cardiacă medie, diferența dintre cel mai scurt și cel mai lung interval NN, diferența dintre frecvența cardiacă diurnă și cea nocturnă. Acești parametri caracterizează activitatea sistemului nervos parasimpatic. Indicii rezultați în urma calculelor statistice prin utilizarea algoritmilor liniari în domeniul de timp sunt [33]:

- SDNN – deviația standard a tuturor intervalelor NN
- SDANN – deviația standard a mediei intervalelor NN pe durata de 5 min.
- RMSSD – rădăcina pătrată a mediei sumelor pătratelor diferențelor dintre intervalele NN adiacente
- SDDNN – media abaterilor standard ale tuturor intervalelor NN pe durata de 5 min
- pNN50 – procentul dintre numărul NN succesive mai mari de 50 msec. din numărul total al intervalelor NN detectate.

Analiza variabilității ritmului cardiac în domeniul de frecvență (spectrală) oferă informații asupra distribuției puterii în funcție de frecvență, oferind o evaluare cantitativă a influenței modulării vagale, oferind totodată informații vizând activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic. Analiza spectrală folosește algoritmi matematici de calcul (analiza autoregresivă sau formula de transformare rapidă Fourier) pentru a transforma variabilitatea ritmului cardiac (semnalul biologic complex) în componentele sale cauzale, prezentându-le în funcție de frecvența cu care alterează R-R [34]. Rezultatul (amplitudinea spectrală) este reprezentat printr-un grafic constând din amplitudine (axa y) vs frecvență (axa x).

Indicii variabilității ritmului cardiac prin analiza în domeniul de frecvență sunt:

- TP – puterea totală, adică variația tuturor intervalelor NN ($\leq 0,4$ Hz)
- LF – bandă de joasă frecvență între 0,04-0,15 Hz, această componentă fiind asociată cu activitatea arcului baroreflex (aflată sub modulare atât simpatică, cât și vagală)
- HF – bandă de înaltă frecvență între 0,15-0,4 Hz, componentă asociată cu modificări R-R în raport cu fazele respirației (sub control vagal) [33, 34]

Raportul LF/HF (unde HF este parametru spectral cu frecvență înaltă) este considerat drept parametrul echilibrului simpato-vagal.

Scăderea VRC este un predictor pentru moarte subită și aritmii fatale. Studiile au arătat o corelație dintre creșterea activității sistemului nervos simpatic și riscul crescut de evenimente CV, cum ar fi IM și moartea subită. Într-un studiu prospectiv pe 808 pacienți postinfarct a fost demonstrată legătura dintre scăderea VRC și un prognostic nefavorabil [35]. Legătura patofiziologică dintre reducerea VRC și riscul crescut de mortalitate nu este cunoscută. Se poate spune că perturbarea echilibrului acțiunii sistemului nervos autonom joacă un rol important.

3. Măsurarea sensibilității baroreflexe

Baroreflexul arterial menține stabilitatea TA. Modificările TA conduc la stimularea baroreceptorilor, ce activează simpaticul și parasimpaticul. Sensibilitatea baroreflexului se măsoară prin răspunsul FC la modificările TA, care, în caz de NAC, este alterată.

4. Scintigrafia cardiacă, analiză de ultraspecialitate

Scintigrafia cardiacă permite o evaluare imagistică complexă a inervației simpatice cardiace, prin utilizarea analogilor neurotransmițătorilor simpatici, cum ar fi metaiodobenzilguanidina (MIBG). Captura MIBG redusă sau anormală sugerează un semn precoce al afectării inervației simpatice a cordului. Această metodă este mult mai sensibilă decât testele și analiza spectrală a lui Ewing pentru detectarea timpurie a CAN, dar necesită utilaj avansat și nu poate fi efectuată de rutină.

5. Activitatea nervului simpatic postganglionar muscular (MSNA)

Activitatea nervului simpatic postganglionar muscular se bazează pe capacitatea de a înregistra semnale nervoase simpatice eferente în mușchii scheletului, fie în repaus, fie ca răspuns la perturbări fiziologice cu utilizarea microelectrozilor în fasciculele nervoase sau un nerv simpatic distal al pielii ori mușchiului (microneurografie), uzual nervul peroneal. MSNA este cea mai directă măsură a activității simpatice periferice și, prin urmare, un instrument util de cercetare. Cu toate acestea, invazivitatea, costul și natura consumatoare de timp nu sunt recomandate pentru evaluarea de rutină.

VI. Screening-ul neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare

Majoritatea pacienților cu DZ cu NAC au evoluție subclinică sau asimptomatică, ceea ce face diagnosticarea și aprecierea NAC destul de dificilă în practica clinică [32]. Odată ce NAC ajunge în stadiul când este clinic evidentă, boala poate ajunge la un nivel avansat și managementul devine mai dificil. Prin urmare, screening-ul pentru NAC precoce este considerat o bună practică clinică din mai multe motive (*Figura 2*).

Grupul de experți în ND din Toronto, într-o declarație recentă, au recomandat ca screening-ul să fie efectuat pentru pacienții cu DZ tip 2 la momentul diagnosticării, iar pentru cei cu DZ tip 1 în termen de 5 ani de la stabilirea diagnosticului, în special la pacienții cu alte complicații macro- și /sau microvasculare.

Pacienții cu un istoric de control glicemic slab prezintă un risc deosebit de a dezvolta NAC, așa cum s-a demonstrat în mai multe studii, ceea ce sugerează că acest grup la fel poate beneficia de screening.

Datorită impactului său asupra toleranței la efort, testarea NAC trebuie să fie o parte a screening-ului la pacienții care urmează să înceapă

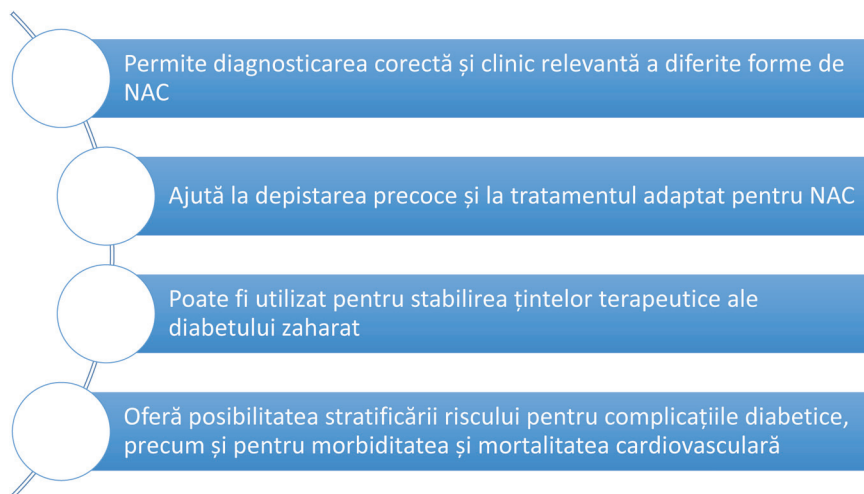


Figura 2. Importanța screening-ului NAC.

un program nou de exerciții fizice care implică activitate fizică mai intensă decât mersul rapid.

De asemenea, screening-ul pentru NAC ar putea fi introdus în evaluarea perioperatorie a pacienților cu control glicemic slab și boală coronariană, datorită asocierii dintre NAC și instabilitatea hemodinamică peri- și intraoperator.

În sfârșit, testarea pentru NAC ar putea fi utilă la pacienții cu DZ care au suportat IM, aceasta ar servi la stratificarea riscului acestui subgrup și ar ajuta la adaptarea unei abordări terapeutice mai agresive pentru cei cu risc de moarte subită cardiacă sau aritmii care pot pune viața în pericol [32].

VII. Consecințele și complicațiile neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare

Consecințele neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare sunt redate în *Tabelul 6*.

Tabelul 6. Consecințele neuropatiei autonome cardiovasculare

➤ Scăderea toleranței la efort datorită tahicardiei persistente
➤ Creșterea riscului anestezic
➤ Scăderea debitului circulator în ortostatism: ○ Hipotensiune ○ Accident ischemic cerebral ○ Accident ischemic coronarian
➤ Tulburări trofice ale membrelor inferioare, prin modificări vasomotorii
➤ Absența percepției hipoglicemiei

Complicațiile neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare

Aritmiile sunt complicația cea mai frecventă a neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare, un semn inconstant al acesteia poate fi alungirea intervalului QTc, care mult mai des depășește 400 ms la diabetici. Lungimea intervalului QT este influențată de acțiunea sistemului nervos autonom, alungirea intervalului QT fiind cauzată de dezechilibrul dintre acțiunea sistemului nervos simpatic și parasimpatic asupra activității cardiace, cu o corelație pozitivă cu severitatea NAC [36].

Alungirea intervalului QTc la ECG s-a dovedit a fi o metodă specifică, rapidă și obiectivă în identificarea NAC [4]. De asemenea, intervalul QT prelungit poate fi util în aprecierea riscului de moarte subită cardiacă la pacienții cu DZ [4].

Instabilitatea perioperatorie și creșterea riscului anestezic pot fi o consecință a NAC. Instabilitatea perioperatorie este legată de răspunsul anormal al TA și FC la anestezia generală, produs printr-o compensare incompletă dintre efectul vasodilatator al anestezicului și răspunsul atenuat autonom de vasoconstricție, și tahicardie [7]. Morbiditatea și mortalitatea perioperatorie la pacienții cu DZ este crescută de 2-3 ori. La

inducerea anesteziei TA și FC la acești pacienți pot scădea semnificativ. Totodată, unele persoane pot prezenta importante salturi hipertensive în timpul inducerii anesteziei. Dezechilibrul dintre vasodilatarea și răspunsul autonom anormal în timpul inducerii anesteziei poate favoriza dezvoltarea unei hipotermii intraoperatorii severe. Pacienții cu NAC pot avea un grad mai sever de hipotermie intraoperatorie decât diabeticii fără NAC, ceea ce modifică metabolismul medicamentelor și întârzie vindecarea plăgilor. Toate datele expuse mai sus sugerează necesitatea unui screening preoperatoriu la pacienții diabetici pentru NAC [7].

Infarctele miocardice nedureroase, ischemia miocardică silențioasă (IMS), moartea subită și creșterea mortalității sunt considerate consecințe ale NAC. Reducerea aprecierii durerii ischemice poate împiedica diagnosticarea la timp a ischemiei miocardului sau infarctului miocardic [37].

Într-o meta-analiză a 12 studii s-a constatat un risc relativ de prezență a ischemiei miocardice silențioase (diagnosticată prin test ECG la efort) la pacienții cu NAC de 1,96 (cu un interval de confidențialitate de 1,53-2,51), comparativ cu cei fără NAC [39]. De asemenea, o meta-analiză a 15 studii (cu 2900 de pacienți) a demonstrat un risc relativ de creștere a mortalității la pacienții cu NAC de 2,41 (1,83-2,51) [39]. Frecvența mortalității la pacienții cu NAC ar putea fi consecința prevalenței mai mari a ischemiei miocardice silențioase și alungirea intervalului QT. Prognosticul rezervat al neuropatiei autonome este parțial atribuit ischemiei și infarctului miocardic silențios. Incidența IMS este de aproximativ 2-4% în populația generală asimptomatică și de 30-50% la pacienții cu insuficiență coronariană [38].

Anterior s-a examinat relația posibilă dintre NAC și IMS, însă datele din literatură sunt contradictorii. Riscul legat de NAC pare a fi mai mult independent de IMS și mai mare când NAC este asociată cu IMS, majoritatea studiilor arată că la pacienții diabetici asimptomatici NAC este un predictor mai bun pentru evenimente cardiovasculare majore decât IMS [39]. La pacienții diabetici IMS poate fi consecința NAC, din disfuncția autonomă atribuită bolii coronariene ischemice sau din ambele. Riscul legat de NAC pare mai mult a fi independent de IMS și mai mare când NAC este asociată cu IMS, majoritatea studiilor arată că la pacienții dia-

betici asimptomatici NAC este un predictor mai bun pentru evenimente cardiovasculare majore decât IMS. La pacienții diabetici IMS poate rezulta din NAC, din disfuncție autonomă atribuită bolii coronariene ischemice sau din ambele. În studiul Framingham rata IM nediagnosticate a fost de 39% la pacienții diabetici și de 22% la nondiabetici, diferența nu este mare. Într-un studiu al National Registry of Myocardial Infarction 2 (NRMI-2) efectuat pe 434877 de pacienți cu IM, 33% dintre aceștia nu aveau durere toracică, dintre care 32% fără durere toracică aveau DZ, vs 25,4% din grupul cu durere toracică.

Simptomele IM la pacienții cu NAC sunt:

- calm, liniște, tuse, greață și vomă, dispnee, oboseală, modificările ECG.

De asemenea, trebuie luate în considerare alterarea circadiană a tonusului autonom, sindromul coronarian acut la pacienții diabetici caracterizat prin prezența unei atenuări marcate a peak-ului matinal „clasic” [40].

Luând în calcul cele expuse mai sus, durerea toracică de orice localizare la pacientul diabetic trebuie considerată a avea origine cardiacă, până ce rezultatele o vor confirma sau infirma. Chiar și o greață, diaree, aritmie, cetoacidoză de origine necunoscută sau o hiperglicemie neașteptată ar trebui să ne sugereze un IM silențios.

În ceea ce privește impactul NAC asupra bolilor cerebrovasculare sunt puține date. Într-un studiu condus de Töyry și al., care a inclus 133 de pacienți cu DZ tip 2, s-a depistat că NAC este un factor de risc independent pentru a face ictus după 10 ani de urmărire [25]. Într-o subanaliză a Appropriate Blood Pressure Control în populația diabetică, care a inclus 950 de pacienți cu DZ tip 2 pe o perioadă de 5 ani, NAC a avut o corelație semnificativă cu incidența ictusului, independent de ceilalți factori de risc.

NAC și mortalitatea: încă în 1976, Ewing și al. au demonstrat influența NAC și prognosticul asupra diabetului. Ei au arătat o rată a mortalității după 5 ani de la depistarea NAC egală cu 53% la pacienții cu neuropatie autonomă diabetică și variația frecvenței cardiace (apreciată cu ajutorul testelor funcției vegetative cardiace), comparativ cu 15% la pacienții diabetici fără disfuncție autonomă [25].

Asocierea strânsă dintre NAC și rata mortalității a fost verificată și în alte studii mari, cum ar fi ACCORD, DCCT, EURODIAB. În studiul HOORN, pacienții cu DZ tip 2 și neuropatie autonomă aveau un risc de mortalitate dublu. Rezultatele testelor corelau cu rata mortalității generale și cardiovasculare [10]. Navarro și al., în 1996 au demonstrat o rată a mortalității mai mare de cinci ori (28% vs 5%) pe o perioadă de 1-1,5 ani [13]. O meta-analiză a 15 studii prospective publicate (1966-2000), 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 NAC (30%) decât la cei fără NAC (13%) și a subliniat riscul mortalității mai mare de 3,45 ori. Astfel, rata mortalității la pacienții cu NAC este mai mare decât la pacienții fără NAC. Wayne (2000) a arătat că pacienții cu diabet zaharat și NAC decedază în primii 5-7 ani [41].

S-a demonstrat asocierea dintre NAC și un risc de mortalitate crescut la pacienții cu IM, sugerând necesitatea screening-ului pentru NAC la pacienții diabetici care au suportat un IM, pentru stratificarea riscului [25].

De asemenea, NAC se asociază cu un risc mai mare de moarte subită [25]. Moartea subită are o rată de 30-50%, cauza fiind stopul cardiac și aritmiile cauzate de dezechilibrul dintre funcția autonomă simpatică și parasimpatică și denervarea cardiacă simpatică [41]. Studiile au demonstrat creșterea riscului NAC de 2-3 ori la pacienții cu intervalul QT prelungit, care ar putea fi un mecanism patogenetic alternativ, ce face pacienții cu NAC mai predispuși pentru aritmii și Torsada Vârfurilor [41].

Mecanismul prin care NAC conduce la creșterea mortalității nu este elucidat, dar este evident că alterarea echilibrului autonom joacă un rol esențial. După cum arată studiul Rochester Diabetic Neuropathy, cazurile de moarte subită sunt mai degrabă legate de boala coronariană și de disfuncția VS decât de NAC. Cu toate acestea, NAC pare să contribuie la mortalitate cardiovasculară, chiar și la cei cu boală coronariană stabilă. Într-un alt studiu efectuat pe pacienți cu DZ tip 2 s-a observat că afectarea VRC și prelungirea intervalului QT combinate au fost cel mai puternic predictor al mortalității independent de factorii de risc convenționali.

Mai multe mecanisme sunt implicate în explicarea relației dintre NAC și mortalitatea pacienților cu DZ. Neuropatia autonomă poate conduce la un răspuns atenuat la hipoxie, la reducerea simțirii hipoglicemiei și la episoade hipoglicemice prolongate [25]. Alți autori consideră cauza fiind efectele directe ale neuropatiei autonome și complicațiile microvasculare asupra riscului cardiovascular nefavorabil, cât și asocierile indirecte cu afectarea organelor-țintă, cum ar fi nefropatia, hipertrofia și disfuncția diastolică VS [25].

VIII. Tratamentul neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare

Tratamentul NAC poate fi simptomatic sau are drept scop încetinirea ori inversarea progresării NAC. Cu toate acestea, terapiile eficiente pentru încetinirea sau inversarea progresării NAC sunt destul de limitate, întrucât mecanismele patogenice nu sunt pe deplin elucidate. Totodată, în baza cunoștințelor actuale despre patogeneza NAC și a factorilor de risc, au fost examinate mai multe tratamente potențiale.

A. Măsuri ce vizează combaterea procesului lezional progresiv al fibrelor nervoase

1. Modificarea stilului de viață

Modificările stilului de viață s-au dovedit a avea un impact benefic asupra prevenirii progresiei NAC în studiul Steno-2 și Programul de prevenire a diabetului (DPP). În studiul Steno-2, pacienții cu DZ tip 2 și microalbuminurie au fost randomizați la o intervenție multifactorială a factorului de risc cardiovascular care a inclus terapia comportamentală (dietă, exerciții fizice și renunțarea la fumat) și intervenție farmacologică (pentru controlul TA, lipidelor și hiperglicemiei) sau tratament convențional în conformitate cu ghidurile naționale. După o medie de 7,8 ani de urmărire, riscul de dezvoltare a NAC a fost semnificativ mai mic la nivelul brațului de intervenție (49% în grupul intensiv față de 65% în grupul convențional, $p=0,002$). În DPP, modificarea stilului de viață a demonstrat rezultate superioare în îmbunătățirea disfuncției autonome (evaluată cu indicii VRC și QT), comparativ cu utilizarea metforminei sau placebo. Pierderea în greutate și regimul dietetic, însoțite sau nu de un antrenament supravegheat, au fost asociate cu îmbunătățirea indicilor NAC. De asemenea, s-a dovedit că antrenamentul aerob ic îmbunătățește NAC, cu unele indicații că exercițiile fizice ușoare se recomandă în cazuri mai puțin grave de NAC. Mai multe studii au arătat îmbunătățiri semnificative ale măsurilor de VRC după diferite programe de antrenament, inclusiv ciclismul, mersul pe jos, jogging-ul și antrenamentele de exerciții aerobice în apă la subiecți cu NAC (Laing și al., 2011), antrenament muscular inspirator la persoanele în vârstă (Rodrigues și al.,

2018) și antrenamente cu intervale de mare intensitate la persoane tinere, sănătoase (de Sousa și al., 2018). O recenzie recentă care rezumă dovezile privind impactul intervențiilor în stilul de viață asupra NAC a concluzionat că rezistența moderată și exercițiul aerob atât în DZ tip 1, cât și în DZ tip 2 îmbunătățesc semnificativ VRC și funcția autonomă cardiacă, în favoarea dominanței parasimpatice, independent de IMC, controlul glicemic sau TA și durata diabetului zaharat [32].

2. Controlul glicemic

Este cunoscut faptul că hiperglicemia este un factor de risc major pentru dezvoltarea și progresia NAC. S-a dovedit că un control glicemic intens încetinește progresia și întârzie dezvoltarea NAC. În studiul DCCT, controlul glicemic intens la un grup de pacienți cu DZ tip 1 a redus incidența NAC cu 50% pe parcursul a 6,5 ani, comparativ cu terapia convențională (respectiv 7% față de 14%) [42]. Aceste efecte benefice au persistat la 13-14 ani după încheierea studiului. În studiul SEARCH CVD, 354 de pacienți tineri cu DZ tip 1 au fost evaluați pentru prezența disfuncției autonome subclinice, prin utilizarea parametrilor VRC și prin prezența pierderii parasimpatice cu suprasolicitare simpatică. Un control glicemic slab, definit de $HbA1C > 7,5\%$, a fost asociat independent cu prezența NAC subclinică, comparativ cu un grup de control potrivit cu frecvență fără DZ. Efectele controlului glicemic în DZ tip 2 nu sunt la fel de încurajatoare. Datele din studiile recente nu au reușit să demonstreze diferențe în incidența NAC pe baza aplicării terapiei intensive la pacienții cu DZ tip 2. Sensibilitatea testelor utilizate pentru diagnosticul de NAC în aceste studii a fost însă pusă la îndoială, ceea ce sugerează că sunt necesare mai multe cercetări pentru a investiga relația dintre controlul metabolic și NAC la pacienții cu DZ tip 2.

3. Terapii bazate pe patogeneza NAC

Există date limitate privind utilizarea farmacoterapiei care vizează căile patogene specifice. Într-un studiu randomizat utilizarea acidului α -lipoic antioxidant specific a îmbunătățit NAC la pacienții cu DZ tip 2. Utilizarea analogilor peptidului 1 ca glucagon sau a inhibitorilor dipeptidil peptidazei 4 au demonstrat proprietăți cardioprotective și neuroprotectoare, mărin­d posibilitatea utilizării lor pentru tratament nu numai

pentru neuropatia periferică, ci și în neuropatia autonomă. În studiile la scară mică s-a arătat că inhibitorii de aldoreductază îmbunătățesc funcția VS la pacienții cu ND, fără afectarea indicilor NAC.

Există, de asemenea, dovezi care sugerează că vitamina E și peptida C pot ameliora indicii VRC. Într-un studiu controlat randomizat, vitamina E, comparativ cu placebo, a reușit să crească intervalul RR ($P < 0.05$) și componenta HF a VRC (HF; $P < 0.05$) la 50 de pacienți cu DZ tip 2 pe o perioadă de 4 luni. Într-un studiu recent randomizat, controlat cu placebo, la 44 de pacienți cu DZ tip 1, tratamentul cu un regim triplu antioxidant (alopurinol, acid α -lipoic și nicotinamidă) pe parcursul a 2 ani nu a reușit să împiedice progresia NAC și nu a avut niciun beneficiu asupra perfuziei miocardice, demonstrat cu modalități imagistice scintigrafice. Cercetări suplimentare sunt necesare pentru a confirma aceste descoperiri și pentru a explora alte terapii patogenice.

4. Axa renină-angiotensină-aldosteronă

Există date substanțiale pentru a sprijini utilizarea anumitor agenți farmacologici în îmbunătățirea disfuncției ventriculului stâng asociate cu neuropatie autonomă în DZ. La pacienții cu insuficiență cardiacă, utilizarea bisoprololului sau asocierea spironolactonei la enalapril, furosemid și digoxină, au demonstrat un efect benefic asupra funcției autonome, așa cum se arată în testarea HRV și respectiv în echilibrul simpato-vagal. Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) ar putea îmbunătăți potențial echilibrul parasimpatic / simpatic, de asemenea, ar putea îmbunătăți prognosticul în insuficiența cardiacă. Asocierea blocantelor receptorilor de angiotensină la inhibitorii ACE poate fi superioară monoterapiei, datorită blocării sporite pe axa renină-angiotensină-aldosteronă. Într-un mic studiu realizat de Didangelos et al., incluzând 62 de pacienți cu DZ tip 1 și DZ tip 2, utilizarea inhibitorilor ACE sau ARB, precum și combinația lor, au reușit să îmbunătățească atât neuropatia autonomă diabetică, cât și disfuncția diastolică a VS [32].

B. Tratament simptomatic

Tratamentul hipotensiunii arteriale ortostatice este necesar pacienților simptomatici cu NAC. Există mai multe strategii disponibile,

inclusiv măsuri nefarmacologice și comportamentale, precum și opțiuni farmacologice. Acestea includ:

- Evitarea trecerii bruște din clinostatism în ortostatism.
- Îndepărtarea unor factori agravanți precum repausul prelungit la pat și consumul de alcool.
- Manevrarea atentă a medicației hipotensoare.
- Hidratarea corespunzătoare.
- Dieta bogată în sodiu (dacă pacientul nu are contraindicații ca insuficiența cardiacă, sindromul nefrotic etc.),
- Poziția cu trunchiul sprijinit de mai multe perne în timpul somnului.
- Utilizarea unor ciorapi elastici, care să cuprindă membrele inferioare până la șold (ei vor fi scoși când pacientul se culcă).
- Evitarea băilor calde (produc vasodilatație).
- Adoptarea poziției de decubit dorsal când se administrează insulină, deoarece aceasta accentuează efluxul transcapilar al albuminei, putând agrava hTAo în câteva minute după administrare.

Dacă măsurile de mai sus nu reușesc să îmbunătățească simptomele, poate fi luată în considerare intervenția farmacologică (*Tabelul 7*). Înainte de a începe tratamentul medicamentos, trebuie cântărit riscul-beneficiu pentru pacient, deoarece poate contribui la creșterea tensiunii arteriale în ortostatism.

Tabelul 7. Mijloacele terapeutice pentru NAC

Simptom	Tratament		
	Clasă	Preparat	Doză/zi
Hipoten- siunea arterială ortostatică	măsuri nonfarmaco- logice		
	perfuzii cu soluții saline		
	antiinflamatoare nesteroidiene	diclofenac	50 mg × 3
		ibuprofen	200 mg × 3
	simpaticomimetice	clonidină	0,1-0,5 mg seara

		midodrină	2,5-10 mg × 3
		efedrină	25-50 mg × 3
		pseudoefedrină	30-60 mg × 3
	mineralosteroizi	9-α- fluorohidro- cortizon	0,1-0,2 mg
	alte preparate	eritropoietină	50 U/kg/ săptămână × 3
		desmopresină	0,1-0,8 mg
	β-blocante cu activitate simpaticomimetică intrinsecă	pindolol	2,5 mg × 2 → 5 mg × 3
		oxprenolol	80 → 240 mg
Tahicardia de repaus	β-blocante cardiose- lective	nebivolol	2,5-10 mg
		bisoprolol	2,5-10 mg
		metoprolol	25-100 mg × 2
		atenolol	50-100 mg

Midodrina, un agonist selectiv periferic α1-adrenergic, este considerat un agent de primă linie care acționează prin vasoconstricția periferică a arteriolelor și venelor. Rămâne până în prezent singurul medicament aprobat de Agenția alimentelor și medicamentelor (FDA) pentru tratamentul hipotensiunii arteriale ortostatice.

9-α-fluorohidrocortizonul, un mineralocorticoid sintetic, este o altă opțiune de primă linie care acționează prin retenția de sodiu. Într-un studiu crossover dublu-orb, 9-a-fluorohidrocortizonul a tratat cu succes hipotensiunea ortostatică a pacienților cu diabet și neuropatie autonomă. Dozele de 9-a-fluorohidrocortizon între 100 și 400 de micrograme au scăzut semnificativ hipotensiunea ortostatică la 14 pacienți simptomatici cu DZ pe o perioadă medie de 12 luni ($P < 0,001$). Însă, este necesară monitorizarea atunci când este prescris pacienților cu insuficiență cardiacă, deoarece poate conduce la supraîncărcare. Există, de obicei, o perioadă de 10-14 zile înainte ca efectele sale să devină clinic evidente.

Alte intervenții farmacologice disponibile includ utilizarea: metoprololului (poate crește TA în anumite cazuri), desmopresinei (ana-

log al vasopresinei, a cărei eficacitate se observă preponderant asupra hipotensiunii matinale), eritropoietinei (la pacienții cu masa eritocitară scăzută, hTAo se ameliorează prin expansiune volemică). Cafeina și acarboza pot fi, de asemenea, utilizate în managementul hipotensiunii arteriale postprandiale. Situația se complică atunci când la hTAo se asociază HTA. Administrarea unor β -blocante cu activitate simpaticomimetică intrinsecă (de exemplu, pindolol sau oxprenolol) poate fi utilă în asemenea cazuri. Uneori sunt prezente chiar crize hipertensive nocturne, ce trec neobservate. Cu toate acestea, hipotensiunea ortostatică rămâne o afecțiune dificil de tratat și mulți pacienți necesită terapii multiple [5].

Aritmiile (extrasistole atriale, extrasistole ventriculare, fibrilație atrială) pot pune unele probleme terapeutice: în cazul afectării parasimpatice, acțiunea digitală este îndelungată, iar în suferința simpatică, β -blocantele sunt ineficiente [5].

Disfuncția ventriculului stâng, sistolică sau diastolică, beneficiază de tratament specific: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, diuretice, β -blocante, antagoniști ai receptorilor angiotensinei, antagoniștii de calciu, spironolactone sau digitală, în funcție de caz [5].

Teste pentru autocontrol

Alegeți răspunsul **cel mai bun** la fiecare întrebare.

1. Rolul central în dezvoltarea neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare îl are:
 - a) Hiperlipidemia.
 - b) Hiperglicemia.
 - c) Stresul oxidativ.
 - d) Inflamația.
 - e) Ischemia.
2. Principalele ipoteze ale mecanismelor implicate în geneza neuropatiei sunt următoarele, CU EXCEPȚIA:
 - a) Metabolică.
 - b) Vasculară.
 - c) Neurotrofică.
 - d) Ischemică.
 - e) Imunologică.
3. Simptomele clinice ale neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare sunt următoarele, CU EXCEPȚIA:
 - a) Tahicardia de repaus.
 - b) Hipertensiunea arterială.
 - c) Intoleranța la efort.
 - d) Perturbarea ritmului circadian al tensiunii arteriale.
 - e) Hipotensiunea ortostatică.
4. Standardul de referință pentru testarea clinică a funcției autonome include:
 - a) Măsurarea sensibilității baroreflexe.
 - b) Scintigrafia cardiacă.
 - c) Testele reflexe cardiovasculare.
 - d) Holter-ECG 24 de ore.
 - e) Microneurografia.
5. Scopul tratamentului neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare constă în:
 - a) Încetinirea progresării neuropatiei diabetice.

- b) Încetinirea progresării nefropatiei diabetice.
 - c) Încetinirea progresării disfuncției ventriculului stâng.
 - d) Încetinirea progresării neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare.
 - e) Încetinirea progresării retinopatiei diabetice.
6. Cel mai comun simptom al infarctului miocardic la pacienții cu neuropatie diabetică autonomă cardiovasculară este, CU EXCEPȚIA:
- a) Durere toracică.
 - b) Calm.
 - c) Greață și vomă.
 - d) Tuse.
 - e) Dispnee.
7. Complicațiile neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare sunt următoarele:
- a) Accident ischemic cerebral.
 - b) Aritmii.
 - c) Alungirea intervalului QT.
 - d) Infarctul miocardic.
 - e) Mortalitatea.
8. Combaterea procesului lezional progresiv al fibrelor nervoase vizează următoarele măsuri:
- a) Modificarea stilului de viață.
 - b) Axa renină-angiotensină-aldosteronă.
 - c) Terapii bazate pe patogeneza neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare.
 - d) Controlul glicemic.
 - e) Scăderea consumului caloric.
9. În tratamentul hipotensiunii arteriale ortostatice sunt utilizate următoarele măsuri nonfarmacologice:
- a) Evitarea trecerii bruște din clinostatism în ortostatism.
 - b) Hidratarea corespunzătoare.
 - c) Evitarea băilor reci.
 - d) Dieta bogată în sodiu.
 - e) Utilizarea unor ciorapi elastici.

10. În tratamentul hipotensiunii arteriale ortostatice sunt utilizate următoarele clase terapeutice:
- a) Simpaticomimetice.
 - b) Antiinflamatoare nesteroidiene.
 - c) Beta-blocante cardioselective.
 - d) Beta-blocante cu activitate simpaticomimetică intrinsecă.
 - e) Beta-blocante cu efect și pe receptorii alfa-1.

Răspunsurile corecte: 1-b; 2-d; 3-b; 4-c; 5-d; 6-a; 7-b,c,d,e; 8-a,b,c,d; 9-a,b,d,e; 10-a,b,c,d.

Referințe bibliografice

1. Fischer V., Tahrani A. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2017, vol. 10, p. 419-434.
2. Han Cho N. et al. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015, p. 10-60.
3. Șerban V. *Tratat român de boli metabolice 1*. Timișoara: Brumar, 2010, p. 66-69.
4. Anuradha P., Prem Sagar S., Neeraja A. Use of Corrected QT Interval as a Diagnostic Tool for Assessment of Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetic Patients. *Medical Science*, 2016, vol. 6, p. 419-423.
5. Șerban V. *Tratat român de boli metabolice 2*. Timișoara: Brumar, 2010, p. 76-143.
6. Philip A., Kumar K. A clinical study on cardiac autonomic neuropathy (can) in diabetes mellitus. *Paripex - Indian Journal of Research*, 2016, vol. 5, p. 11-12.
7. Cheța D. *Vascular Involvement in diabetes. Clinical, Experimental and Beyond*. București: Editura Academiei Române, 2005, 323 p.
8. Spallone V et al. On behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, vol. 27, p. 639-653.
9. Kempler P. Cardiac Autonomic Neuropathy: Is it a Cardiovascular Risk Factor in Type 2 Diabetes. *Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus*, 2003, p. 181-192.
10. Pop-Busui R. et al. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Cardiovascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care*, 2017, vol. 40, p. 94-100.
11. Vinik A. et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes care*, 2003, vol. 26: 1553-1562.
12. Witte D. et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2005, vol. 48, p. 164-171.
13. Tang M. et al. Autonomic neuropathy in young people with type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatric Diabetes*, 2013, vol. 14, p. 239-248.
14. Martin C., Albers J., Pop-Busui R., for the DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial.

- cations Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care*, 2014, vol. 37, no. 1, p. 31-38.
15. Ziegler D. et al. Diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014, vol. 122, p. 406-415.
 16. Moțățăianu A., Stoian A., Bajko Z. Neuropatia diabetică autonomă cardiovasculară – impact clinic. *Acta Medica Transilvanica*, 2013, vol. 2, p. 156-158.
 17. Voulgari C. et al. The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2011, vol. 25, p. 159-167.
 18. Lotstein D. et al. Transition from pediatric to adult care for youth diagnosed with type 1 diabetes in adolescence. In: *Pediatrics*, 2013, vol. 131, p. 1062-1070.
 19. Ahmadzadeh-Amiri A., Ahmadzadeh A. Genetics and diabetic microangiopathy, *Sudanese Journal of Ophthalmology*, 2015, vol. 7, p. 27-34.
 20. Lluch I. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in Type 1 diabetic patients with and without peripheral neuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 1998, vol. 42, p. 35-40.
 21. Moța M. Microangiopatia diabetică. București: Editura Didactică și Pedagogică, 2003, p. 193-198.
 22. Luft D. Praxisleitfaden der diabetischen Polyneuropathie. 1. Auflage. UNI-MED Verlag, Bremen 2000.
 23. Rusu V. Neuropatia diabetică. Cluj-Napoca: Editura medicală universitară „Iuliu Hațieganu”, 2004, p. 67-81.
 24. Figueroa J. et al. Decreased orthostatic adrenergic reactivity in non-dipping postural tachycardia syndrome. *Autonomic Neuroscience*, 2014, vol. 185, p. 107-111.
 25. Dimitropoulos G., Tahrani A, Stevens M. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 2014, vol. 5, p. 17-39.
 26. Omar A. et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy for the assessment of cardiac sympathetic innervation and the relationship with cardiac autonomic function in healthy adults using standardized methods. *Nuclear Medicine Communications*, 2017, vol. 38, p. 44-50.
 27. Pop-Busui R. et al. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2004, vol. 44, p. 2368-2374.
 28. Pop-Busui R. What Do We Know and We Do Not Know About Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 2012, vol. 5, p. 463-478.

29. Woodward M. et al. The association between resting heart rate, cardiovascular disease and mortality: evidence from 112,680 men and women in 12 cohorts. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2014, vol. 21, p. 719-726.
30. Строков И., Зилов А., Фокина А. и др. Диабетическая кардиальная автономная невропатия. *Лечебное дело*, 2013, с. 49-54.
31. Bruckner I., Vlaiculescu M., Negrila A. The involvement of autonomic neuropathy in cardiovascular function in diabetes mellitus. *Vascular Involvement in diabetes. Clinical, Experimental and Beyond*. București: Editura Academiei Române, 2005, p. 323-338.
32. Dimitropoulos G., Tahrani A, Stevens M. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 2014, vol. 5, p. 17-39.
33. Badea A., Nedelcu L. Neuropatia autonomă cardiovasculară din teorie în practica clinică. *J.M.B.*, 2014, vol. 1, p. 45-50.
34. Vinik A. The conductor of the autonomic orchestra. *Front Endocrinol*, 2012, vol. 3, p. 71-73.
35. Hayat S. et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. *Clinical Science*, 2004, vol. 107, p. 539-557.
36. Kempler P. Cardiac autonomic neuropathy: is it a cardiovascular risk factor in type 2 diabetes? *Cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. Assessment and control*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2003, p. 181-189.
37. Aaron I. Vinik, Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Circulation*, 2007, vol. 115, p. 387-397.
38. Modolo R. et al. Predictors of Silent Myocardial Ischemia in Resistant Hypertensive Patients. *American Journal of Hypertension*, 2015, vol. 28, p. 200-207.
39. Balcioğlu A., Müderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World Journal of Diabetes*, 2015, vol. 6, p. 80-91.
40. Manfredini R. et al. Twenty-four-hour patterns in occurrence and pathophysiology of acute cardiovascular events and ischemic heart disease. *The Journal of Biological and Medical Rhythm Research*, 2013, vol. 30, p. 6-16.
41. Juutilainen A. et al. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care*, 2008, vol. 31, p. 714-719.
42. Vinik A., Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Handbook of Clinical Neurology*, 2013, vol. 117, p. 279-294.

