

## غربالگری نوروپاتی اتونوم قلب و عروق در بیماران دیابتی غیروابسته به انسولین

دکتر سیدمهران حسینی\*<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا ملکی<sup>۲</sup>، دکتر حمیدرضا بذرافشان<sup>۳</sup>

۱- دانشیار گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان. ۲- پزشک عمومی.

۳- دانشیار گروه داخلی، فوق تخصص غدد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان.

### چکیده

**زمینه و هدف:** نوروپاتی اتونوم قلب و عروق (Cardiac Autonomic Neuropathy: CAN) شایع‌ترین و مهم‌ترین نوع بالینی نوروپاتی اتونوم در دیابت است. از پیامدهای CAN می‌توان انفارکتوس بی‌علامت، نارسایی تنفس و افزایش خطر مرگ و میر را نام برد. این مطالعه به منظور غربالگری CAN در بیماران دیابتی غیروابسته به انسولین انجام گردید.

**روش بررسی:** این مطالعه توصیفی - تحلیلی روی ۷۰ بیمار (۲۲ مرد و ۴۸ زن) دیابتی غیروابسته به انسولین انجام شد. برای تشخیص نوروپاتی از آزمون‌های تعداد ضربان‌های قلب در شرایط پایه، تغییرات سرعت قلب، تفاوت در سرعت قلب و فشارخون به دنبال تغییر وضعیت و مقدار اصلاح شده فاصله QT استفاده شد. نتایج مجموع آزمایشات به صورت صفر یا طبیعی، ۱ یا بینابینی و ۲ یا بالاتر از آن به معنی غیرطبیعی یا مبتلا به CAN رتبه‌بندی شد.

**یافته‌ها:** ۱۰ نفر (۱۴/۳ درصد) طبیعی، ۳۵ نفر (۵۰ درصد) بینابینی و ۲۵ نفر (۳۵/۷ درصد) مبتلا به CAN بودند. بین شدت‌های مختلف نوروپاتی اتونوم قلبی از نظر مدت ابتلا به دیابت تفاوت معنی‌دار دیده شد ( $P < 0/05$ ). میزان تغییر فشارخون سیستولی بیشترین ارتباط را با شدت نوروپاتی اتونوم قلبی داشت ( $r = 0/509$ ).

**نتیجه‌گیری:** در این مطالعه نوروپاتی اتونوم قلب و عروق نسبت به مطالعات مشابه بیشتر و سابقه بیش از ۱۰ سال ابتلا به دیابت مهم‌ترین عامل خطر CAN تعیین شد.

**کلید واژه‌ها:** دیابت نوع دو، نوروپاتی اتونوم قلبی، پرفشاری خون

\* نویسنده مسؤول: دکتر سیدمهران حسینی، پست الکترونیکی hosseini@goums.ac.ir

نشانی: گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، تلفن ۴۴۲۱۶۵۶-۰۱۷۱، شماره ۴۴۴۰۲۲۵

وصول مقاله: ۹۲/۳/۲۸، اصلاح نهایی: ۹۲/۵/۱۶، پذیرش مقاله: ۹۲/۵/۲۷

### مقدمه

ورزش، تغییرات شدید همودینامیک حین جراحی، افزایش بروز ایسکمی‌های بدون علامت، انفارکتوس میوکارد و کاهش امید به زندگی بعد از انفارکتوس برخی از این پیامدها هستند (۳). دیابت صرف نظر از نوع آن به عنوان عامل خطر کرونر در نظر گرفته می‌شود و به همین دلیل بیماران دیابتی تنها با نتیجه مثبت یکی از آزمایش‌های غربالگری نیز کاندیدای اقدامات درمانی وسیع هستند (۴). براساس متآنالیز ۱۵ مطالعه ارزیابی CAN در بیماران دیابتی بررسی ۲۹۰۰ بیمار، خطر نسبی همراهی CAN با مرگ و میر ۲/۴ گزارش شده است (۲). میزان شیوع CAN بسته به معیارهای تشخیصی، جمعیت هدف، انواع و تعداد تست‌های به کار رفته متفاوت و از حدود ۱۶ تا ۶۷ درصد گزارش شده است (۲ و ۸-۵). در بررسی ۱۰۰ بیمار دیابتی نوع یک و دو شیوع CAN بر اساس آزمایش‌های قلبی تنفسی ۶۰ درصد بود که در نوع یک با سابقه

امروزه به علت رشد جمعیت، افزایش سن، رشد شهرنشینی و افزایش شیوع چاقی و بی‌حرکی همواره بر تعداد مبتلایان به بیماری دیابت افزوده می‌شود (۱). نوروپاتی اتونوم دیابتی یکی از مهم‌ترین عوارض بیماری است که علی‌رغم اثرات منفی زیادی که بر بقا و کیفیت زندگی بیماران دیابتی دارد؛ کمتر از بقیه عوارض دیابت شناسایی و بررسی می‌شود (۲). نوروپاتی اتونوم قلب و عروق (Cardiac Autonomic Neuropathy: CAN) به‌علت همراهی با عوارض متعدد و خطرناک از جمله مرگ ناگهانی و انفارکتوس خاموش، مهم‌ترین نوع نوروپاتی اتونوم دیابتی به‌شمار می‌آید. CAN ناشی از اختلال عملکرد اعصاب خودکار قلب و عروق خونی است که در نهایت به عدم کنترل مناسب قلب و تونوسیت عروق در شرایط مختلف منجر می‌شود. افت فشار وضعیتی، عدم تحمل

آزمایشات فرا خواننده و از وی درخواست گردید که روی تخت به پشت دراز بکشد و با ریتم معمولی و منظم تنفس کند و در طی آزمایشات از تکان خوردن و حرف زدن پرهیزد. فشارخون از بازوی چپ و نوار قلب از اشتقاق‌های دو قطبی اندام ثبت گردید. مراحل کار بین ساعات ۹ الی ۱۱ قبل از ظهر در شرایط محیطی یکسان و گرد آوری داده‌ها بعد از حداقل ۵ دقیقه استراحت در حالت دراز کش به شرح زیر انجام شد:

تعیین متوسط ضربان قلب در حال استراحت (RHR) (Resting Heart Rate) پس از ۵ دقیقه استراحت کامل در وضعیت دراز کش براساس ثبت اشتقاق II الکتروکاردیوگرام تعیین شد. مقدار بیش از ۱۰۰ ضربه در دقیقه بدون تصحیح برای سن و جنس غیرطبیعی در نظر گرفته شد (۱۰).

تغییر ضربان قلب با ایستادن براساس نسبت ۱۵ به ۳۰ انجام شد. فاصله دو موج متوالی سینوسی در ضربان‌های ۱۵ و ۳۰ پس از ایستادن تعیین و نسبت آنها گزارش شد. با تغییر وضع سریع و فعال فرد از حالت دراز کش به ایستاده، به دلیل اثر جاذبه و انباشت لحظه‌ای خون در سیستم وریدی تاکی کاردی رفلکسی ایجاد گشته و در ادامه با برادی کاردی همراه می‌گردد. مبنای انتخاب ضربان‌ها به ترتیب سریع‌ترین و آهسته‌ترین سرعت لحظه‌ای در محدوده ضربان‌های ۱۳ تا ۱۷ و ۲۸ تا ۳۲ بود که اغلب با ضربان‌های ۱۵ و ۳۰ هماهنگی دارد. ثبت ECG در این آزمون به وسیله دستگاه VICARDIO (Energy-Lab Technologies GmbH, Hamburg, Germany) انجام و نسبت ذکر شده با استفاده از قابلیت‌ها و نرم‌افزار دستگاه محاسبه و مقادیر کمتر از ۱/۰۳ غیرطبیعی تلقی گردید (۱۰).

برای تعیین فاصله اصلاح شده corrected QT interval (QTc): فاصله موج‌های Q و T در اشتقاق II الکتروکاردیوگرام توسط دستگاه VICARDIO اندازه‌گیری و براساس فرمول بازت (Bazett) محاسبه گردید. مقادیر بالای ۴۴۰ms غیرطبیعی گزارش شد (۱۰).

آزمایش افت فشارخون وضعیتی: ۲ دقیقه پس از تغییر وضعیت از حالت دراز کش به ایستاده مقدار فشار خون سیستولی و دیاستولی تعیین و با مقادیر حالت دراز کش مقایسه شد. ثبت فشارخون به روش اوسیلومتری یک به وسیله فشار سنح الکترونیکی OMRON (ژاپن) انجام شد. کاهش بیش از ۲۰ میلی‌متر جیوه در فشار سیستولی یا ۱۰ میلی‌متر جیوه در مورد فشار دیاستولی غیرطبیعی لحاظ گردید (۱۰).

امتیاز آزمایشات برای بیمارانی که ۵ آزمایش را به طور کامل به انجام رساندند؛ محاسبه گردید. برای ارزیابی کمی CAN نتایج هر یک از آزمایش‌های اشاره شده بین عدد صفر (مقدار طبیعی) و یک (مقدار غیرطبیعی) امتیازبندی شد. بیمارانی براساس امتیاز کل در

بیش از ۱۰ سال و در نوع دو با سن بالا ارتباط معنی‌دار داشت. ارتباط شدت CAN با QTc نیز معنی‌دار گزارش شده است ( $r=0.73$ ). حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت افزایش QTc در تشخیص CAN در دیابت نوع دو به ترتیب ۷۶/۵ درصد، ۷۵ درصد و ۸۱ درصد گزارش شده است (۹).

مهم‌ترین تست‌های تشخیص CAN شامل بررسی تعداد ضربان‌های قلب در شرایط پایه، تغییر ضربان به دنبال مانور والسالوا، تغییر ضربان قلب به دنبال تغییر وضعیت (ایستادن از حالت دراز کش و یا نشسته)، برخی شاخص‌های الکتروکاردیوگرافیک از جمله QTc، تغییرات فشارخون سیستولیک و دیاستولیک به دنبال تغییر وضعیت و انقباض ایزومتریک و تغییرات سرعت قلب (HRV) (Heart Rate Variability) است (۱۰). افزایش تعداد ضربان‌های قلب از تظاهرات بارز و اولیه CAN است که به دلیل نوروپاتی واگ ایجاد می‌شود. با ادامه بیماری این علامت به دلیل پیشرفت درگیری اعصاب سمپاتییک به صورت کاهش ضربان و سپس به دلیل ابتلای هر دو شاخه اتونوم به شکل محدودیت دامنه تغییرات متناسب سرعت قلب نمایان می‌گردد (۲). این مطالعه با هدف غربالگری و تشخیص موارد نهفته CAN در بیماران دیابتی غیر وابسته به انسولین بر اساس نتایج آزمایش‌های غیر تهاجمی و استاندارد انجام شد.

### روش بررسی

این مطالعه توصیفی - تحلیلی روی ۷۰ بیمار دیابتی مراجعه کننده به درمانگاه غدد مرکز آموزشی - درمانی پنجم آذر گرگان در سال ۱۳۸۹ انجام شد.

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق (شماره ۱۷۰۲) دانشگاه علوم پزشکی گلستان قرار گرفت. در خصوص هدف مطالعه با بیماران صحبت شد و پس از اخذ رضایت آگاهانه در مطالعه وارد شدند.

معیار ورود به مطالعه شرایط جسمی مناسب و توان انجام صحیح آزمایش‌ها بود. عدم مصرف داروهای موثر بر سیستم قلب و عروق و تنفس به طور مطلق معیار ورود به مطالعه در نظر گرفته نشد.

معیار عدم ورود به مطالعه شامل اثرات فارماکولوژیک موثر بر سیستم اتونوم بود. همچنین افرادی که از بیماری‌های ایسکمیک قلبی، مغزی، کلیوی یا تنفسی شناخته شده رنج می‌بردند و بیماران تحت درمان با مهارکننده‌های آلفا و بتا و افرادی با عدم تمایل به ادامه همکاری، در مطالعه وارد نشدند.

تمام مراحل گردآوری داده‌ها در کلینیک تخصصی دیابت مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر گرگان انجام گردید.

بعد از انتخاب بیماران، از آنان خواسته شد تا از هرگونه فعالیت شدید قبل از شروع آزمایش‌ها اجتناب کنند و حداقل به مدت ۱۰ دقیقه آرام روی صندلی انتظار بنشینند. سپس بیمار را به اتاق

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار سن، قد، وزن، نمایه توده بدنی و مدت دیابت بیماران دیابتی غیروابسته به انسولین مراجعه کننده به درمانگاه غدد مرکز آموزشی - درمانی پنجم آذر گرگان در سال ۱۳۸۹

ویژگی	حداقل	حداکثر	میانگین و انحراف معیار
سن (سال)	۳۸	۸۳	۵۵/۱۹±۹/۷۹
قد (سانتی متر)	۱۴۷	۱۸۴	۱۶۱/۳۶±۸/۲۷
وزن (کیلوگرم)	۵۶	۹۷	۷۶/۱±۱۰/۲۲
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	۲۱/۴۵	۳۹/۳۵	۲۹/۳۰±۳/۹۴
مدت دیابت (سال)	۲	۲۵	۹/۰۳±۵/۵۴

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار ضریب قلب در حال استراحت به تفکیک جنس، سن، مدت دیابت و نمایه توده بدنی بیماران دیابتی غیروابسته به انسولین مراجعه کننده به درمانگاه غدد مرکز آموزشی - درمانی پنجم آذر گرگان در سال ۱۳۸۹

عوامل خطر	کمتر از ۱۰۰ ضربه در دقیقه (n=۶۷)	بیشتر مساوی ۱۰۰ ضربه در دقیقه (n=۳)	میانگین و انحراف معیار	p-value
جنس				
مرد	۲۱	۱	۷۶±۱۳	۰/۶۸۴
زن	۴۶	۲	۸۰±۱۱	
سن (سال)				
کمتر مساوی ۶۰	۴۵	۱	۷۸±۱۱	۰/۲۶۹
بیش از ۶۰	۲۲	۲	۷۹±۱۳	
مدت دیابت (سال)				
کمتر مساوی ۱۰	۴۶	۲	۷۹±۱۲	۰/۶۸۴
بیش از ۱۰	۲۱	۱	۷۷±۱۲	
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )				
کمتر مساوی ۳۰	۳۷	۲	۷۷±۱۲	۰/۵۸۷
بیش از ۳۰	۳۰	۱	۸۰±۱۲	

p-value براساس آزمون کای اسکوتر

جدول ۳: میانگین و انحراف معیار تغییر فشارخون سیستولی با ایستادن به تفکیک جنس، سن، مدت دیابت و نمایه توده بدنی بیماران دیابتی غیروابسته به انسولین مراجعه کننده به درمانگاه غدد مرکز آموزشی - درمانی پنجم آذر گرگان در سال ۱۳۸۹

عوامل خطر	کمتر یا مساوی ۲۰ میلی متر جیوه (n=۶۲)	بیش از ۲۰ میلی متر جیوه (n=۸)	میانگین و انحراف معیار	p-value
جنس				
مرد	۱۹	۳	۳/۸±۱۵	۰/۶۹۴
زن	۴۳	۵	۳/۳±۱۵/۱	
سن (سال)				
کمتر مساوی ۶۰	۴۱	۵	۳/۷±۱۴	۰/۸۳۹
بیش از ۶۰	۲۱	۳	۳/۱±۱۷	
مدت دیابت (سال)				
کمتر مساوی ۱۰	۴۴	۴	۲/۱±۱۴/۸	۰/۲۰۹
بیش از ۱۰	۱۸	۴	۷/۴±۱۵/۲	
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )				
کمتر مساوی ۳۰	۳۳	۶	۳/۱±۱۵/۲	۰/۲۴۳
بیش از ۳۰	۲۹	۲	۴±۱۴/۸	

p-value براساس آزمون کای اسکوتر و آزمون دقیق فیشر

آماري SPSS-16 برای تجزیه و تحلیل آماری استفاده شد و مقادیر کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

میانگین سنی و وزنی بیماران به ترتیب ۵۵/۱۹±۹/۷۹ سال و ۷۶/۱±۱۰/۲۲ کیلوگرم بود. از این تعداد ۴۸ نفر زن (۶۸/۶ درصد) و ۲۲ نفر مرد (۳۱/۴ درصد) بودند (جدول یک).

دامنه و میانگین قندخون ناشتای بیماران به ترتیب ۹۳-۳۴۶ و ۱۷۲/۹±۶۵/۶ میلی گرم بر دسی لیتر بود.

درصد موارد غیرطبیعی حاصل از آزمون‌های نوروپاتی در نمودار یک آمده است. در مجموع ۳ نفر (۴/۳ درصد) دارای RHR

یکی از سه گروه بدون نوروپاتی (جمع نهایی صفر)، بینابینی (جمع نهایی ۱) و دارای نوروپاتی (جمع نهایی ۵-۲) قرار گرفتند و داده‌های آنها برای آنالیز مورد استفاده قرار گرفت (۱۱ و ۱۰).

از شاخص‌های میانگین، دامنه، انحراف معیار و فراوانی برای گزارش نتایج آزمایشات استفاده شد. آزمون‌های آماری کای اسکوتر و آزمون دقیق فیشر برای مقایسه متغیرهای کیفی اسمی و رتبه‌ای (عوامل خطر و شدت نوروپاتی) و آزمون‌های Independent Samples t-test و آنالیز واریانس یک‌طرفه، Post Hoc Tucky HSD و ضریب همبستگی پیرسون برای تحلیل نتایج آزمون‌های نوروپاتی (متغیرهای کمی) استفاده شد. از نرم‌افزار

جدول ۴: میانگین و انحراف معیار تغییر فشارخون دیاستولی با ایستادن به تفکیک جنس، سن، مدت دیابت و نمایه توده بدنی بیماران دیابتی غیروابسته به انسولین مراجعه کننده به درمانگاه غدد مرکز آموزشی - درمانی پنجم آذر گرگان در سال ۱۳۸۹

p-value	میانگین و انحراف معیار	عوامل خطر	
		کمتر یا مساوی ۲۰ میلی متر جیوه (n=۶۵)	بیش از ۲۰ میلی متر جیوه (n=۵)
۰/۴۹۵	-۱/۱±۷/۶	۱	۲۱
	-۱/۲±۸/۲	۴	۴۴
۰/۴۳۷	-۱/۳±۷/۱	۴	۴۲
	-۱±۹/۵	۱	۲۳
۰/۴۹۵	-۱/۲±۸/۷	۴	۴۴
	-۱/۱±۶/۲	۱	۲۱
۰/۲۵۸	۰/۳±۸/۱	۴	۳۵
	-۳/۱±۷/۴	۱	۳۰

p-value براساس آزمون دقیق فیشر

جدول ۵: میانگین و انحراف معیار تعیین تغییر ضربان قلب با ایستادن (Ratio30:15) به تفکیک جنس، سن، مدت دیابت و نمایه توده بدنی بیماران دیابتی غیروابسته به انسولین مراجعه کننده به درمانگاه غدد مرکز آموزشی - درمانی پنجم آذر گرگان در سال ۱۳۸۹

p-value	میانگین و انحراف معیار	عوامل خطر	
		کمتر از ۱/۰۳ (n=۵۴)	بیشتر یا مساوی ۱/۰۳ (n=۱۸)
۰/۲۱۴	۰/۹۸±۰/۰۳	۱۹	۳
	۰/۹۹±۰/۰۵	۳۵	۱۳
۰/۰۳۷*	۰/۹۹±۰/۰۵	۳۲	۱۴
	۰/۹۸±۰/۰۴	۲۲	۲
۰/۲۱۴	۰/۹۹±۰/۰۵	۳۵	۱۳
	۰/۹۸±۰/۰۴	۱۹	۳
۰/۶	۰/۹۸±۰/۰۶	۳۱	۸
	۰/۹۹±۰/۰۴	۳۳	۸

p-value براساس آزمون کای اسکوتر، \* نشان دهنده تفاوت معنی دار بین دو گروه سنی در مقادیر Ratio30:15

جدول ۶: نتایج آزمون تعیین فاصله اصلاح شده Q-T (QTc) به تفکیک جنس، سن، مدت دیابت و نمایه توده بدنی بیماران دیابتی غیروابسته به انسولین مراجعه کننده به درمانگاه غدد مرکز آموزشی - درمانی پنجم آذر گرگان در سال ۱۳۸۹

p-value	میانگین و انحراف معیار	عوامل خطر	
		کمتر مساوی ۴۴۰ (n=۴۷)	بیش از ۴۴۰ (n=۲۱)
۰/۷۸۳	۴۲۱/۴±۴۱/۳	۱۵	۶
	۴۳۱/۳±۲۸/۹	۳۲	۱۵
۰/۶۵۶	۴۲۸/۳±۳۳/۹	۳۱	۱۵
	۴۲۸/۱±۳۳/۵	۱۶	۶
۰/۷۷۰	۴۲۷/۷±۲۹/۵	۳۳	۱۴
	۴۲۹/۴±۴۱/۱	۱۴	۷
۰/۰۲*	۴۲۲±۳۸/۷	۳۰	۷
	۴۳۵/۷±۲۳/۸	۱۷	۱۴

p-value براساس آزمون کای اسکوتر، \* نشان دهنده تفاوت معنی دار بین دو گروه BMI در مقادیر QTc

۱۰ نفر (۱۴/۳ درصد) نوروپاتی نداشتند؛ ۳۵ نفر (۵۰ درصد) وضعیت بینابینی و ۲۵ نفر (۳۵/۷ درصد) دارای نوروپاتی بودند. تفاوت معنی داری بین دو جنس در مورد نتایج آزمون‌های نوروپاتی اتونوم قلبی مشاهده نشد. بین دو گروه سنی هم اختلاف معنی داری مشاهده نشد؛ به جز در مورد Ratio30:15 که بین دو گروه سنی تفاوت معنی داری وجود داشت (P<۰/۰۳۷). از نظر

غیرطبیعی (بالای ۱۰۰) بودند. ۸ نفر (۱۱/۴ درصد) تغییر فشارخون سیستولی بیش از ۲۰ میلی متر جیوه و ۵ نفر (۷/۱ درصد) تغییر فشار خون دیاستولی بیش از ۱۰ میلی متر جیوه داشتند. ۲۱ بیمار (۳۰/۹ درصد) مقادیر QTc بیشتر از ۴۴۰ms داشتند. در ۵۴ بیمار (۷۷/۱ درصد) میزان نسبت Ratio30:15 کمتر از ۱/۰۳ بود. با در نظر گرفتن مجموع امتیازات هر فرد از آزمایشات مختلف

جدول ۷: میانگین و انحراف معیار نتایج آزمون‌های مختلف ارزیابی نوروپاتی اتونوم به تفکیک وضعیت نوروپاتی بیماران دیابتی غیروابسته به انسولین مراجعه کننده به درمانگاه غدد مرکز آموزشی - درمانی پنجم آذر گرگان در سال ۱۳۸۹

پ-Value	میانگین و انحراف معیار با نوروپاتی (n=۲۵)	میانگین و انحراف معیار بینابینی (n=۳۵)	میانگین و انحراف معیار بدون نوروپاتی (n=۱۰)	میانگین و انحراف معیار تمام بیماران (n=۷۰)	آزمون
۰/۱۴۲	۱۵۱/۵±۱۷/۴	۱۴۳/۲±۱۴/۷	۱۴۹/۶±۱۹/۸	۱۴۷/۱±۱۶/۷	فشارخون سیستولیک درازکش (mmHg)
۰/۱۲۸	۸۷/۷±۸/۷	۸۳/۵±۸/۶	۸۹±۱۳/۶	۸۵/۸±۹/۶	فشارخون دیاستولیک درازکش (mmHg)
۰/۲۰۵	۱۴۰/۳±۱۸/۹	۱۴۳±۱۶/۹	۱۵۴±۳۳	۱۴۳/۶±۲۰/۷	فشارخون سیستولیک ایستاده (mmHg)
۰/۱۳۴	۸۴/۴±۸/۹	۸۷/۶±۹/۲	۹۱/۴±۱۲/۴	۸۸/۹±۹/۷	فشارخون دیاستولیک ایستاده (mmHg)
۰/۰۶۱	۸۳±۱۵	۷۶±۹	۷۵±۱۱	۷۸±۱۲	RHR (beat/min)
۰/۰۰۳	۱۱/۲±۱۵/۸ <sup>^</sup> *	۰/۲±۱۰ <sup>*</sup>	-۴/۴±۱۹/۳ <sup>^</sup>	۳/۵±۱۴/۹	تغییر فشارخون سیستولیک (mmHg)
۰/۰۰۱	۳/۴±۷/۹ <sup>*</sup>	-۴/۱±۶/۹ <sup>*</sup>	-۲/۴±۶/۷	-۱/۱۸±۷/۹	تغییر فشارخون دیاستولیک (mmHg)
۰/۰۰۰	۰/۹۷±۰/۰۵ <sup>^</sup>	۰/۹۸±۰/۰۴ <sup>*</sup>	۱/۰۵±۰/۰۲ <sup>^</sup> *	۰/۹۹±۰/۰۵	Ratio30:15 (ms)
۰/۰۱۴	۴۴۳/۸±۲۹/۹ <sup>*</sup>	۴۲۰/۷±۳۵/۴ <sup>*</sup>	۴۱۶/۷±۱۸/۵	۴۲۸/۳±۳۳/۲	QTc (ms)

Post Hoc Tucky HSD براساس آزمون ANOVA، \* و ^ اختلاف معنی دار گروه‌هایی هر ردیف براساس آزمون

معنی داری داشت (جدول ۷).

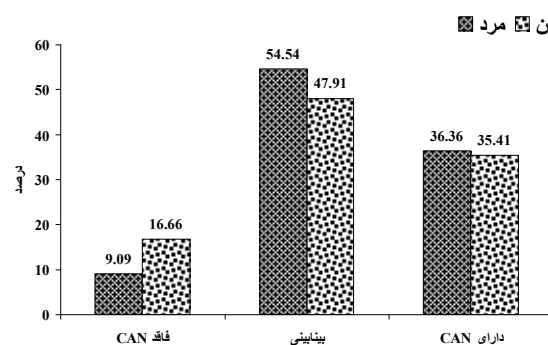
نتایج حاصل از هر یک از آزمون‌های مورد استفاده در این مطالعه با شدت CAN ارتباط معنی داری نشان داد که از بین آنها تغییر فشارخون سیستولی ضریب همبستگی بالاتری نشان داد (P=۰/۰۰۱، r=۰/۵۰۹). تغییر فشارخون دیاستولی با ضریب همبستگی r=۰/۴۱۳ (P<۰/۰۰۱)، Ratio30:15 با ضریب r=-۰/۴۰۵ (P<۰/۰۰۱) و QTc با ضریب r=۰/۲۷۸ (P<۰/۰۲۲) و RHR با ضریب r=۰/۲۶۰ (P<۰/۰۰۳) در رده‌های بعدی قرار داشتند.

### بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر میزان ابتلا به نوروپاتی اتونوم قلبی ۳۵/۷ درصد به دست آمد. با در نظر گرفتن بیماران دارای CAN بینابینی این میزان ۸۵/۷ درصد رسید. در مطالعات مشابه که همگی موارد بینابینی را نیز جزء گروه دارای CAN طبقه‌بندی کردند؛ درصد گزارش CAN اغلب کمتر از مطالعه حاضر است. به عنوان مثال، Pappachan و همکاران (۹) شیوع نوروپاتی اتونوم قلبی را در جمعی از بیماران مبتلا به دیابت تیپ یک و دو در جنوب هند ۶۰ درصد گزارش کردند. مطالعات دیگر شیوع ۵۱ درصد (۱۲)، ۵۷/۵ درصد (۶)، ۶۲ درصد (۷) و ۶۷/۶ درصد (۸) را نیز ذکر کرده‌اند. با توجه به فراوانی بالای CAN در بیماران مورد مطالعه و بر اساس تجربیات میدانی در طول این مطالعه مبنی بر عدم آگاهی و دانش کافی بیماران در مورد علائم نوروپاتی‌های اتونوم ضرورت آموزش صحیح و پیگیری این بیماران بیش از پیش نمایان می‌شود.

در این مطالعه شدت نوروپاتی اتونوم قلبی با میزان نمایه توده بدنی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو ارتباط معنی داری داشت. در مطالعه Pappachan و همکاران سن بالا (OR=۷/۲) و ابتلا به دیابت به مدت بیش از ۱۰ سال (OR=۱/۹۲) عوامل خطر اصلی ابتلا به CAN در دیابت نوع دو بودند (۹). در مطالعه Thi و همکاران نیز مدت ابتلا به دیابت بیش از ۱۰ سال با میزان ابتلا به CAN ارتباط

مدت ابتلا به دیابت تفاوت معنی داری بین بیماران از نظر نتایج آزمون‌های نوروپاتی یافت نشد. از نظر نمایه توده بدنی بین دو گروه بیماران در مورد QTc اختلاف معنی دار مشاهده شد (P<۰/۰۲)؛ ولی در مورد سایر آزمون‌ها تفاوتی دیده نشد. نتایج هر یک از آزمون‌های نوروپاتی به تفکیک عوامل خطر در جداول ۲ تا ۶ و نمودار یک آمده است.



نمودار ۱: مقایسه میزان ابتلا به نوروپاتی اتونوم قلبی (CAN) برحسب جنس در بیماران دیابتی نوع دو مراجعه کننده به کلینیک دیابت مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر گرگان  
گروه ۱: فاقد CAN، گروه ۲: بینابینی، گروه ۳: دارای CAN

بین شدت‌های مختلف نوروپاتی اتونوم قلبی (امتیاز CAN) از نظر مدت ابتلا به دیابت تفاوت معنی دار دیده شد (P<۰/۰۴۱)؛ ولی از نظر سایر عوامل خطر (جنس، سن و نمایه توده بدنی) تفاوت معنی داری وجود نداشت. ارتباط معنی داری بین شدت نوروپاتی و عوامل خطر یافت نشد.

میانگین و انحراف معیار مقادیر حاصل از آزمون‌های مختلف ارزیابی نوروپاتی اتونوم به تفکیک وضعیت نوروپاتی در جدول ۷ آمده است. با مقایسه میانگین هر یک از پارامترهای آزمون ارزیابی اتونوم بین گروه‌های مختلف بیماران از نظر وضعیت ابتلا به CAN مشخص گردید که نتایج تمام آزمون‌ها به استثناء RHR، بین سه گروه بدون نوروپاتی، بینابینی و دارای نوروپاتی اختلاف آماری

نمونه پایین باشد. محدودیت دیگر مطالعه عدم بررسی ارتباط عوارض شناخته شده میکرو واسکولار و ماکرو واسکولار دیابت مانند نفروپاتی، رتینوپاتی و نوروپاتی محیطی با میزان ابتلا به CAN است که به علت عدم دسترسی به اطلاعات مستند در این زمینه مقدور نگردید. با توجه به این که بسیاری از بیماران با سابقه ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی از این مطالعه خارج شدند؛ شیوع واقعی CAN در جمعیت دیابتی‌های ثبت شده در کلینیک دیابت مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر گرگان بیش از میزان ذکر شده پیش‌بینی می‌شود.

با توجه به درصد بالای نوروپاتی اتونوم قلبی در جمعیت مورد مطالعه و خطرات بالقوه آن انجام وسیع‌تر غربالگری CAN در سطح شهرستان و استان مورد نیاز است. از آنجایی که یکی از مهم‌ترین عواقب CAN بروز انفارکتوس خاموش قلبی و نارسایی‌های شدید قلبی است؛ توصیه می‌شود تا بیماران که در این مطالعه مبتلا به نوروپاتی قطععی (امتیاز بالای ۲) شناخته شدند؛ از نظر بروز بیماری‌های ایسکمیک قلبی مورد پیگیری قرار گیرند. با توجه به همراهی بالای نتایج آزمون تغییر فشارخون سیستولی با ایستادن و سهولت انجام آن؛ به کارگیری این روش برای ارزیابی اولیه نوروپاتی اتونوم قلبی در مبتلایان به دیابت توصیه می‌شود.

### نتیجه‌گیری

میزان تغییر فشارخون سیستولی بیشترین ارتباط را با شدت نوروپاتی اتونوم قلبی نشان داد که اهمیت این آزمون ساده و در دسترس را در ارزیابی نوروپاتی اتونوم قلب و عروق نشان می‌دهد. نوروپاتی اتونوم قلبی در جمعیت مورد بررسی نسبت به مطالعات مشابه بیشتر بود. از طرفی مدت ابتلا به دیابت بیش از ۱۰ سال به عنوان مهم‌ترین عامل خطر ابتلا به نوروپاتی اتونوم قلب و عروق در بیماران مورد مطالعه ارزیابی گردید که منطبق بر یافته‌های مطالعات دیگر است.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه آقای علیرضا ملکی برای اخذ درجه دکتری عمومی در رشته پزشکی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود. بدین‌وسیله از تمامی داوطلبین و نیز حمایت‌های معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان در اجرای این مطالعه تشکر می‌نمایم.

### References

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047-53.
2. Vinik AI, Erbas T. Cardiovascular autonomic neuropathy: diagnosis and management. *Curr Diab Rep*. 2006 Dec;6(6):424-30.
3. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic

معنی‌داری داشت (۸). در مطالعه Witte و همکاران هم که روی ۹۵۶ بیمار مبتلا به دیابت نوع یک انجام شد؛ سن بالا ( $OR=1/3$ ) به ازای هر دهه) و وجود نوروپاتی محیطی هنگام ورود به مطالعه عامل خطر مهمی برای ابتلا به CAN در آینده ارزیابی شد (۱۳). در مطالعه حاضر نیز ابتلا به دیابت به مدت بیش از ۱۰ سال عامل خطر اصلی ابتلا به CAN بود.

طولانی شدن فاصله اصلاح شده Q-Tc (QTc) در الکتروکاردیوگرام به عنوان شاخص ابتلا به CAN در مطالعات مختلفی به کار رفته است (۷ و ۱۴). همچنین تاثیر افزایش QTc به عنوان عامل پیش‌بینی کننده برای مرگ ناگهانی در دیابت نوع یک و دو گزارش شده است (۱۵). بنابراین اندازه‌گیری QTc می‌تواند به عنوان ابزاری مهم برای بررسی میزان خطر ابتلا به عوارض قلبی عروقی در بیماران دیابتی به کار رود. در این مطالعه همانند مطالعات دیگر (۹) طولانی شدن QTc ارتباط معنی‌داری با شدت نوروپاتی CAN داشت. از طرفی در بین عوامل خطر بررسی شده در این مطالعه وزن و نمایه توده بدنی ارتباط مستقیم معنی‌داری با میزان QTc داشت که نشان‌دهنده میزان خطر نمایه توده بدنی بالا در ایجاد مرگ و میر در بیماران دیابتی است. در مطالعات دیگر نیز بین سابقه ده ساله ابتلا به دیابت با QTc ارتباط معنی‌داری گزارش شده است (۹ و ۱۶).

در نواحی با شیوع بالای دیابت نظیر برخی از کشورهای عربی مجاور (دومین رتبه در جهان) ارتباط میکروالوبومینوری با سایر عوارض دیابت از جمله نوروپاتی و ابتلای قلبی عروقی گزارش شده است (۱۷ و ۱۸). در یکی از این مطالعات ۱۴۷۷ بیمار دیابتی نوع دو با میانگین سنی  $57/3 \pm 6/32$  سال که نسبتاً نزدیک به مطالعه حاضر است؛ بررسی شدند و در ۳۶/۶ درصد آنان نوروپاتی محیطی و ارتباط آن با سابقه ابتلا و سن بالا گزارش گردید (۱۹). در مطالعه مشابه دیگری ۸۹۲۲ بیمار در بازه زمانی ۹ ساله بررسی شد و نوروپاتی حتی تا ۴۵/۷ درصد و به عنوان شایع‌ترین عارضه دیابت گزارش گردید (۲۰).

یک محدودیت این مطالعه ناشناخته بودن دامنه طبیعی برخی از پارامترهای مورد بررسی در جامعه بود. لذا با فرض عدم اختلاف با مقادیر مذکور در منابع غیربومی و براساس استانداردهای جهانی تفسیر گردید. محدودیت دیگر محاسبه و لحاظ حداقل حجم نمونه لازم بود. لذا احتمال دارد معنی‌دار نشدن برخی یافته‌ها به علت حجم

autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003 May;26(5):1553-79.

4. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Why to screen heart disease in diabetes. *Atherosclerosis*. 2009 May; 204(1):11-5.

5. O'Brien IA, O'Hare JP, Lewin IG, Corral RJ. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: a

- controlled study based on heart rate variability. *Q J Med.* 1986 Oct; 61(234):957-67.
6. Mehta S, Mathur D, Chaturvedi M, Verma K. Incidence of cardiac autonomic neuropathy and its correlation with retinopathy, micro-albuminuria and glycated haemoglobin in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Indian Med Assoc.* 2002 Mar; 100(3):141-3, 152.
7. Tentolouris N, Katsilambros N, Papazachos G, Papadogiannis D, Linos A, Stamboulis E, et al. Corrected QT interval in relation to the severity of diabetic autonomic neuropathy. *Eur J Clin Invest.* 1997 Dec;27(12):1049-54.
8. Thi NN, Paries J, Attali JR, Valensi P. High prevalence and severity of cardiac autonomic neuropathy in Vietnamese diabetic patients. *Diabet Med.* 2005 Aug;22(8):1072-8.
9. Pappachan JM, Sebastian J, Bino BC, Jayaprakash K, Vijayakumar K, Sujathan P, et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. *Postgrad Med J.* 2008 Apr; 84(990):205-10.
10. Brownlee MAL, Cooper M, Vinik A, Nesto R, Boulton A. Complications of diabetes mellitus. In: Kronenberg HK, editor. *Williams Textbook of Endocrinology.* 11<sup>th</sup>. Philadelphia: Saunders. 2008; pp:1443-71.
11. Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clin Neurophysiol.* 2006 Apr;117(4):716-30.
12. Valensi P, Paries J, Attali JR; French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications--the French multicenter study. *Metabolism.* 2003 Jul;52(7):815-20.
13. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempler P, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2005 Jan;48(1):164-71.
14. Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS. Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2000 Feb;23(2):241-7.
15. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Hilsted J, Parving HH. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2006 Feb;29(2):334-9.
16. Veglio M, Borra M, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC. The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. The EURODIAB IDDM Complication Study Group. *Diabetologia.* 1999 Jan;42(1):68-75.
17. Sulaiman N, Hamdan A, Tamim H, Mahmood DA, Young D. The prevalence and correlates of depression and anxiety in a sample of diabetic patients in Sharjah, United Arab Emirates. *BMC Family Practice.* 2010; 11: 80.
18. Al-Maskari F, El-Sadig M, Obineche E. Prevalence and determinants of microalbuminuria among diabetic patients in the United Arab Emirates. *BMC Family Nephrology.* 2008 Jan; 9:1.
19. Al-Mahroos F, Al-Roomi K. Diabetic neuropathy, foot ulceration, peripheral vascular disease and potential risk factors among patients with diabetes in Bahrain: a nationwide primary care diabetes clinic-based study. *Ann Saudi Med.* 2007 Jan-Feb; 27(1):25-31.
20. Kadiki OA, Roaed RB. Epidemiological and clinical patterns of diabetes mellitus in Benghazi, Libyan Arab Jamahiriya. *East Mediterr Health J.* 1999 Jan;5(1):6-13.

## Original Paper

# Cardiovascular autonomic neuropathy among non- insulin dependent diabetics patients

Hosseini SM (Ph.D)\*<sup>1</sup>, Maleki AR (M.D)<sup>2</sup>, Bazrafshan HR (Ph.D)<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Associate Professor, Department of Physiology, Neuroscience Research Center, Medical Faculty, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. <sup>2</sup>General Physician. <sup>3</sup>Associate Professor, Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

---

## Abstract

**Background and Objective:** Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is the most common and important type of diabetic autonomic neuropathy. Silent myocardial infarction, respiratory failure and increased mortality are the outcomes of CAN. This study was carried out to screen the cardiovascular autonomic neuropathy in non- insulin dependent diabetics patients.

**Method:** This descriptive - analytic study was carried on 70 (22 males, 48 females) non- insulin dependent diabetics' patients. Resting heart rate, heart rate variability, orthostatic changes in heart rate, blood pressure and corrected QT interval were recorded for each subject. The final findings were categorized as follow: 0=normal, 1=borderline and 2=CAN positive.

**Results:** 10 (14.3%) of patients were normal, 35 (50%) of patients were borderline and 25 (35.7%) of patients were considered cardiovascular autonomic neuropathy positive. There was significant differences between duration of diabetes and three CAN scores ( $P<0.05$ ). The systolic blood pressure alterations showed the maximum correlation with CAN scores ( $r=0.509$ ).

**Conclusion:** In our study, the rate of cardiovascular autonomic neuropathy was higher than other reports. The most important risk factor for cardiovascular autonomic neuropathy was more than 10 years history of diabetes mellitus.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Cardiovascular autonomic neuropathy, Hypertension

---

\* **Corresponding Author:** Hosseini SM (Ph.D), E-mail: [hosseini@goums.ac.ir](mailto:hosseini@goums.ac.ir)

Received 18 Jun 2013

Revised 7 Aug 2013

Accepted 18 Aug 2013