

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Μελέτη της ανυσματικής γωνίας QRS-T για τον προσδιορισμό του αρρυθμολογικού κινδύνου σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 και νευροπάθεια του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος

ΣΚΟΠΟΣ Η νευροπάθεια του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος (KAN) αποτελεί συχνή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) και σχετίζεται με παράταση της επαναπόλωσης της αριστερής κοιλίας (ΑΚ), σιωπηλή ισχαιμία του μυοκαρδίου, διαβητική μυοκαρδιοπάθεια και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι μελέτες που προσπάθησαν να αναδείξουν τη σχέση μεταξύ των διαταραχών της επαναπόλωσης της ΑΚ και της ΚΑΝ με τη χρήση των κλασικών ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών (QT διάστημα και διασπορά του QT διαστήματος) κατέληξαν σε αντιφατικά αποτελέσματα. Η ανυσματική γωνία QRS-T (spatial QRS-T angle, spQRS-Ta) είναι ένας νέος αρρυθμολογικός δείκτης που εκτιμά με μεγαλύτερη αξιοπιστία τις διαταραχές της κοιλιακής εκπόλωσης και της επαναπόλωσης της ΑΚ. Προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι οι αυξημένες τιμές της εν λόγω γωνίας σχετίζονται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και σε άτομα αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση των διαφορών της spQRS-Ta σε άτομα με ΣΔΤ2 με και χωρίς ΚΑΝ. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Συνολικά, μελετήθηκαν 232 άτομα με ΣΔΤ2 (105 άτομα με ΚΑΝ και 127 άτομα χωρίς ΚΑΝ), μέσης ηλικίας 58,4±9,1 έτη, και 232 μάρτυρες που εξομοιώθηκαν ως προς το φύλο και την ηλικία με τα διαβητικά άτομα. Η διάγνωση της ΚΑΝ έγινε με τις κλασικές δοκιμασίες ελέγχου της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Στα άτομα της μελέτης πραγματοποιήθηκε ψηφιακό 5 min ηλεκτροκαρδιογράφημα και 30 min καταγραφή της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού. Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές παράμετροι υπολογίστηκαν με τη βοήθεια του προγράμματος MEANS. Οι δείκτες της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού εκτιμήθηκαν με τη βοήθεια του ψηφιακού προγράμματος *VariaCardio*. Ο κνημοβραχιόνιος δείκτης, ο δείκτης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και ο δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης της ΑΚ (δείκτης Tei) υπολογίστηκαν υπερηχογραφικά. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Οι τιμές της spQRS-Ta ήταν μεγαλύτερες στα άτομα με ΣΔΤ2 σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (24,5±10,7 μοίρες έναντι 9,7±4,5 μοίρες, p<0,001) και μεγαλύτερες στα άτομα με ΚΑΝ σε σχέση με τα άτομα χωρίς τη συγκεκριμένη επιπλοκή (30,1±11,3 μοίρες έναντι 19,5±7,1 μοίρες, p<0,001). Οι τιμές του QT διαστήματος και της διασποράς του δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ατόμων με και χωρίς ΚΑΝ. Η πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση στα άτομα με ΣΔΤ2 έδειξε σημαντικές και ανεξάρτητες συσχετίσεις μεταξύ της spQRS-Ta και της ύπαρξης καθώς και της βαρύτητας της ΚΑΝ, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c, της διάρκειας του διαβήτη, των λιπιδίων, του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR, της μάζας της ΑΚ, του δείκτη Tei, της μικρολευκωματοουρίας και των επί μέρους παραμέτρων της φασματικής ανάλυσης της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Η spQRS-Ta είναι αυξημένη στα άτομα με ΣΔΤ2 και ΚΑΝ, υποδηλώνοντας ότι τα εν λόγω άτομα έχουν αυξημένο κίνδυνο για αρρυθμίες. Η ανεύρεση αυξημένων

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(3):475-486
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(3):475-486

Χ. Βούλγαρη,¹
Ι. Μωυσσάκης,²
Δ. Περρέα,³
Δ. Κυριάκη,¹
Ν. Κατσιλάμπρος,¹
Ν. Τεντολούρης¹

¹Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

²Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα

³Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν. Χρηστέας», Αθήνα

Assessment of the risk of arrhythmia in subjects with type 2 diabetes and cardiac autonomic neuropathy, using the spatial QRS-T angle

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ανυσματοκαρδιογραφία
Αρρυθμολογικός κίνδυνος
Ηλεκτροκαρδιογραφία
Νευροπάθεια καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Β΄ Έπαθλο «Σωτήρης Παπασταμάτης»,
35ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο,
Αθήνα, 2009

τιμών της *spQRS-Ta* πρέπει να συνεκτιμάται στη διαστρωμάτωση του αρρυθμολογικού κινδύνου και στην έναρξη, καθώς και στην εντατικοποίηση της θεραπείας στα άτομα με ΣΔΤ2 και ΚΑΝ, με σκοπό την πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Η νευροπάθεια του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΚΑΝ) είναι συχνή επιπλοκή στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) και επηρεάζει το 30% περίπου του διαβητικού πληθυσμού.¹ Η ΚΑΝ έχει συσχετιστεί με διάχυση της κοιλιακής επαναπόλωσης και την εμφάνιση επικίνδυνων αρρυθμιών.² Το QT διάστημα έχει χρησιμοποιηθεί συχνά στο παρελθόν ως δείκτης αυξημένης κοιλιακής ηλεκτροφυσιολογικής ετερογένειας σε άτομα με διαβήτη. Παρ' όλα αυτά, η ηλεκτροφυσιολογική έννοια και η προγνωστική αξία της παράτασης του QT διαστήματος έχει αμφισβητηθεί.³ Η ανυσματική γωνία QRS-T (*spatial QRS-T angle*, *spQRS-Ta*) είναι ένας νέος αρρυθμολογικός δείκτης, που ορίζει τη διαφορά μεταξύ των αξόνων της κοιλιακής εκπόλωσης και της επαναπόλωσης σε τριαξονικό επίπεδο αναφοράς.⁴ Η *spQRS-Ta* αποτελεί μια ακριβή μαθηματική διατύπωση της έννοιας της ενδογενούς κοιλιακής κλίσης.⁵ Ο υπολογισμός της ενδογενούς κοιλιακής κλίσης έχει δείξει ότι συμβάλλει σημαντικά στη διάκριση των πρωτοπαθών από τις δευτεροπαθείς μεταβολές της ηλεκτροφυσιολογικής ετερογένειας κατά τη διάρκεια ενός καρδιακού κύκλου. Επομένως, συμβάλλει σημαντικά στον εντοπισμό πρωτοπαθών αρρυθμογενετικών εστιών και στην ακριβή ταυτοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.⁶ Πρόσφατες προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι η *spQRS-Ta* είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας (συμπεριλαμβανομένου και του αιφνίδιου θανάτου) στο γενικό πληθυσμό.⁷ Επίσης, η *spQRS-Ta* είχε τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία σε σύγκριση με τους κλινικούς και τους κλασικούς ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες για την ανίχνευση του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι καρδιοαγγειοπάθειας.⁸ Σε μια προηγούμενη μελέτη φάνηκε ότι η *spQRS-Ta* είναι αυξημένη σε άτομα με ΣΔΤ2 χωρίς μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές σε σχέση με υγιή άτομα ανάλογου φύλου και ηλικίας.⁹ Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι οι αυξημένες τιμές της *spQRS-Ta* σχετίζονται με τους κλασικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου σε άτομα χωρίς μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές.¹⁰

Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά στη σχέση της *spQRS-Ta* με την ΚΑΝ. Η ερευνητική υπόθεση που εξετάστηκε στην παρούσα μελέτη αφορούσε στο γεγονός ότι τα άτομα με ΣΔΤ2 που έχουν ταυτόχρονα και ΚΑΝ αναμένεται να έχουν μεγαλύτερες τιμές της *spQRS-Ta* σε σύγκριση με τα άτομα με ΣΔΤ2 χωρίς αυτή την επιπλοκή. Επιπλέον, διερευνήθηκαν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ της *spQRS-Ta* και της μυοκαρδιακής απόδοσης της αριστερής

κοιλίας, μεταβολικών παραμέτρων, καθώς και των δεικτών της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού στον υπό μελέτη πληθυσμό.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς

Από ένα σύνολο 540 ατόμων που ελέγχθηκαν για τη μελέτη, επιλέχθηκαν 232 άτομα με ΣΔΤ2 (105 άτομα με ΚΑΝ και 127 άτομα χωρίς ΚΑΝ) που προσήλθαν στο Διαβητολογικό Κέντρο του Νοσοκομείου μας, καθώς και 232 υγιείς μάρτυρες, που εξομοιώθηκαν ως προς το φύλο και την ηλικία με τα διαβητικά άτομα. Ως μάρτυρες επιλέχθηκαν άτομα που επισκέφθηκαν τα εξωτερικά ιατρεία για ελάσσονα προβλήματα. Τα κριτήρια εισόδου για την ομάδα των μαρτύρων ήταν η έλλειψη ιστορικού ΣΔΤ2 και οι φυσιολογικές τιμές γλυκόζης ορού νηστείας.¹¹ Ο ΣΔΤ2 διαγνώστηκε με βάση τα κριτήρια της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας.¹¹

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με αρτηριακή υπέρταση, κλινικά εμφανή μακροαγγειοπάθεια (στηθάγχη, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, θετική δοκιμασία κόπωσης, ιστορικό επέμβασης επαναιμάτωσης ή στένωσης >50% στις στεφανιαίες αρτηρίες ή και συμβατών ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων), καθώς και άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια.¹² Επίσης, αποκλείστηκαν άτομα με περιφερική αρτηριοπάθεια, παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια, χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, λοιμώξεις, νεοπλασμάτα, ηπατική και νεφρική νόσο. Κανένα από τα άτομα της μελέτης δεν εμφάνισε υπογλυκαιμία ή οξεία νόσο το προηγούμενο 24ωρο, επειδή αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν το αποτέλεσμα των δοκιμασιών για τη διάγνωση της ΚΑΝ.¹³

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε πλήρη αντικειμενική εξέταση το πρωί της μελέτης και από όλους ελήφθη λεπτομερές ιστορικό για την ύπαρξη νοσημάτων και τη χρήση φαρμάκων. Οι μετέχοντες ρωτήθηκαν για τις καπνισματικές τους συνήθειες και μόνο οι μη καπνιστές, καθώς και οι πρώην καπνιστές που είχαν διακόψει το κάπνισμα τουλάχιστον για 3 συνεχή έτη, συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Από τους εξεταζόμενους ελήφθησαν δείγματα αίματος το πρωί, μετά από ολονύκτια νηστεία διάρκειας τουλάχιστον 12 ωρών. Όλα τα άτομα της μελέτης είχαν φυσιολογικές τιμές αιμοσφαιρίνης, κρεατινίνης και ηλεκτρολυτών πλάσματος.

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε τρεις διαδοχικές φορές με μεσοδιάστημα 5 min στην καθιστή θέση, με τη χρήση περιχειρίδας κατάλληλου μεγέθους. Στη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή των τελευταίων δύο μετρήσεων. Μετρήθηκε το βάρος, το ύψος, η περίμετρος της μέσης και η περίμετρος των ισχίων. Με βάση τις παραπάνω μετρήσεις υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (*body mass index*, BMI) σε kg/m² και ο λόγος της περιμέτρου μέσης προς την περίμετρο των ισχίων (*waist-to-hip ratio*, WHR). Ο κνημοβραχιόνιος δείκτης (*ankle-brachial-pressure*

index, ABI) υπολογίστηκε με παλμικό Doppler συνεχούς ροής στην ύπτια θέση.

Οι δοκιμασίες έγιναν μεταξύ 7–9 π.μ. σε περιβάλλον σταθερής θερμοκρασίας (22–24 °C). Στους εξεταζόμενους δόθηκαν οδηγίες να μην έχει προηγηθεί λήψη τροφής ή καφέ. Στα άτομα με ΣΔΤ2, τα αντιδιαβητικά δισκία ή η ινσουλίνη τα οποία ελάμβαναν χορηγούνταν στο τέλος της εξέτασης. Σε όλα τα άτομα εξηγήθηκε διεξοδικά ο σκοπός της μελέτης και συμμετείχαν μετά από έγγραφη δήλωση συγκατάθεσης. Η μελέτη διενεργήθηκε σύμφωνα με τη Διακήρυξη των Ανθρώπινων Δικαιωμάτων του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Νοσοκομείου.

Αναλυτικές μέθοδοι

Η γλυκόζη νηστείας, τα λιπίδια (ολική χοληστερόλη, χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας σε λιποπρωτεΐνες [HDL-C], τριγλυκερίδια), καθώς και η κρεατινίνη ορού, μετρήθηκαν με ενζυμικές μεθόδους σε αυτόματο αναλυτή. Τα επίπεδα της χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας σε λιποπρωτεΐνες (LDL-C) υπολογίστηκαν με την εξίσωση των Friedewald et al. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) μετρήθηκε με τη χρήση υγρής χρωματογραφίας (Roche Diagnostics, Mannheim, Γερμανία) (φυσιολογικές τιμές 4,1–6,2%). Ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR) υπολογίστηκε με βάση την εξίσωση MDRD (modification of diet in renal disease). Για τη διαπίστωση της ύπαρξης μικρολευκωματινουργίας προσδιορίστηκε η λευκωματινίνη σε ούρα 24ώρου με ραδιοανοσολογική μέθοδο (RIA) με ταυτόχρονο προσδιορισμό της κάθαρσης κρεατινίνης (φυσιολογικές τιμές <30 mg/24ωρο). Η ινσουλίνη πλάσματος μετρήθηκε ραδιοανοσολογικά (Biosure, Belgium; c.v.=3,3±1,2%) και η αντίσταση στην ινσουλίνη προσδιορίστηκε με το ομοιοστατικό μοντέλο υπολογισμού της αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA insulin resistance index, HOMA-IR).

Μέθοδοι εκτίμησης της λειτουργικότητας του καρδιαγγειακού συστήματος

Η διάγνωση της ΚΑΝ έγινε με βάση τα κριτήρια της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας.¹⁴ Η μεταβολή του καρδιακού ρυθμού κατά τη δοκιμασία της βαθιάς εισπνοής και εκπνοής, η μεταβολή του καρδιακού ρυθμού κατά τη δοκιμασία Valsalva και η μεταβολή του καρδιακού ρυθμού κατά την έγερση από την ύπτια θέση (λόγος 30:15) προσδιορίστηκαν με το ψηφιακό πρόγραμμα VariaCardio TF4 (Medical Research Ltd, Leeds, Ηνωμένο Βασίλειο), το οποίο αναλύει τα R-R διαστήματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος.¹⁵ Η δοκιμασία ελέγχου της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού κατά τη δοκιμασία της βαθιάς εισπνοής εκφράζει τη φυσιολογική φλεβοκομβική αναπνευστική αρρυθμία και υπολογίζεται από τη μέση τιμή του λόγου των μέγιστων προς αυτή των ελάχιστων καρδιακών σφύξεων ανά κύκλο για τέσσερις συνεχείς κύκλους αναπνοής. Η μεταβολή του καρδιακού ρυθμού κατά τη δοκιμασία Valsalva εκφράζεται από το λόγο του μεγαλύτερου R-R διαστήματος που παρατηρείται αμέσως μετά από τη δοκιμασία προς το μικρότερο R-R διάστημα, το οποίο παρατηρείται κατά τη διάρκεια της εκπνευστικής προσπάθειας. Ο δείκτης Valsalva είναι ο μέσος

όρος τριών συνεχόμενων δοκιμασιών με 1 min διάλειμμα μεταξύ τους και θεωρείται η πλέον κατάλληλη δοκιμασία για τη σφαιρική εκτίμηση της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ). Η μεταβολή του καρδιακού ρυθμού κατά την έγερση από την ύπτια στην όρθια θέση εκφράζεται από το δείκτη 30:15, που είναι ο λόγος του μεγαλύτερου R-R διαστήματος περί την 30ή (20ή–40ή) προς το μικρότερο R-R διάστημα περί τη 15η καρδιακή ώση (5η–25η). Η μεταβολή της αρτηριακής πίεσης από την ύπτια στην όρθια θέση εκφράζεται από τη διαφορά της μέσης τιμής της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) των δύο τελευταίων από τις τρεις μετρήσεις στην ύπτια θέση και 60 sec μετά από τη λήψη της όρθιας θέσης. Οι τρεις πρώτες δοκιμασίες αξιολογήθηκαν με βάση τις δημοσιευμένες φυσιολογικές τιμές ανά ηλικία.¹⁶ Η διάγνωση της ορθοστατικής υπότασης τέθηκε όταν η ελάττωση της ΣΑΠ ήταν ≥ 20 mmHg ή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης > 5 mmHg από την ύπτια στην όρθια θέση. Πτώση της ΣΑΠ κατά 11–20 mmHg αξιολογήθηκε ως οριακή, ενώ πτώση της ΣΑΠ < 10 mmHg αξιολογήθηκε ως φυσιολογική. Παθολογική δοκιμασία ορθοστατικής υπότασης παρατηρείται σε βλάβη του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η διάγνωση της ΚΑΝ τέθηκε όταν οι δύο από τις τέσσερις δοκιμασίες ήταν παθολογικές. Η ποσοτική εκτίμηση της βαρύτητας της ΚΑΝ (βαθμολογία Ewing) έγινε ως εξής, η κάθε δοκιμασία αξιολογήθηκε ως φυσιολογική (βαθμός=0), οριακή (βαθμός=1) και παθολογική (βαθμός=2). Η βαρύτητα της ΚΑΝ εκφράζεται από τη συνολική βαθμολογία των δοκιμασιών της λειτουργικότητας του ΑΝΣ, που είναι το άθροισμα των επί μέρους δοκιμασιών (ελάχιστη=0, μέγιστη=8).

Μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού

Σε όλα τα άτομα της μελέτης έγινε φασματική ανάλυση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (heart rate variability, HRV) με τη χρήση του ψηφιακού συστήματος VariaCardio διάρκειας 30 min.¹⁵ Το ψηφιακό σύστημα VariaCardio χρησιμοποιεί τη μαθηματική ανάλυση κατά Fourier για κάθε μεταβολή του καρδιακού ρυθμού (ταχυκαρδία-βραδυκαρδία) προκειμένου να προσδιορίσει τόσο την ισχύ όσο και τη συχνότητα της HRV ανά sec.¹⁶ Με τη μέθοδο αυτή προκύπτουν τα εξής φάσματα συχνοτήτων: Το φάσμα της υψηλής συχνότητας (high-frequency, HF) (0,15–0,50 Hz), το φάσμα της χαμηλής συχνότητας (low-frequency, LF) (0,05–0,15 Hz), καθώς και η ολική ισχύς (total power, TP), που εκφράζει τη συνολική δραστηριότητα του ΑΝΣ. Η ισχύς της HF αντιπροσωπεύει τη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος ενώ η ισχύς της LF θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει κυρίως τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Ο υπολογισμός του λόγου της ισχύος της χαμηλής προς την υψηλή συχνότητα (LF/HF) θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει την ισορροπία του τόνου του παρασυμπαθητικού και του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.¹⁷

Νέοι και παλαιότεροι αρρυθμιολογικοί δείκτες

Σε όλα τα άτομα της μελέτης έγινε ηλεκτροκαρδιογραφική ψηφιακή καταγραφή των 12 κλασικών απαγωγών σε ύπτια θέση ηρεμίας διάρκειας 5 min με τη χρήση του ψηφιακού ηλεκτρο-

καρδιογράφου Cardio perfect (Cardio perfect version 1.3.1.216, Cardio Control NV, Rijswijk, Ολλανδία).¹⁸ Η ανάλυση των ηλεκτροκαρδιογραφικών καταγραφών έγινε με τη βοήθεια του ψηφιακού προγράμματος MEANS (modular ECG analysis).¹⁸ Υπολογίστηκε το μέγιστο ανυσματικό εμβαδόν του επάρματος T στο χώρο (spatial T amplitude) και το μέγιστο ανυσματικό εμβαδόν του συμπλέγματος QRS στο χώρο (spatial QRS amplitude).⁴ Επιπλέον, εκτός από την spQRS-Ta, μετρήθηκε η γωνία μεταξύ των μέγιστων αξόνων του συμπλέγματος QRS και του επάρματος T στο μετωπιαίο, το οριζόντιο και το εγκάρσιο επίπεδο.¹⁸ Το QT διάστημα μετρήθηκε στις 12 κλασικές ηλεκτροκαρδιογραφικές απαγωγές και στη συνέχεια διορθώθηκε ως προς την καρδιακή συχνότητα (QTc).¹⁹ Η διασπορά του QT διαστήματος (QT dispersion) προσδιορίστηκε ως η διαφορά μεταξύ του μέγιστου και του ελάχιστου QT διαστήματος σε οποιαδήποτε από τις 12 απαγωγές.¹⁹

Υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη

Σε όλα τα άτομα έγινε υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη με έγχρωμο υπερηχοκαρδιογράφο ψηφιακής τεχνολογίας (Hewlett Packard, Andover, MA, ΗΠΑ) από καρδιολόγο που δεν γνώριζε τα χαρακτηριστικά των ατόμων της μελέτης. Για τον υπολογισμό του δείκτη της μάζας της αριστερής κοιλίας (AK) (left ventricular mass index, LVMI) χρησιμοποιήθηκε η μαθηματική εξίσωση του Penn.²⁰ Η υπερτροφία της AK ορίστηκε όταν ο LVMI στους άνδρες ανερχόταν σε $\geq 125 \text{ g/m}^2$ και στις γυναίκες ήταν $\geq 110 \text{ g/m}^2$, αντίστοιχα.²¹ Επίσης, υπολογίστηκε ο δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης της AK (δείκτης Tei) ως το πηλίκο του αθροίσματος της διάρκειας της ισομετρικής σύσπασης και της ισοογκικής χάλασης προς το χρόνο εξώθησης της AK.²²

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του λογισμικού SPSS (v. 12.0, Chicago, IL, ΗΠΑ). Όλες οι μεταβλητές εξετάστηκαν για την κανονική κατανομή των τιμών με τη χρήση της δοκιμασίας Kolmogorov-Smirnov. Για τη σύγκριση των τιμών των παραμέτρων της HRV έγινε λογαριθμική μετατροπή τους προκειμένου να επιτευχθεί κανονικότητα της κατανομής τους. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές \pm σταθερή απόκλιση, εκτός αν ορίζεται διαφορετικά. Για τη σύγκριση των διαφορών των ποσοτικών παραμέτρων με κανονική ή μη κανονική κατανομή των τιμών μεταξύ των ομάδων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test και το Mann-Whitney U-test, αντίστοιχα, ενώ για τα ποιοτικά χαρακτηριστικά εφαρμόστηκε η δοκιμασία χ^2 . Επίσης, χρησιμοποιήθηκε η μονοπαραγοντική ανάλυση γραμμικής εξάρτησης για τον προσδιορισμό της σχέσης των τιμών της ανυσματικής γωνίας QRS-T και μιας σειράς παραμέτρων στον πληθυσμό της μελέτης. Στη συνέχεια έγιναν πολυπαραγοντικές αναλύσεις με τη χρήση της πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης (μέθοδος stepwise backward), για την αναζήτηση ανεξάρτητων συσχετίσεων μεταξύ των τιμών της ανυσματικής γωνίας QRS-T και των υπό μελέτη μεταβλητών. Συνολικά, δημιουργήθηκαν επτά μοντέλα πολυπαραγοντικής ανάλυσης. Το βασικό μοντέλο (μοντέλο 1) συμπεριέλαβε τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που βρέθηκαν

να έχουν σημαντική συσχέτιση με την spQRS-Ta στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις. Στο μοντέλο αυτό προστέθηκαν στη συνέχεια η ύπαρξη (μοντέλο 2), η βαρύτητα της KAN (μοντέλο 3) και οι δείκτες της HRV (μοντέλα 4–7) (πίν. 3). Όλες οι ανεξάρτητες μεταβλητές στα μοντέλα της πολυπαραγοντικής γραμμικής ανάλυσης ελέγχθηκαν για συγραμμικότητα. Οι τιμές $p < 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των διαβητικών ατόμων της μελέτης σύμφωνα με την ύπαρξη ή όχι KAN παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Τα άτομα με ΣΔΤ2 είχαν υψηλότερες τιμές σακχάρου, HbA1c, αντίστασης στην ινσουλίνη και μικρολευκωματινουργίας και χαμηλότερες τιμές HDL-C, καθώς και κνημοβραχιόνιου δείκτη σε σύγκριση με τους μάρτυρες, ανεξαρτήτως της ύπαρξης ή όχι KAN. Επιπλέον, τα άτομα με ΣΔΤ2 και KAN είχαν υψηλότερες τιμές τριγλυκεριδίων σε σύγκριση με τους μάρτυρες (πίν. 1).

Τα άτομα με ΣΔΤ2 και KAN είχαν υψηλότερες τιμές HbA1c, τριγλυκεριδίων και αντίστασης στην ινσουλίνη και εμφάνιζαν συχνότερα αμφιβληστροειδοπάθεια σε σύγκριση με τα άτομα με ΣΔΤ2 χωρίς KAN (πίν. 1).

Η βαρύτητα της KAN ήταν μεγαλύτερη στα άτομα με ΣΔΤ2 συγκριτικά με τους μάρτυρες. Οι τιμές της PLF, της PHF και της TP ήταν σημαντικά μικρότερες, ενώ του λόγου LF/HF ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στα άτομα με ΣΔΤ2 σε σύγκριση με τους μάρτυρες, ανεξαρτήτως της ύπαρξης ή όχι KAN (πίν. 2). Τα άτομα με ΣΔΤ2 είχαν μικρότερες τιμές των R-R διαστημάτων και μεγαλύτερες τιμές QTc σε σχέση με τους μάρτυρες. Το διάστημα QT και η διασπορά του δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των μαρτύρων και των ατόμων με ΣΔΤ2. Όλες οι τιμές των ανυσματοκαρδιογραφικών δεικτών, με εξαίρεση αυτές της ανυσματικής γωνίας στο εγκάρσιο επίπεδο (right sagittal QRS-T angle, rsQRS-Ta), ήταν μεγαλύτερες στα άτομα με ΣΔΤ2. Επίσης, τα άτομα με ΣΔΤ2 είχαν μεγαλύτερες τιμές LVMI και δείκτη Tei –γεγονός που σημαίνει χειρότερη μυοκαρδιακή απόδοση– σε σύγκριση με τους μάρτυρες (πίν. 2, εικ. 1).

Η σύγκριση των ατόμων με ΣΔΤ2 έδειξε ότι τα άτομα με KAN είχαν χαμηλότερες τιμές PLF, PHF και TP και υψηλότερες τιμές του λόγου LF/HF σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς KAN (πίν. 3). Επιπλέον, τα άτομα με KAN είχαν υψηλότερες τιμές βαθμολογίας Ewing και μεγαλύτερου βαθμού ταχυκαρδία. Οι τιμές των QT, QTc διαστημάτων και της διασποράς του QT διαστήματος δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ατόμων με και χωρίς KAN. Όλες οι τιμές των ανυσματοκαρδιογραφικών δεικτών, με εξαίρεση αυτές της spatial QRS amplitude και της ανιστώσας της spQRS-Ta στο οριζόντιο επίπεδο αναφοράς (horizontal QRS-T

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ατόμων της μελέτης.

	Μάρτυρες	KAN –	p	Μάρτυρες	KAN +	p	p* (KAN – έναντι KAN +)
n	127	127		105	105		
Ηλικία (έτη)	57,8±9,6	56,7±8,7	0,42	58,2±9,1	59,1±8,2	0,80	0,34
Φύλο (άνδρες/γυναίκες, n %)	61 (48)/66 (52)	56 (44)/71 (56)	0,93	47 (45)/58 (55)	55 (52)/50 (48)	0,71	0,88
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	27,3±3,5	27,8±3,9	0,39	27,7±3,3	28,3±4,0	0,32	0,44
WHR	0,91±0,09	0,91±0,09	0,76	0,93±0,09	0,94±0,08	0,13	0,09
Συστολική ΑΠ (mmHg)	125,9±16,9	126,9±12,3	0,66	126,4±16,1	128,9±9,6	0,40	0,51
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	71,9±10,9	71,8±8,6	0,95	72,2±10,7	69,5±7,9	0,05	0,11
Διάρκεια ΣΔΤ2 (έτη)	–	6,2 (0–22)	–	–	8,3 (0–27)	–	0,12
HbA1c (%)	5,2±0,5	7,0±1,0	<0,001	5,2±0,4	7,8±1,5	<0,001	0,001
Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)	94,8±8,8	157,9±41,6	<0,001	94,9±8,4	168,9±56,3	<0,001	0,19
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	200,4±33,3	204,1±40,5	0,51	202,4±29,3	204,2±38,8	0,74	0,45
HDL-χοληστερόλη (mg/dL)	54,1±14,2	44,5±11,9	<0,001	53,7±13,8	43,5±11,8	<0,001	0,63
LDL-χοληστερόλη (mg/dL)	126,5±46,2	130,4±29,2	0,52	138,5±45,5	141,9±22,9	0,48	0,73
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	123,8±50,7	128,5±47,5	0,38	126,8±43,0	143,5±65,5	0,03	0,03
GFR (mL/min/1,73 m ²)	68,4±26,9	67,1±19,9	0,70	74,0±27,2	67,9±19,7	0,11	0,22
HOMA-IR	1,6 (1,10–1,96)	3,1 (1,37–7,34)	<0,001	1,8 (1,10–1,99)	4,6 (1,37–9,50)	<0,001	0,003
Λευκωματίνη ούρων 24ώρου (mg)	0,85 (0,34–3,28)	1,0 (0,34–40,0)	<0,001	0,90 (0,34–3,28)	1,18 (0,34–35,2)	<0,001	0,24
Μικρολευκωματινουρία (ναι) n (%)	5 (3,9)	40 (38,0)	<0,001	4 (3,8)	86 (67,7)	<0,001	0,77
Αμφιβληστροειδοπάθεια (ναι) n (%)	–	4 (3,1)	–	–	11 (10,4)	–	0,03
Κνημοβραχιόνιος δείκτης	1,08±0,1	1,0±0,08	<0,001	1,08±0,1	1,0±0,09	<0,001	0,85
Χρήση στατινών (ναι) n (%)	–	29 (22,8)	–	–	38 (36)	–	0,27
Αντιδιαβητική αγωγή n (%)							
Δίαιτα (μόνο)	–	32 (25,2)	–	–	19 (18,0)	–	0,08
Αντιδιαβητικά δισκία	–	62 (48,8)	–	–	54 (51,4)	–	0,90
Ινσουλίνη	–	33 (26,0)	–	–	32 (30,6)	–	0,20

BMI: Δείκτης μάζας σώματος, ΣΔΤ2: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, WHR: Λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων, ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, GFR: Ρυθμός σπειραματικής διήθησης, HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, HOMA-IR: Ομοιοστατικό μοντέλο αντίστασης στην ινσουλίνη

*: Να τεκμηριωθεί

angle, hQRS-Ta), ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στα άτομα με KAN. Οι τιμές του δείκτη Tei ήταν επίσης μεγαλύτερες στα άτομα με KAN (πίν. 3).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση στο σύνολο των ατόμων της μελέτης έδειξε ότι η ηλικία, η ύπαρξη διαβήτη, οι τιμές της HbA1c, του HOMA-IR, της συστολικής αρτηριακής πίεσης, της LDL-C, η ύπαρξη μικρολευκωματινουρίας, ο LVMi και ο δείκτης Tei σχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με τις τιμές της spQRS-Ta (πίν. 3). Στην ομάδα των ατόμων με ΣΔΤ2, η διάρκεια και η ρύθμιση του διαβήτη, ο δείκτης HOMA-IR, τα λιπίδια, η ύπαρξη μικρολευκωματινουρίας,

ο LVMi, ο δείκτης Tei, η ύπαρξη και η βαρύτητα της KAN, καθώς και οι παράμετροι της HRV, σχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με την spQRS-Ta (πίν. 3).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

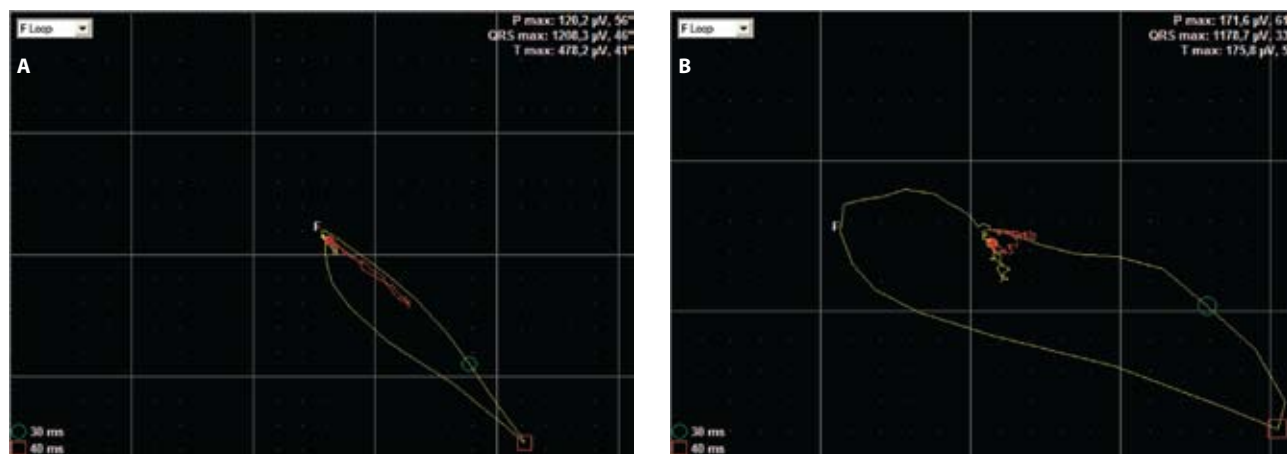
Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με εκείνα πρόσφατων αναφορών, που έδειξαν ότι η spQRS-Ta είναι αυξημένη στα άτομα με ΣΔΤ2 σε σχέση με υγιείς μάρτυρες ανάλογου φύλου και ηλικίας.⁹ Επιπλέον, τα άτομα με ΣΔΤ2 και KAN είχαν μεγαλύτερες τιμές της spQRS-Ta σε

Πίνακας 2. Δείκτες μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού, ηλεκτροκαρδιογραφικοί και υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες στον πληθυσμό της μελέτης.

	Μάρτυρες	KAN –	p	Μάρτυρες	KAN +	p	P* (KAN – έναντι KAN +)
n	127	127 –	105	105	–	–	
Log PLF (msec ³)	2,25±0,5	2,12±0,4	0,04	2,26±0,5	1,68±0,4	<0,001	<0,001
Log PHF (msec ³)	2,29±0,6	1,98±0,5	<0,001	2,29±0,6	1,56±0,5	<0,001	<0,001
Log ολική ισχύος της HRV (msec ³)	2,74±0,4	2,42±0,4	<0,001	2,75±0,4	1,79±0,3	<0,001	<0,001
Λόγος LF/HF	1,34±0,59	2,15±0,77	0,02	1,39±0,67	3,17±0,5	<0,001	<0,001
Μέση RR (msec)	941,6±136,6	867,1±110,6	0,01	939,5±134,6	808,0±105,5	<0,001	0,05
Βαθμολογία Ewing (βαρύτητα KAN)	0,66±0,08	1,10±0,1	0,007	0,68±0,08	4,97±1,2	<0,001	<0,001
QT-διάστημα (msec)	387,4±34,4	382,9±25,0	0,48	387,4±31,7	371,4±30,5	0,05	0,12
QTc (msec)	400,8±21,4	412,6±23,0	0,04	401,8±21,5	414,6±32,4	0,04	0,78
QT διασπορά	42,4±15,0	41,8±16,9	0,8	42,7±15,3	37,0±13,2	0,13	0,26
Spatial QRS amplitude (μV)	1117,1±316,7	1327,4±395,9	<0,001	1129,2±320,8	1294,2±262,7	<0,001	0,56
Spatial T amplitude (μV)	401,2±160,9	440,3±140,5	0,08	404,2±165,1	385,6±144,7	0,44	0,03
Horizontal QRS-T angle (μοίρες)	45,9±3,1	77,7±10,4	0,003	46,3±3,2	72,7±6,3	0,001	0,68
Right sagittal QRS-T angle (μοίρες)	87,5±3,8	77,4±6,0	0,14	86,6±3,9	99,3±7,4	0,12	0,02
Frontal QRS-T angle (μοίρες)	9,4±1,5	15,4±1,8	0,01	9,3±1,5	28,0±5,2	<0,001	0,02
Spatial QRS-T angle (μοίρες)	9,75±0,4	19,5±0,8	<0,001	9,93±0,4	30,0±1,4	<0,001	<0,001
LVMl (kg/m ²)	111,7±12,3	118,7±12,2	<0,001	111,8±11,9	122,3±13,1	<0,001	0,10
Δείκτης Tei	0,36±0,01	0,41±0,03	<0,001	0,36±0,01	0,43±0,03	<0,001	<0,001

Log: Λογάριθμος, PLF: Φάσμα χαμηλής συχνότητας, Log PHF: Φάσμα υψηλής συχνότητας, HRV: Μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού, QTc: QT-διάστημα διορθωμένο ως προς την καρδιακή συχνότητα κατά Bazett και κατά Fridericia (μέση τιμή), Spatial QRS amplitude: Ανυσματικό εμβαδόν του συμπλέγματος QRS, Spatial T amplitude: Ανυσματικό εμβαδόν του επάρματος T, Horizontal, right sagittal, frontal QRS-T angle: Ανυσματική γωνία QRS-T στο οριζόντιο, εγκάρσιο, μετωπιαίο επίπεδο, Spatial QRS-T angle: Ανυσματική γωνία QRS-T, LVMl: Δείκτης υπερτροφίας αριστερής κοιλίας, Δείκτης Tei: Δείκτης μυοκαρδιακής λειτουργίας αριστερής κοιλίας

*: Να τεκμηριωθεί



Εικόνα 1. Α. Ανυσματοκαρδιογραφική καταγραφή ατόμου με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 χωρίς νευροπάθεια καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η spatial QRS-T angle είναι 1,55 μοίρες. **Β.** Ανυσματοκαρδιογραφική καταγραφή ατόμου με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και νευροπάθεια καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η spatial QRS-T angle είναι 57,3 μοίρες.

σχέση με τα διαβητικά άτομα χωρίς KAN. Η διάρκεια και ο βαθμός της υπεργλυκαιμίας, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η LDL-C, τα τριγλυκερίδια, η ύπαρξη μικρολευκωματινου-

ρίας, η ύπαρξη και η βαρύτητα της KAN, οι παράμετροι της HRV και ιδιαίτερα η διαταραχή της ισορροπίας του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού νευρικού συ-

Πίνακας 3. Πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση.

Ανεξάρτητες μεταβλητές	Συνολικός πληθυσμός (n=464)			Μάρτυρες (n=232)			Άτομα με ΣΔΤ2 (n=232)		
	Beta	p	Adjusted R ²	Beta	p	Adjusted R ²	Beta	p	Adjusted R ²
Μοντέλο 1									
Ηλικία (1 έτος)	0,19	0,03		0,28	0,001		–	–	
WHR	–	–		0,31	<0,001		–	–	
Διαβήτης (ναι)	0,30	<0,001		–	–		–	–	
Γλυκόζη (1 mg/dL)	–	–		0,16	0,04				
Διάρκεια ΣΔΤ2 (1 έτος)	–	–		–	–		0,17	0,04	
HbA1c (1%)	0,26	0,01		0,25	0,001		0,36	<0,001	
HOMA-IR (1 μονάδα)	0,30	<0,001		0,39	<0,001		0,30	<0,001	
Συστολική ΑΠ (1 mmHg)	0,17	0,04		0,20	0,008		–	–	
LDL-χοληστερόλη (1 mg/dL)	0,19	0,02		0,25	0,001		0,25	0,01	
Τριγλυκερίδια (1 mg/dL)	–	–		0,18	0,01		0,14	0,05	
Μικρολευκωματινουρία (ναι)	0,20	0,03		–	–		0,22	0,01	
LVMi (1 g/m ²)	0,19	0,03		–	–		0,25	0,004	
Δείκτης Τει (1 μονάδα)	0,20	0,02	0,47	–	–	0,47	0,20	0,001	0,45
Μοντέλο 2									
KAN (ναι)	0,34	<0,001	0,54	–	–		0,35	<0,001	0,53
Μοντέλο 3									
Βαρύτητα KAN (βαθμολογία Ewing)	0,40	<0,001	0,56	–	–		0,39	<0,001	0,54
Μοντέλο 4									
LgPLF-power (1 msec ³)	0,16	0,05	0,48	0,15	0,01	0,48	0,21	0,01	0,48
Μοντέλο 5									
LgPHF-power (1 msec ³)	-0,12	0,15	0,47	-0,27	<0,001	0,51	-0,19	0,01	0,48
Μοντέλο 6									
Λόγος LF/HF	0,22	0,009	0,50	–	–		0,29	<0,001	0,50
Μοντέλο 7									
Lg ολικής ισχύος της HRV (1 msec ³)	-0,31	<0,001	0,52	0,21	0,003	0,50	-0,26	<0,001	0,51

Lg: Λογάριθμος, PLF: Φάσμα χαμηλής συχνότητας, PHF: Φάσμα υψηλής συχνότητας, HRV: Μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού, LVMi: Δείκτης υπερτροφίας αριστερής κοιλίας, Δείκτης Τει: Δείκτης μυοκαρδιακής λειτουργίας αριστερής κοιλίας, ΣΔΤ2: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

στήματος (λόγος LF/HF), ο LVMi και, τέλος, ο δείκτης Τει βρέθηκαν να σχετίζονται με αυξημένες τιμές της spQRS-Ta στα άτομα με ΣΔΤ2.

Σήμερα, η spQRS-Ta μπορεί να υπολογιστεί εύκολα με τη βοήθεια των 12 κλασικών ηλεκτροκαρδιογραφικών απαγωγών.⁴ Ο υπολογισμός της αποτελεί μια ακριβή μαθηματική διατύπωση της ενδογενούς κοιλιακής κλίσης και στοχεύει στην εκτίμηση της συνολικής κοιλιακής ηλεκτροφυσιολογικής ετερογένειας κατά τη διάρκεια ενός καρδιακού κύκλου.^{5,6} Στη μελέτη Rotterdam, η spQRS-Ta δειχθηκε ως ο ισχυρότερος αρρυθμιολογικός δείκτης υποκλινικής μυοκαρδιοπάθειας. Παθολογικές τιμές της spQRS-Ta (≥ 105 μοίρες) παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 20% του διαβητικού πληθυσμού της εν λόγω μελέτης και σχετίζονταν με αυ-

ξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένου και του αιφνίδιου θανάτου. Οριακές τιμές της spQRS-Ta (<75 μοίρες) επίσης σχετίζονταν σημαντικά με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και αιφνίδιο θάνατο.^{7,23} Η μελέτη WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study) έδειξε ότι τα άτομα με τιμές της spQRS-Ta >49 μοίρες είχαν την υψηλότερη ποσοστιαία αναλογία (σχεδόν 3 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με το QT διάστημα και τη διασπορά του) για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.²⁴ Μικρότερες τιμές (<49 μοίρες) της spQRS-Ta είχαν επίσης σημαντική συμβολή στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου σε υγιή άτομα. Επιπλέον, στην Cardiovascular Health Study, αυξημένες τιμές της spQRS-Ta (>45 μοίρες) σχετίζονταν με υψηλότερο ποσοστό (19%) σιωπηλού

εμφράγματος του μυοκαρδίου σε διαβητικά άτομα χωρίς ιστορικό καρδιοαγγειοπάθειας.²⁵

Η παρούσα μελέτη, για πρώτη φορά, έδειξε ότι οι αυξημένες τιμές της spQRS-Ta σχετίζονταν με τις δομικές αλλά και τις λειτουργικές μεταβολές του μυοκαρδίου στα άτομα με ΣΔΤ2. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα (>80%) της ανυσματοκαρδιογραφίας σε σύγκριση με το κλασικό ηλεκτροκαρδιογράφημα για την ανίχνευση των πρώιμων διαταραχών που παρατηρούνται στη διαβητική μυοκαρδιοπάθεια.²⁶ Η ενδογενής κοιλιακή κλίση έχει δείχθει ότι αυξάνεται παράλληλα με την αύξηση του LVMI.²⁷ Ωστόσο, ανεξάρτητα από την κοιλιακή υπερτροφία, η ενδογενής κοιλιακή κλίση είναι αυξημένη σε άτομα με πρωτοδιαγνωσθέντα ΣΔΤ2 σε σύγκριση με υγιή άτομα ανάλογης κοιλιακής μάζας. Η διαφορά αυτή ανιχνεύτηκε ανυσματοκαρδιογραφικά με την εύρεση αυξημένων τιμών των ανυσματικών εμβαδών του επάρματος T και του συμπλέγματος QRS και όχι με το QT διάστημα ή τη διασπορά του.²⁸ Σε παλαιότερες μελέτες διαπιστώθηκε η παρουσία ανυσματοκαρδιογραφικών εγχοπών –παθολογικές κοιλότητες που υποδηλώνουν την ύπαρξη μικρών περιοχών μυοκαρδιακής ίνωσης, ατροφίας ή εκφύλισης– σε άτομα με ΣΔΤ2 χωρίς ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα μυοκαρδιοπάθειας ή διαταραχών επαναπόλωσης.^{29,30} Η έκταση δε των ανυσματοκαρδιογραφικών εγχοπών σχετιζόταν σημαντικά με την ηλικία, τη διάρκεια και τη θεραπεία του διαβήτη.³⁰

Ένα ακόμη εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν η σημαντική και ανεξάρτητη συσχέτιση της spQRS-Ta με το βαθμό της υπεργλυκαιμίας και την αντίσταση στην ινσουλίνη στο σύνολο των ατόμων της μελέτης. Μια προηγούμενη μελέτη έδειξε ότι η βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου (ελάττωση της HbA1c και της ινσουλίνης πλάσματος) σε άτομα με πρωτοδιαγνωσθέντα ΣΔΤ2 σχετίζεται σημαντικά και ανεξάρτητα με βελτίωση των ανυσματοκαρδιογραφικών δεικτών κοιλιακής ηλεκτροφυσιολογικής ετερογένειας και συγκεκριμένα με ελάττωση των ανυσματικών εμβαδών του επάρματος T και του συμπλέγματος QRS. Επιπλέον, οι συγκεκριμένες μεταβολές βρέθηκε ότι σχετίζονταν με βελτίωση της μυοκαρδιακής λειτουργίας και της δραστηριότητας του ANΣ (ελάττωση του δείκτη διαστολικής δυσλειτουργίας E/A και αύξηση της HRV).³¹

Η υπεργλυκαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη συμβάλλουν άμεσα στις διαταραχές της μυοκαρδιακής λειτουργίας. Αν και σε ορισμένες μελέτες διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η αυξημένη κοιλιακή αρρυθμιογενετικότητα σε άτομα με ΣΔΤ2 οφείλεται κυρίως στην ύπαρξη αρτηριοσκληρυνσης και όχι της KAN,³² είναι βέβαιο ότι η κακή γλυκαιμική ρύθμιση συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση και την εξέλιξη της KAN. Η κακή μεταβολική ρύθμιση σχετίζεται με αύξηση

του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και επομένως επηρεάζει το βαθμό της ηλεκτροφυσιολογικής ετερογένειας, αυξάνοντας τον αρρυθμιολογικό κίνδυνο.³³

Σε μη διαβητικά άτομα, η αύξηση των συγκεντρώσεων της ινσουλίνης του πλάσματος σχετίζεται σημαντικά με μείωση των τιμών της HRV. Επιπλέον, η οξεία αύξηση της ινσουλίνης οδηγεί σε αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, που πιθανόν να συμβάλλει στις διαταραχές της κοιλιακής επαναπόλωσης.³⁴ Τόσο συγχρονικές όσο και προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι οι δείκτες της λειτουργικότητας του ANΣ σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με την αντίσταση στην ινσουλίνη και το γλυκαιμικό έλεγχο.³⁵ Επομένως, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι η spQRS-Ta είναι ένας δείκτης που μπορεί να ανιχνεύσει όχι μόνο αυξημένη αρρυθμιογενετικότητα αλλά και τη δυσλειτουργία του ANΣ.

Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών, στην παρούσα μελέτη, αν και το διορθωμένο ως προς την καρδιακή συχνότητα QT διάστημα (QTc) ήταν αυξημένο στα διαβητικά άτομα σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, αυτό δεν διέφερε μεταξύ διαβητικών ατόμων με ή χωρίς KAN.^{36,37} Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το QT διάστημα δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ διαβητικών ατόμων με και χωρίς KAN κατά την 24ωρη καταγραφή του καρδιακού ρυθμού με Holter.³⁸ Το συμπέρασμα από τις μελέτες αυτές ήταν ότι η ηλεκτροκαρδιογραφική ανάλυση της κοιλιακής επαναπόλωσης δεν αποτελεί ευαίσθητο δείκτη της ύπαρξης νευροπάθειας του καρδιακού ANΣ στο διαβητικό μυοκαρδίο. Μια άλλη μελέτη σε άτομα με διαβήτη τύπου 1 έδειξε ότι το QTc διάστημα και η διασπορά του δεν ανίχνευσαν τις διαταραχές της κοιλιακής ηλεκτροφυσιολογικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια νυκτερινής υπογλυκαιμίας. Αντίθετα, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι οι τιμές της spQRS-Ta ήταν σημαντικά αυξημένες σε άτομα με διαβήτη τύπου 1 σε σχέση με τα υγιή άτομα και η διαφορά αυτή ήταν μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας.³⁹

Στην παρούσα μελέτη, οι μεταβολικές παράμετροι (η διάρκεια του διαβήτη, ο βαθμός της γλυκαιμικής ρύθμισης, η αντίσταση στην ινσουλίνη), η ύπαρξη μικροαγγειοπαθολογικών επιπλοκών, καθώς και άλλες γνωστές παράμετροι καρδιαγγειακού κινδύνου (LDL-C, τριγλυκερίδια), σχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με αυξημένες τιμές της spQRS-Ta. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η ηλικία, η HbA1c, τα τριγλυκερίδια και η μικρολευκωματινουρία σχετίζονται με αυξημένη κοιλιακή αρρυθμιογενετικότητα και ελάττωση της HRV σε άτομα με μεγάλης διάρκειας ΣΔΤ2.⁴⁰ Είναι γνωστό ότι αυτές οι διαταραχές αποτελούν παράγοντες κινδύνου τόσο για KAN όσο και για αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα στα άτομα με ΣΔΤ2.⁴¹ Επομένως,

τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συνηγορούν ότι η αυξημένη αρρυθμιογενετικότητα στο διαβήτη, που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα, οφείλεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ της ΚΑΝ και άλλων παραγόντων κινδύνου που συνυπάρχουν συχνά στα άτομα με ΣΔΤ2 και ότι η spQRS-Ta επηρεάζεται συγχρόνως και παράλληλα από αυτές τις διαταραχές.⁴²

Η απονεύρωση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος παρατηρείται συχνά στο ΣΔΤ2 και έχει δείχθει ότι επηρεάζει κυρίως το πρόσθιο τοίχωμα του μυοκαρδίου. Η αυξημένη αυτή ευπάθεια του πρόσθιου μυοκαρδιακού τοιχώματος για απονεύρωση πιθανόν συμβάλλει στον αυξημένο κίνδυνο αρρυθμιογενετικότητας.⁴³ Από τις ανυσματικές συνιστώσες της γωνίας QRS-T, μόνο η ανυσματική γωνία στο μετωπιαίο επίπεδο (frontal QRS-T angle, fQRS-Ta) διέφερε σημαντικά μεταξύ των υποομάδων της μελέτης. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η fQRS-Ta ήταν ο μοναδικός ανυσματοκαρδιογραφικός δείκτης που μπορούσε να διακρίνει τους ασθενείς με οξύ από εκείνους με χρόνιο στεφανιαίο σύνδρομο.⁴⁴ Οι αυξημένες τιμές της fQRS-Ta δηλώνουν υποκλινική διαμεμβρανική ισχαιμία στο πρόσθιο μυοκαρδιακό τοίχωμα και πιθανόν να αποτελούν την παθοφυσιολογική εξήγηση στα αυξημένα ποσοστά του πρόσθιου εμφράγματος του μυοκαρδίου που παρατηρείται στα άτομα με ΣΔΤ2 σε σχέση με τα μη διαβητικά άτομα. Μελλοντικές προοπτικές μελέτες αναμένεται να δείξουν κατά πόσον ο αρρυθμιολογικός αυτός δείκτης μπορεί να διακρίνει τα άτομα υψηλού κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου και κατά πόσο μπορεί να προβλέψει την έκβαση.⁴⁵

Η παρούσα μελέτη έχει περιορισμούς. Ο συγχρονικός της σχεδιασμός δεν επιτρέπει τον καθορισμό μιας σχέσης αιτίας-αποτελέσματος ανάμεσα στις μελετημένες ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους και στη μυοκαρδιακή απόδοση της αριστερής κοιλίας, αν και πιθανότατα να ισχύει αυτό. Επιπλέον, ο πληθυσμός που μελετήθηκε ήταν επιλεγμένος καθώς δεν συμπεριέλαβε άτομα με ιστορικό ή κλινικές ενδείξεις μακροαγγειοπαθητικών επιπλοκών ή με αρτη-

ριακή υπέρταση. Το γεγονός αυτό εξηγεί την ανεύρεση σχετικά χαμηλών τιμών της spQRS-Ta και στις πληθυσμιακές ομάδες της μελέτης. Στα άτομα που περιελήφθησαν στη μελέτη, η στεφανιαία νόσος αποκλείστηκε με βάση το ιστορικό, τα ευρήματα από την κλινική εξέταση και από τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα και όχι με δοκιμασία κόπωσης ή με άλλη μη επεμβατική μέθοδο. Επομένως, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο στη μελέτη να συμπεριελήφθησαν άτομα με υποκλινική καρδιοπάθεια ή ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Συμπερασματικά, τα άτομα με ΣΔΤ2 και ΚΑΝ έχουν αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T σε σχέση με τα διαβητικά άτομα χωρίς αυτή την επιπλοκή. Επιπλέον, τα άτομα με βαρύτερη ΚΑΝ είχαν αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι ορισμένες τροποποιησιμες μεταβολικές και καρδιαγγειακές παράμετροι που σχετίζονται με την ύπαρξη της ΚΑΝ στο διαβήτη σχετίζονται ταυτόχρονα και με αυξημένη κοιλιακή αρρυθμιογενετικότητα, όπως αυτή προσδιορίστηκε για πρώτη φορά με τη βοήθεια της ανυσματικής γωνίας QRS-T. Επιπλέον, δείχθηκε ότι η ανυσματική γωνία QRS-T είναι ένας αρρυθμιολογικός δείκτης που σχετίζεται άμεσα τόσο με τις δομικές όσο και με τις λειτουργικές μεταβολές του μυοκαρδίου. Επομένως, η μελέτη αυτή έδειξε για πρώτη φορά τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό που συνδέει τη λειτουργικότητα της ΑΚ με την ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα του μυοκαρδίου. Οι κλασικές ηλεκτροκαρδιογραφικές παράμετροι (QT διάστημα και η διασπορά του) δεν σχετίζονταν με την ύπαρξη ή τη βαρύτητα της ΚΑΝ. Η ανυσματική γωνία QRS-T μπορεί να εκτιμηθεί αξιόπιστα, αντικειμενικά και με μικρό κόστος με τους σύγχρονους ψηφιακούς ηλεκτροκαρδιογράφους. Προοπτικές μελέτες αναμένεται να δείξουν αν ο υπολογισμός του νέου αυτού αρρυθμιολογικού δείκτη μπορεί να βοηθήσει στη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, με στόχο την έναρξη και την εντατικοποίηση της αγωγής για την πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών σε άτομα με ΣΔΤ2.

ABSTRACT

Assessment of the risk of arrhythmia in subjects with type 2 diabetes and cardiac autonomic neuropathy, using the spatial QRS-T angle

C. VOULGARIS,¹ I. MOYSSAKIS,² D. PERREA,³ D. KYRIAKI,¹ N. KATSILAMBROS,¹ N. TENTOLOURIS¹

¹First Department of Propedeutic Internal Medicine, "Laiko" General Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, ²Department of Cardiology, "Laiko" General Hospital, Athens,

³Laboratory of Experimental Surgery and Surgical Research, "Laiko" General Hospital, Medical School, University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(3):475–486

OBJECTIVE Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is a common complication of type 2 diabetes (T2DM) and it has been associated with repolarization abnormalities of the left ventricle (LV), diabetic cardiomyopathy, silent myocardial ischemia and a high cardiovascular mortality. Using classical electrocardiographic parameters for the assessment of LV electrical activity, namely the QT interval and its dispersion, studies on the association between the QT interval and CAN have had conflicting findings. The spatial QRS-T angle (spQRS-Ta) is a new reliable marker of arrhythmia which better assesses depolarization and repolarization abnormalities of the LV; higher values of spQRS-Ta predict cardiovascular events and mortality, both in the general population and in high-risk subjects. The purpose of the present study was to examine differences in the spQRS-Ta in subjects with T2DM with and without CAN. **METHOD** A total of 232 subjects with T2DM (105 with CAN and 127 without CAN) (mean age 58.4±9.1 years) and 232 healthy control subjects, matched for age and gender with the study population, were investigated. The diagnosis of CAN was based on the classical autonomic function tests. All subjects underwent a digital 15 min ECG and 30 min heart rate recordings. ECG parameters were measured using the MEANS program. Indices of the heart rate variability (HRV) were obtained using the VariaCardio system. Ankle-brachial-pressure index, LV mass index and the global myocardial performance index (Tei index) were assessed by ultrasonography (US). **RESULTS** The spQRS-Ta was higher in the subjects with T2DM than in the control subjects (24.5±10.7° vs 9.7±4.5°, p<0.001) and in the subjects with CAN than in those without CAN (30.1±11.3° vs 19.5±7.1°, p<0.001). No differences were found in the QT interval or its dispersion between the studied groups. Multivariate linear regression analysis in the subjects with T2DM demonstrated an independent association between the spQRS-Ta and the presence and the severity of CAN, HbA1c, the duration of diabetes, HOMA-IR, lipids, microalbuminuria, LV mass index, Tei index, and parameters of the HRV. **CONCLUSIONS** The spQRS-Ta is increased in patients with T2DM who have CAN, suggesting an increased risk of arrhythmia. An increase in spQRS-Ta values warrants consideration of risk stratification, introduction of prevention strategies and intensification of treatment in subjects with T2DM, aimed at reduction of the increased cardiovascular risk in these patients.

Key words: Cardiac autonomic neuropathy, Electrocardiography, Risk of arrhythmia, Type 2 diabetes, Vectorcardiography

Βιβλιογραφία

- BOULTON AJ, VINIK AI, ARESSO JC, BRILL V, FELDMAN EL, FREEMAN R ET AL. Diabetes neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005, 28:956–962
- WACKERS FJ, YOUNG LH, INZUCCHI SE, CHYUN DA, DAVEY JA, BARRETT EJ ET AL. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: The DIAD study. *Diabetes Care* 2004, 27:1954–1961
- VALENSI PE, JOHNSON NB, MAISON-BLANCHE P, EXTRAMANIA F, MOTTE G, COUMEL P. Influence of cardiac autonomic neuropathy on heart rate dependence of ventricular repolarization in diabetic patients. *Diabetes Care* 2002, 25:918–923
- DILAVERIS P, PANTAZIS A, GIALAFOS E, TRIPOSKIADIS F, GIALAFOS J. Determinants of electrocardiographic and spatial vectorcardiographic descriptors of ventricular repolarization in normal subjects. *Am J Cardiol* 2001, 88:912–914
- ΒΟΥΛΓΑΡΗ Χ. Κλινική ανυσματική καρδιογραφία: Παρελθόν, παρόν και μέλλον. *Αρχ Έλλ Ιατρ* 2008, 25(Συμπλήρωμα 2):36–72
- HURST JW. Thoughts about the ventricular gradient and its current clinical use (part II of II). *Clin Cardiol* 2005, 28:219–224
- KARDYS I, KORS JA, VAN DER MEER IM, HOFMAN A, VAN DER KUIP DA, WITTEMAN JC. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a general population. *Eur Heart J* 2003, 24:1357–1364
- RAUTAHARJU PM, KOOPERBERG C, LARSON JC, LaCROIX A. Electrocardiographic abnormalities that predict coronary heart disease events and mortality in postmenopausal women: The

- Women's Health Initiative. *Circulation* 2006, 113:473–480
9. VOULGARIS C, TENTOLOURIS N, MOYSSAKIS I, DILAVERIS P, GIALAFOS E, PAPAIOGIANNIS D ET AL. Spatial QRS-T angle: Association with diabetes and left ventricular performance. *Eur J Clin Invest* 2006, 36:608–613
 10. RAUTAHARJU PM, KOOPERBERG C, LARSON JC, LACROIX A. Electrocardiographic predictors of incident congestive heart failure and all-cause mortality in postmenopausal women: The Women's Health Initiative. *Circulation* 2006, 113:481–489
 11. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004, 27(Suppl 1):S5–S10
 12. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, CUSHMAN WC, GREEN LA, IZZO JL Jr ET AL. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003, 42:1206–1252
 13. EWING DJ, MARTYN CN, YOUNG RJ, CLARKE BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985, 8:491–498
 14. ANONYMOUS. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association, American Academy of Neurology. *Diabetes Care* 1988, 11:592–597
 15. SZTAJZEL J. Heart rate variability: A noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004, 134:514–522
 16. ANONYMOUS. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996, 17:354–381
 17. BIGGER JT Jr. Spectral analysis of R-R variability to evaluate autonomic physiology and pharmacology and to predict cardiovascular outcomes in humans. In: Zipes DP, Jalife J (eds) *Cardiac electrophysiology: From cell to the bedside*. 2nd ed. Saunders WB Co, Philadelphia, 1995:1151–1170
 18. EDENBRANDT L, PAHLM O. Vectorcardiogram synthesized from a 12-lead ECG: Superiority of the inverse Dower matrix. *J Electrocardiol* 1988, 21:361–367
 19. RAUTAHARJU PM, WARREN JW, CALHOUN HP. Estimation of QT prolongation. A persistent, avoidable error in computer electrocardiography. *J Electrocardiol* 1990, 23:111–117
 20. DEVEREUX RB, ALONSO DR, LUTAS EM, GOTTLIEB GJ, CAMPO E, SACHS I ET AL. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986, 57:450–458
 21. MANCIA G, De BACKER G, DOMINICZAK A, CIFKOVA R, FAGARD R, GERMANO G ET AL. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007, 25:1751–1762
 22. TEI C, NISHIMURA RA, SEWARD JB, TAJIK AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: Correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1997, 10:169–178
 23. KORS JA, De BRUYNE MC, HOES AW, VAN HERPEN G, HOFMAN A, VAN BEMMEL JH ET AL. T axis as an indicator of risk of cardiac events in elderly people. *Lancet* 1998, 352:601–605
 24. TRIOLA B, OLSON MB, REIS SE, RAUTAHARJU P, MERZ CN, KELSEY SF ET AL. Electrocardiographic predictors of cardiovascular outcome in women. The National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46:51–56
 25. RAUTAHARJU PM, NELSON JC, KRONMAL RA, ZHANG ZM, ROBBINS J, GOTTDIENER JS ET AL. Usefulness of T-axis deviation as an independent risk indicator for incident cardiac events in older men and women free from coronary heart disease (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2001, 88:118–123
 26. FRIEDMAN HS. Determinants of the total cosine of the spatial angle between the QRS complex and the T wave (TCRT): Implications for distinguishing primary from secondary T-wave abnormalities. *J Electrocardiol* 2007, 40:12–17
 27. UUSITUPA MI, MUSTONEN J, SIITONEN O, PYÖRÄLÄ K. Quantitative electrocardiographic and vectorcardiographic study on newly-diagnosed non-insulin-dependent diabetic and non-diabetic control subjects. *Cardiology* 1988, 75:1–9
 28. VITOLO E, MADOI S, SPONZILLI C, PALVARINI M, SILVESTRI D, CASTINI D ET AL. Vectorcardiographic evaluation of diabetic cardiomyopathy and of its contributing factors. *Acta Diabetol Lat* 1988, 25:227–234
 29. GIAMPIETRO O, SANTORO G, ROSSI M, DALLE LUCHE A, GIUSTI C, NAVALESI R. Vectorcardiographic “bites” as possible early findings of cardiac involvement in diabetic patients without clinical evidence of heart disease. *Angiology* 1982, 33:668–679
 30. EDENBRANDT L, JAKOBSSON A, LINDVALL E, BITZÉN PO, PAHLM O. Increased prevalence of large bites in 12-lead vectorcardiograms of diabetic patients. *J Electrocardiol* 1997, 30:91–95
 31. VANNINEN E, UNSITUPA MI, LÄNSIMIES E. Ventricular repolarization is correlated with metabolic control in newly diagnosed type 2 diabetes. *Clin Physiol* 1996, 16:449–461
 32. TENTOLOURIS N, LIATIS S, MOYSSAKIS I, TSAPOGAS P, PSALLAS M, DIAKOUMOPOULOU E ET AL. Aortic distensibility is reduced in subjects with type 2 diabetes and cardiac autonomic neuropathy. *Eur J Clin Invest* 2003, 33:1075–1083
 33. MASER RE, LENHARD MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: Clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:5896–5903
 34. SCHROEDER EB, CHAMBLESS LE, LIAO D, PRINEAS RJ, EVANS GW, ROSAMOND WD ET AL. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 2005, 28:668–674
 35. CARNETHON MR, PRINEAS RJ, TEMPROSA M, ZHANG ZM, UWAIFO G, MOLITCH ME ET AL. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2006, 29:914–919
 36. BRAVENBOER B, HENDRIKSEN PH, OEY LP, GISPEN WH, VAN HUFFELEN AC, ERKELENS DW. Is the corrected QT interval a reliable indicator of the severity of diabetic autonomic neuropathy? *Diabetes Care* 1993, 16:1249–1253
 37. PSALLAS M, TENTOLOURIS N, COKKINOS A, PAPAIOGIANNIS D, COKKINOS DV, KATSILAMBROS N. QT dispersion: Comparison between

- diabetic and non-diabetic individuals and correlation with cardiac autonomic neuropathy. *Hell J Cardiol* 2006, 47:255–262
38. KALINSNIK JM, AVDELJ V, TROBER R, IVASOVIC D, VILMAR G, TROISE G ET AL. Assessment of cardiac autonomic regulation and ventricular repolarization after of pump coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum* 2006, 9:E 661–667
39. KOIVIKKO ML, KARSIKAS M, SALMELA PI, TAPANAINEN JS, RUOKONENA, SEPPÄNEN T ET AL. Effects of controlled hypoglycaemia on cardiac repolarization in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008, 51:426–435
40. MASER RE, PFEIFER MA, DORMAN JS, KULLER LH, BECKER DJ, ORCHARD TJ. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III. *Arch Intern Med* 1990, 150:1218–1222
41. GERRITSEN J, DEKKER JM, TenVOORDE BJ, KOSTENSE PJ, HEINE RJ, BOUTER LM ET AL. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: The Hoorn Study. *Diabetes Care* 2001, 24:1793–1798
42. MASER RE, MITCHELL BD, VINIK AI, FREEMAN R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2003, 26:1895–1901
43. SCHNELL O, HAMMER K, MUHR-BECKER D, ZIEGLER A, WEISS M, TATSCH K ET AL. Cardiac sympathetic dysinnervation in type 2 diabetes mellitus with and without ECG-based cardiac autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2002, 16:220–227
44. DILAVERIS P, GIALAFOS E, PANTAZIS A, SYNETOS A, TRIPOSKIADIS F, STAMATELOPOULOS S ET AL. Spatial aspects of ventricular repolarization in postinfarction patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001, 24:157–165
45. GAGLIARDINO JJ, WERNEKE U, OLIVERA EM, ASSAD D, REGUEIRO F, DIAZ R ET AL. Characteristics, clinical course, and in-hospital mortality of non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic patients with acute myocardial infarction in Argentina. *J Diabetes Complications* 1997, 11:163–171

Corresponding author:

C. Voulgari, 24 Olenou street, GR-113 62 Athens, Greece
e-mail: c_v_24@yahoo.gr

