

Κλινική Έρευνα

Η Διασπορά του QT Διαστήματος: Σύγκριση Μεταξύ Διαβητικών και μη Διαβητικών Ατόμων και Συσχέτιση με τη Νευροπάθεια του Καρδιακού Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος

ΜΙΧΑΗΛ ΨΑΛΛΑΣ¹, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ¹, ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΚΟΚΚΙΝΟΣ¹, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΠΑΠΑΔΟΓΙΑΝΝΗΣ¹, ΔΙΟΝΥΣΙΟΣ Β. ΚΟΚΚΙΝΟΣ², ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΤΣΙΛΑΜΠΡΟΣ¹

¹Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, «Λαϊκό» Νοσοκομείο, Αθήνα.

²Α' Καρδιολογική Κλινική, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα.

Λέξεις ευρετηρίου:
Σακχαρώδης διαβήτης, διάστημα QT, διασπορά του διαστήματος QT, QTd, Νευροπάθεια του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
2 Μαΐου 2006·
Ημερ. αποδοχής:
7 Ιουλίου 2006

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Μιχαήλ Ψάλλας

Α' Προπαιδευτική
Παθολογική Κλινική,
Πανεπιστήμιο Αθηνών,
«Λαϊκό» Νοσοκομείο,
Αγίου Θωμά 17, ΤΚ 115
27 Αθήνα
e-mail:
mikedoc70@yahoo.com

Σκοπός: Το διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας εκφράζει το χρόνο της εκπόλωσης και της επαναπόλωσης του μυοκαρδίου. Αυξημένες τιμές της διασποράς του QT διαστήματος (QTd) σχετίζονται καρδιαγγειακής θνητότητας στα άτομα με διαβήτη. Η νευροπάθεια του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος (KAN) αποτελεί συχνή επιπλοκή του διαβήτη, που επίσης σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα όσον αφορά τη σχέση μεταξύ KAN και QTd σε άτομα με διαβήτη. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να μελετηθούν: 1) οι διαφορές της QTd μεταξύ των ατόμων με και χωρίς διαβήτη, 2) οι διαφορές της QTd μεταξύ των ατόμων με διαβήτη τύπου 1 (ΣΔΤ1) και διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2), και 3) η σχέση της QTd με την KAN.

Μέθοδοι: Μελετήθηκαν 184 άτομα με διαβήτη (Τ1ΣΔ: n=63, Τ2ΣΔ: n=121) και 100 υγιείς μάρτυρες που εξομοιώθηκαν ως προς το φύλο και την ηλικία με τα άτομα με ΣΔΤ1 1 (n=44) και ΣΔΤ2 2 (n=56). Η εκτίμηση της νευροπάθειας του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος έγινε σύμφωνα με τις κλασσικές δοκιμασίες των Ewing and Clarke. Το διάστημα QT μετρήθηκε σε ΗΚΓ ηρεμίας 12 απαγωγών. Η QTd υπολογίστηκε αυτόματα με τη χρήση ειδικού προγράμματος ηλεκτρονικού υπολογιστή.

Αποτελέσματα: Οι τιμές της QTd δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των μαρτύρων και των ατόμων με ΣΔΤ1 (P=0,15) ή με ΣΔΤ2 (P=0,27). Τα άτομα με ΣΔΤ2 παρουσίαζαν μεγαλύτερες τιμές QTd σε σχέση με τα άτομα με ΣΔΤ1 (P=0,02). Επιπλέον, δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αναφορά τις τιμές της QTd μεταξύ ατόμων με και χωρίς KAN και στους δύο τύπους διαβήτη.

Συμπεράσματα: 1) Η τιμή της QTd δε διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ατόμων με και χωρίς διαβήτη, 2) τα άτομα με ΣΔΤ2 παρουσίαζαν μεγαλύτερες τιμές QTd σε σχέση με τα άτομα με ΣΔΤ1, 3) η KAN δεν επηρεάζει τη QTd στα άτομα με διαβήτη.

Η διάρκεια του QT διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) αντανακλά το χρόνο της εκπόλωσης και της επαναπόλωσης του μυοκαρδίου της αριστεράς κοιλίας.¹ Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με παράταση του QT διαστήματος, είτε αυτή είναι συγγενής είτε επίκτητη, παρουσιάζουν συχνά επεισόδια αιφνιδίου θανάτου λόγω

κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών.^{2,3} Η διασπορά του QT διαστήματος (QT dispersion, QTd), δηλαδή η διαφορά μεταξύ της μεγαλύτερης και της μικρότερης τιμής του QT διαστήματος σε οποιαδήποτε από τις 12 απαγωγές του ΗΚΓ ηρεμίας, είναι δείκτης της ηλεκτρικής δραστηριότητας του μυοκαρδίου.^{4,5} Η αύξηση της διάρκειας της QTd αντανακλά ετερογένεια

στην ηλεκτρική διέγερση του μυοκαρδίου που μπορεί να οδηγήσει σε κοιλιακές αρρυθμίες.^{6,7} Σχετικά πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η διάρκεια της QTd αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της καρδιακής θνητότητας στα άτομα με διαβήτη.^{8,9,10}

Η νευροπάθεια του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος (KAN) είναι μια συχνή επιπλοκή του διαβήτη.^{11,12} Προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι η θνητότητα είναι μεγαλύτερη στα άτομα με KAN, σε σχέση με άτομα χωρίς αυτή την επιπλοκή.^{13,14} Η αυξημένη θνητότητα αυτών των ατόμων αποδίδεται στην εμφάνιση κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών που σχετίζονται με παρατάση της QTd.^{15,16} Σε προηγούμενη μελέτη μας δείξαμε ότι η διάρκεια του διορθωμένου ως προς την καρδιακή συχνότητα QT διαστήματος (QTc) σχετίζεται σημαντικά και ανεξάρτητα με την ύπαρξη και βαρύτητα της KAN στα άτομα με διαβήτη. Οι μέχρι τώρα μελέτες έχουν δώσει αντιφατικά αποτελέσματα όσον αφορά τη σχέση της KAN με τη διάρκεια της QTd.^{18,19,20,21} Επιπροσθέτως, δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για την ύπαρξη διαφορών της τιμής της QTd μεταξύ ατόμων με ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2.

Σκοπός, επομένως, της παρούσας εργασίας ήταν να εξετάσει 1) τη διάρκεια της QTd μεταξύ ατόμων με και χωρίς διαβήτη, 2) διαφορές στις τιμές της QTd μεταξύ ατόμων με ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2, και 3) την πιθανή συσχέτιση της KAN με τη διάρκεια της QTd.

Υλικό και μέθοδος

Μελετήθηκαν 184 άτομα με διαβήτη (ΣΔΤ1 1: n=63, ΣΔΤ2: n=121) που επιλέχθηκαν τυχαία από το σύνολο των διαβητικών ατόμων που παρακολουθούνται στο Διαβητολογικό Κέντρο του Νοσοκομείου μας, καθώς και 100 υγιείς μάρτυρες που εξομοιώθηκαν ως προς το φύλο και την ηλικία με τα άτομα με ΣΔΤ1 (n=44) και ΣΔΤ2 (n=56). Τα κριτήρια εισόδου για τους μάρτυρες ήταν η έλλειψη ατομικού ιστορικού σακχαρώδη διαβήτη και οι φυσιολογικές τιμές γλυκόζης νηστείας ορού, σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας.²² Όλα τα άτομα της μελέτης υπεβλήθησαν σε πλήρη κλινική εξέταση και ελήφθη ιστορικό για συνυπάρχοντα νοσήματα και για λήψη φαρμάκων. Ασθενείς με κολπικό πτερυγισμό ή μαρμαρυγή, βηματοδότη, κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή αποκλεισμό σκελών και συχνές έκτακτες συστολές αποκλείστηκαν από τη μελέτη, επειδή σε αυτές τις περιπτώσεις η ποιότητα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος δεν είναι κατάλληλη για τη μέτρηση του QT διαστήματος.¹ Κανένα διαβητικό

άτομο δεν είχε υπογλυκαιμία ή οξεία νόσο κατά το προηγούμενο 24ωρο, καταστάσεις που μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα των δοκιμασιών ελέγχου του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος.¹¹ Από τη μελέτη επίσης αποκλείστηκαν άτομα που ελάμβαναν θεραπεία με φάρμακα που είναι γνωστό ότι έχουν επίδραση στη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Οι δοκιμασίες έγιναν μεταξύ 7-9 π.μ. σε περιβάλλον σταθερής θερμοκρασίας (22-24° C). Στους εξεταζόμενους δόθηκαν οδηγίες να μην έχει προηγηθεί κάπνισμα και λήψη τροφής ή καφέ. Στα διαβητικά άτομα η αντιδιαβητική αγωγή χορηγούνταν στο τέλος της εξέτασης. Η μελέτη πληρούσε τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι. Ο σκοπός της μελέτης εξηγήθηκε με λεπτομέρεια σε όλα τα άτομα, τα οποία συμμετείχαν εθελοντικά. Τα αναλυτικά δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των μαρτύρων και των ατόμων με διαβήτη της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Διάγνωση του διαβήτη

Η διάγνωση του τύπου του διαβήτη βασίστηκε στο ιστορικό και στα στοιχεία του ατομικού φακέλου των ασθενών. Κριτήριο για τη διάγνωση του ΣΔΤ1 ήταν εμφάνιση της νόσου σε ηλικία μικρότερη των 35 ετών με έναρξη ινσουλινοθεραπείας εντός του πρώτου έτους από τη διάγνωση ή/και ιστορικό διαβητικής κετοοξέωσης.²² Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε ειδικό τύπο διαβήτη. Οι υπόλοιποι, επομένως, ασθενείς θεωρήθηκε ότι είχαν ΣΔΤ2.²²

Διάγνωση της νευροπάθειας του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος

Για τη διάγνωση της KAN χρησιμοποιήθηκαν οι τέσσερις κλασσικές δοκιμασίες, όπως προτάθηκαν από τους Ewing και Clarke¹¹ και τη Συναινετική Δήλωση (Consensus Statement) των μελών της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας και της Αμερικανικής Νευρολογικής Ακαδημίας.¹² Η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού κατά τις δοκιμασίες της βαθιάς αναπνοής, της έγερσης από την ύπτια θέση και της δοκιμασίας Valsalva εκτιμήθηκαν από τις μεταβολές του διαστήματος RR σε ΗΚΓ καταγραφές αυτόματα, χρησιμοποιώντας ένα αυτόματο σύστημα εκτίμησης της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού που βασίζεται στη χρήση κατάλληλου λογισμικού για ηλεκτρονικό υπολογιστή (VariaCardio, TF4 Medical Research Limited, Leeds, UK).²³ Η μεταβολή της αρτηριακής πίεσης υπολογίστηκε ως η διαφορά μεταξύ

Πίνακας 1. Κλινικά και Δημογραφικά χαρακτηριστικά στοιχεία των ατόμων της μελέτης

	Μάρτυρες ως προς τα άτομα με διαβήτη τύπου 1	Άτομα με διαβήτη τύπου 1	P*	Μάρτυρες ως προς τα άτομα με διαβήτη τύπου 2	Άτομα με διαβήτη τύπου 2	P**	P***
n	44	63		56	121		<0,001
Ηλικία (έτη)	32,7 ± 5,8	32,0 ± 10,7	0,66	60,8 ± 8,6	61,8 ± 9,1	0,53	0,75
Άνδρες/Γυναίκες (%)	65,9 / 34,1	61,9 / 38,1	0,67	57,1/42,8	59,5/40,5	0,76	0,01
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	117,1 ± 11,3	122,1 ± 12,6	0,04	130,8 ± 18,5	138,1 ± 18,4	0,02	<0,001
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	75,5 ± 7,6	75,5 ± 6,7	0,98	78,2 ± 9,5	80,1 ± 9,9	0,28	0,007
Δείκτης μάζας σώματος (Kg/m ²)	24,67 ± 3,24	24,02 ± 3,16	0,43	26,72 ± 3,74	27,50 ± 3,92	0,26	<0,001
Waist-to-hip ratio	0,87 ± 0,06	0,88 ± 0,05	0,95	0,89 ± 0,06	0,92 ± 0,06	0,004	0,01
Διόγκωση (έτη)†	-	11,0 (7,0-20,0)		-	9,0 (3,0-16,5)		0,01
HbA _{1c} (%)	5,4 ± 0,39	8,35 ± 1,9	<0,001	5,6 ± 0,6	7,7 ± 1,6	<0,001	0,01
Γλυκόζη (mg/dl)	93,2 ± 13,6	193,4 ± 100,9	<0,001	97,2 ± 15,4	165,3 ± 45,9	<0,001	0,01
Χοληστερόλη (mg/dl)	216,3 ± 46,6	205,1 ± 51,0	0,27	224,5 ± 44,5	220,2 ± 43,0	0,24	0,05
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	142,3 ± 51,9	127,2 ± 51,6	0,15	146,9 ± 46,4	143,9 ± 42,0	0,28	0,01
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	50,4 ± 19,3	53,8 ± 17,2	0,35	49,6 ± 12,9	44,2 ± 11,3	0,01	<0,001
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	118,3 ± 66,7	120,3 ± 69,6	0,88	139,5 ± 81,5	160,3 ± 79,5	0,14	0,002
Καπνιστές n (%)	20 (45,5)	24 (38,1)	0,44	12 (21,4)	24(19,8)	0,80	0,01
Συνολική βαθμολογία KAN†	0	2,0 (1,0-5,0)		0	3,0 (1,0-5,0)		0,01

Παρουσιάζονται οι μέσες τιμές (± 1 σταθερή απόκλιση), εκτός αν σημειώνεται διαφορετικά, †διάμεση τιμή (εύρος τιμών).

P* για τις συγκρίσεις μεταξύ των ατόμων με τύπου 1 διαβήτη και της αντίστοιχης ομάδας των υγιών μαρτύρων.

P** για τις συγκρίσεις μεταξύ των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 και της αντίστοιχης ομάδας των υγιών μαρτύρων.

P*** για τις συγκρίσεις μεταξύ των ατόμων με διαβήτη τύπου 1 και των ατόμων με διαβήτη τύπου 2.

της μέσης τιμής των δύο τελευταίων από τις τρεις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν ενώ ο εξεταζόμενος βρισκόταν στην ύπτια θέση και της τιμής που λαμβανόταν 60 δευτερόλεπτα μετά λήψη και την παραμονή στην όρθια θέση.^{11,12} Ως ορθοστατική υπόταση ορίστηκε η πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης ≥ 20 mmHg ή/και η πτώση της διαστολικής ≥ 10 mmHg.^{11,12}

Η αξιολόγηση των τριών πρώτων δοκιμασιών, που βασίζονται στις μεταβολές του καρδιακού ρυθμού, έγινε με βάση τους ήδη δημοσιευμένους πίνακες στη βιβλιογραφία βάσει της ηλικίας.^{11,24} Η διάγνωση της ΚΑΝ έγινε όταν τουλάχιστον δύο δοκιμασίες ήταν παθολογικές.¹¹

Μέτρηση του διαστήματος QT στο ΗΚΓ

Σε όλους τους εξεταζόμενους έγινε ένα ΗΚΓ ηρεμίας 12 απαγωγών. Στη συνέχεια το ΗΚΓ μεταφέρθηκε μέσω σαρωτή σε υπολογιστή ως εικόνα υψηλής ανάλυσης (300 dpi) και μετατράπηκε μέσω ενός ειδικού προγράμματος σε ψηφιακή εικόνα που στη συνέχεια αναλύθηκε. Το διάστημα QT μετρήθηκε από την αρχή του συμπλέγματος QRS μέχρι το τέλος του, στο σημείο κατά το οποίο το έπαρμα T συναντά την ισοηλεκτρική γραμμή. Η ακρίβεια της δοκιμασίας για τη μεταβλητότητα του QT εκτιμήθηκε σε 20 άτομα (10 υγιή και 10 με διαβήτη) στο εργαστήριο μας και ο συντελεστής μεταβλητότητας ήταν $2,1 \pm 0,9\%$. Το διορθωμένο ως προς την καρδιακή συχνότητα διάστημα QT (QTc) υπολογίστηκε με βάση τον τύπο του Bazett: $QTc = QT/\sqrt{RR}$.²⁵ Οι διασπορές των διαστημάτων QT και QTc υπολογίστηκαν με το ίδιο πρόγραμμα που χρησιμοποιεί τη μεγαλύτερη και τη μικρότερη τιμή QT ή QTc, σε οποιαδήποτε από τις 12 απαγωγές.

Άλλες μετρήσεις

Τα άτομα της μελέτης χαρακτηρίστηκαν, ανάλογα με τις συνήθειές τους σε καπνιστές και σε μη καπνιστές. Σε όλους τους εξεταζόμενους μετρήθηκαν το βάρος, το ύψος, οι περιφέρειες της μέσης και των ισχίων και υπολογίστηκαν ο δείκτης μάζας σώματος (BMI, Kg/m²), και λόγος της περιφέρειας της μέσης προς αυτή των ισχίων (waist-to-hip ratio, WHR). Αρτηριακή υπέρταση διαγνώστηκε όταν η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν ≥ 140 mmHg και/ή η διαστολική ≥ 90 mmHg²⁶ ή όταν οι ασθενείς ελάμβαναν αντιυπερτασικά φάρμακα.

Σε όλους τους συμμετέχοντες έγινε αιμοληψία νωρίς το πρωί, μετά από νηστεία 12-14 ωρών. Όλες οι μετρήσεις έγιναν σε αυτόματο αναλυτή στο Βιοχημικό

Εργαστήριο του Νοσοκομείου μας. Η κρεατινίνη, η ολική χοληστερόλη, η χοληστερόλη υψηλής περιεκτικότητας σε λιποπρωτεΐνες (HDL) και τα τριγλυκερίδια μετρήθηκαν ενζυματικά σε αναλυτή Technicon RA-XT. Η χοληστερόλη χαμηλής περιεκτικότητας σε λιποπρωτεΐνες (LDL) υπολογίστηκε από την εξίσωση των Friedewald et al.²⁷ Η γλυκόζη μετρήθηκε με τη μέθοδο της οξειδάσης-υπεροξειδάσης (Ζαφειρόπουλος, Ελλάς). Η HbA_{1c} μετρήθηκε με χρωματογραφική μέθοδο (High Performance Liquid Chromatography, HPLC, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany, intrassay coefficient of variation: 1,2%, interassay coefficient of variation: 1,1%) και τα φυσιολογικά όρια ήταν 4.1-6.2%.

Στατιστική μεθοδολογία

Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν κωδικοποιήθηκαν και μηχανογραφήθηκαν για να είναι δυνατή η στατιστική επεξεργασία τους. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα SPSS 10.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Όλες οι μεταβλητές που αναλύθηκαν ελέγχθηκαν για την κανονική κατανομή των τιμών. Για τη σύγκριση των ποσοτικών χαρακτηριστικών των οποίων οι τιμές είχαν κανονική κατανομή μεταξύ των διαβητικών ατόμων και των μαρτύρων καθώς και μεταξύ των ομάδων με και χωρίς ΚΑΝ χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t-test για ανεξάρτητα ζεύγη παρατηρήσεων. Για τις συγκρίσεις των ποσοτικών χαρακτηριστικών των οποίων οι τιμές δεν είχαν κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Mann-Whitney U test. Οι συγκρίσεις των ποιοτικών χαρακτηριστικών στις ομάδες της μελέτης έγινε με τη δοκιμασία Χ². Τιμές P < 0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Αποτελέσματα

Συγκρίσεις μεταξύ ατόμων με ΣΔΤ1 και αντίστοιχων υγιών μαρτύρων

Όπως αναμενόταν, οι τιμές του σακχάρου αίματος νηστείας και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}) ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στα άτομα με ΣΔΤ1 σε σχέση με τους μάρτυρες (P < 0,0001). Η συστολική αρτηριακή πίεση επίσης ήταν μεγαλύτερη στα άτομα με διαβήτη τύπου 1 (P = 0,04) (Πίνακας 1) Σε ότι αφορά το QT διάστημα, η διάρκεια του QTc ήταν μεγαλύτερη στα άτομα με ΣΔΤ1 σε σύγκριση με τους μάρτυρες (P = 0,05). Οι τιμές της διάρκειας του QT διαστήματος (P = 0,42) και της QTd (P = 0,15) δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ατόμων με ΣΔΤ1 και των μαρτύρων (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Οι τιμές των διαστημάτων QT, QTc και των διασπορών τους (QTd, QTcd), καθώς και των διαστημάτων RR, στους υγιείς μάρτυρες και στα άτομα με διαβήτη

	Μάρτυρες ως προς τα άτομα με διαβήτη τύπου 1	Άτομα με διαβήτη τύπου 1	p	Μάρτυρες ως προς τα άτομα με διαβήτη τύπου 2	Άτομα με διαβήτη τύπου 2	p**	p***
QT min (ms)	299,7 ± 33,5	304,5 ± 26,3	0,42	315,8 ± 34,7	327,2 ± 26,2	0,05	0,02
QT max (ms)	344,3 ± 28,3	342,6 ± 26,5	0,72	357,1 ± 55,6	369,9 ± 32,9	0,15	0,02
QT mean (ms)	321,8 ± 34,8	324,1 ± 24,8	0,68	339,9 ± 35,9	348,0 ± 28,9	0,18	0,02
QT dispersion (ms)	39,8 ± 11,3	42,6 ± 13,2	0,15	42,7 ± 15,4	46,3 ± 19,8	0,27	0,04
QTc mean (ms)	355,5 ± 23,7	367,2 ± 31,2	0,05	366,3 ± 20,9	376,4 ± 42,6	0,14	0,13
QTc dispersion (ms)	46,4 ± 18,4	44,3 ± 11,9	0,34	44,3 ± 14,9	51,2 ± 20,6	0,04	0,04
RR min (ms)	783,4 ± 138,2	764,7 ± 116,2	0,44	789,0 ± 143,2	788,8 ± 142,7	0,002	0,24
RR max (ms)	861,8 ± 161,2	846,3 ± 15,1	0,63	851,6 ± 145,4	851,2 ± 144,9	0,001	0,83
RR mean (ms)	801,6 ± 200,1	808,0 ± 137,6	0,86	817,8 ± 144,3	817,5 ± 143,8	0,02	0,66

Παρουσιάζονται οι μέσες τιμές (± 1 σταθερή απόκλιση). QTmin: ελάχιστη τιμή QT, QTmax: μέγιστη τιμή QT, QTmean: μέση τιμή QT, QT dispersion: διασπορά του QT, QTc mean: μέση τιμή QTc, QTc dispersion: διασπορά του QTc, RR min: ελάχιστη τιμή RR, RR max: μέγιστη τιμή RR, RR mean: μέση τιμή RR.

P* για τις συγκρίσεις μεταξύ των ατόμων με τύπου 1 διαβήτη και της αντίστοιχης ομάδας των υγιών μαρτύρων.

P** για τις συγκρίσεις μεταξύ των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 και της αντίστοιχης ομάδας των υγιών μαρτύρων.

P*** για τις συγκρίσεις μεταξύ των ατόμων με διαβήτη τύπου 1 και των ατόμων με διαβήτη τύπου 2.

Συγκρίσεις μεταξύ ατόμων με ΣΔΤ2 και αντίστοιχων υγιών μαρτύρων

Οι τιμές της γλυκόζης νηστείας και της HBA_{1c} ήταν μεγαλύτερες στα άτομα με ΣΔΤ2 σε σύγκριση με τους μάρτυρες ($P < 0,001$). Οι τιμές της συστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στα άτομα με ΣΔΤ2 ($P = 0,02$). Επιπλέον, τα άτομα με ΣΔΤ2 είχαν μεγαλύτερες τιμές WHR ($P = 0,004$) και μικρότερες τιμές HDL χοληστερόλης ($P = 0,01$) (Πίνακας 1).

Οι τιμές του ελαχίστου διαστήματος QT ($P = 0,05$) και της διασποράς του QTc διαστήματος ($P = 0,04$) ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στα άτομα με ΣΔΤ2 σε σχέση με τους μάρτυρες. Οι τιμές, ωστόσο, του διαστήματος QT ($P = 0,18$), της QTd ($P = 0,27$) και του διαστήματος QTc ($P = 0,14$) δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακας 2).

Συγκρίσεις μεταξύ ατόμων με ΣΔΤ 1 και ατόμων με ΣΔΤ 2

Όπως αναμενόταν, τα άτομα με ΣΔΤ2 ήταν μεγαλύτερης ηλικίας ($P < 0,001$), είχαν υψηλότερες τιμές BMI ($P < 0,001$), WHR ($P = 0,007$), υψηλότερες τιμές ολικής χοληστερόλης ($P = 0,05$), LDL χοληστερόλης ($P = 0,01$), τριγλυκεριδίων ($P < 0,001$), μικρότερες τιμές HDL χοληστερόλης ($P = 0,0002$), και υψηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση ($P < 0,0001$) καθώς και διαστολική αρτηριακή πίεση ($P = 0,01$) σε σύγκριση με τα άτομα με ΣΔΤ1. Τα άτομα με ΣΔΤ1 είχαν μεγαλύτερες τιμές γλυκόζης νηστείας ($P < 0,001$) και HBA_{1c} ($P = 0,01$), και μεγαλύτερη γνωστή διάρκεια διαβήτη ($P = 0,01$). Επιπλέον περισσότερα άτομα με ΣΔΤ1 κάπνιζαν σε σύγκριση με τα άτομα με ΣΔΤ2 ($P = 0,01$) (Πίνακας 1).

Τα άτομα με ΣΔΤ2 είχαν μεγαλύτερες τιμές QT min, QTmax και QTmean ($P < 0,02$ και για τα τρία διαστήματα), καθώς και μεγαλύτερες τιμές στις διασπορές των διαστημάτων QT και QTc ($P < 0,04$ για αμφότερα) σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν διαβήτη τύπου 1. Αντιθέτως, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά το διάστημα QTc ($P = 0,13$) μεταξύ των δύο τύπων του διαβήτη (Πίνακας 2).

Συγκρίσεις διαβητικών ατόμων με και χωρίς ΚΑΝ

Τα άτομα με ΣΔΤ1 που είχαν ΚΑΝ ήταν μεγαλύτερης ηλικίας ($P = 0,01$) και είχαν μεγαλύτερη γνωστή διάρκεια διαβήτη ($P = 0,02$) σε σχέση με τα άτομα χωρίς ΚΑΝ. Επιπλέον, είχαν υψηλότερες τιμές συ-

στολικής αρτηριακής πίεσης ($P = 0,004$), γλυκόζης νηστείας ($P = 0,01$), HBA_{1c} ($P = 0,04$), ολικής χοληστερόλης ($P = 0,006$) και LDL χοληστερόλης ($P = 0,03$) (Πίνακας 3).

Τα άτομα με ΣΔΤ1 που είχαν ΚΑΝ είχαν σημαντικά μεγαλύτερες τιμές QTc διαστήματος σε σχέση με τα άτομα χωρίς ΚΑΝ ($P < 0,0001$). Αντίθετα, δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά το QT διάστημα ($P = 0,70$) και τις διασπορές των διαστημάτων QT και QTc ($P = 0,29$ και $P = 0,22$, αντίστοιχα), μεταξύ των ατόμων με ΣΔΤ1 με και χωρίς ΚΑΝ (Πίνακας 4).

Τα άτομα με ΣΔΤ2 που είχαν ΚΑΝ είχαν μεγαλύτερη γνωστή διάρκεια διαβήτη σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς ΚΑΝ ($P = 0,001$) (Πίνακας 4) και μεγαλύτερες τιμές QTmax ($P = 0,004$), QT ($P = 0,03$), QTc ($P < 0,0001$) και QTcd ($P = 0,04$). Η διασπορά του διαστήματος QT ήταν μεγαλύτερη στα άτομα με ΣΔΤ2 που είχαν ΚΑΝ, χωρίς όμως η διαφορά να φθάνει τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($P = 0,07$) (Πίνακας 4).

Συζήτηση

Η διάρκεια της διασποράς του διαστήματος QT αντανάκλα διάφορες υποκλινικές διαταραχές, όπως είναι η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, η ισχαιμία και η ίνωση του μυοκαρδίου. Φαίνεται μάλιστα ότι η βαρύτητα αυτών των αλλοιώσεων σχετίζεται θετικά με την παράταση της διάρκειας της QTd.^{19,28} Αυτή είναι και η εξήγηση στα ευρήματα μελετών που έδειξαν ότι η διάρκεια της QTd αποτελεί τον καλύτερο ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με ΣΔΤ2.^{8,9,10}

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με αυτά προηγούμενων μελετών σύμφωνα με τις οποίες η διασπορά του διαστήματος QT δε σχετίζεται με την ΚΑΝ τόσο στα άτομα με ΣΔΤ1,^{18,29} όσο και στα άτομα με ΣΔΤ2.¹⁹ Αντιθέτως, διαφωνούν με τα αποτελέσματα μίας μελέτης που έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων με ΣΔΤ1 με και χωρίς αυτή την επιπλοκή.³⁰ Τα άτομα στην τελευταία μελέτη είχαν μικρότερη διάρκεια διαβήτη και χειρότερο γλυκαιμικό έλεγχο. Επιπροσθέτως τα αποτελέσματά μας διαφωνούν με αυτά μικρότερων μελετών σε άτομα με ΣΔΤ2, όπου έδειξαν ότι η ΚΑΝ σχετίζεται με μεγαλύτερη διάρκεια της QTd.^{19,20}

Η μελέτη των Takebayashi et al.²¹ έδειξε ότι τα άτομα με ΣΔΤ2 είχαν μεγαλύτερη διάρκεια QTd σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες αναλόγου φύλου και ηλικίας. Αντίθετα στην παρούσα μελέτη δε βρέθηκαν

Πίνακας 3. Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων της μελέτης με διαβήτη (KAN+) ή όχι (KAN-) νευροπάθειας του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος

	Διαβήτης τύπου 1 KAN-	Διαβήτης τύπου 1 KAN+	p*	Διαβήτης τύπου 2 KAN-	Διαβήτης τύπου 2 KAN+	P**
n	33	30		68	53	
Ηλικία (έτη)	28,9 ± 7,4	35,6 ± 12,5	0,01	62,0 ± 8,7	61,6 ± 9,7	0,81
Άνδρες/Γυναίκες (%)	85/15	37/63	<0,001	56/44	64/36	0,35
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	118,0 ± 8,6	127,0 ± 14,7	0,004	135,9 ± 18,0	140,7 ± 18,5	0,16
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	75,5 ± 5,8	75,3 ± 7,5	0,90	79,8 ± 7,5	80,2 ± 12,4	0,80
Δείκτης μάζας σώματος (Kg/m ²)	23,83 ± 2,62	24,15 ± 3,68	0,69	27,12 ± 3,66	27,89 ± 4,23	0,29
Waist-to-hip ratio	0,88 ± 0,04	0,87 ± 0,05	0,62	0,92 ± 0,07	0,93 ± 0,05	0,46
Διάφραγμα (έτη)†	10,0 (6,5-14,5)	18,0 (7,75-22,0)	0,02	7,0 (2,0-10,0)	11,0 (5,0-20,0)	0,001
HbA1c (%)	7,9 ± 1,5	8,9 ± 2,3	0,04	7,6 ± 1,6	7,7 ± 1,4	0,77
Γλυκόζη (mg/dl)	166,8 ± 66,9	221,1 ± 122,3	0,03	160,8 ± 49,3	172,4 ± 41,6	0,17
Χοληστερόλη (mg/dl)	188,5 ± 49,6	223,1 ± 45,9	0,006	222,6 ± 43,6	218,4 ± 43,1	0,60
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	113,8 ± 55,3	141,7 ± 42,2	0,03	145,6 ± 41,9	142,8 ± 42,9	0,70
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	50,8 ± 14,1	56,8 ± 19,6	0,16	44,7 ± 11,3	43,4 ± 11,4	0,54
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	119,7 ± 75,5	123,0 ± 63,6	0,85	160,9 ± 75,5	161,0 ± 85,1	0,98
Καπνιστές (%)	36	40	0,76	20,6	18,9	0,48

Παρουσιάζονται οι μέσες τιμές (± 1 σταθερή απόκλιση), εκτός αν σημειώνεται διαφορετικά. †Διάμεση τιμή (εύρος τιμών).

KAN: νευροπάθεια του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος.

P* για τις συγκρίσεις των ατόμων με διαβήτη τύπου 1 με και χωρίς KAN.

P** για τις συγκρίσεις των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 με και χωρίς KAN

Πίνακας 4. Οι τιμές των διαστημάτων QT, QTc και των διασπορών τους, καθώς και των διαστημάτων RR των ατόμων με διαβήτη της μελέτης ανάλογα με την ύπαρξη (KAN+) ή όχι (KAN-) νευροπάθειας του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος.

	Άτομα με διαβήτη τύπου 1		p*	Άτομα με διαβήτη τύπου 2		p**
	KAN-	KAN+		KAN-	KAN+	
QT min (ms)	302,6 ± 26,4	307,7 ± 26,1	0,44	311,5 ± 32,6	321,7 ± 36,5	0,11
QT max (ms)	342,3 ± 26,8	343,8 ± 26,5	0,82	353,9 ± 31,3	373,4 ± 42,5	0,004
QT mean (ms)	323,3 ± 24,9	325,7 ± 24,9	0,70	333,8 ± 30,3	347,9 ± 40,7	0,03
QT dispersion (ms)	38,7 ± 11,2	36,1 ± 10,3	0,29	43,6 ± 15,4	50,0 ± 23,9	0,07
QTc mean (ms)	347,8 ± 20,7	389,2 ± 25,7	<0,001	361,5 ± 44,8	395,9 ± 30,0	<0,001
QTc dispersion (ms)	46,1 ± 11,3	42,4 ± 12,5	0,22	47,9 ± 16,7	55,3 ± 24,0	0,04
RR min (ms)	818,9 ± 114,1	704,9 ± 86,3	<0,001	803,5 ± 138,5	770,0 ± 147,1	0,20
RR max (ms)	927,3 ± 160,3	757,3 ± 93,6	<0,001	870,7 ± 140,9	826,1 ± 147,4	0,09
RR mean (ms)	877,1 ± 139,1	731,9 ± 87,9	<0,001	833,7 ± 138,6	796,8 ± 149,1	0,16

Παρουσιάζονται οι μέσες τιμές (± 1 σταθερή απόκλιση). QTmin: ελάχιστη τιμή QT, QTmax: μέγιστη τιμή QT, QTmean: μέση τιμή QT,

QT dispersion: διασπορά του QT, QTc mean: μέση τιμή QTc, QTc dispersion: διασπορά του QTc, RR min: ελάχιστη τιμή RR, RR max: μέγιστη τιμή RR, RR mean: μέση τιμή RR.

p* για τις συγκρίσεις των ατόμων με διαβήτη τύπου 1 με και χωρίς KAN.

p** για τις συγκρίσεις των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 με και χωρίς KAN.

σημαντικές διαφορές όσον αφορά τη διάρκεια του QTd μεταξύ ατόμων με ΣΔΤ1 ή ΣΔΤ2 και υγιών μαρτύρων. Τα ευρήματά μας συμφωνούν με αυτά μιας άλλης μελέτης που έδειξε ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ ατόμων με διαβήτη και υγιών μαρτύρων όσον αφορά τη διάρκεια της QTd.³¹ Επιπλέον, τα ευρήματα αυτής της μελέτης συμφωνούν με αυτά προηγούμενων μελετών που έδειξαν ότι η διάρκεια του QTc είναι μεγαλύτερη στα διαβητικά άτομα με ΚΑΝ.^{17,18}

Η μελέτη αυτή κατέδειξε για πρώτη φορά ότι τα άτομα με ΣΔΤ2 έχουν μεγαλύτερη παράταση του διαστήματος QT και της διασποράς του σε σύγκριση με τα άτομα με ΣΔΤ1. Τα άτομα με ΣΔΤ2 είναι πιο ηλικιωμένα σε σχέση με τα άτομα με ΣΔΤ1. Επιπλέον η υπέρταση, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η ισχαιμική καρδιακή νόσος είναι πιο συχνά στα άτομα με ΣΔΤ2,³² επηρεάζοντας τη διασπορά του QT διαστήματος.¹ Η μεγαλύτερη ηλικία σχετίζεται με μυοκαρδιακή ίνωση και βιοχημικές αλλαγές στο μυοκάρδιο, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της επαναπόλωσης και την παράταση του διαστήματος QT και της διασποράς του.³²

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι 1) η διάρκεια της QTd δε διαφέρει σημαντικά μεταξύ ατόμων με διαβήτη και υγιών μαρτύρων, 2) τα άτομα με ΣΔΤ2 έχουν μεγαλύτερη παράταση του διαστήματος QT και της διασποράς του σε σύγκριση με τα άτομα με ΣΔΤ1 και 3) η ΚΑΝ δεν επηρεάζει τη διάρκεια της QTd και στους δυο τύπους του διαβήτη.

Βιβλιογραφία

1. Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, et al: The QT interval. *Prog Cardiovasc Dis* 2001; 43 (Suppl. 1): 1-45.
2. Lubinski A, Lewicka-Nowak E, Kempa M, et al: New insights into repolarization abnormalities in patients with congenital long QT syndrome. The increased transmural dispersion of repolarization. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 172-175.
3. Wolk R, Stec S, Kulakowski P: Extrasystolic beats affect transmural electrical dispersion during programmed electrical stimulation. *Eur J Clin Invest* 2001; 4: 293-301.
4. Kautzner J, Yi G, Camm AJ, et al: Short- and long-term reproducibility of QT, QTc and QT dispersion measurement in healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 928-937.
5. Day CP, McComb JM, Campbell RW: QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63: 342-344.
6. Han J, Moe GK: Non-uniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ Res* 1996; 14: 44-45.
7. Kuo CS, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B: Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circulation* 1983; 67: 1356-1367.

8. Naas AAO, Davidson NC, Thompson C, et al: QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: cohort study. *BMJ* 1998; 316: 745-746.
9. Sawicki PT, Kiwitt S, Bender R, et al: The value of QT interval dispersion for identification of total mortality risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1998; 243: 49-56.
10. Christensen PK, Gall MA, Major-Pedersen A: QTc interval length and QT dispersion as predictors of mortality in patients with non-insulin dependent diabetes. *J Clin Lab Invest* 2000; 60: 323-332.
11. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, et al: The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 year experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-498.
12. Consensus Statement: American Diabetes Association. Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes* 1988; 37: 1000-1004.
13. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF: The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *QJM* 1980; 49: 95-108.
14. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, 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.
15. Ewing DJ, Boland O, Nielsen JMM, Cho CG, et al: Autonomic neuropathy. QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34: 182-185.
16. Bellavere F, Ferri M, Guarini L, et al: Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy; a possible role in sudden cardiac death. *Br Heart J* 1987; 59: 379-383.
17. Tentolouris N, Katsilambros N, Papazachos G, et al: Corrected QT interval in relation to the severity of the diabetic autonomic neuropathy. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 1049-1054.
18. Veglio M, Giunti S, Stevens LK, Fuller JH, Cavallo Perrin P: Prevalence of Q-T interval dispersion in type 1 diabetes and its relation with cardiac ischemia: the EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 2002; 25: 702-707.
19. Rana BS, Band MM, Ogston S, et al: Relation of QT interval dispersion to the number of different cardiac abnormalities in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 483-487.
20. Shimakaburo M, Chibana T, Yoshida H, et al: Increased QT dispersion and cardiac adrenergic dysinnervation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1057-1059.
21. Takebayashi K, Sugita R, Tayama K, et al: The connection between QT dispersion and autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111: 351-357.
22. The expert committee on the diagnosis, classification of diabetes mellitus: report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
23. Howorka K, Pumprla J, Haber P, et al: Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 206-214.
24. Cardone C, Painsco P, Marchetti G, et al: Cough test to assess cardiovascular autonomic neuropathy reflexes in diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13: 719-720.
25. Bazett HC: An analysis of the time relations of the electrocardiogram. *Heart* 1920; 7: 353-357.

26. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
27. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
28. Elming H, Holm E, Jun L, et al: The prognostic value of QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 1998; 19: 1391-1400.
29. Arildsen H, May O, Christiansen EH, et al: Increased QT dispersion in patients with insulin depended diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 1999; 71: 235-242.
30. Aytemir K, Aksoyek S, Ozer N, et al: QT dispersion and autonomic nervous system function in patients with type 1 diabetes. *Int J Cardiol* 1998; 65: 45-50.
31. Wei K, Dorian P, Newman D, Langer A: Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 859-863.
32. Sahu P, Lim PO, Rana BS, et al: QT dispersion in medicine: electrophysiological Holy Grail or fool's gold? *QJM* 2000; 93: 425-431.