

تأثیر کنترل گلايسمیک و مدت ابتلا به بیماری دیابت بر تغییرپذیری ضربان قلب (HRV) در مردان دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی

الهه پیرعائنی^{۱*}، معرفت سیاه کوهیان^۲، سعید دباغ نیکوخصلت^۳، لطفعلی بلبلی^۴، ناصر اصلان آبادی^۵، محبوب شیخعلی زاده^۶، سعید فتح‌الهی^۷

تاریخ دریافت ۱۳۹۵/۱۲/۰۲ تاریخ پذیرش ۱۳۹۶/۰۲/۰۲

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: با توجه به اینکه بیماری دیابت با عارضه نوروپاتی اوتونوم در ارتباط می‌باشد، لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر کنترل گلايسمیک و مدت ابتلا به بیماری دیابت (DD) بر عملکرد سیستم عصبی اوتونوم از طریق آنالیز تغییرپذیری ضربان قلب (HRV) مردان دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی بود. **مواد و روش کار:** تعداد ۵۳ مرد دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی، بر مبنای هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) ۷ درصد و مدت ابتلا به بیماری ۱۰ سال به چهار گروه: گروه I (n = 16, HbA1c < 7%, DD < 10 years)، گروه II (n = 13, HbA1c < 7%, DD ≥ 10 years)، گروه III (n = 10, HbA1c ≥ 7%, DD < 10 years) و گروه IV (n = 14, HbA1c ≥ 7%, DD ≥ 10 years) تقسیم‌بندی شدند. پارامترهای HRV از طریق اجزاء فرکانس محور شامل امواج با فرکانس پایین (LF: 0.04–0.15 Hz)، امواج با فرکانس بالا (HF: 0.15–0.5 Hz)، امواج با فرکانس بسیار پایین (VLF: 0.0033–0.04 Hz) و توان کل (TP: 0.04–0.5 Hz) در حالت استراحت اندازه‌گیری شد. برای آنالیز آماری از روش تحلیل واریانس دوطرفه استفاده گردید. همچنین برای تعیین محل تفاوت‌های زوجی از آزمون تعقیبی هاکبرگز استفاده گردید.

یافته‌ها: اثر اصلی HbA1c و مدت ابتلا به بیماری دیابت و اثر تعاملی آن‌ها بر پارامترهای TP و VLF معنی‌دار بود. در حالی که در پارامتر LF و HF تنها اثر اصلی مدت ابتلا به بیماری دیابت معنی‌دار بود. همچنین نتایج آزمون تعقیبی هاکبرگز برای تعیین محل تفاوت‌های زوجی نشان داد بین TP و VLF بیماران دیابتی بر اساس هموگلوبین گلیکوزیله و مدت ابتلا به بیماری تفاوت وجود دارد. به طوری که میانگین TP و VLF در گروه I (گروه هموگلوبین گلیکوزیله کم‌تر از ۷ درصد با مدت بیماری کم‌تر از ۱۰ سال) نسبت به گروه‌های II، III، و IV به‌طور معنی‌داری بالاتر بود.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد طول مدت ابتلا به بیماری و کنترل گلايسمیک به‌موقع و شدید، فاکتورهای کلیدی در پیشگیری از ابتلا به نوروپاتی اوتونوم قلبی در بیماران دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی است.

کلیدواژه‌ها: نوروپاتی دیابتی، تغییرپذیری ضربان قلب، هموگلوبین گلیکوزیله

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و هشتم، شماره ششم، ص ۴۳۴–۴۲۵، شهریور ۱۳۹۶

آدرس مکاتبه: تبریز، بلوار ۲۹ بهمن، خیابان جام جم، دانشگاه تبریز، کوی استادان، بلوک ۴، کد پستی: ۵۱۶۶۶۱۶۴۷۱، شماره همراه: ۰۹۱۴۶۲۸۵۳۰۶

Email: epiralaiy@yahoo.com

^۱ دانشجوی دکتری، فیزیولوژی ورزشی - گرایش قلب و عروق و تنفس، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران (نویسنده مسئول)

^۲ استاد، فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

^۳ دانشیار، فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

^۴ دانشیار، فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

^۵ استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۶ استادیار، مدیریت و برنامه ریزی تربیت بدنی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران

^۷ کارشناسی ارشد، فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

مقدمه

امروزه هم در کشورهای پیشرفته و هم در کشورهای درحال توسعه، شیوع دیابت شیرین روزبه‌روز در حال افزایش است. ازجمله عوامل زمینه‌ساز این بیماری می‌توان به سبک زندگی غیرفعال، عدم فعالیت بدنی، غذاهای پرکالری و چاقی اشاره کرد (۲۸). بر اساس جدیدترین گزارش اطلس فدراسیون جهانی دیابت در سال ۲۰۱۵ میزان شیوع دیابت در ایران، به‌عنوان یکی از کشورهای درحال توسعه، برابر با ۵/۹۷ درصد بود که معادل با میزان جمعیت ۴/۶ میلیون نفر است و پیش‌بینی می‌شود این میزان به ۱۲/۱۹ درصد و جمعیت ۹/۳۷ میلیون نفر در سال ۲۰۴۰ افزایش یابد (۱۵). عدم کنترل گلاسمیک و یا بد کنترلی آن در افراد دیابتی عوارض و پیامدهای زبان‌آور طولانی با خود به دنبال دارد که ازجمله این عوارض می‌توان به بیماری‌های قلبی عروقی، ناتوانی کلیوی، نوروپاتی محیطی و نوروپاتی اتونوم قلبی اشاره کرد (۴۰). نوروپاتی اتونوم قلب و عروق^۱ (CAN) یک عارضه شایع در دیابت می‌باشد. درگیری گسترده سیستم عصبی اتونوم در بیماران دیابتی تغییرات فیزیولوژیکی بسیاری را به وجود می‌آورد که ازجمله آن می‌توان به تغییر در فعالیت الکتریکی و انقباضی میوکاردیوم اشاره کرد (۳۱). در بیماران مبتلا به دیابت، علائم تحت بالینی نوروپاتی اتونوم قلبی عروقی (CAN) در ۲۰-۳۰ درصد موارد قابل تشخیص بوده و معمولاً زمانی تشخیص داده می‌شود که بیمار دچار عارضه نوروپاتی شده است (۲۲، ۳۰) و به دلیل تشخیص دیر هنگام CAN درصد مرگ‌ومیر بیماران بالا و در حدود ۲۷-۵۶ درصد است (۱۱، ۲۲). با آنالیز تغییرپذیری ضربان قلب^۲ (HRV) به‌عنوان یک ابزار پیش‌آگهی، می‌توان نوروپاتی اتونوم قلبی و عروقی را در نمونه‌های دیابتی حتی زمانی که علائم کلینیکی هنوز نامعلوم است تشخیص داد (۱، ۸، ۱۹، ۳۷، ۳۸). در واقع تغییرپذیری ضربان قلب (HRV) به‌عنوان شاخصی غیرتهاجمی، عملی و تکرارپذیر از عملکرد و سطح فعالیت سیستم عصبی اتونوم قلبی (۵، ۲۰)، دلالت بر تغییرات ضربه به ضربه در زمان ضربان‌های قلب متوالی داشته (۱۳، ۲۰، ۲۴) و به تغییرات محیطی واکنش نشان می‌دهد (۲۱، ۱۶) و با ریسک ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی در ارتباط است (۳۵). HRV یک ابزار قدرتمند در بررسی نحوه تعدیل گری اتونوم قلبی بوده و بر تعادل بین سیستم‌های عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک، که در ریتم ذاتی گره سینوسی دهلیزی تأثیر می‌گذارد، منطبق می‌باشد (۱۳، ۴۱). استفاده از HRV برای ارزیابی عملکرد سیستم عصبی اتونوم، از طریق آنالیز تعداد نوسانات فواصل R-R ثبت‌شده توسط دستگاه الکتروکاردیوگرام صورت می‌گیرد (۲، ۵، ۲۶، ۲۷). با توجه به

پارامترهای فرکانس محور HRV، امواج با فرکانس بالا (HF: 0.15-0.5 Hz) به‌طور عمده منعکس‌کننده فعالیت عصب پاراسمپاتیک و امواج با فرکانس پایین (LF: 0.04-0.15 Hz) نیز به‌طور عمده نشان‌دهنده فعالیت عصب سمپاتیک و همچنین پس‌روی در فعالیت عصب پاراسمپاتیک و توان کل (TP: 0.04-0.5 Hz) نشان‌دهنده فعالیت کلی اعصاب اتونوم می‌باشد (۱۸). HRV نسبت به سایر تست‌های رفلکس قلبی کلینیکی، بهتر و با حساسیت بیشتر می‌تواند نحوه عملکرد سیستم عصبی اتونوم را شرح دهد (۱، ۱۹، ۴، ۳۲). در حال حاضر پاتولوژی سیستم عصبی اتونوم در دیابتی‌ها به‌طور کامل شناخته نشده است. بااین‌وجود آسیب عصبی ناشی از هایپرگلاسمی مزمن، نارسایی عروق و مکانیسم‌های خود ایمنی می‌تواند به‌عنوان دلایل قابل‌قبولی برای نوروپاتی اتونوم عنوان شوند (۳۶، ۱۱، ۲۳). اگرچه مطالعات نشان داده‌اند که مدت طولانی ابتلا به بیماری دیابت^۳ (DD) و عدم کنترل گلاسمیک با کاهش HRV در بیماران دیابتی ارتباط دارد (۷، ۸، ۳۷، ۳۸) و برخی مطالعات نیز نشان دادند که بین نحوه کنترل گلاسمیک (خوب یا ضعیف) با پارامترهای HRV ارتباط معنی‌داری وجود ندارد (۲۹)، اما با توجه به اهمیت HRV به‌عنوان یک ابزار پیش‌آگهی در ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی به‌خصوص در بیماران دیابتی، چنین مطالعاتی بسیار اندک است. از طرفی هم اندک مطالعات موجود در این زمینه نیز اثر هرکدام از عوامل مدت ابتلا به بیماری دیابت و نحوه کنترل گلاسمیک را به‌طور جداگانه مورد بررسی قرار داده‌اند، این در حالی است که تأثیر هم‌زمان مدت ابتلا به بیماری دیابت و نحوه کنترل گلاسمیک بر HRV بسیار اندک مورد پژوهش قرار گرفته است. بنابراین هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر جداگانه و هم‌زمان کنترل گلاسمیک و مدت ابتلا به بیماری دیابت بر پارامترهای HRV در مردان دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی بود.

مواد و روش کار

آزمودنی‌ها و گروه‌بندی:

تحقیق حاضر از نوع مقطعی و توصیفی می‌باشد. آزمودنی‌های تحقیق را مردان ۷۰-۳۰ ساله مبتلا به دیابت شهر تبریز که به‌طور داوطلبانه در طرح شرکت کرده بودند، تشکیل داد. پس‌از آن که شرایط اولیه ورود به تحقیق شامل؛ سابقه دیابت بیش از ۳ سال، عدم فعالیت ورزشی روزانه، HbA1c بین ۶/۵ تا ۱۲ درصد، نداشتن بیماری‌های قلبی و عروقی و موارد مشکوک قلبی و سرطان، شاخص توده بدنی کم‌تر از ۴۰ کیلوگرم بر مترمربع، از طریق مطالعه پرونده پزشکی و مصاحبه با بیماران محرز شد، افراد واجد شرایط برای

3. Disease Duration

1. Cardiovascular Autonomic Neuropathy

2. Heart Rate Variability

از آزمودنی‌ها خواسته شد تا شب قبل از اندازه‌گیری حداقل ۸ ساعت خواب شبانه را داشته باشند (۱۲). قبل از آغاز ثبت رکوردهای ضربان قلب، برای حفظ حالت پایدار بدن ابتدا آزمودنی‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در حالت خوابیده به پشت استراحت کردند، سپس ضربان قلب آزمودنی‌ها (فاصله R-R) به مدت ۲۰ دقیقه توسط دستگاه هولترمانیتورینگ (۳۳) قلب ثبت شد. برای این کار از دستگاه هولترمانیتورینگ مدل VX3 + کمپانی DMS آمریکا به همراه نرم‌افزار Full Option استفاده شد. هفت الکتروود ثبت ECG به قسمت جلویی قفسه سینه آزمودنی‌ها وصل شده و بعد از ثبت ECG توسط هولتر، داده‌ها برای محاسبه پارامترهای HRV به نرم‌افزار مذکور منتقل شدند. برای تفسیر تغییرات HRV از پارامترهای فرکانس محور شامل؛ امواج با فرکانس بالا (HF: 0.15-0.5 HZ) که به‌طور عمده منعکس‌کننده فعالیت عصب پاراسمپاتیک است، امواج با فرکانس پایین (LF: 0.04-0.15 HZ) که به‌طور عمده نشان‌دهنده فعالیت عصب سمپاتیک و همچنین پس‌روی در فعالیت عصب پاراسمپاتیک است، توان کل (TP: 0.04-0.5 HZ) که نشان‌دهنده فعالیت کلی اعصاب اتونوم می‌باشد و امواج با فرکانس بسیار پایین (VLF: 0.0033-0.04 Hz) استفاده گردید.

آنالیز آماری:

برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از SPSS نسخه ۲۴ استفاده شد. برای بررسی اثر هر یک از عوامل HbA1c و DD با پارامترهای HRV از روش تحلیل واریانس دوطرفه استفاده شد. همچنین برای تعیین محل تفاوت‌های زوجی از آزمون تعقیبی هاکبرگر^۲ استفاده گردید.

یافته‌ها

۵۳ مرد دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی در پژوهش حاضر شرکت کردند. میانگین سن آزمودنی‌ها $55 \pm 8/00$ سال و میانگین وزن و قد بیماران به ترتیب $6/72 \pm 171/64$ و $13/50 \pm 88/27$ بود. میانگین BMI برابر $3/73 \pm 29/77$ kg/m² و میانگین WHR $0/94 \pm 0/34$ بود. میانگین هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) بیماران برابر $7/09 \pm 0/91$ و مدت بیماری (DD) بیماران از ۳ سال تا ۳۰ سال متغیر بوده و میانگین آن $6/37 \pm 12/28$ سال بود. هیچ تفاوت معنی‌داری میان سن، قد، وزن، BMI و WHR میان چهار گروه مشاهده نشد (جدول ۲).

تشخیص ابتلای آن‌ها به نوروپاتی محیطی، به بیمارستان معرفی شدند و تست NCV^۱ در بیمارستان به عمل آمد، در نهایت از میان افراد داوطلب، ۵۳ بیمار دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی به‌عنوان آزمودنی‌های نهایی وارد پژوهش شدند. پژوهش حاضر از کمیته تحقیقات انسانی دانشگاه علوم پزشکی دارای تأییدیه اخلاقی بوده و فرم رضایت و شرکت داوطلبانه از کلیه بیماران دریافت شد. نمونه خونی برای اندازه‌گیری هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) از ورید بازویی بیماران گرفته شد و مدت بیماری نیز از طریق پرونده پزشکی بیماران به دست آمد. به لحاظ توصیه انجمن دیابت آمریکا، HbA1c حد قابل‌قبول برای کنترل قند خون کم‌تر از ۷ درصد می‌باشد (۳)، بنابراین مبنای قند خون خوب کنترل‌شده توسط مقدار ۷ درصد تعیین می‌شود. آزمودنی‌ها ۳ تا ۳۰ سال سابقه بیماری داشتند، با توجه به بررسی منابع پزشکی و پژوهشی مشخص گردید که عوارض دیابت بعد از ۱۰ سال تظاهر پیدا می‌کند، لذا نقطه برش مدت بیماری ۱۰ سال در نظر گرفته شد. آزمودنی‌ها به چهار گروه: گروه I ($n = 13, HbA1c < 7\%, DD < 10 \text{ years}$)، گروه II ($n = 16, HbA1c < 7\%, DD < 10 \text{ years}$)، گروه III ($n = 10, HbA1c \geq 7\%, DD < 10 \text{ years}$) و گروه IV ($n = 14, HbA1c \geq 7\%, DD \geq 10 \text{ years}$) تقسیم شدند (جدول ۱).

جدول (۱): گروه‌بندی بیماران بر اساس هموگلوبین گلیکوزیله

HbA1c و مدت ابتلا به بیماری		
HbA1c%	مدت ابتلا به بیماری	تعداد
	(DD)	نفرات n
HbA1c < 7%	DD < 10 years	n = ۱۶
HbA1c < 7%	DD ≥ 10 years	n = ۱۳
HbA1c ≥ 7%	DD < 10 years	n = ۱۰
HbA1c ≥ 7%	DD ≥ 10 years	n = ۱۴

آنالیز تغییرپذیری ضربان قلب (HRV):

اندازه‌گیری تغییرپذیری ضربان قلب (HRV) آزمودنی‌ها قبل از ظهرها و در بازه زمانی ۷-۱۱ صبح و به‌صورت ناشتا در یک اتاق نیمه‌تاریک و آرام با دمای ۲۶-۲۱ در حالت خوابیده به پشت انجام گرفت. از آزمودنی‌ها خواسته شد تا ۲۴ ساعت قبل از اندازه‌گیری فعالیت سنگین و ورزش نداشته باشند. طی ۱۲ ساعت قبل از اندازه‌گیری از مصرف هرگونه مواد کافئین دار و سیگار منع شدند و

2- Hochbergs GT2

1 - Nerve Conduction Velocity Test

جدول (۲): مشخصات آزمودنی‌ها

P	گروه IV (n= 14)	گروه III (n= 10)	گروه II (n= 13)	گروه I (n= 16)	
۰/۰۵۱	۵۵/۳۶ ± ۷/۰۳	۵۰/۲۰ ± ۹/۸۷	۶۰/۵۴ ± ۴/۸۴	۵۳/۱۹ ± ۷/۵۱	سن (سال)
۰/۱۴۴	۱۷۳/۵۸ ± ۵/۸۹	۱۶۷/۶۶ ± ۶/۳۶	۱۷۱/۰۰ ± ۵/۴۲	۱۷۲/۹۴ ± ۷/۹۰	قد (سانتی‌متر)
۰/۷۶۶	۸۹/۱۴ ± ۱۴/۱۰	۸۵/۲۱ ± ۱۴/۷۰	۸۶/۸۳ ± ۷/۶۴	۹۰/۵۸ ± ۱۶/۴۰	وزن (کیلوگرم)
۰/۹۵۴	۲۹/۳۱ ± ۳/۷۵	۲۹/۸۹ ± ۳/۷۰	۲۹/۷۸ ± ۲/۳۲	۳۰/۱۰ ± ۴/۸۱	شاخص توده بدن
۰/۱۷۴	۰/۹۳ ± ۰/۰۲۷	۰/۹۶ ± ۰/۰۴۰	۰/۹۵ ± ۰/۰۳۳	۰/۹۴ ± ۰/۰۳۴	نسبت دور کمر به دور باسن
۰/۰۰۰	۷/۹۴ ± ۰/۷۹	۷/۸۳ ± ۰/۶۶	۶/۴۹ ± ۰/۳۲	۶/۳۶ ± ۰/۲۵	هموگلوبین گلیکوزیله (درصد)
۰/۰۰۰	۱۵/۳۶ ± ۴/۳۶	۷/۸۵ ± ۱/۴۵	۱۸/۹۲ ± ۵/۸۹	۶/۹۷ ± ۲/۲۴	مدت ابتلا به بیماری (سال)

گروه با مدت بیماری کم‌تر از ۱۰ سال، بیشتر از گروه با مدت بیماری ۱۰ سال و بالاتر بود. نتایج نشان داد که اثر تعاملی هموگلوبین گلیکوزیله و مدت ابتلا به بیماری نیز معنی‌دار بود ($P= ۰/۰۴۱$). نتایج آزمون تعقیبی هاکبرگز برای تعیین محل تفاوت‌های زوجی نشان داد بین VLF بیماران دیابتی بر اساس هموگلوبین گلیکوزیله و مدت ابتلا به بیماری تفاوت وجود دارد. میانگین VLF در گروه I نسبت به گروه‌های II، III، و IV به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. مجذور آر مدل موردبررسی برابر $۰/۲۸۳$ بود که نشان می‌دهد تأثیر هموگلوبین گلیکوزیله و مدت ابتلا بر میزان VLF برابر $۲۸/۳$ درصد می‌باشد (جدول ۳).

در خصوص مقادیر LF^۳ نتایج نشان داد که اثر اصلی هموگلوبین گلیکوزیله بر LF معنی‌دار نبود ($P= ۰/۱۷۴$). ولی اثر اصلی مدت بیماری بر LF معنی‌دار بود ($P= ۰/۰۱۱$) که نشان می‌داد مقدار LF در گروه با مدت بیماری کم‌تر از ۱۰ سال، بیشتر از گروه با مدت بیماری ۱۰ سال و بالاتر بود. از طرفی نتایج نشان داد که اثر تعاملی هموگلوبین گلیکوزیله در مدت ابتلا به بیماری بر LF معنی‌دار نبود ($P= ۰/۱۷۰$) (جدول ۳).

در خصوص مقادیر HF^۴ نتایج تحلیل واریانس دوطرفه نشان داد که اثر اصلی مدت ابتلا به بیماری بر HF معنی‌دار بود ($P= ۰/۰۰۲$) و در نتیجه مقدار HF در گروه با مدت بیماری کم‌تر از ۱۰ سال، بیشتر از گروه با مدت بیماری ۱۰ سال و بالاتر بود. در حالی که اثر اصلی هموگلوبین گلیکوزیله بر HF ($P= ۰/۰۹۱$) و اثر تعاملی هموگلوبین گلیکوزیله و مدت ابتلا به بیماری بر HF معنی‌دار نبودند ($P= ۰/۲۵۶$) (جدول ۳).

تأثیر هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) و مدت ابتلا به بیماری دیابت (DD) بر پارامترهای HRV:

در خصوص مقادیر توان کل^۱ (TP)، نتایج آزمون تحلیل واریانس دوطرفه نشان داد که اثر اصلی هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) بر TP معنی‌دار می‌باشد ($P= ۰/۰۳۳$)، به طوری که مقدار TP در گروه با هموگلوبین گلیکوزیله کم‌تر از ۷ درصد (HbA1c $\geq 7\%$)، بیشتر از گروه ۷ درصد و بالاتر (HbA1c $\geq 7\%$) بود. همچنین اثر اصلی مدت بیماری بر TP نیز معنی‌دار بود ($P= ۰/۰۰۱$) و در نتیجه مقدار TP در گروه با مدت بیماری کم‌تر از ۱۰ سال، بیشتر از گروه با مدت بیماری ۱۰ سال و بالاتر بود. نتایج نشان داد که اثر تعاملی هموگلوبین گلیکوزیله و مدت ابتلا به بیماری بر TP معنی‌دار بود ($P= ۰/۰۴۸$). همچنین نتایج آزمون تعقیبی هاکبرگز برای تعیین محل تفاوت‌های زوجی نشان داد بین TP بیماران دیابتی بر اساس هموگلوبین گلیکوزیله و مدت ابتلا به بیماری تفاوت وجود دارد. به طوری که میانگین توان کل در گروه I (گروه هموگلوبین گلیکوزیله کم‌تر از ۷ درصد با مدت بیماری کم‌تر از ۱۰ سال) نسبت به گروه‌های II، III، و IV به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. مجذور آر مدل موردبررسی برابر $۰/۲۹$ بود که نشان می‌دهد تأثیر هموگلوبین گلیکوزیله و مدت ابتلا به بیماری بر مقدار توان کل برابر ۲۹ درصد می‌باشد (جدول ۳).

بررسی نتایج مربوط به شاخص VLF^۲ نشان داد که اثر اصلی هموگلوبین گلیکوزیله بر VLF معنی‌دار بود ($P= ۰/۰۲۴$). مقدار VLF در گروه با هموگلوبین گلیکوزیله کم‌تر از ۷ درصد، بیشتر از گروه ۷ درصد و بالاتر بود. همچنین اثر اصلی مدت ابتلا به بیماری بر VLF نیز معنی‌دار بود ($P= ۰/۰۱۲$) و در نتیجه مقدار VLF در

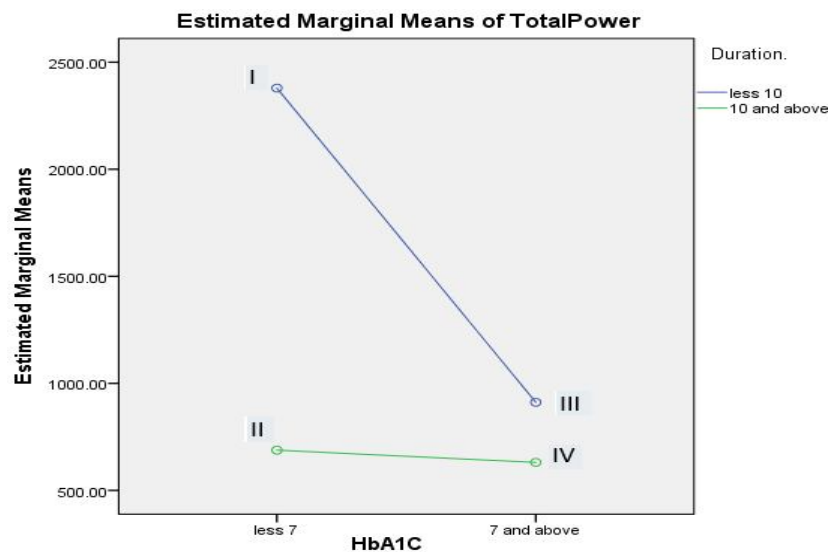
^۳- Power in the Low-Frequency Range
^۴- Power in the High-Frequency Range

^۱ - Total Power
^۲ - Power in the Very Low-Frequency Range

جدول (۳): نتایج تحلیل واریانس دوطرفه برای شاخص‌های تغییرپذیری ضربان قلب (HRV) بر اساس هموگلوبین گلیکوزیله و مدت

بیماری			Mean (SD)	گروه‌ها	متغیر
سطح معنی‌داری اثر تعاملی	سطح معنی‌داری اثر اصلی هموگلوبین گلیکوزیله	سطح معنی‌داری اثر اصلی بیماری (DD)			
× ۰/۰۴۸	× ۰/۰۰۷	× ۰/۰۳۳	۲۳۷۹/۰۸ ± ۲۰۷۷/۱۴	I	Total Power
			۶۸۸/۰۵ ± ۴۰۱/۱۲	II	
			۹۱۱/۳۹ ± ۴۵۷/۹۳	III	
			۶۳۰/۷۴ ± ۷۵۸/۴۲	IV	
× ۰/۰۴۱	× ۰/۰۱۲	× ۰/۰۲۴	۱۵۶۹/۱۳ ± ۱۴۹۸/۲۸	I	VLF
			۴۲۳/۰۱ ± ۳۰۳/۳۵	II	
			۴۸۷/۷۸ ± ۲۳۳/۸۹	III	
			۳۶۷/۵۸ ± ۴۱۹/۳۶	IV	
۰/۱۷۰	× ۰/۰۱۱	۰/۱۷۴	۶۱۶/۲۸ ± ۵۳۴/۰۵	I	LF
			۲۱۵/۰۹ ± ۱۲۰/۹۹	II	
			۳۴۰/۸۱ ± ۲۴۱/۶۳	III	
			۲۱۶/۲۲ ± ۳۰۹/۱۸	IV	
۰/۲۵۶	× ۰/۰۰۲	۰/۰۹۱	۱۳۲/۳۰ ± ۱۲۰/۹۶	I	HF
			۴۴/۴۰ ± ۳۳/۵۰	II	
			۷۴/۴۸ ± ۴۶/۴۶	III	
			۳۲/۸۶ ± ۱۶/۲۱	IV	

× معنی‌داری در سطح $P < 0.05$



نمودار (۱): میانگین توان کل بر اساس هموگلوبین گلیکوزیله و مدت بیماری

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج، اثر اصلی HbA1c در مردان دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی در پارامترهای توان کل (TP) و امواج با فرکانس بسیار پایین (VLF) معکوس و معنی‌دار بود، به طوری که این پارامترها در افرادی که کم‌ترین درصد HbA1c را داشتند و از لحاظ سطح قند خون، افراد خوب کنترل شده بودند، بیشترین مقدار را داشتند که نشان می‌دهد عملکرد سیستم عصبی اتونوم تحت تأثیر بد کنترلی گلیسمیک قرار می‌گیرد. با توجه به اینکه TP، واریانس همه فواصل R-R می‌باشد، کاهش TP با افزایش HbA1c نشان‌دهنده کاهش تغییرپذیری ضربان‌های قلب و در نتیجه کاهش فعالیت کلی اعصاب اتونوم می‌باشد. نتایج این تحقیق با نتایج تحقیقات رولینز و همکاران (۱۹۹۲) و کالسون و همکاران (۲۰۰۱) که همبستگی منفی بین HRV و HbA1c را در بیماران دیابتی نوع ۱ گزارش کرده بودند، هم‌خوانی دارد. آن‌ها همچنین دریافتند که اگر بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ تحت کنترل شدید گلیسمیک قرار بگیرند احتمال گسترش تغییرات فواصل R-R غیرنرمال در آن‌ها کم‌تر است (۹، ۲۵). از طرف دیگر واوریک و همکاران نتایج متناقضی را گزارش کرده و عنوان کردند که کاهش HRV با کنترل کوتاه‌مدت یا بلندمدت متابولیک ارتباطی ندارد، و عنوان کردند که چون آزمودنی‌های آن‌ها بیماران خوب کنترل شده بودند احتمال دارد همبستگی بین HRV و HbA1c پنهان مانده باشد (۳۷). همچنین نتایج پژوهش حاضر نشان داد که اثر اصلی مدت ابتلا به بیماری با تمامی پارامترهای TP، VLF، LF و HF معکوس و معنی‌دار بود. در بیماران دیابتی، نوروپاتی اتونوم قلبی عروقی (CAN) حداقل در بخش‌هایی از اعصاب که تحت تأثیر هایپرگلیسمی از طریق تجمع قند در اعصاب، قرار دارند اتفاق می‌افتد. سپس اثر نوروپاتوزونیک ممکن است باعث هایپر اسمولاریتی، تغییر در سطوح اکسایش - کاهش، کاهش سنتر نیتریک اکساید و یا اختلال در عملکرد عروق شود (۱۷، ۳۹). نتایج ما نشان داد که به احتمال زیاد، نوروپاتی با افزایش مدت ابتلا به بیماری (DD) در افراد دیابتی اتفاق می‌افتد که این نتیجه با نتایج تحقیقات والنسی و همکاران (۲۰۰۳) که همبستگی بین شیوع CAN و طول مدت بیماری را گزارش کرده بودند، هم‌خوانی دارد (۳۴). به علاوه نتایج تحقیقات رولینز و همکاران (۱۹۹۲) نشان داد که در بیمارانی که مدت بیماری آن‌ها بیشتر از ۳ سال بود میانگین HRV در آن‌ها نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کم‌ترین مقدار را داشت (۲۵). معنی‌داری اثر DD با پارامترهای HF و LF در مطالعه حاضر، نشان می‌دهد که اختلال در سیستم عصبی اتونوم بیماران دیابتی به طور عمده هم در اعصاب سمپاتیک و هم

پاراسمپاتیک اتفاق می‌افتد (۱، ۱۲، ۱۵). اثر طولانی‌مدت بیماری دیابت بر HRV توسط بورگر و همکاران (۱۹۹۷)، که HRV را در ۲۳ بیمار دیابتی با سابقه بیماری بیشتر از ۴ سال، مورد بررسی قرار داده بودند مورد تأیید قرار گرفت (۶). نتایج تحقیقات آن‌ها نشان داد که کلیه پارامترهای HRV در بیماران دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم به طور بارزی کاهش یافته بود که نشان‌دهنده اختلال در فعالیت سمپاتیک و پاراسمپاتیک و یا به طور کلی اختلال در سیستم عصبی اتونوم است. با توجه به اینکه اثر تعاملی HbA1c و DD بر TP و VLF معنی‌دار بود و تعیین محل تفاوت‌های زوجی هم نشان داد که بین TP و VLF بیماران دیابتی بر اساس هموگلوبین گلیکوزیله و مدت ابتلا به بیماری تفاوت وجود دارد. در نتیجه، میانگین TP و VLF در گروه I (گروه با هموگلوبین گلیکوزیله کم‌تر از ۷ درصد و مدت بیماری کم‌تر از ۱۰ سال) نسبت به گروه‌های II، III، و IV به طور معنی‌داری بالاتر بود، که نشان می‌دهد طول مدت ابتلا به بیماری و کنترل گلیسمیک به موقع و شدید، فاکتورهای کلیدی در پیشگیری از ابتلا به نوروپاتی اتونوم قلبی و عروقی (CAN) در بیماران دیابتی است. با توجه به نتایج مهم‌ترین محدودیت مطالعه ما استفاده از تنها یک آزمایش (آخرین برگه آزمایش) HbA1c به عنوان مشخص‌کننده نحوه کنترل گلیسمیک در طول مدت بیماری بود. HbA1c نشان‌دهنده میانگین قند خون سه‌ماهه بیماران است و میانگین یک سری از اندازه‌گیری‌های منظم می‌توانند نشان‌دهنده بهتری از نحوه کنترل گلیسمیک باشد. با این اوصاف، فواصل آزمایش HbA1c معمولاً به نتایج کلینیکی نحوه کنترل دیابت بستگی داشته و در هر حال سوگیری در انتخاب برگه آزمایش ممکن است اتفاق بیافتد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از رساله دکتری تخصصی خانم الهه پیرعلائی در رشته تربیت‌بدنی و علوم ورزشی-گرایش قلب-عروق و تنفس در دانشگاه محقق اردبیلی می‌باشد که دارای کد اخلاقی تأییدشده به شماره IR.TBZMED.REC.1395.754 از کمیته منطقه‌ای اخلاق دانشگاه علوم پزشکی می‌باشد و در مرکز کارآزمایی بالینی با کد IRCT2016042227529N1 ثبت شده است. معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه محقق اردبیلی دستگاه هولتر مانیتورینگ مورد استفاده در این پژوهش را خریداری کرد و در اختیار محقق قرار داد. بدین وسیله از حمایت مادی معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه محقق اردبیلی تشکر و قدردانی می‌نمایم. همچنین از همه کسانی که مستقیم یا غیرمستقیم در انجام این پژوهش همکاری کرده‌اند، تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Akinci A, Celiker A, Baykal E, Teziç T. Heart rate variability in diabetic children: sensitivity of the time- and frequency-domain methods. *Pediatr Cardiol* 1993;14(3): 140–6.
2. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213(4504): 220–2.
3. American Diabetes Association. Erratum. Glycemic Targets. Sec. 6. In Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1);S48-S56. *Diabetes Care* 2017;40(7): 985.
4. Bellavere F, Balzani I, De Masi G, Carraro M, Carezza P, Cobelli C, Thomaseth K. Power spectral analysis of heart-rate variations improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 41(5): 633–40.
5. Billman GE. Heart rate variability – a Historical Perspective. *Front Physiol* 2011; 2(86): 1-13.
6. Burger AJ, Charlamb M, Weinrauch LA, D'Elia JA. Short- and long-term reproducibility of heart rate variability in patients with long-standing type I diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997; 80(9): 1198–202.
7. Chen SR, Lee J, Chiu HW, Jeng CH. Impact of glycemic control, disease duration, and exercise on heart rate variability in children with type 1 diabetes mellitus. *J Formos Med Assoc* 2007; 106(11): 935-42.
8. Chessa M, Butera G, Lanza GA, Bossone E, Delogu A, De Rosa G, et al. Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children. *Herz* 2002;27(8): 785–90.
9. Colhoun HM, Francis DP, Rubens MB, Underwood SR, Fuller J.H. The Association of Heart-Rate Variability with Cardiovascular Risk Factors and Coronary Artery Calcification: *Diabetes Care* 2001; 24(6): 1108-14.
10. Ewing DJ, Boland O, Neilson JM, Cho CG, Clarke BF. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34(3): 182–5.
11. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *QJM* 1980; 49(193): 95–108.
12. Faulkner MS, Quinn L, Rimmer JH, Rich B.H. Cardiovascular endurance and heart rate variability in adolescents with type 1 or type 2 diabetes. *Biol Res Nurs* 2005; 7(1): 16-29.
13. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48(5): 342-62.
14. IDF Diabetes Atlas, Seventh Edition 2015. International Diabetes Federation 2015; Available from URL: www.diabetesatlas.org
15. Javorka K, Javorkova J, Petraskova M, Tonhajzerová I, Buchanec J, Chromá O. Heart rate variability and cardiovascular tests in young patients with diabetes mellitus type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12(3): 423–31.
16. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JTJr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10(1): 88–101.
17. Kudat H, Akkaya V, Sozen AB, Salman S, Demirel S, Ozcan M, et al. Heart rate variability in diabetes patients. *J Int Med Res* 2006;34(3): 291–6.
18. Malik M. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-81.

19. Malpas SC, Maling TJB. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990; 39(10): 1177-81.
20. McMillan DE. Interpreting heart rate variability sleep/wake patterns in cardiac patients. *J Cardiovasc Nurs* 2002; 17(1): 69-81.
21. Murad KH. Exercise training improves heart rate variability in older patients with heart failure: a randomized, controlled, single-blinded trial. *Congest Heart Fail* 2012; 18(4): 192-6.
22. O'Brien IA, McFafffen JP, Corral RJM. The influence of autonomic neuropathy on mortality insulin-dependent diabetes. *QJM* 1991; 79(290): 495-502.
23. Pfeifer MA, Jung S, Crain G, Schumer M. Autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1993; 10(s2): 70S-3S.
24. Reed MJ, Robertson CE, Addison PS. Heart rate variability measurements and the prediction of ventricular arrhythmias. *QJM* 2005; 98(2): 87-95.
25. Rollins M, Jenkins J, Carson D, McClure B, Mitchell R, Imam S. Power spectral analysis of the electrocardiogram in diabetic children. *Diabetologia* 1992; 35(5): 452-455.
26. Sacha J. Interplay between heart rate and its variability: a prognostic game. *Front Physiol* 2014; 5(347): 1-4.
27. Sacha J. Why should one normalize heart rate variability with respect to average heart rate. *Front Physiol* 2013; 4(306): 1-2.
28. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pr* 2010; 87(1): 4 - 14.
29. Solanki JD, Basida SD, Mehta HB, Panjwani SJ, Gadhavi BP, Patel P. Impact of disease control and co-existing risk factors on heart rate variability in Gujarati type 2 diabetics: An observational study. *J Family Med Prim Care* 2016; 5: 393-8.
30. Stella P, Ellis D, Maser RE, Orchard TJ. Cardiovascular autonomic neuropathy (expiration and inspiration ratio) in type 1 diabetes. Incidence and predictors. *J Diabetes Complicat* 2000; 14(1): 1-6.
31. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Medical Weekly* 2004; 134(35-36): 514-22.
32. Takase, B. et al. Assessment of diabetic autonomic neuropathy using twenty-four-hour spectral analysis of heart rate variability: a comparison with the findings of the Ewing battery. *JPN Heart J* 2002; 43(2): 127-35.
33. Malik M. Task force of the European society of cardiology and the north American society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996;17: 354-381.
34. 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; 52(7): 815-20.
35. Van Boven AJ, Jukema JW, Haaksma J, Zwinderman AH, Crijs HJ, Lie KI. Depressed heart rate variability is associated with events in patients with stable coronary artery disease and preserved left ventricular function. REGRESS Study Group. *AM Heart J* 1998; 35(4): 571-6.
36. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes care* 2003; 26(5): 1553-79.
37. Wawryk AM, Bates DJ, Couper, JJ. Power spectral analysis of heart rate variability in children and adolescents with IDDM. *Diabetes care* 1997; 20(9): 1416-21.
38. Weston PJ, James MA, Panerai RB, McNally PG, Potter JF, Thurston H. Evidence of defective

- cardiovascular regulation in insulin-dependent diabetic patients without clinical autonomic dysfunction. *Diabetes Res Clin Pr* 1998; 42(3): 141-8.
39. Yabe-Nishimura C. Aldose reductase in glucose toxicity: a potential target for the prevention of diabetic complications. *Pharmacol Rev* 1998; 50(1): 21-33.
40. Zali A, Arefian N. Heart rate variability. *Res Med* 2012; 36(3): 163-6. (Persian)
41. Zuern CS, Barthel P, Bauer A. Heart rate turbulence as risk-predictor after myocardial infarction. *Front Physiol* 2011; 2(99): 1-8.

IMPACT OF GLYCEMIC CONTROL AND DISEASE DURATION ON HEART RATE VARIABILITY (HRV) IN TYPE-2 DIABETIC NEUROPATHY MEN

Elaheh Piralaiy^{1*}, Marefat Siahkuhian², Saeed Dabbagh Nikokheslat³, Lotfali Bolboli⁴, Naser Aslan Abadi⁵, Mahboub Sheikhalizadeh⁶, Saeed Fathollahi⁷

Received: 21 Feb, 2017; Accepted: 22 Apr, 2017

Abstract

Background & Aims: Type 2 diabetes is commonly associated with autonomic neuropathy. The aim of the present study was to investigate the impact of glycemic control and disease duration (DD) on autonomic nervous function in type-2 diabetic neuropathy men by analysis of their heart rate variability (HRV).

Materials & Methods: fifty-three men with diabetes and peripheral neuropathy were recruited and categorized into four groups by HbA1c of 7% and DD of 10 years: group I ($n = 16$, HbA1c < 7%, DD < 10 years), group II ($n = 13$, HbA1c < 7%, DD \geq 10 years), group III ($n = 10$, HbA1c \geq 7%, DD < 10 years), and group IV ($n = 14$, HbA1c \geq 7%, DD \geq 10 years). HRV parameters as determined by separate frequency domain components (low frequency: LF, 0.04–0.15 Hz; high frequency: HF, 0.15–0.5 Hz; very low frequency: VLF, 0.0033–0.04 Hz; total power: TP, 0.04–0.5 Hz) were measured at rest. Two-way analysis of variance were used for statistical analysis and Hochbergs Post hoc test were used for determination place differences couple.

Results: The main effect of HbA1c, DD and their interactions effect were significant with TP and VLF. While only the main effect of DD were significant with LF and HF. Hochbergs Post hoc test results for determination place differences couple showed that between TP and VLF were different according to HbA1c and DD. So that mean of TP and VLF significantly was higher in group I (HbA1c < 7%, DD < 10 years) than II, III and IV groups.

Conclusion: These findings suggest that disease duration (DD) and early and intensive care in glycemic control is a key factor for preventing the occurrence of CAN in type-2 diabetic neuropathy men.

Keywords: Diabetic Neuropathy, Heart Rate Variability, HbA1c

Address: Floor 2, Bldg 4, Ostadan Residential Complex, Jame Jam St, 29 Blvd, Tabriz, East Azarbaijan, Iran

Tel: +989146285306

Email: epiralaiy@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2017; 28(6): 434 ISSN: 1027-3727

¹ Ph.D. Student in Sport Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran (Corresponding Author)

² Professor, Sport Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

³ Associate Professor, Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

⁴ Associate Professor, Sport Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

⁵ Professor, Department of Cardiology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁶ Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Ahar Branch, Islamic Azad University, Ahar, Iran

⁷ M.Sc., Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran