

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİABETES MELLİTUSLU OLGULARDA RETİNOPATİ
GELİŞİMİNİN KALP HIZI TÜRBÜLANSI İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Mustafa Erdal BEYTER

DANISMAN
Prof. Dr. Ersel ONRAT

AFYONKARAHİSAR 2013
T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Başlığı: Diabetes Mellituslu Olgularda Retinopati Gelişiminin Kalp Hızı
Türlölansı İle İlişkisi**

Tezi Hazırlayan: Dr. Mustafa Erdal Beyter

Tez Savunma Tarihi: 17.04.2013

Tez Kabul Tarihi: 17.04.2013

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ersel Onrat

İş bu çalışma jürimiz tarafından KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BASKAN
Prof. Dr. Ersel Onrat

ÜYE
Doç. Dr. Alaettin Avsar

ÜYE
Yrd. Doç. Dr. Mustafa
Aldemir

DEKAN
Prof.Dr. Ahmet SONGUR

TEŞEKKÜR

Hayatının her anını beni düşünerek geçiren, can yoldaşım, sevgili anneme ve yaşamımdaki bütün başarılarımla benden daha çok onurlanan, en yakın arkadaşım, sevgili babama;

bana daima iyiliği öğütleyen,

sonsuz sevginiz, tükenmek bilmeyen sabrınız ve bana bahsettiğiniz değerler için sizlere olan gönül borcumu asla ödeyemeyeceğim. Umudumu yitirdiğim anlarda bile, bana güvenmekten ve beni yüreklendirmekten hiç vazgeçmediniz. Siz, bir evladın sahip olabileceği en iyi, en güzel anne ve babasınız.

Sevgili ağabeyim ve ablalarım; hayatta sırtımı hiç düşünmeden dayayabileceğim koca çınarlar gibi oldunuz hep. Bildiğim tek bir şey varsa, o da sonsuza dek bir aile olarak kalacağımızdır.

İlk öğretmenimden bu güne kadar, hayatın yollarımızı kesiştirdiği tüm öğretmenlerime, özellikle ders kitaplarında anlatılmayan dersleri verenlere teşekkür etmek istiyorum.

Kardiyoloji kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince, mesleki bilgilerini ve deneyimlerini hiç usanmadan benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Ersel Onrat'a, Doç. Dr. Alaettin Aysar'a ve Doç. Dr. Mehmet Melek'e özellikle teşekkür etmek istiyorum. Sayenizde bu ailenin bir üyesi olmaktan onur duyuyorum. Bana kazandırdığınız bu mesleği, ömrüm vefa ettikçe, ihtiyacı olan bütün insanların yardımına koşarak icra edeceğim.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Gürsel Acartürk'e ve Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. İsmet Doğan'a; yardımlarınızın yanı sıra unutulmaz hoşgörü ve içtenliğiniz için minnettarım.

İç Hastalıkları ve Göz Hastalıkları kliniklerinden emeği geçen diğer tüm hocalarım ve asistan arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ediyorum.

Birlikte çalıştığım doktor, hemşire ve diğer tüm mesai arkadaşlarım; dostluğumuzun sonsuza dek sürmesini diliyorum.

Dr. Mustafa Erdal BEYTER
Afyonkarahisar 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II-III
TABLolar ÇİZELGESİ	IV
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	V
I-GİRİŞ	1
II-GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİABETES MELLİTUS	3
2.1.1. DİABETES MELLİTUS TANIMI	3
2.1.2. DİABETES MELLİTUS TARİHÇESİ	4
2.1.3. DİABETES MELLİTUS EPİDEMİYOLOJİSİ	6
2.1.4. DİABETES MELLİTUS SINIFLANDIRMASI	14
2.1.5. DİABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ	17
2.1.6. TİP 1 DİABETES MELLİTUS	23
2.1.7. TİP 2 DİABETES MELLİTUS	25
2.1.8. DİYABETİN DİĞER SPESİFİK TİPLERİ	28
2.1.9. DİABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI	31
2.2. DİYABETİK RETİNOPATİ VE SİSTEMİK VASKÜLER KOMPLİKASYONLAR	37
2.2.1. DİYABETİK RETİNOPATİ VE MORTALİTE	38
2.2.2. DİYABETİK RETİNOPATİ VE KALP HASTALIĞI	40
2.3. DİYABETİK KARDİYAK OTONOM NÖROPATİ	42
2.3.1. EPİDEMİYOLOJİ	43
2.3.2. PATOGENEZ	43
2.3.3. KARDİYAK OTONOM NÖROPATİ VE KARDİYAK DİSFONKSİYON	43
2.3.4. KLİNİK BULGULAR	44
2.3.5. KLİNİK DEĞERLENDİRME VE TANI KRİTERLERİ	47
2.3.6. KARDİYAK OTONOM NÖROPATİNİN KLİNİK ETKİLERİ	51
2.4. KALP HIZI TÜRBÜLANSI FENOMENİ	53
2.4.1. KALP HIZI TÜRBÜLANSI KANTİTASYON VE ÖLÇÜMÜ	54
2.4.2. KALP HIZI TÜRBÜLANSI PATOFİZYOLOJİSİ	55
2.4.3. KALP HIZI TÜRBÜLANSINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER	56

2.4.4. SPESİFİK MÜDAHALELER İLE KALP HIZI TÜRBÜLANSI	56
DEĞİŞİKLİKLERİ	
2.4.5. KALP HIZI TÜRBÜLANSININ KLİNİK KULLANIMI	57
2.4.6. MİYOKARD İNFARKTÜSÜ SONRASI RİSK	58
SINIFLAMASI	
2.4.7. KALP YETMEZLİĞİNDE RİSK TAHMİNİ	59
2.4.8. DİĞER OLASI VE SPESİFİK KLİNİK PATOLOJİLER	60
III-GEREÇ VE YÖNTEM	61
3.1. ÇALIŞMA GRUBU VE DIŞLAMA KRİTERLERİ	61
3.2. HOLTER MONİTÖRİZASYONU	63
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	64
IV-BULGULAR	65
V-TARTISMA	71
VI-SONUÇ	79
VII-ÖZET	80
VIII-SUMMARY	82
IX-KAYNAKLAR	84

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Tablo – I: Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırması	16
Tablo – II: Diyabet Tanısı İçin Kriterler	17
Tablo – III: Diyabet İçin Yüksek Risk Kategorileri (Prediyabet)	20
Tablo – IV: Gestasyonel Diabetes Mellitus İçin Tarama ve Tanı Stratejileri	22
Tablo – V: Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısında Klasik İki Aşamalı Testi	22
Tablo – VI: Asemptomatik Erişkin Bireylerde Diyabet İçin Test Kriterleri	27
Tablo – VII: Diyabetik Retinopati ve Mortalite İlişkisi Üzerine Çalışmalar	38
Tablo – VIII: Diyabetik Retinopati ve Kalp Hastalığı İlişkisi Üzerine Çalışmalar	41
Tablo – IX: Dışlama Kriterleri	62
Tablo – X: Çalışma Grubu	62
Tablo – XI: Schmidt Ve Arkadaşları Tarafından Geliştirilen Filtre Algoritması	63
Tablo – XII: Demografik Özellikler	65
Tablo – XIII: Laboratuvar Parametreler	66
Tablo – XIV: Sistolik Fonsiyonlara İlişkin Ekokardiyografik Parametreler	67
Tablo – XV: Diastolik Fonsiyonlara İlişkin Ekokardiyografik Parametreler	68
Tablo – XVI: Kalp Hızı Türbülansı Parametreleri (ortalama değerler)	68
Tablo – XVII: Kalp Hızı Türbülansı Parametreleri	69
Tablo – XVIII: Kalp Hızı Türbülansı Parametreleri	69
Tablo – XIX: Kalp Hızı Türbülansı Parametreleri	70

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1. Ventriküler Erken Vuru Takogramları	53
Şekil 2. Kalp Hızı Türbülansı Hesaplaması	55

I-GİRİŞ

Diabetes mellitus dünyada en yaygın bulaşıcı olmayan hastalıklardan biridir. Yüksek gelirli ülkelerin çoğunda ölüme neden olan dördüncü veya beşinci hastalıktır (1). Diyabetten dolayı 2011 yılında 20-79 yaş arasında ki 4,6 milyon kişi ölmüştür. Bu sayı, aynı yaş grubundaki insanların global tüm nedenlere bağlı mortalitesinin %8,2'sini oluşturmaktadır. Ölümünün bu tahmini sayısı halk sağlığında majör öncelikler olan HIV/AIDS, malaria ve tuberküloz gibi çeşitli bulaşıcı hastalıklardan kombine ölümlerin büyüklüğü ile benzer olup, her yedi saniyede bir ölüme eşdeğerdir (1).

Çağımızda artık epidemik hale gelen tip 2 diyabette, koroner arter hastalığı majör bir sağlık sorunu ve önde gelen ölüm nedenidir (7,8). Tip 2 diyabet koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olmaktan ziyade “koroner arter hastalığı risk eşdeğeri” olarak kabul edilmiştir, zira koroner arter hastalığı olmayan diyabetli hastalardaki kardiyak olay oranı, diyabeti olmayan ama geçirilmiş miyokard infarktüsü olan hastalarınki ile benzerdir (4). Bu hastalarda koroner arter hastalığı genellikle miyokard infarktüsü veya ani kardiyak ölüm başlangıcına kadar asemptomatik seyreder, klinik olarak semptomatik hale geldiğinde ise sıklıkla ileri aşamadır (5). Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık, diyabeti olmayan hastalara göre daha şiddetli, daha kompleks ve daha yüksek komplikasyon oranları ile sonuçlanır. Ayrıca diyabetik hastalarda daha sık üç damar hastalığı ve daha diffüz koroner arter tutulumu vardır (6). Göraya ve ark. klinik olarak belirgin koroner kalp hastalığı olmayan diyabetli bireylerin yaklaşık dörtte üçünde ileri koroner lezyonlar bulmuştur (7).

Tip 2 diyabet ani kardiyak ölüm riskinde 2-4 kat artış ile ilişkilidir ve ani kardiyak ölüm bu hastalarda koroner arter hastalığının ilk ve son belirtisi olabilir (8). Kardiyak otonom nöropati yüksek kardiyak aritmi ve ani ölüm riski ile ilişkilidir. EURODIAB prospektif kohort çalışmasında kardiyak otonom nöropati 7 yıllık takip süresince mortalite için en güçlü belirleyici olmuştur (9).

Diyabetin bir diğ er mikrovask uler komplikasyonu olan retinopatinin mortalite ile olan ilişkisi de çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. WESDR (Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy)  alışması, tip 2 diyabeti olan kişilerde nonproliferatif ve proliferatif diyabetik retinopatinin her ikisinin de ölüm riskinde %34-89 artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (10,11).

Tüm bu nedenlerden dolayı klinik olarak aşıkar kalp hastalığı olmayan asemptomatik diyabetik hastaların taranması bir çok çalışmaya konu olmuştur. Asemptomatik diyabetik hastalarda ilk büyük prospektif çalışma olan DIAD (Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects)  alışmasında komplike olmayan diyabetiklerde %22 oranında sessiz miyokard iskemisi saptamıştır (12).

Koroner arter hastalığının erken tanısı için asemptomatik diyabetik hastaların taranması tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Böylece tip 2 diyabeti olan hastalardan yüksek riskli bireyleri klasik risk faktörleri ile belirlenebilenden daha erken aşamalarda saptayabilecek başka risk belirleyicilerin geliştirilmesi yeni bir ilgi odağı olarak çekiciliğini sürdürmektedir (2). Bu açıdan özellikle post-infarktüs ve konjestif kalp yetersizliği hastalarında mortalite ile sıkı ilişkisi gösterilmiş olan kalp hızı türbülansı diyabetik hastalarda kardiyak otonom nöropatinin erken aşamalarını gösteriyor olması nedeniyle dikkat çekmektedir.

Bu çalışmanın amacı, mortalite ile ilişkisi diyabetin farklı alt gruplarında gösterilmiş olan retinopati ve kalp hızı türbülansı arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Biz bu amaçla, manifeste kalp hastalığı olmayan tip 2 diyabet hastalarında non-retinopatik, non-proliferatif retinopati ve proliferatif retinopati grupları ile kalp hızı türbülansı parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

II-GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. DİYABETES MELLİTUS TANIMI

Diyabet insülinin sekresyonunda, etkisinde ya da her ikisinde birden defektler nedeniyle ortaya çıkan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozuklukları sonucunda kronik hiperglisemi ile seyreden metabolik bir grup hastalıktır (13).

Diyabet vakalarının büyük çoğunluğu iki geniş etiyopatogenetik kategoriye ayrılır (14). Tip 1 diyabetin dahil olduğu birinci kategoride neden, mutlak insülin eksikliği ile sonuçlanan pankreas beta-hücrelerinin otoimmün aracılı yıkımı iken, tip 2 diyabetin dahil olduğu, çok daha yaygın olan diğer kategoride ise insülin direnci ve insülinin kompensatuar sekretuar yanıtındaki yetersizliğin bir kombinasyonudur (13-15).

İnsülinin hedef dokular üzerinde yetersiz etkisi sonucu gelişen kronik hiperglisemi ve buna eşlik eden karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozuklukları sonucu diyabet klinik olarak susama, poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji, bulanık görme ve bazı enfeksiyonlara yatkınlık gibi karakteristik semptomlar ile kendini gösterir (13,14). Stupor, koma ve tedavi edilemediğinde ölüme yola açabilen ketoasidoz veya nonketotik hiperozmolar durum kliniğin en ağır tablolarını oluşturur (13,14).

Kontrolsüz diyabetin uzun dönem komplikasyonları arasında ise görme kaybı ile sonuçlanan retinopati, renal yetmezliğe yol açan nefropati, ayak ülserleri, amputasyon ve Charcot eklemi riski taşıyan periferik nöropati ve gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler semptomlar ile cinsel disfonksiyona neden olan otonom nöropati sayılabilir. Diyabetli hastalar, aterosklerotik kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik arter hastalığı için özellikle yüksek risk altındadır.

Bunun yanı sıra diyabetik bireylerde hipertansiyon ve lipoprotein metabolizma bozuklukları da sıklıkla görülür (13,14).

Tip 1 diyabetli kişiler ketoasidoz gelişimini önlemek ve hayatta kalmak için eksojen insülin almak zorundadır. Sıklığı tip 2 diyabete göre düşüktür. Tip 2 diyabeti olan kişiler eksojen insülin bağımlı değildir, ancak diyet veya oral hipoglisemik ajanlarla sağlanamadığı takdirde kan şekeri kontrolü için buna ihtiyaç duyabilir (15).

2.1.2. DİYABETES MELLİTUS TARİHÇESİ

Diyabet antik çağlardan beri bilinmektedir. Çeşitli hastalıkların yanı sıra “çok fazla idrar yapma” durumu olarak diyabetin klinik bulgularına işaret eden ilk ifadelere, antik Mısırın Thebes mezarlarında bulunan bir papirusta (Ebers papirusu, M.Ö. ~1550) rastlanmıştır (16-19). Diyabetin derli toplu ilk klinik tarifini ise Kapadokyalı Araetus (M.S. 81-133) yapmış ve bu durum için ilk kez Yunanca “dia” (boyunca) ve “bainein” (gitmek) kelimelerinden türetilmiş olan "Diyabet" terimini kullanmıştır (18-21). Galen olarak da bilinen Jalinoos (M.S. 131-201) "Diarrhoea Urinosa" ve "dipsakos (susama hastalığı)" olarak tanımladığı diyabeti, suyu tutma yeteneğinin azalmış olmasından dolayı böbreklere özgü bir hastalık olarak nitelendirmiştir (17,18,22). Poliürik hastalardaki idrarın tatlı tadı 5. ve 6. yüzyılda Hint literatüründe, Susruta ve Charaka tarafından "bal (madhu) gibi tatlı, dokunmakla yapışkan, karıncaları başına toplayan" olarak tanımlanmış ve hastalık "Madhumeha" olarak adlandırılmıştır. Susruta ve Charaka günümüzdeki tip 1 ve tip 2 diyabet ayırımına paralel olacak şekilde biri yaşlı, şişman insanları diğeri zayıf ve uzun yaşamayan insanları etkileyen olmak üzere, diyabetin iki formunu ayırt etmişler ayrıca heredite, obezite, sedanter yaşam, diyet ve diyabet ilişkisine değinmişlerdir (17-19,23). İbn-i Sina (M.S. 960-1037) ise hastalığın klinik özelliklerinin doğru bir tarifinin yanı sıra gangren ve seksüel disfonksiyon gibi iki spesifik komplikasyondan bahsetmiştir (17-19).

Onaltıncı yüzyıla kadar devam eden, diyabetin anlaşılmasına dair daha fazla ilerlemenin olmadığı sessiz bir dönemin ardından, Thomas Willi'nin 1674'deki diyabet gözlemleri ve Matthew Dobson'un idrar ve kanda şeker varlığı ile diyabet tanısını koyduğu 1776'daki deneyleri sonucu diyabetin modern tarihi başlamıştır (19). Bundan sonra diyabet artık nadir bir hastalık olarak kabul edilmemiştir. Diyabeti bir “Pissing evil (İşeme musibeti)” olarak tanımlayan Thomas Willi (1621-1675) eski Hintliler, Çinliler ve Japonlardan yüzyıllar sonra diyabetik idrarın tatlı olduğunu tekrar keşfetmiş ve diyabetin böbrek değil öncelikle bir kan hastalığı olduğunu ileri sürmüştür (19,24,25). Matthew Dobson (1735-1784) ise idrarı kuruyana kadar ısıtmış, kalan beyazımsı maddeyi “granüle, parmak arasında kolayca kırılan, kahverengi şeker gibi tatlı kokan, damakta hafif bir serinlik hissi bırakması dışında şekerden ayırt edilemeyen bir madde” olarak not etmiştir. Böylece diyabeti olan kişilerin idrarında şeker olduğuna dair deneysel bir kanıt gösterilmiştir. Ayrıca Dobson bu maddenin böbreklerde oluşturulmaktan ziyade kanda daha önceden var olduğu sonucuna varmıştır (19,26). Latince “bal” anlamına gelen “mellitus” sıfatı ise bazı kaynaklara göre ilk kez 18.yüzyılın sonlarında cerrah John Rollo tarafından diyabet kelimesine eklenmiştir (19,25,27).

Fransız kimyacı Michel Eugene Chevreul (1786-1889), 1815 yılında diyabetik idrardaki tatlı maddenin üzüm şekeri (glukoz) ile idantik olduğunu bildirmiştir (19,25,28). Ondokuzuncu yüzyılın ilk yarısında Claude Bernard (1813-1878) karaciğerin kan şekeri düzeylerini etkileyen bir madde salgıladığını keşfetti ve daha sonra bu maddeye “Glikojen” adını verdi. Bu gözlem Diyabette hayati bir organ olarak karaciğerin rolünü ve glikoz metabolizmasını açığa kavuşturdu (17,19,25,29,30). Oskar Minkowski (1858-1931) ve Josef Von Mering (1849-1908) 1889’da bir köpekte pankreasın çıkarılmasının ölümcül bir diyabet gelişimi ile sonuçlandığını kesin olarak gösterdiler. Böylece diyabetin oluşumunda pankreas hastalıklarının yeri sağlam bir şekilde anlaşılmış oldu (19,31,32). Varlığı o zamanlar varsayımsal olan “glukoz düşürücü hormona” latince insula (ada) kelimesinden türetilen “insülin” adı ise 1909 yılında Jean De Meyer tarafından verilmiştir (25,33). Moses Barron'un (1884-1975) “karbonhidrat metabolizması üzerinde etkili bir hormonun islet hücrelerinden kana salındığına” dair bulgularından yola çıkan Frederick Grant Banting (1891-1941) ve Charles

Herbert Best (1899) 1921'de etkili bir insülin izolasyonunda başarılı olmuşlardır (25,34,35).

Bin dokuz yüz otuzlu yıllarda, Viyana'da Wilhelm Faltz (1875-1950) ve Londra'da Harold Himsworth (1905-1993) diyabeti "insüline duyarlı ve dirençli olan" iki tipe ayırdılar (36,37). Onların arından 1936 yılında Hans Christian Hagedorn tarafından ilk uzun-etkili insülin preparatı olan NPH (Neutral Protamine Hagedorn) insülin tanıtıldı (38). Rekombinant DNA teknolojisi ile sentetik insan sekansı insülin ise David Goeddel (1951) tarafından 1979'da üretildi (39). Yine 1979 yılında National Diabetes Data Group diyabetin iki majör tipini farmakolojik tedavi zemininde "İnsüline bağımlı diabetes mellitus" (IDDM, Tip-I) ve "insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus" (NIDDM, Tip-II) olarak sınıflandıran bir görüş belgesi hazırladı ve bu belge Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından bir yıl sonra kabul edildi (40-42). Amerikan Diyabet Birliği Uzman Komitesi (Expert Committee of the American Diabetes Association) ise 1997 yılında yayınladığı raporunda, diyabeti partofizyolojik özellikler zemininde Tip 1, Tip 2, diğer spesifik tipler ve gestasyonel diyabet olmak üzere 4 sınıfa ayırmış ve önceki sınıflamada yer alan IDDM ve NIDDM terimleri kaldırılmıştır (43).

2.1.3. DİABETES MELLİTUS EPİDEMİYOLOJİSİ

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Diyabet Atlas verilerine göre 2011 yılında diyabeti olan birey sayısı 366 milyon kişi olup, 2030 yılında 552 milyona yükselecektir. Diyabetli kişilerin %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır, diyabeti olanların yarısını ise (183 milyon kişi) henüz tanı konulmamış olanlar oluşturmaktadır. Diyabet 2011 yılında 4,6 milyon ölüme neden olmuştur (1).

DM dünyada en yaygın bulaşıcı olmayan hastalıklardan biridir. Çoğu yüksek gelirli ülkede ölüme neden olan dördüncü veya beşinci hastalıktır (1). Diyabetin yanı sıra, kan şekeri seviyesinin normalden daha yüksek ancak diyabette olduğu kadar yüksek olmadığı bozulmuş glikoz toleransı durumu da

önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bozulmuş glikoz toleransı olan kişiler kardiyovasküler hastalık riskinde artışın yanı sıra yüksek bir diyabet riskine sahiptir (1).

Diyabete bağlı komplikasyonlar özürlülük, düşük yaşam kalitesi ve ölümlerin önemli bir nedeni olup, tanı anında hastaların büyük bir kısmında (bazı çalışmalarda en az %50 ya da daha fazla) en az bir komplikasyon mevcuttur. Bu da diyabetin komplikasyonlarının çok yaygın olduğunun göstergesidir (1).

2.1.3.1. DİABETES MELLİTUS

Tip 2 diyabet, yüksek gelirli ülkelerde tüm diyabetlilerin yaklaşık %85-95'ini oluşturur (44). Tip 2 diyabet, hızlı kültürel ve sosyal değişimler, yaşlanan nüfus, artan kentleşme, beslenme değişiklikleri, azalmış fiziksel aktivite ve diğer sağlıksız davranışlar ile birlikte gelişmiş çoğu ülke için artık yaygın ve ciddi bir küresel sağlık sorunu haline gelmiştir (44,45).

Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabetten daha az görülmesine rağmen, hem zengin ve hem de yoksul ülkelerin her ikisinde de her yıl artmaktadır. Çoğu yüksek gelirli ülkede, genç yaş gruplarındaki diyabetli insanların çoğunluğu tip 1 diyabete sahiptir (1).

Gestasyonel diabetes mellitus de yaygın olup, obezite ve tip 2 diyabet gibi dünya çapında artmaktadır. Diyabet gelişme riski gestasyonel diyabet olan kadınlarda çok yüksektir (1).

2.1.3.1.1. PREVALANS

IDF Diyabet Atlasına göre 2011 yılında dünya çapında yaklaşık 366 milyon kişinin ya da yetişkinlerin %8,3'ünün diyabet olduğu tahmin edilmektedir. Bunların yaklaşık %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Bu gidişat devam ederse, 2030 yılında yaklaşık 552 milyon kişi, ya da 10 erişkinden biri

diyabet olacaktır. Bu her 10 saniyede bir yaklaşık 3 yeni vakaya ya da yılda hemen hemen 10 milyon vakaya eşittir. En büyük artışlar gelişmekte olan ekonomilerin hakim olduğu bölgelerde yer alacaktır (1).

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması'nın (TURDEP-I, 1997-1998) verilerine göre ülkemizde tip 2 diyabet prevelansı %7,2 iken, TURDEP-II Çalışmasının (Ocak 2010 - Haziran 2010) verilerine göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı görülmüştür (46,47). Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) Çalışmasının 1997/98 taramasından 2004/05 yıllarına kadar izlenen kohortuna dair 2009'da yayınlanan verilerine göre, Türkiye'de 35 yaş üstü nüfusta diyabet prevelansı %11,3 olarak tahmin edilmiştir (48). Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması kapsamında yapılan analizlerde ise diyabet prevelansı toplumda yaklaşık %6, erkeklerde %5 ve kadınlarda %6 olarak saptanmıştır (49). IDF Diyabet Atlasına göre ise 2011 itibarı ile Türkiye erişkin nüfusta (20-79 yaş) diyabet prevelansı %7,4'tür (1).

2.1.3.1.2. YAŞ DAĞILIMI

IDF Diyabet Atlasına göre 2011 yılında, diyabetli insanların büyük kısmı 40-59 yaş arasındadır. Bu yaş grubundaki 179 milyon diyabetli bireyin dörtte üçünden daha fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Bu rakamın 2030 yılında 250 milyona çıkacağı ve yine %86'sından fazlasının düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşıyor olacağı tahmin edilmektedir (1).

TURDEP-I'de Ülkemizde %10'nun üzerindeki diyabet sıklığı 45-49 yaş grubunda başlamaktayken, TURDEP-II çalışmasına göre 40-44 yaş grubundan itibaren başlamaktadır (46,47). TEK HARF çalışmasının 2009'da yayınlanan verilerine göre Türkiye'de diyabet prevelansının en yüksek olduğu yaş grubu %22 ile 65-74 yaş arası olmuştur. Diyabet gelişimi için ortalama yaşı ise $52,8 \pm 11$ yıl olarak saptanmıştır (48).

2.1.3.1.3. CİNSİYET DAĞILIMI

Hem 2011 ve hem de 2030 yıllarında diyabetlilerin global sayısında küçük bir cinsiyet farkı vardır. Kadınlara göre 2011 yılında yaklaşık dört milyon daha fazla diyabetli erkek varken (181 milyon kadın vs 185 milyon erkek), bu farkın 2030 yılında iki milyona (275 milyon kadın vs 277 milyon erkek) düşeceği tahmin edilmektedir (1).

Ülkemizde ise TURDEP-I Çalışmasında diyabetin kadınlarda daha sık olduğu saptanmışken, TURDEP-II çalışmasında diyabet sıklığı açısından kadın ve erkekler arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (46,47). Yine TEKHARF çalışmasının 2009'da yayınlanan verilerine göre, cinsiyetler arasında anlamlı bir prevelans farkı olmadığı görülmüştür (48).

2.1.3.1.4. KENTSEL/KIRSAL DAĞILIM

IDF Diyabet Atlasına göre, 2011 yılında kırsal alanlara kıyasla kentsel alanlarda yaşayan daha fazla diyabetli birey var olmaya devam etmektedir. Bu farkın 2030 yılında açılarak, diyabetli birey sayısının kentsel alanlarda daha da fazla olacağı tahmin edilmektedir (1).

Ülkemizdeki verilere bakıldığında, TURDEP-I Çalışmasında diyabet kentsel bölgelerde yaşayanlarda daha sık iken TURDEP-II çalışmasına göre kentsel ve kırsal diyabet sıklığı arasında çok anlamlı bir fark kalmamıştır (46,47).

2.1.3.2. BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI

Bozulmuş açlık glukozu ile birlikte ve bozulmuş glukozu toleransı, kan şekeri düzeyinin normalden yüksek olduğu diyabet öncesi bir aşama olarak kabul edilmektedir. Bozulmuş glukozu toleransı olan bireylerde tip 2 diyabet gelişme riski artmıştır ve kardiyovasküler hastalık gelişimi ile ilişkilidir (1). Ancak bozulmuş glukozu toleransı olan bireylerin hepsinde tip 2 diyabet gelişmez (1).

2.1.3.2.1. PREVALANS

Tüm dünyada bozulmuş glukoz toleransı olanların, 2011 yılında yaklaşık 280 milyon insana ya da yetişkinlerin %6,4'üne ulaştığı tahmin edilmektedir. Bu insanların büyük bir çoğunluğu (%70) düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. İki bin otuz yılında, bozulmuş glukozu toleransı olan insanların sayısının 398 milyona ya da yetişkin nüfusunun %7,1'ine çıkması beklenmektedir (1).

TURDEP-I Çalışmasında bozulmuş glukozu toleransı prevalansı ise %6,7 bulunmuştur (46). IDF Diyabet Atlası ise 2011 yılı için Türkiye'deki bozulmuş glukozu toleransı prevalansını %6,68 olarak bildirilmiştir (1). TEKHARF Çalışmasının 2009'daki sonuçlarına göre bozulmuş açlık glukozu ile bozulmuş glukozu toleransından oluşan prediyabetin ülkemizdeki prevalansının 4,1 milyon kişi olduğunu ileri sürmüştür (48).

2.1.3.2.2. YAŞ DAĞILIMI VE COĞRAFİ DAĞILIM

IDF Diyabet Atlasına göre, diyabet gibi bozulmuş glukozu toleransı olan insanların da çoğunluğu (123 milyon etkilenmiş birey) 40-59 yaş arasındadır. Ayrıca halen bozulmuş glukozu toleransı olanların yaklaşık üçte birinin 20-39 yaş grubunda olduğuna ve bu nedenle bunların muhtemel diyabet riski altında uzun yıllar geçireceklerine dikkat edilmesi önemlidir. Bozulmuş glukozu toleransı prevalansı genellikle diyabet ile benzerdir, ancak Afrika ve Batı Pasifik Bölgesinde biraz daha yüksek ve Kuzey Amerika ve Karayipler Bölgesi'nde biraz daha düşüktür (1).

2.1.3.3. TANI KONMAMIŞ DİYABET

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I) ve NHANES-III (National Health and Nutrition Examination Survey) Çalışması diyabetli bireylerin %30-50'sinin henüz tanı konulmamış vakalar olduklarını

göstermektedir (46,50). TURDEP-II çalışmasına göre diyabet farkındalığı Batı Anadolu’da en yüksek (bilinen/toplam diyabet oranı %61,6), Doğu Anadolu Bölgesi’nde ise en düşüktür (bilinen/toplam diyabet oranı %47,2). İl olarak ise diyabet farkındalığı Bursa’da en yüksek, Diyarbakır’da ise en düşüktür (47).

IDF ise dünya çapında 183 milyon hastanın yani diyabet olanların yarısı kadar çok kişinin kendi durumlarının farkında olmadığını tahmin etmiştir (1).

2.1.3.3.1. BÖLGEYE GÖRE FARKLILIKLAR

Diyabetli olan her bireyin tanı aldığı hiçbir ülke yoktur. Kaynakların çoğunun eksik olduğu ve hükümetlerin diyabet için taramaya öncelik vermeyebildiği Sahra altı Afrika’da, tanı konulamamış diyabetlilerin oranı bazı ülkelerde %90’a kadar çıkmaktadır. Güney-Doğu Asya Bölgesi (36,2 milyon) ve Batı Pasifik Bölgesi (73,5 milyon) tanı konmamış diyabeti olan tüm hastaların 60’ından fazlasını içerir. Tüm dünyada tanı konmamış diyabetli insanların %85’i düşük ve orta gelirli ülkelerde bulunurken, yüksek gelirli ülkelerde ise diyabetli kişilerin yaklaşık üçte biri tanı almamıştır (1).

Diyabet sıklığının coğrafi dağılımı için Türkiye verilerine bakılırsa, TEKHARF Çalışması 2009’a göre ülkemizde diyabetik bireylerin %6,1’i Doğu Anadolu ve %6,6’sı Marmara, %10’u Karadeniz ve %17’si Güneydoğu Anadolu bölgesindedir (48). TURDEP-II çalışmasına göre Türkiye’deki bölgesel diyabet prevalansı Kuzey Anadolu’da %14,5 ile en düşük, Doğu Anadolu’da ise %18,2 ile en fazladır. Diyabet oranları Bursa ve Malatya’da %20’nin üzerinde; Diyarbakır, İstanbul, Antalya, Adana, Gaziantep, İzmir, Denizli, Eskişehir, Ankara ve Konya’da ise %15’in üzerindedir (47).

2.1.3.3.2. KOMPLİKASYONLAR

Diyabetik bir birey, herhangi bir belirti göstermeden yıllarca yaşayabilir, bu süre zarfında yüksek kan şekeri sessizce vücuda zarar verir ve diyabet

komplasyonları gelişebilir. Tanı konmamış diyabet olan pek çok kişide, kronik böbrek hastalığı ve kalp yetmezliği, retinopati ve nöropati gibi komplasyonların bulunduğu bildirilmiştir (1).

2.1.3.4. MORTALİTE

Diyabet ve komplasyonları çoğu ülkede erken ölümün majör nedenleridir. Kardiyovasküler hastalık, diyabet olan kişiler için önde gelen ölüm nedenlerinden biridir ve bazı toplumlarda diyabet nedeniyle ölümlerin %50 veya daha fazlasından sorumludur (1). TEKHARF Çalışması 2009'a göre diyabetin gelecekte koroner kalp hastalığı gelişimini, diğerk risk faktörlerinden bağımsız olarak %81 oranında artırdığı hesaplanmıştır (48).

2.1.3.4.1. DİYABETE BAĞLI MORTALİTE YÜKÜ

Diyabet nedeniyle 20-79 yaş aralığında ölen insan sayısı 2011 yılında yaklaşık 4,6 milyon kişiyi bulmuştur, bu aynı yaş grubundaki insanların global tüm nedenlere bağıli mortalitesinin %8,2'sinden sorumludur. Ölümlerin bu tahmini sayısı halk sağlığında öncelikli olan HIV/AIDS, malaria ve tuberküloz gibi çeşitli bulaşıcı hastalıklardan kombine ölümlerin büyüklüğü ile benzer olup, her yedi saniyede bir ölüme eşdeğerdur (1).

Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması 2004 yılı verilerine göre, tüm yaş grupları dahil, Türkiye'de ölüme neden olan ilk 10 hastalık arasında diyabet %2,2 ile 8. sırada yer almaktadır (49).

Diyabete bağıli ölümlerin %48'i 60 yaşın altındaki kişilerde olmaktadır. Diyabete bağıli ölümlerin en yüksek olduğu ülkeler en geniş diyabetik populusyona sahip ülkeler olup bu ülkeler Hindistan, Çin, Amerika Birleşik Devletleri ve Rusya Federasyonudur (1).

2.1.3.4.2. CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI

Diyabete bağlı ölümlerin toplam sayısında erkek ve kadınlar arasında fark yoktur. Ancak, ölümlerin dağılımında erkekler ve kadınlar için önemli farklılık mevcut olup, erkeklere göre kadınlarda ölümlerin daha yüksek bir oranından sorumludur (1). Benzer şekilde Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması 2004 yılı verileri dikkate alındığında Türkiye’de diyabet erkeklerde 11. kadınlarda ise 7. sırada ölüm sebebidir (49).

2.1.3.4.3. GİDİŞAT

Diyabete bağlı ölümlerin sayısının 2010 yılına göre, 2011 yılında %13,3 artış gösterdiği düşünülmektedir. Bu artışın büyük ölçüde, Güney ve Orta Amerika, Batı Pasifik, Kuzey Amerika ve Karayipler, Orta Doğu ve Kuzey Afrika Bölgelerinde diyabete bağlı ölümlerin sayısındaki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir (1).

Yine TEKHARF Çalışması 2009’a göre ülkemizde diyabetin artış hızı %6,7 ya da diyabetik popülasyonun 10-11 yılda bir ikiye katlanması olarak hesaplanmıştır (48). Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması kapsamında yapılan analizlerde, Türkiye için diyabet yıllık insidansı yüz binde 3820, erkeklerde yüz binde 3210 ve kadınlarda yüz binde 4280 bulunmuştur (49).

2.1.3.5. GENÇLERDE DİABETES MELLİTUS

Tip 1 diyabet çocukluk çağının en sık görülen endokrin ve metabolik koşullarından biridir ve sıklığı özellikle küçük çocuklar arasında her yıl hızla artmaktadır. Giderek artan sayıdaki ülkede tip 2 diyabet de artık çocuklarda teşhis edilmektedir (1). Halen Türkiye’de 15 yaş altı tip 1 diyabet insidansı 3,2/100.000 çocuk/yıl olarak tahmin edilmektedir (51).

2.1.3.5.1. ÇOCUKLARDA TİP 1 DİYABET SIKLIĞI

Özellikle 15 yaş altında olmak üzere çocuklar arasında Tip 1 diyabet insidansı birçok ülkede artmaktadır. Genel yıllık artışın %3 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Kanıtlar göstermiştir ki, hastalığın daha az yaygın olduğu bazı Orta ve Doğu Avrupa ülkelerinde insidans daha dik artmaktadır. Ayrıca, çeşitli Avrupa çalışmaları artışların göreceli olarak en fazla genç çocuklar arasında olduğunu düşündürmektedir. Her yıl dünya çapında 15 yaşından küçük yaklaşık 78.000 çocukta tip 1 diyabet geliştiği tahmin edilmektedir (1).

2.1.3.5.2. GENÇLERDE TİP 2 DİYABET

Çocuk ve ergenlerde tip 2 diyabetin bazı ülkelerde arttığına dair kanıtlar vardır ancak güvenilir veriler azdır. Birçok ülkede obezite ve fiziksel inaktivitenin çocuklukta artan seviyeleri ile çocukluk Tip 2 diyabeti ciddi sağlık sorunları için önde gelen bir küresel halk sağlığı sorunu haline gelme potansiyeline sahiptir (1).

2.1.4. DİABETES MELLİTUS SINIFLANDIRMASI

Dünya Sağlık Örgütü'nün Diabetes Mellitus Uzman Komitesi ilk kez 1964 yılında Cenevre'de toplanmıştır (52,53). Bu grubun raporu bir sınıflandırma konusunda uluslararası konsensusa dair ilk girişimlerden birini içerir (52,53). Dünya Sağlık Örgütü'nün 1964'teki girişimi de dahil olmak üzere diyabet için önerilen bir dizi terminoloji, sınıflama sistemi ve tanı kriterleri olmasına rağmen, 1970'lerin sonuna kadar mevcut sistematik bir kategorizasyon olmamıştır (53).

National Diabetes Data Group (NDDG) tarafından bilimsel araştırmalara dayanarak, DM ve glukoz intoleransının diğer kategoriler için, 1979 yılında bu günkü sınıflandırmanın temelini oluşturan bir sınıflandırma önerilmiş ve National Diabetes Data Group'un asli önerileri 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilmiştir (40-42). Bu sınıflandırmada diyabetin iki majör tipi, farmakolojik tedavi zemininde "İnsüline bağımlı diabetes mellitus" (IDDM, Tip-

I) ve "İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus" (NIDDM, Tip-II) olarak sınıflandırılırken üçüncü bir grup olarak da "Belirli koşullar ve sendromlar ile ilişkili diyabetin dahil olduğu diğer tipleri (Sekonder Diyabet)" sınıflandırmaya dahil edilmiştir. Daha sonra Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri, 1985 yılında National Diabetes Data Group'un değerleri ile daha yakından uyuşacak şekilde hafifçe modifiye edilmiştir (42). Son sınıflandırma 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği tarafından ve 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanmıştır (14,43,54). Her iki grubunda görüş birliğinde olduğu bu sınıflandırmaya göre diyabet patofizyolojik özellikler zemininde Tip 1, Tip 2, diğer spesifik tipler ve gestasyonel diyabet olmak üzere 4 sınıfa ayrılmış ve önceki sınıflamada yer alan IDDM ve NIDDM terimleri kaldırılmıştır. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırması Tablo-I'de özetlenmiştir (13).

Bazı hastalar net bir şekilde tip 1 veya tip 2 diabetes olarak sınıflandırılmazlar. Klinik sunum ve hastalığın progresyonu her iki diyabet tipinde de önemli ölçüde değişebilir. Bazen tip 2 diyabetli hastalarda ketoasidoz ile karşımıza çıkabilir. Benzer şekilde, tip 1 diyabetli hastalar da, hastalığın otoimmün özelliklere sahip olmasına rağmen geç başlangıçlı ve yavaş (fakat kaçınılmaz) bir ilerleme gösterebilirler. Tanıda bu tür zorluklar çocuklar, adolesanlar ve erişkinlerde meydana gelebilmektedir. Doğru tanı zaman içinde daha belirgin hale gelebilir (55). Bunun yanı sıra bir birey için, diyabet tipinin tayini genellikle tanı zamanındaki mevcut koşullara bağlıdır ve birçok diyabetik birey tek bir sınıfa kolayca uymaz. Örneğin, gestasyonel diyabet olan bir kişi doğum sonrası hiperglisemik olmaya devam edebilir ve aslında tip 2 diyabete sahip olduğu tespit edilebilir. Alternatif olarak, yüksek dozda eksojen steroid alımı nedeniyle kazanılmış diyabeti olan bir kişi glukokortikoid alımı kesildikten sonra normoglisemik olabilir ama daha sonra rekürren pankreatit atakları nedeniyle yıllar sonra diyabet gelişebilir. Başka bir örnek tiyazidler ile tedavi edilen ve yıllar sonra diyabet gelişen kişilerdir (13).

Tablo – I: Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırması

I. Tip 1 diabetes mellitus (genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan beta hücre yıkımı)

A. İmmün aracı

B. İdiyopatik

II. Tip 2 diabetes mellitus (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir. Relatif insülin eksikliğine ile birlikte ağırlıklı olarak insülin direncinden, insülin direnci ile birlikte ağırlıklı olarak sekretuar defekte kadar değişebilen bir aralığa sahiptir).

III. Gestational diabetes mellitus (GDM) (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.)

IV. Diğer spesifik tipler

A. B-hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar

1. Kromozom 12, HNF-1a (MODY3)
2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY2)
3. Kromozom 20, HNF-4a (MODY1)
4. Kromozom 13, insülin promotör faktörü-1 (IPF-1; MODY4)
5. Kromozom 17, HNF-1b (MODY5)
6. Kromozom 2, NeuroD1 (MODY6)
7. Mitokondriyal DNA
8. Diğerleri

B. İnsülin etkisinde genetik bozukluklar

1. Tip A insülin direnci
2. Leprechaunizm
3. Rabson-Mendenhall sendromu
4. Lipoatrophic diyabet
5. Diğerleri

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları

1. Pankreatit
2. Travma/pankreatektomi
3. Neoplazi
4. Kistik fibrozis
5. Hemokromatozis
6. Fibrocalculous pancreatopathy
7. Diğerleri

D. Endokrinopatiler

1. Akromegali
2. Cushing sendromu
3. Glucagonoma
4. Feokromositoma
5. Hipertiroidizm
6. Somatostatinoma
7. Aldosteronoma
8. Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal yolla indüklenen

1. Vacor
2. Pentamidin
3. Nikotinik asit
4. Glukokortikoidler
5. Tiroid hormonu
6. Diazoksidin
7. Beta-adrenerjik agonistler
8. Tiyazidler
9. Dilantin
10. Gamma-interferon
11. Diğerleri

F. Enfeksiyonlar

1. Konjenital rubella
2. Sitomegalovirüs
3. Diğerleri

G. İmmün aracı diyabetin nadir görülen formları

1. "Stiff-man" sendromu
2. Anti-insülin reseptör antikolları
3. Diğerleri

H. Diyabet ile ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar

1. Down sendromu
2. Klinefelter sendromu
3. Turner sendromu
4. Wolfram sendromu
5. Friedreich ataksi
6. Huntington koresi
7. Laurence-Moon-Biedl sendromu
8. Miyotonik distrofi
9. Porfiri
10. Prader-Willi sendromu
11. Diğerleri

HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1 alfa, **MODY1-10:** Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-10 (maturity onset diabetes of the young 1-10), **HNF-4a:** Hepatosit nükleer faktör-4 alfa, **IPF-1:** İnsülin promotör faktör-1, **HNF-1b:** Hepatosit nükleer faktör-1 beta, **NeuroD1:** Nörojenik diferansiyasyon 1, **DNA:** Deoksi-ribonükleik asit, **HIV:** İnsan immün yetmezlik virüsü, **Wolfram sendromu:** Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (DIDMOAD sendromu), **KLF11:** Kruppel like factor 11, **CEL:** Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), **PAX4:** Paired box4, **ABCC8:** ATP-binding cassette C8, **KCNJ11:** Potassium inwardly-rectifying channel J11, **INS:** İnsülin.

2.1.5. DİABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ

2.1.5.1. DİABETES MELLİTUS

On yıllardır diyabet tanısı, açlık plazma glukozu ya da 75 g oral glukoz tolerans testinin 2. saatteki değeri olmak üzere, plazma glukoz kriterlerine göre konulmuştur (13). İki bin dokuz yılında, Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve Avrupa Diyabet Çalışmaları Birliği (EASD) temsilcilerinin de dahil olduğu bir Uluslararası Uzman Komitesi, $\geq 6,5$ eşik değeri ile diyabet tanısı için A1C testinin kullanılmasını tavsiye etmiş ve Amerikan Diyabet Derneği 2010 yılında bu kriteri kabul etmiştir (13,56). Bunun yanı sıra diyabet tanısı için belirlenmiş glukoz kriterleri de (açlık plazma glukozu ve 2. saat plazma glukozu) geçerli kalmıştır (55). Tablo-II diyabet için tanı kriterlerini özetlemektedir (13).

Tablo – II: Diyabet Tanısı İçin Kriterler

A1C $\geq 6,5$ *	Test NGSP sertifikalı ve DCCT referans testine göre standardize yöntemler kullanılan bir laboratuarda yapılmalıdır.
YA DA	
APG ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) *	Açlık, en azından 8 saat boyunca herhangi bir kalori alımının olmaması olarak tanımlanır.
YA DA	
OGTT sırasında 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (11,1mmol/L) *	Test, su içinde çözülmüş 75 g susuz glikoza eşdeğer glukoz yüklemesi kullanılarak, WHO tarafından tarif edildiği gibi yapılmalıdır.
YA DA	
Rastgele plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) + Semptomlar	Hiperglisemi veya hiperglisemik krizin klasik semptomları olan bir hastada rastgele plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

** Aşık hiperglisemi yokluğunda, sonuç testin daha sonraki bir gün tekrarı ile teyit edilmelidir. A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1C, APG: Açlık plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program), DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), WHO: Dünya Sağlık Örgütü*

A1C için tanı testi Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılmış ve DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılan referans teste standardize edilmiş bir yöntem kullanılarak yapılmalıdır (55).

Bununla beraber A1C'nin her merkezde rutin olarak yapılamaması, teknik sorunları, standardizasyonundaki eksikler ve yüksek maliyeti dikkate alındığında, testin tanı amaçlı kullanımının ülkemiz için de şu anda uygun olmadığı düşünülmektedir (57).

Tanı için 75 g glukoz ile standart oral glukoz tolerans testi yapılması, açlık plazma glukozuna göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin rutin kullanımını güç olması ve açlık plazma glukozunun ise daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Hastalığın aşikar klinik başlangıcı nedeniyle tip 1 diyabet tanısı için çoğu kez oral glukoz tolerans testi yapılması gerekmez. Günlük pratikte oral glukoz tolerans testi yapılan bazı kişilerde açlık ve 2. saat glukoz normal (ya da bozulmuş açlık glukozu/bozulmuş glukoz toleransı aralıklarında) bulunmasına rağmen 1. saat plazma glukozu düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olduğu görülmektedir. Bu vakaların tıpkı aşikar diyabet gibi takip edilmesi oldukça yaygın kabul gören bir yaklaşımdır (57).

2.1.5.2. DİYABET İÇİN YÜKSEK RİSK KATEGORİLERİ (PREDİYABET)

Diabetes Mellitusun Tanı ve Sınıflama Uzman Komitesi (The Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus) 1997 ve 2003 yılında diyabet kriterlerini karşılamayan, yine de normal kabul edilemeyecek kadar yüksek glukoz düzeyleri olan bireylerin olduğu bir ara grup tanımlamıştır (13,43,55,58). Bu kişiler, bozulmuş açlık glukozu (açlık plazma glukoz düzeyleri 100 mg/dL [5,6 mmol/L] ile 125 mg/dL [6,9 mmol/L] arasında) veya bozulmuş glukoz toleransı (oral glukoz tolerans testinde 2. saat değerleri 140 mg/dL [7,8 mmol/L] ile 199 mg/dL [11,0 mmol/L] arasında) olarak tanımlanmış ve bu bireyler için gelecekte diyabet gelişimi açısından rölatif olarak yüksek risk gösteren prediyabet terimi kullanılmıştır (13).

Ancak, Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Diyabet Federasyonunun 2006 yılı raporunda açlık plazma glukoz 100-110 mg/dl arasında bulunan kişilerin çok az bir kısmında diyabet olabileceğinden ve bu sınırdaki kişilerde yapılması gereken oral glukoz tolerans testinin getireceği ek maliyetten hareketle, bozulmuş açlık glukozu için normal açlık plazma glukoz üst sınırın 110 mg/dl (6,1 mmol/L) olması gerektiği bildirmiş ve 1999 yılı bozulmuş açlık glukozu tanımının 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir (55,57). Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneğinin 2011 yılında yayınladığı Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzunda ise 2003 yılı prediyabet kriterlerinin korunması gerektiği bildirilmiştir. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneğine göre, açlık plazma glukozunun normal değeri <100 mg/dl olmalı ve açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl olması bozulmuş açlık glukozu kabul edilmelidir (57).

Glukoz ölçümlerinde olduğu gibi, diyabete progresyonu öngörmek için A1C kullanılan birkaç prospektif çalışma, A1C ve sonradan diyabet gelişimi arasında güçlü ve sürekli bir ilişki göstermiştir (55). Onaltı kohort çalışmasından ortalama 5,6 yıllık bir takip ile 44.203 bireyin sistematik bir derlemesinde, A1C düzeyi %5,5-6,0 arasında olanların %9-25 arasında değişen 5 yıllık insidansı ile önemli ölçüde artmış bir diyabet riski olduğu, A1C aralığı %6,0-6,5 olanların ise %25-50 arasında 5 yıllık diyabet gelişimi riskine ve %5,0 düzeyindeki bir A1C ile karşılaştırıldığında 20 kat daha yüksek bir rölatif riske sahip olduğu bulunmuştur (59). Diyabeti olmayan siyah ve beyaz erişkinlerde yapılan bir toplum temelli çalışmada, bazal A1C daha sonraki diyabet gelişimi ve kardiyovasküler olayların güçlü bir belirleyicisi olmuştur (60). Ayrıca %5,7'lik bir A1C'nin Diyabet Önleme Programındaki (DPP) yüksek riskli katılımcılara benzer bir diyabet riski ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (55). Bu yüzden, Amerikan Diyabet Derneği gelecekte diyabet riski yüksek olan ve prediyabet olarak ifade edilebilecek bireyleri tanımlamak için %5,7 ile 6,4 arasındaki bir A1C aralığını dikkate almanın mantıklı olacağını bildirmiştir (13). Glukoz ölçümlerinde olduğu gibi, A1C ölçümlerinde de riskin sürekliliği eğriseldir böylece A1C arttıkça diyabet riski orantısız olarak yükselir (59). Buna göre, A1C > %6,0 olan ve çok

yüksek riskli olarak kabul edilmesi gerekli olan kişiler için yoğun takip ve müdahaleler yapılmalıdır (55).

Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı kendi içinde özel durumlar olarak değil, daha ziyade kardiyovasküler hastalıklar yanı sıra diyabet için risk faktörleri olarak görülmelidir. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı obezite (özellikle abdominal veya visseral obezite), yüksek trigliserid düzeyi ve/veya düşük HDL kolesterol ile giden dislipidemi ve hipertansiyon ile ilişkilidir (13).

Bununla birlikte A1C'nin teknik ve standardizasyonundaki eksikler ve yüksek maliyeti dikkate alındığında, testin yüksek riskli bireylerin tanımlanmasında kullanımının ülkemiz için henüz uygun olmadığı düşünülmektedir (57). Diyabet için yüksek risk kategorileri Tablo-III'te özetlenmiştir (13).

Tablo – III: Diyabet İçin Yüksek Risk Kategorileri (Prediyabet)*

BAG: APG 100 – 125 mg/dL (5,6 – 6,9 mmol/L) **
YA DA
BGT: 75-gr'lık OGTT'de 2. saat plazma glukoz 140 – 199 mg/dL (7,8 – 11,0 mmol/L)
YA DA
DM riski yüksek grup: A1C: %5,7 – 6,4

* Her üç test için risk, aralığın alt sınırının altından başlayıp aralığın üst ucunda orantısız olarak artan bir şekilde genişleyerek süreklilik gösterir. ** 2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir (36). **APG:** Açlık plazma glukozu, **OGTT:** Oral glukoz tolerans testi, **A1C:** Glikozillenmiş hemoglobin A1c, **BAG:** Bozulmuş açlık glukozu, **BGT:** Bozulmuş glukoz toleransı, **DM:** Diabetes mellitus, **WHO:** Dünya Sağlık Örgütü, **IDF:** Uluslararası Diyabet Federasyonu.

2.1.5.3. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Uzun yıllar boyunca, gestasyonel diabetes mellitus glukoz intoleransının gebelik sırasında başlayan ya da yakalanan herhangi bir derecesi olarak tanımlanmış ve bu tanımlama yapılırken glukoz intoleransının gebelik öncesinde ya da gebelikle birlikte başlamış olma olasılığının dışlanması ya da gebelik sonrası persiste eden bir durum olup olmadığı dikkate alınmamıştır (43).

Obezite ve diyabetin devam eden epidemisi doğurganlık çağındaki kadınlarda, daha fazla tip 2 diyabete yol açmış ve tanı konmamış tip 2 diyabetli gebe kadınların sayısı artmıştır. Bu nedenle Amerikan Diyabet Derneği, gebelerin ilk prenatal vizitlerinde, tip 2 diyabet için risk faktörleri (Tablo-VI) olan kadınların standart tanı kriterleri (Tablo-II) kullanılarak taranmasının akla uygun olacağını bildirmiş ve bu ziyarette diyabeti olduğu tespit edilen kadınların aşıkâr, gestasyonel olmayan ya da diyabet tanısı alması önermiştir (55).

Gestasyonel diabetes mellitus anne ve yenidoğan için riskler taşır. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) çalışmasında 24-28 haftada olumsuz maternal, fetal ve neonatal sonuçlara dair riskin, daha önce gebelik için normal kabul edilen aralıklar içinde bile, maternal gliseminin bir fonksiyonu olarak sürekli olarak arttığını göstermiştir (61).

Bu sonuçlar gestasyonel diabetes mellitus tanı kriterlerinin dikkatli bir şekilde yeniden gözden geçirilmesine yol açmıştır. Amerikan Diyabet Derneği dahil birçok diyabet ve obstetrik kuruluşunun temsilcilerinin bulunduğu uluslararası bir konsensus grubu olan Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği (IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups), 2008-2009 yıllarındaki görüşmelerden sonra gestasyonel diabetes mellitus tanısında gözden geçirilmiş önerileri geliştirilmiştir. IADPSG, daha önceden diyabet olduğu bilinmeyen tüm kadınlara 24-28 haftalarda 75-g'lık tek aşamalı bir oral glukoz tolerans testi yapılmasını önermiştir. Buna ek olarak, IADPSG açlık, 1. ve 2. saat plazma glikoz değerleri için diyagnostik kesim noktaları geliştirilmiştir. IADPSG bildirisine dayalı mevcut tarama ve tanı stratejileri Tablo-IV'te özetlenmiştir (62).

Ülkemizde ise konu ile ilgili otoriteler, iki aşamalı tarama ile tek aşamalı IADPSG kriterlerini prospektif olarak karşılaştıran kanıta dayalı bulgular elde edilene kadar klasik iki aşamalı testin uygulanmasına devam edilmesini benimsemektedirler (57).

Tablo – IV: Gestasyonel Diabetes Mellitus İçin Tarama ve Tanı Stratejileri

Daha önce aşikar diyabet tanısı almamış kadınlarda 24-28 gebelik haftasında, 75-gr'lık OGTT yaparak açlık, 1. ve 2. saat plazma glukoz ölçümlerini alınız.

OGTT, en azından 8 saat süren bir gecelik açlıktan sonra sabah yapılmalıdır.

Aşağıdaki plazma glukoz değerleri herhangi biri aşıldığında gestasyonel diabetes mellitus tanısı konur:

- Açlık ≥ 92 mg/dL (5,1 mmol/L)
- 1. saat ≥ 180 mg/dL (10,0 mmol/L)
- 2. saat ≥ 153 mg/dL (8,5 mmol/L)

OGTT: Oral glukoz tolerans testi.

Klasik iki aşamalı teste göre (Tablo-V), gestasyonel diyabetin araştırılması amacıyla gebeliğin 24.-28. haftalarında rastgele bir zamanda 50 gr glukozlu tarama testi yapılır. Bu testte 50 g glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra plazma glukoz düzeyi ≥ 140 mg/dl ise test pozitif kabul edilir. Takiben birkaç gün sonra tanıyı kesinleştirmek için 100 g glukozlu 3 saatlik oral glukoz tolerans testi ya da alternatif olarak 75 g glukozlu 2 saatlik oral glukoz tolerans testi tanı testlerinden biri yapılır, en az iki değerin normal sınırı aşması gestasyonel diabetes mellitus tanısı koydurur (57).

Tablo – V: Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısında Klasik İki Aşamalı Testi

	APG	1. saat PG	2. saat PG	3. saat PG
50 g glukoz OGTT ile Tarama (Gebeliğin 24.-28. haftalarında rastgele bir zamanda)	-	≥ 140 mg/dl*	-	-
100 g glukoz ile OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥ 95 mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 155 mg/dl	≥ 140 mg/dl
75 g glukoz ile OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥ 95 mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 155 mg/dl	-

*Bazı araştırmacılar, 50 g glukozdan 1 saat sonraki PG > 180 mg/dl ise OGTT yapılmasını gerekli görmemekte, bu vakaların GDM gibi izlenmesini ve tedavi edilmesini önermektedir (42). **APG:** Açlık plazma glukozu, **PG:** Plazma glukozu, **OGTT:** Oral glukoz tolerans testi.

Bazı gestasyonel diabetes mellitus vakaları, önceden var olan tanı konmamış tip 2 diyabeti temsil edebildiğinden, gestasyonel diabetes mellitus öyküsü olan kadınlar, diyabet için postpartum 6-12 haftada gebe olmayanlardaki oral glukoz tolerans testi kriterleri kullanılarak taranmalıdır. Hiperglisemi için prepartum tedavi almalarından dolayı, postpartum ziyarette persistan diyabet

tanısı için A1C kullanımı tavsiye edilmez (55). Gestasyonel diabetes mellitus öyküsü olan kadınlarda sonradan diyabet gelişimi için gittikçe artan oranda bir riski vardır ve diyabet veya prediyabetin gelişimi için en az her 3 yılda bir olmak üzere yaşam boyu taranmalıdır. Prediyabet olduğu anlaşılan gestasyonel diabetes mellitus öyküsü olan kadınlar diyabet önlemek için yaşam tarzı müdahaleleri veya metformin almalıdır (55).

2.1.6. TİP 1 DİABETES MELLİTUS

Tip 1 Diabetes Mellitus diyabet sendromu vakalarının yaklaşık %5-10'nu oluşturur (13). Tip 1 diyabet insidansı bölgesel olarak değişir ve giderek artıyor gibi görünmektedir. EURODIAB ortak çalışması en yüksek artışın 0-4 yaş grubunda olduğu tahmin edilmekle birlikte yıllık %3-4 artış olduğunu göstermiştir (63). Tip 1 DM'un genel olarak yaşa göre düzeltilmiş insidansı Çin ve Venezüella'da yılda 0,1/100.000 ile Sardunya ve Finlandiya'da yılda 36/100.000 arasında değişir (64). Tip 1 diyabet insidansı Finlandiya'da 40/100.000 kadar sık ve Japonya'da 2/100.000 kadar az bir yıllık insidansı ile belirgin bir coğrafik varyasyon gösterir (65,66).

Tip 1 diyabet insülin eksikliği ile giden primer diyabettir. Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Diyabet Derneği Tip 1 diyabetin otoimmün/immün-aracılı diyabet (Tip 1A) ve beta-hücre harabiyeti olan idyopatik diyabet (Tip 1B) olmak üzere iki tipe ayrılmasını önermişlerdir (14,67). Tip 1A, Avrupa'da tip 1 vakalarının yaklaşık %90'ından sorumludur ve otoimmünite bulguları yoktur, tip 1B ise tip 1 diyabet vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur ve Kafkas olmayan ırklarda siktir (14,54). Tip 1A ve tip 1B diyabet ayrımında en önemli faktör adacık otoantikorların varlığıdır.

2.1.6.1. İMMÜN ARACILI DİYABET

Pankreas beta hücrelerinin hücresel aracılı otoimmün hasarı sonucu gelişen ve daha önceleri insüline bağımlı diyabet, tip 1 diyabet veya juvenil başlangıçlı diyabet olarak adlandırılan diyabetin bu formu, diyabetik hastaların sadece %5-10'unu oluşturmaktadır (13). B-hücrelerinin immün hasar belirteçleri, adacık hücre otoantikörlerini, insüline karşı otoantikörleri, glutamik asit dekarboksilaza karşı otoantikörleri (GAD65) ile tirozin fosfatazlar IA-2 ve IA-2b'ye karşı otoantikörleri içerir. Bu antikörlerden biri ve genellikle daha fazlası açlık hiperglisemisi ilk tespit edildiğinde bireylerin %85-90'ında mevcut bulunmaktadır. Ayrıca, hastalığın DQA ve DQB genleri ile bağlantılı güçlü bir HLA ilişkisi vardır (13).

Diyabetin bu formunda, beta hücre yıkımı oranı oldukça değişkendir, bazı kişilerde hızlı seyrederken bazılarında yavaş seyrederek. Hızlı ilerleyen formu genellikle çocuklarda görülür, yavaş ilerleyen form ise erişkinlerde görülür ve bazen latent otoimmün diyabet (LADA) olarak adlandırılır. Bazı hastalar, özellikle de çocuklar ve ergenler, hastalığın ilk bulgusu olarak ketoasidoz ile başvurabilirler. Diğerlerinde ılımlı bir açlık hiperglisemisi vardır ki bu enfeksiyon ya da diğer stres faktörlerinin varlığında hızla ciddi hiperglisemi ve/veya ketoasidoza dönüşebilir. Tip 1 diyabetin bu formuna sahip olan bireyler sonunda hayatta kalmak için insüline bağımlı hale gelirler ve ketoasidoz riskleri vardır. Hastalığın bu aşamasında insülin salgılanması çok azdır veya hiç yoktur. İmmün aracılı diyabet genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkar, ama hayatın 8. ve 9. dekatları dahil olmak üzere herhangi bir yaşta da ortaya çıkabilir. Gözlemler β -hücre otoimmünitesinin herhangi bir zamanda indüklenebilir olabileceğini düşündürmektedir (13).

Beta hücrelerinin otoimmün yıkımı, çoklu genetik yatkınlığın yanı sıra tam olarak açıklanmamış çevresel faktörler ile de ilgilidir. En olası çevresel adaylar viral enfeksiyonlardır. Tip 1 diyabetin bazı viral enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu uzun yıldır bilinmektedir. Hastalar diyabetin bu türü ile başvurduklarında nadiren obez olabilmelerine rağmen, obezitenin varlığı tanı ile uyumlu değildir. Bu hastalar aynı zamanda Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı,

viteligo, çölyak sprue, otoimmün hepatit, myastenia gravis ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün bozukluklara da yatkındırlar (13).

2.1.6.2. İDİYOPATİK DİYABET

Tip 1 diyabetin bazı türlerinin bilinen bir etiyolojisi yoktur. Bu hastaların bir kısmında kalıcı insülin eksikliği vardır ve ketoasidoz eğilimlidirler ancak otoimmünite bulgusu yoktur. Tip 1 diyabeti olan hastaların yalnızca küçük bir kısmı bu kategoriye girer ve bunların çoğu Afrika veya Asya kökenlidir (13). İdiyopatik diyabeti olan kişiler epizodik olarak ketoasidoza girerler ve epizodlar arasında değişen derecelerde insülin eksikliği sergilerler. Diyabetin bu formu güçlü bir kalıtsal özellik gösterir, b-hücre otoimmünitesine dair immünolojik kanıtlar yoktur ve HLA ilişkili değildir. Etkilenen hastalar insülin replasman tedavisi için mutlak bir gerekliliğin olduğu dönemlere girebilir ve çıkabilirler (13).

2.1.7. TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Daha önce insüline bağımlı olmayan diyabet ya da yetişkin başlangıçlı diyabet olarak adlandırılan diyabetin bu formu diyabetli hastaların yaklaşık %90-95'ni oluşturur ve insülin direnci ile genellikle rölatif insülin eksikliği olan bireyleri kapsar (13). Tip 2 diyabet, genetik faktörler ve yaşlanmanın yanı sıra obezite, aşırı yemek yeme, egzersiz eksikliği ve stres gibi çevresel faktörlerin bir kombinasyonu sonucu oluşur. Genellikle değişen oranlarda birden çok genetik ve çevresel faktörleri içeren çok etkenli bir hastalıktır (13).

IDF Diyabet Atlasına göre 2011 yılında dünyada yetişkinlerin %8,3'ünün diyabet olduğu tahmin edilmektedir. Bunların yaklaşık %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Bu gidişat ile 2030 yılında yaklaşık 10 erişkinden birinin diyabet olacağı tahmin edilmektedir. Bu her 10 saniyede bir yaklaşık 3 yeni vakaya ya da yılda hemen hemen 10 milyon vakaya eşittir (1).

Tip 2 diyabet prevalansı dünya çapında önemli ölçüde değişir (54). Kentsel alanlarda tip 2 diyabet insidansı daha yüksektir (54). İnsidansı yaşam tarzının geleneksel modellerinden, modern "batılılaşmış" bir yaşam modeline doğru gittikçe artar (1,54). Bunun klasik örneği Pima yerlileri, Mauritius'a göçmüş Çinliler ve Hawaii'ye göçmüş Japonlardır (44,54). Pima yerlileri en çok çalışılan yerli gruplardan biridir. Ortak bir soyu paylaşan Pima yerlileri arasında Arizona'da ve Meksika'da yaşayan iki ana grup vardır. Arizona'da yaşayan grup "Batı" yaşam tarzını benimserken; Meksika'daki Pima yerlileri daha "geleneksel" bir yaşam tarzını benimsemiştir. Arizon'da yaşayan Pima yerlileri tip 2 diyabetin dünyadaki en yüksek oranlardan birine sahiptir (erkeklerde %54, kadınlarda %37) (68). Tersine, onların akrabaları olan Meksikalı Pima yerlileri daha düşük oranlara (sırasıyla %6 ve %11) sahiptir (68). Bu bulgular batılılaşma ile ilgili çevresel değişikliklerin diyabetin yerli halklar arasında artma eğilimde majör bir rol aldığını desteklemektedir (68).

Diyabetin bu formunun muhtemelen birçok farklı nedeni vardır. Etiyolojisi tam olarak bilinmesede, beta-hücrelerinde otoimmün yıkım yoktur (13). Tip 2 diyabette hiperglisemiye başlatan üç önemli bozukluk; hepatik glukoz üretiminde artma, insülin sekresyonunda azalma ve insülinin etkisindeki azalmadır (69). Tipik olarak tip 2 diyabetin erken evreleri insülin direnci ve aşırı postprandial hiperglisemiye neden olan azalmış insülin salgılanması ile karakterizedir. Bunu artmış kan glukoz konsantrasyonuna insülin yanıtının ilk fazının giderek bozulması izler (70).

Diyabetin bu formuna yakalanma riski yaşla, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği ile artar. Gestasyonel diabetes mellitus öyküsü olan kadınlar ile hipertansiyon veya dislipidemi olan bireylerde daha sık görülür ve sıklığı farklı etnik/ırksal alt gruplarda değişir (13). Tip 2 diyabetin yaklaşık %80'i obezite ve sedanter yaşam tarzları ile ilişkilidir (71). Obezitenin kendisi bir dereceye kadar insülin direncine neden olur. Geleneksel ağırlık kriterlerine göre obez olmayan hastalarda, ağırlıklı olarak abdominal bölgede olmak üzere vücut yağ dağılım yüzdesinde artış olabilir (13). Obezite ve fiziksel inaktivitenin tip 2 diabetes mellitus gelişimi için risk faktörleri olduğu iyi bilinmektedir. Birçok prospektif

çalışma, günlük fiziksel aktivite ile tip 2 diabetes mellitus gelişme riskinin azalması arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermiştir (71). Tanı konulmamış erişkinlerde diyabet için risk faktörleri ve tarama kriterleri Tablo-VI'da özetlenmiştir (13).

Tip 2 diyabet genellikle güçlü bir ailesel ve genetik yatkınlık ile de ilişkilidir, ancak diyabetin bu formunun genetiği karmaşıktır ve açıkça tanımlanmış değildir. Tip 2 diyabete yakalanmanın yaşam boyu riski genel popülasyonda yaklaşık %7-8 iken, bir ebeveynde tip 2 diyabet varsa çocuklarında yaklaşık %40'a, her iki ebeveynde tip 2 diyabet varsa yaklaşık %70'e yükselmektedir (72). Birinci dereceden akrabalarda tip 2 diyabet öyküsünün varlığı gelecekte iki kat artmış tip 2 diyabet gelişim riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (73).

Tablo – VI: Asemptomatik Erişkin Bireylerde Diyabet İçin Test Kriterleri

1. Fazla kilolu (vücut kitle indeksi $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve aşağıdaki ek risk faktörlerinden bir veya daha fazlası olan yetişkinlerde diyabet için test düşünülmelidir.

- Fiziksel inaktivite
- Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü
- Yüksek riskli ırk/etnik köken
- Daha önce alınmış gestasyonel diyabet tanısı veya 4 kg'ın üzerinde bebek doğumu öyküsü
- Kan basıncı $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ ya da hipertansiyon için tedavi alıyor olmak
- HDL kolesterol düzeyi $<35 \text{ mg/dl}$ ve/veya trigliserid düzeyi $> 250 \text{ mg/dl}$
- Polikistik over sendromu
- Daha önceki testlerde bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu ya da A1C $>5,7$ olarak tespit edilenler
- İnsülin direnci ile ilişkili olabilen diğer klinik durumlar (aşırı obezite, akantosiz nigrikans)
- Kardiyovasküler hastalık öyküsü

2. Yukarıdaki kriterlerin yokluğunda diyabet için testlere 45 yaşında başlamalıdır.

3. Sonuçlar normal ise, en az 3 yıllık aralıklarla testler tekrar edilmelidir. Testlerin daha sık yapılması başlangıçtaki test sonuçlarına ve risk durumuna bağlıdır (örn. prediyabet olanlar her yıl test edilmelidir).

Tip 2 diyabet sıklıkla yıllarca tanı konmadan seyreder, çünkü hiperglisemi kademeli olarak gelişir ve erken evrelerde genellikle hastaların diyabetin klasik belirtilerden herhangi birini fark edebileceği kadar şiddetli değildir. Bununla birlikte, bu hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların

gelişme riski yüksektir. Retinopati, nefropati ve nöropati ile ilişkili morbidite ve mortaliteye rağmen, kardiyovasküler hastalık tip 2 diabetes mellitusta önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (74). Ketoasidoz diyabetin bu türünde nadiren spontan olarak oluşur, genellikle enfeksiyon gibi başka bir hastalığın stresi ile ilişkili olarak ortaya çıkar (13).

Tip 2 diyabet bireyler en azından başlangıçta ve genellikle ömürleri boyunca hayatta kalmak için insülin tedavisine gereksinim duymazlar. Hastalık genellikle diyet tedavisi, egzersiz ve hipoglisemik ajanlar ile kontrol edilir (15).

2.1.8. DİYABETİN DİĞER SPESİFİK TİPLERİ

2.1.8.1. BETA-HÜCRELERİNİN GENETİK DEFEKTLERİ

Diyabet birkaç formu beta hücre fonksiyonunda monogenik defektleri ile ilişkilidir (14). Diyabetin bu formları sıklıkla hipergliseminin erken yaşlarda (genellikle 25 yaş öncesi) başlangıcı ile karakterizedir. Eskiden MODY (Maturity Onset Diabetes Of The Young) olarak adlandırılan diyabetin bu formu, insülin aktivitesinde minimal defekt veya hiç defekt olmaması ile birlikte bozulmuş insülin sekresyonu ile karakterizedir. Hastalık otozomal dominant kalıtımla geçer ve bugüne kadar farklı kromozomlar üzerindeki altı genetik lokusda anomaliler tespit edilmiştir (13). En yaygın biçimi hepatosit nükleer faktör (HNF)-1a olarak adlandırılan, kromozom 12 üzerindeki bir hepatik transkripsiyon faktörünün mutasyonları ile ilişkilidir. Mitokondrial DNA'daki nokta mutasyonlarının diyabet ve sağırılık ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bir kaç ailede, proinsülinin insüline dönüştürülmesinde yetersizlik ile sonuçlanan genetik anormallikler tespit edilmiştir (13).

2.1.8.2. İNSÜLİNİN ETKİSİNDE GENETİK DEFEKTLER

Diyabetin, insülinin etkisinde genetik olarak saptanan anormalliklerden kaynaklanan sıra dışı nedenleri vardır. İnsülin reseptöründe çeşitli genetik

mutasyonlar tanımlanmıştır, bunlar insülin direnci ile ilişkilidir. İnsülin reseptör mutasyonları ile ilişkili metabolik anormallikler hiperinsülinemi ve ılımlı hiperglisemiden şiddetli diyabete kadar değişebilir (13,75).

Tip A insülin direnci akantozis nigrikans, kadınlarda virilizasyon, polikistik over ve hiperinsülinemi ile giden bir klinik sendromu ifade eder (75). Bu gruba dahil olan diğer durumlar için Leprechaunism, Rabson-Mendenhall sendromu ve Lipoatrophic diyabet sayılabilir.

2.1.8.3. EKZOKRİN PANKREAS HASTALIKLARI

Diffüz pankreas hasarına yol açan herhangi bir süreç diyabete neden olabilir. Kazanılmış süreçler arasında pankreatit, travma, enfeksiyon, pankreas kanseri ve pankreatektomi yer alır. Yaygınlığı yeterli ise kistik fibrozis ve hemokromatozis de beta hücrelerinin harabiyetine neden olur ve insülin salınımını bozar. Fibrokalkülöz pankreatopatiye sırta yayılan karın ağrısı eşlik edebilir ve pankreatik kalsifikasyon röntgen ile tespit edilebilir. Pankreas fibrozisi ve ekzokrin duktuslarda kalsiyum taşları otopside tespit edilmiştir (13).

2.1.8.4. ENDOKRİNOPATİLER

Büyüme hormonu, kortizol, glukagon ve epinefrin hepatik glukoz üretimini artırdığı ve periferik dokularda (kas) insülin direncine neden olduğu için bu hormonların aşırı üretimi (örneğin, sırasıyla akromegali, Cushing sendromu, glucagonoma, feokromositoma) diyabete neden olabilir ya da şiddetlendirebilir. Bu durum genellikle, insülin salgılanmasında önceden var olan kusurları olan kişilerde oluşur ve hormon fazlalığı kaybolduğunda hiperglisemi de tipik olarak kaybolur. Somatostatinoma ve aldosteronomaya bağlı hipokalemi, en azından kısmen, insülin salgılanmasını inhibe ederek diyabete yol açabilir. Bu durumlarda hiperglisemi, genellikle tümörün başarılı bir şekilde çıkarılmasından sonra geriler (13).

2.1.8.5. İLAÇ VEYA KİMYASALLAR İLE İNDÜKLENMİŞ DİYABET

Pek çok ilaç insülin salgılanmasını bozabilir. Bu ilaçların kendileri diyabete neden olmayabilir ama insülin direnci olan bireylerde diyabeti hızlandırabilirler. Bu gibi durumlarda, beta hücresi işlev bozukluğu ve insülin direncinin sırası veya göreceli önemi bilinmediğinden sınıflandırma belirsizdir. Bir fare zehiri olan Vacor ve intravenöz pentamidin gibi bazı toksinler kalıcı olarak pankreas beta hücrelerini tahrip edebilir. İnsülin etkisini bozabilen birçok ilaçlar ve hormonlar da vardır. Örnekler nikotinik asit ve glukokortikoidleri içerir. Alfa-interferon alan hastalarda adacık hücre antikoru ile ilişkili diyabet geliştiği ve bazı durumlarda ciddi insülin eksikliği bildirilmiştir (13).

2.1.8.6. ENFEKSİYONLAR

Bazı virüsler beta hücre yıkımı ile ilişkilidir. Her ne kadar hastaların çoğunda Tip 1 diyabetin karakteristiği olan HLA ve immün belirteçler olmasına rağmen konjenital rubella hastalarında diyabet olur. Buna ek olarak coxsackie-B, sitomegalovirüs, adenovirüs ve kabakulak virüsleri bazı durumlarda hastalığın indüklenmesinden sorumlu tutulmuştur (13).

2.1.8.7. İMMÜN ARACILI DİYABETİN NADİR FORMLARI

İmmün-aracılı diyabetin nadir ama spesifik formları Tip 1 diyabet sürecine neden olan patogeneze veya etyolojiden farklı birçok immünolojik hastalıklar ile ilişkili olabilir. Diyabet kriterlerini tamamen karşılamaya yeterli derecedeki postprandiyal hiperglisemi, spontan olarak insülin otoantikorlarının geliştiği nadir kişilerde rapor edilmiştir. Bununla birlikte bu bireyler genellikle hiperglisemiden ziyade hipoglisemi belirtileri gösterirler (76). Bu kategoride bilinen iki durum ve olma olasılığı olan diğer durumlar vardır. Stiff-man sendromu, aksiyel kaslarda ağrılı spazmlar ve sertlik ile karakterize santral sinir sisteminin otoimmün bir

hastalığıdır. Hastalarda genellikle glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikor titresi yüksektir ve yaklaşık üçte birinde diyabet gelişir. Anti-insülin reseptör antikorları ise insülin reseptörüne bağlanarak diyabete neden olabilir, böylelikle insülinin hedef dokularda reseptörüne bağlanmasını bloke ederler. Bununla birlikte, bazı durumlarda bu antikorlar reseptöre bağlandıktan sonra bir insülin agonisti olarak hareket edebilir ve böylece hipoglisemiye sebep olabilir. Aşırı insülin direncinin olduğu diğer durumlarda olduğu gibi, anti-insülin reseptör antikoru olan hastalarda sıklıkla akantoz nigrikans mevcuttur. Geçmişte bu sendrom tip B insülin direnci olarak adlandırılmıştır (13).

2.1.8.8. DİYABET İLE BAZEN İLİŞKİLİ DİĞER GENETİK SENDROMLAR

Birçok genetik sendromda artmış bir diyabet ihtimali vardır. Bunlara Down sendromu, Klinefelter sendromu ve Turner sendromunun kromozom anomalileri dahildir. Wolfram sendromu insülin eksikliği ile giden diyabet ve otopside beta hücrelerinin yokluğu ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Ayrıca diabetes insipidus, hipogonadizm, optik atrofi ve nöral sağırılık gibi bulguları içerir (13).

2.1.9. DİABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI

Diyabetik hastalarda sürekli yüksek kan şekeri düzeyleri, kalp ve kan damarları, gözler, böbrekler ve sinirleri etkileyen ciddi hastalıklara yol açabilir. Ayrıca, şeker hastalığı olan kişiler aynı zamanda enfeksiyon gelişimi açısından da yüksek riske sahiptir. Hemen hemen tüm yüksek gelirli ülkelerde diyabet, kardiyovasküler hastalık, körlük, böbrek yetmezliği ve alt ekstremité amputasyonlarının önde gelen nedenidir. Kan şekeri, kan basıncı ve kolesterol düzeylerinin normale yakın seviyelerde muhafaza edilmesi diyabetik komplikasyonları geciktirmeye veya önlemeye yardımcı olabilir (1).

2.1.9.1. AKUT KOMPLİKASYONLAR

Bunlar diyabetik ketoasidoz ve non-ketotik hiperosmolar komayı içerir. Diyabetik ketoasidoz öncelikle tip 1 diyabeti olan bireylerde görülürken, non-ketotik hiperosmolar koma tip 2 diyabet olanlarda yaygındır. Her iki durum da mutlak veya göreceli insülin eksikliği, volüm kaybı ve bilinç değişiklikleri ile ilişkilidir. Diyabetik ketoasidozda insülin eksikliği ve karışık düzenleyici hormon fazlalığı (glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu) kombine olmuştur. İnsülin/glukagon oranının azalması glukoneogenez, glikojenolizis ve karaciğer keton cisimlerinin oluşumunu teşvik eder ve ayrıca yağ ve kas dokudan karaciğere serbest yağ asidi ve amino asit mobilizasyonunu artırır. Artmış lipolizden dolayı adipositlerden serbestleşen serbest yağ asitlerindeki anlamlı bir artış ketozis ile sonuçlanır. Diyabetik ketoasidozda bulantı ve kusma sıklıkla mevcuttur. Letarji ve merkezi sinir sistemi depresyonu, şiddetli bir diyabetik ketoasidozda komaya kadar ilerleyebilir. Son derece ciddi bir komplikasyon olan serebral ödem ise en çok çocuklarda görülür (77).

Non-ketotik hiperosmolar koma daha çok tip 2 diyabet olan yaşlı kişilerde görülür. En belirgin özellikleri poliüri, ortostatik hipotansiyon, mental durum değişikliği, letarji, mental yavaşlama, nöbet ve muhtemelen komanın dahil olduğu çeşitli nörolojik belirtilerdir. İnsülin eksikliği ve yetersiz sıvı alımı non-ketotik hiperosmolar komanın altında yatan nedenlerdir. İnsülin eksikliği hiperglisemiye neden olur ki bu da derin intravasküler volüm azalmasına yol açan osmotik diürezi indükler (77).

2.1.9.2. KRONİK KOMPLİKASYONLAR

Diyabetin kronik komplikasyonları pek çok organ sistemini etkiler ve morbidite ve mortalitenin çoğunluğundan sorumludur. Kronik komplikasyonlar vasküler ve non-vasküler komplikasyonlar olarak ayrılabilir. Vasküler komplikasyonlar mikrovasküler (retinopati, nöropati ve nefropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı ve

serebrovasküler hastalık) olarak ikiye ayrılırlar. Nonvasküler komplikasyonlar gastroparezi, cinsel işlev bozukluğu ve cilt değişikliklerini içerir. Kronik komplikasyonların bir sonucu olarak diyabet yetişkin körlüğünün, düşkünlüğe neden olan çeşitli nöropatiler, kardiyak ve serebral hastalıkların en sık nedenidir. Diyabetin komplikasyonların tedavisi, hastalığın kontrolünden daha pahalıdır (77).

2.1.9.3. KARDİYOVASKÜLER HASTALIK

Kardiyovasküler hastalık diyabetik bireyler arasında ölüm ve sakatlığın en sık nedenidir. Diyabete eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar miyokard enfarktüsü, inme, periferik arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve anjinayı içerir. Diyabetik kişilerde yüksek kan basıncı, yüksek kolesterol, yüksek kan şekeri ve diğer risk faktörleri, kardiyovasküler komplikasyon riskini arttırmaktadır (1). Anjina pectoris olmaması (sessiz iskemi) diyabeti olan kişilerde yaygındır ve bu nedenle majör cerrahi girişim geçirecek kişilerde kapsamlı bir kardiyak değerlendirme endikedir (77). Diyabetik bireylerde konjestif kalp yetmezliği (diyabetik kardiyomiyopati) insidansı da artmıştır. Bu anormalliğin etyolojisi olasılıkla çok etkenlidir ve ateroskleroz kaynaklı miyokart iskemisi, hipertansiyon ve kronik hiperglisemiye sekonder miyokart hücre fonksiyon bozukluğu gibi faktörleri içerir. Diyabetin kendisi düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerini artırmamasına rağmen Tip 2 diyabette bulunan LDL partikülleri daha fazla aterojeniktir ve daha kolay bir şekilde glikolize olur ve oksidasyona duyarlıdır (3). Diyabetik olmayan yetişkinlere göre, diyabetik yetişkinlerde kalp hastalığı nedeniyle ölüm oranları 2-4 kat daha yüksektir (78). Bazı toplumlarda kardiyovasküler hastalık diyabete bağlı ölümlerin % 50 veya daha fazlasından sorumludur (1). Benzer şekilde, diyabetli bireyler arasında inme riski de 2-4 kat artmıştır (78).

2.1.9.4. DİYABETİK NEFROPATİ

Böbrek hastalığı (nefropati) diyabetik olmayanlara göre diyabetli kişilerde çok daha yaygındır. National Diabetes Fact Sheet 2011 verilerine göre, Amerika Birleşik Devletlerinde 2008 yılındaki yeni böbrek yetmezliği olguların %44'ünden sorumlu olan diyabet, en önemli kronik böbrek yetersizliği nedenlerinden biridir (78). Hastalık küçük kan damarlarının hasarı nedeniyle oluşur. Tip 1 diyabetiklerde proteinürisi olanların olmayanlara göre 40 kat, tip 2 diyabetiklerde ise 4 kat artmış bir mortalite riskine sahip olduğu tespit edilmiştir (79). Ayrıca, diyabetlilerde albuminürinin artmış kardiyovasküler risk ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (80). Kan şekeri ve kan basıncı düzeylerinin normale yakın seviyelerde muhafaza edilmesi nefropati riskini büyük ölçüde azaltabilir (1).

2.1.9.5. DİYABETİK RETİNOPATİ

Diabetik retinopati tip 1 ve tip 2 diyabetin bir mikrovasküler komplikasyonudur. Diyabet süresi 20 yılı aşkın olan tip 1 diyabetiklerin neredeyse hepsinde, tip 2 diyabetiklerin ise %77'sinde retinopati gelişir (81). Diabetik retinopati gelişmiş ülkelerde bile 20-74 yaş arasındaki yeni körlük vakalarının önde gelen nedenidir (78). Dünya Sağlık Örgütüne göre dünyadaki 37 milyon körlük vakasının %4,8'inden diyabetik retinopati sorumludur (82). Diyabetin bu komplikasyonu retinadaki küçük damarların uzun süreli hiperglisemiye bağlı hasarı sonucu gelişir. Diabetik retinopati iki evre halinde sınıflandırılır: Proliferatif ve non-proliferatif. Non-proliferatif evre hastalığın ilk dekadı sonlarında veya ikinci dekadı başlarında belirir, retinal vasküler mikroanevrizmalar, leke hemorajiler, cotton-wool noktalanmalar ve hepside retinal iskemiye yol açan retinal perisitlerin kaybı, artmış retinal vasküler permeabilite, bölgesel kan akımı değişiklikleri ve anormal retinal mikro dolaşım ile karakterizedir. Proliferatif retinopatide retinal hipoksiye yanıt olarak neovaskülarizasyon görünümü vardır. Yeni oluşmuş damar optik sinir ve/veya makulada görünebilir ve kolayca rüptüre olarak vitreus hemorajisi, fibrozis ve sonuçta retina dekolmanına neden olabilir. Yüksek tansiyon ve yüksek kolesterol

düzeyleri ile birlikte ile sürekli yüksek kan şekeri düzeyleri retinopatinin ana nedenidir. Retinopati düzenli göz kontrolleri ve glukoz seviyelerinin normale yakın tutulması ile kontrol edilebilir (1).

2.1.9.6. DİYABETİK NÖROPATİ

Diyabetik nöropati uzun süreli diyabetin periferik ve otonom sinirlerde yol açtığı bozukluklardır. Tüm diyabetiklerin yaklaşık yarısında bir dereceye kadar polinöropati, mono-nöropati ve/veya otonom vardır (77,78). Distal simetrik polinöropati diyabetik nöropatinin en sık görülen tipidir ve sıklıkla ayaklarda (ve bazen ellerde) duyu kaybı, yanma, karıncalanma, ağrı ve güçsüzlük ile kendini gösterir. Polinöropatideki periferik duyu kaybı periferdeki bozulmuş mikrovasküler ve makrovasküler kavşak ile üstüste bindiğinde, non-travmatik amputasyonların önde gelen nedeni olan iyileşmeyen ülserlerin gelişimine katkıda bulunabilir (77,78). Mono-nöropati polinöropatiden daha az yaygındır ve izole kraniyal veya periferik sinir disfonksiyonunu içerir (77). Otonom nöropati kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner, sudomotor ve metabolik sistemler dahil birden çok sistemi tutabilir.

2.1.9.7. DİYABETİK AYAK

Diyabetlilerde hem periferik nöropati hem de iskemi sebebiyle ayak ülserleri ve nihayetinde amputasyonlar sık görülür. Diyabetli bireyler diyabeti olmayanlara göre 25 kat daha fazla olabilecek bir amputasyon riski taşırlar (1). National Diabetes Fact Sheet 2011 verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde nontravmatik alt ekstremité amputasyonlarının %60'ından fazlası diyabetli kişilerde olmaktadır (78). Bununla birlikte, geniş kapsamlı yönetimi ile diyabetik amputasyonlar büyük oranda önlenabilir. Amputasyon gerçekleşmiş olsa bile kalan bacak ve kişinin hayatını multidisipliner bir takip/bakımı ile korunabilir (1,78).

2.1.9.8. MORTALİTE

Diyabetli hastaların tüm nedenlere bağlı ölüm riski, diyabeti olmayan aynı yaştaki hemcinslerine göre iki kat daha yüksektir (83).

2.1.9.9. AĞIZ SAĞLIĞI

Tipik bir komplikasyon olarak kabul edilmemekle birlikte, kötü glukoz kontrolü olanlarda artmış gingivitis riski ile diyabet ağız sağlığı için bir tehdit oluşturabilir. Gingivitis diş kaybının major bir nedeni olup aynı zamanda kardiyovasküler hastalık riskini artırabilir (1).

2.1.9.10. UYKU APNESİ

Son araştırmalar tip 2 diyabet ve uykuda solunum bozukluklarının en yaygın biçimi olan obstrüktif uyku apnesi arasında bir ilişki olasılığını göstermiştir. Tahminler obstrüktif uyku apnesi olan insanların %40 kadarının diyabet hastası olacağını göstermektedir ancak obstrüktif uyku apnesi olan kişilerde yeni diyabet insidansı bilinmemektedir. Obstrüktif uyku apnesinin tip 2 diyabeti olan kişilerde kan şekeri kontrol üzerine etkileri olabilir (1).

2.1.9.11. GEBELİK KOMPLİKASYONLARI

Tip 1 diyabetli kadınlarda gebelik öncesi ve gebeliğin ilk trimesterinde kötü kontrollü diyabet gebeliklerin %5-10'unda majör doğum kusurlarına ve gebeliklerin %15-20'sinde spontan abortuslara yol açabilir. Öte yandan, daha önceden diyabetik olan bir kadın için erken gebelik öncesi ve sırasında kan şekeri düzeylerinin optimize edilmesi bebeklerinde doğum kusurları riskini azaltabilir. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterde kötü kontrollü diyabet, hem anne hem çocuk için bir risk oluşturacak olan makrozomik bebeklere neden olabilir (78).

Rahimde yüksek kan şekere uzun bir süre maruz kalan fetusların gelecekte diyabet gelişme riski daha yüksektir (1).

2.1.9.12. ENFEKSİYONLAR

Birçok yaygın enfeksiyon, diyabetik popülasyonda daha sık ve daha şiddetli seyrederken birkaç nadir enfeksiyon da neredeyse sadece diyabetik popülasyonda görülür (örn. rinoserebral mukormikozis ve dış kulak yolunun etrafındaki yumuşak dokuda genellikle *P.aeruginosa*nın etken olduğu enfeksiyona sekonder gelişen malign otitis eksterna). Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu diyabetik popülasyonda daha sık görülür. Gram-negatif organizmalar, örneğin *S. aureus* ve *Mycobacterium tuberculosis* diyabetik hastalarda daha sık patojenlerdir. Diyabetik hastalarda deri kıvrımları ve burun deliklerinde *S. aureus* kolonizasyon oranı ve ayrıca postoperatif yara enfeksiyonu oranı daha yüksektir (84).

2.2. DİABETİK RETİNOPATİ VE SİSTEMİK VASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

Diyabetik retinopati diyabetin en sık görülen ve spesifik mikrovasküler komplikasyonudur (85). Görme üzerindeki olumsuz etkisi iyi bilinmesine rağmen, retinopatinin görme bozukluğu ötesinde ki önemi yeterince iyi bilinmemektedir. İki dekad önce, Framingham Kalp ve Göz Çalışması diyabetik retinopati bulgularının sadece gözleri değil, aynı zamanda vücudun başka yerlerindeki organları da etkileyen jeneralize mikroanjiopatik süreçleri yansıttığını olabileceğini ileri sürmüştür (86). Son yıllarda, retinopatik lezyonları değerlendirmek için standardize edilmiş retinal fotoğrafı ve yöntemlerin kullanılması ile çalışmalar sistemik vasküler komplikasyonlar yelpazesi ile diyabetik retinopati birlikteliğini daha kesin olarak değerlendirebilmiştir (87). Koroner arter kalsifikasyonu ve kardiyak remodeling gibi kardiyovasküler hastalıkların yeni subklinik ölçümleri yanı sıra, non-proliferatif ve proliferatif diyabetik retinopatinin her ikisinin de

artık, felç, koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve nefropati gibi majör kardiyovasküler hastalıkları ile bağlantılı olduğu bilinmektedir (87,88). Bu nedenle, retinada mikrovasküler hasarın bir göstergesi olmasının dışında, diabetik retinopati sistemik mikrosirkülasyonda anormal glukoz metabolizmasının altta yatan yaygın zararlı etkilerinin bir biyobelirteci olarak görülmelidir (87).

2.2.1. DİABETİK RETİNOPATİ VE MORTALİTE

Diyabetli kişilerde retinopati varlığının mortalite riski ile ilişkili olduğu uzun süredir bilinmektedir (Tablo-VII). Çalışmalar bu ilişkinin tip 1 diyabete göre tip 2 diyabet hastalarında daha tutarlı görüldüğünü göstermektedir. Bu da muhtemelen tip 2 diyabetin daha ileri yaşlarda ortaya çıkması ve daha yüksek kardiyovasküler risk faktörü sıklığına sahip olması ile ilişkili olabilir.

Tablo – VII: Diyabetik Retinopati ve Mortalite İlişkisi Üzerine Çalışmalar

Çalışma	Popülasyon	Takip	Retinal Durum	Birliktelik*	Referans
WESDR	1,370 T2DM	16-yıl	NPDR PDR	+ ++	(Klein et al., 1999a)
ETDRS	2,267 T2DM	5- yıl	Orta-ciddi NPDR Orta-ciddi PDR	+ +++	(Cusick et al., 2005)
Finnish	824 T2DM	18- yıl	Erkeklerde NPDR Kadınlarda NPDR Erkeklerde PDR Kadınlarda PDR	+ +++ ++ +++	(Juutilainen et al., 2007)
WESDR	996 T1DM	16- yıl	Orta NPDR veya PDR	+ (NS)	(Klein et al., 1999a)
ETDRS	1,444 T1DM	6- yıl	Ciddi NPDR Orta/ciddi PDR	+ (NS) + (NS)	(Cusick et al., 2005)
EURODIAB	2,237 T1DM	8- yıl	PDR	+++ (NS)	(van Hecke et al., 2005)

* Düzeltilmiş hazard oranı veya rölatif risk <1,5 (+), 1,5-2,0 (++) , >2,0 (+++); (NS) = istatistiksel olarak anlamlı değil. **WESDR** = Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy; **ETDRS** = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; **NPDR** = non-proliferatif diyabetik retinopati; **PDR** = proliferatif diyabetik retinopati; **T1DM** = tip 1 diabetes mellitus; **T2DM** = tip 2 diabetes mellitus

Tip 2 diyabeti olan kişilerde, Amerika Birleşik Devletleri'nde büyük, toplum tabanlı bir çalışma olan Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) çalışması 16 yıllık bir takip sonrasında non-proliferatif ve

proliferatif diyabetik retinopati'nin her ikisinin de ölüm riskinde %34-89 artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (10).

Retinopati ve artmış mortalite riski arasındaki ilişki, genç tip 1 diyabetli kişilerde daha az tutarlı olarak görülmüştür. Bazı çalışmalarda retinopatinin tip 1 diyabeti olan kişilerde daha kötü sağkalım öngörüsü göstermesine rağmen, tip 1 diyabette retinopati ile artmış mortalite riski arasındaki ilişki, eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri ile açıklanabilmiştir (10,87). Nispeten kısa bir takip süresi ile büyük bir klinik çalışma olan Early Treatment Diabetic Retinopathy (ETDRS) çalışmasında, tip 1 diyabette retinopatinin mortalite ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (11). Bazı araştırmacılar retinopatisi olan tip 1 diyabetli hastalarda geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin yanında nefropati birlikteliğinin (örn. son dönem böbrek hastalığı) kötü sağkalım için major bir belirleyici olduğunu ileri sürmüşlerdir (87,89).

Mortalite ile diyabetik retinopati arasındaki ilişki, retinopatisi olan kişilerde öncelikle artmış kardiyovasküler hastalık riskinden kaynaklanmaktadır. Tip 1 ve tip 2 diyabetli kişilerin büyük bir kohortunun, ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler sonuçlar için 12 yıl boyunca takip edildiği WHO-MSVDD (The World Health Organization Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes) çalışmasında, diyabetik retinopati varlığı yüksek kardiyovasküler hastalık riskini ve mortaliteyi öngörmüştür (90). Bu ilişki, geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri için düzeltmeler yapıldıktan sonra bile anlamlı kalmıştı, erkeklere göre kadınlarda daha güçlüydü ve tip 1 diyabet ile değil ama tip 2 diyabeti olan kişilerle sınırlı kalmıştı (90). Retinopati varlığının kendisi artmış mortalite riski anlamına geliyor gibi görünürken çalışmalar ayrıca diyabetik retinopatinin artan şiddeti ile artan kardiyovasküler hastalık riski arasında bir "doz-bağımlı" ilişki olduğunu göstermiştir (87,91).

2.2.2. DİABETİK RETİNOPATİ VE KALP HASTALIĞI

Mikrovasküler bozukluk diyabetik kalp hastalığı gelişiminde önemli bir patojenik faktör olarak ortaya çıkmıştır. Ancak koroner mikrosirkülasyonun değerlendirmesi için basit ve non-invaziv teknikler yoktur ve diyabetik kalp hastalığında koroner mikrovasküler disfonksiyonun rolünü geleneksel olarak değerlendiren çalışmalarda çok özel yöntemler kullanılarak küçük klinik tabanlı örnekler ile sınırlı kalmıştır (87).

Yaklaşık 20 yıl önce, Framingham Kalp ve Göz Çalışması retinopati bulgularının diyabetli kişilerde miyokardı etkileyen bir jeneralize mikroanjiopatik süreci yansıtıyor olabileceğini ileri sürmüştür (86). Bu hipotez, oftalmoskopik incelemeler temelinde retinopati bulgularının elektrokardiyogramda iskemik T dalga değişiklikleri, anjiyografide koroner arter darlığının şiddeti, miyokartta mikrovasküler hastalığının histolojik bulguları ve klinik koroner kalp hastalığı olay yükü ile bağlantısını inceleyen daha önceki çalışmalar tarafından da desteklenmektedir (87,92).

Retinopatinin standardize fotografik derecelemesi kullanılarak yapılan yeni toplum tabanlı çalışmalar önceki gözlemleri destekleyen güçlü kanıtlar vermiştir. Diyabetik retinopati bulgularının miyokard enfarktüsü, koroner kalp hastalığı ve kalp yetmezliği riskinde artış ile ilişkili olduğu artık bilinmektedir (Tablo-VIII). ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışması diyabet süresi, glisemik kontrol, sigara, lipid profili ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak retinopati varlığının koroner kalp hastalığı olaylarında (ve miyokard enfarktüsünde) iki kat daha yüksek risk, ölümcül koroner kalp hastalığında üç kat daha yüksek risk ve konjestif kalp yetmezliğinde dört kat daha yüksek risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir (93).

Tablo – VIII: Diyabetik Retinopati ve Kalp Hastalığı İlişkisi Üzerine Çalışmalar

Çalışma	Popülasyon	Takip	Retinal Durum	Birliktelik *	Referans
ARIC	1,524 T2DM	8-yıl	Herhangi bir DR	++ (KKH)	(Cheung et al., 2007e)
ARIC	627 T2DM	7- yıl	Herhangi bir DR	+++ (KKY)	(Wong et al., 2005b)
WHO-MSVDD	1,126 T1DM 3,179 T2DM	12- yıl	T1DM olan erkekte DR T1DM olan kadında DR T2DM erkekte ya da kadında DR	+++ ++ ++	(Fuller et al., 2001)
Finnish	824 T2DM	18- yıl	Erkekte NPDR Kadında NPDR Erkekte ya da kadında PDR	+ (NS) ++ +++	(Juutilainen et al., 2007)
Finnish	1,040 T2DM	7- yıl	NPDR PDR	+ (NS) +++	(Miettinen et al., 1996)
WESDR	996 T1DM	20- yıl	DR şiddeti	+	(Klein et al., 2004a)

* Düzeltilmiş hazard oranı veya rölatif risk <1,5 (+), 1,5-2,0 (++), >2,0 (+++); (NS) = istatistiksel olarak anlamlı değil. **WESDR** = Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy; **ARIC** = Atherosclerosis Risk in Communities Study; **WHO-MSVDD** = World Health Organization Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes; **DR** = diyabetik retinopati; **NPDR** = non-proliferatif diyabetik retinopati; **PDR** = proliferatif diyabetik retinopati; **T1DM** = tip 1 diabetes mellitus; **T2DM** = tip 2 diabetes mellitus; **KKH** = koroner kalp hastalığı; **KKY** = konjestif kalp yetmezliği.

Artan diyabetik retinopati şiddeti ile artan koroner kalp hastalığı riski arasında aşamalı, doza bağımlı bir ilişki vardır (93). Bu bulgular WHO-MSVDD çalışmasından ve sadece non-proliferatif diyabetik retinopati değil, aynı zamanda proliferatif diyabetik retinopatinin de iskemik kalp hastalığı ile birlikteliğini gösteren diğer çalışmalardan gelen veriler ile uyumludur (87,90,94).

Retinopatinin kardiyovasküler mortalite ve inme ile birlikteliğine benzer şekilde, koroner kalp hastalığı riski ile retinopati arasındaki ilişki de tip 1 diyabetli genç kişilerde tutarlı bir şekilde mevcut değildir. WESDR tip 1 diyabet kohortunda, Non-proliferatif retinopati, proliferatif diyabetik retinopati ve retinopati şiddetinin hepsi iskemik kalp hastalığından ölümlerin artmış riski ile ilişkili iken, bu birliktelikler nefropati gibi kardiyovasküler risk faktörleri için düzeltmeler yapıldıktan sonra anlamlı değildi (10,87,89). Yine tip 1 diyabet EURODIAB çalışmasında da retinopati, çok değişkenli düzeltmeler yapıldıktan sonra koroner kalp hastalığı sıklığı ile anlamlı olarak ilişkili değildi (95).

Popülasyon çalışmalarına ek olarak, retinopati varlığının sessiz miyokard iskeminin bir göstergesi olarak kullanılabileceğini ve şüpheli kalp hastalığı olan

diyabetik hastalarda araştırmacı yaklaşımlara kılavuzlukta yardımı olacağını ileri süren klinik çalışmalar da vardır (87,96,97). Örneğin, retinopati kardiyak revaskülarizasyon işlemleri uygulanan diyabetik hastalar için değerli bir prognostik belirleyici olabilir. alışmalar diyabetik retinopatisi olmayan hastalara kıyasla, retinopatisi olan hastaların perkütan koroner girişim veya koroner arter bypass cerrahisi sonrası majör istenmeyen kardiyak olaylar veya komplikasyonlara (örn. ölüm, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, stent içi re-stenoz) yaş, cinsiyet, diyabet süresi, insülin kullanımı ve prognozu etkileyebilen diğer faktörlerin düzenlenmesinden sonra bile daha yüksek bir olasılıkla maruz kaldığını göstermiştir (98,99). Böylece, koroner kalp hastalığı olan diyabetik hastalarda revaskülarizasyon stratejileri için klinik karar vermeye yardımcı olmak açısından retinopati durumunu değerlendirmek önemli olabilir.

Retinopati ve klinik kalp hastalığı ile arasındaki ilişki, retinopati ve subklinik koroner mikro ve makro-vasküler patoloji arasında gözlemlenen bağlantılar ile iyi desteklenmiştir. Radyolojik ve patolojik çalışmalar retinopatisi olan kişilerde miyokardiyal arterioler anormallikleri, koroner perfüzyon defektleri, bozulmuş koroner akım rezervi ve düşük koroner kollateral skoru olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (97,100-102). Retinopati varlığının aynı zamanda, subklinik koroner aterosklerotik yükü değerlendirmede kabul görmüş iki önemli yöntem olan koroner arter kalsifikasyonunun yüksek dereceleri ve anjiyografide daha diffüz/şiddetli koroner arter darlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (96,103).

2.3. DİYABETİK KARDİYAK OTONOM NÖROPATİ

Kardiyak otonom nöropati diyabetik hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenini temsil eder ve muhtemelen sessiz iskemiye bağlı kardiyak aritmiler ve ani ölüm açısından yüksek risk ile ilişkilidir. Bu nedenle klinik ve prognoz ile önemli bir ilişkisi vardır.

2.3.1. EPİDEMİYOLOJİ

Kardiyak otonom nöropatinin rapor edilmiş prevalansı %2,5 ile %90 gibi geniş bir aralıkta değişmektedir (104,105). Ziegler ve ark. önceden tanımlanmış kalp hızı değişkenliği (KHD) testleri ve R-R intervali spektral analizini kullanarak, tip 1 diyabeti olan hastaların %25'inde ve Tip 2 diyabeti olan hastaların %34'ünde anormal bulgular olduğunu bulmuştur (106). Yaş, cinsiyet ve diğer risk faktörleri de kardiyak otonom nöropatinin gelişimini etkileyebilir.

2.3.2. PATOGENEZ

Diyabette kardiyak otonom nöropati glisemi kontrol derecesi, hastalık süresi, yaş ile ilgili sinir yıpranması ve sistolik-diyastolik kan basıncı arasındaki karmaşık etkileşimlerin nihayi bir sonucu olarak gelişir (107). Hiperglisemi, bozulmuş sinir perfüzyonu ile uyumlu olarak hücrenin metabolik ve/veya indirgenme-yükseltgenme durumu ile ilgili çeşitli biyokimyasal yolların aktivasyonunda diyabetik nöropatinin gelişmesi ve ilerlemesine katkıda bulunan anahtar bir rol oynar. Deneysel veriler ileri glikasyon ürünlerinin oluşumu, artmış serbest radikal üretimi ile birlikte artmış oksidatif/nitrozatif stres, poliol ve protein kinaz C yollarının aktivasyonu, poliADP ribozilasyon aktivasyonu ve nöronal hasar ile ilgili genlerin aktivasyonu dahil diyabette otonomik nöronal fonksiyonu etkileyebilecek bir dizi patojenik yolu ileri sürmüştür (108-110).

2.3.3. KARDİYAK OTONOM NÖROPATİ VE KARDİYAK DİSFONKSİYON

Otonomik innervasyon kalp hızı değişkenliği ve kalp performansını düzenleyen primer ekstrasik kontrol mekanizmasıdır. Kronik hipergliseminin, distalden başlayıp proksimale ilerleyen periferik nöropati gelişimine paralel bir şekilde, ilerleyici otonom sinir fonksiyon bozukluğunu teşvik ettiği gösterilmiştir. Vagus en uzun otonomik sinir olup, tüm parasempatik aktivitenin yaklaşık

%75'ine aracılık eder. Nöropati ilk önce en uzun liflerde görüldüğünden diyabette otonomik nöropatinin en erken belirtileri parasempatik denervasyon ile ilişkili olma eğilimindedir (110). Bu yüzden diyabette kardiyak otonom nöropati gelişiminin başlangıcı, sempatik tonusun erken artışı ile karakterizedir (111). Veriler, tip 1 diyabeti komplike eden kardiyak otonom nöropati progresyonunun erken dönemlerinde subklinik periferik denervasyona yanıt olarak kardiyak sempatik tonusta kompensatuar bir artış olduğunu göstermiştir (112,113). Daha sonra bunu ventrikül apeksinden başlayan ve bazale doğru ilerleyen sempatik denervasyon takip eder.

Kardiyak sempatik aktivitede erken artış ve bunu takip eden anormal norepinefrin sinyalizasyonu ve metabolizması, artmış mitokondriyal oksidatif stres ve kalsiyum bağımlı apoptoz miyokard hasarına katkıda bulunabilir ve bu hastalardaki yüksek kardiyak olay ve ani kardiyak ölüm riskini açıklayabilir (114,115). Kardiyak otonom nöropati ile ilişkili sempatik dengesizlik miyokardiyal substrat kullanımını kritik olarak etkileyebilir ve mitokondriyal ayrılmaya, bölgesel ventriküler hareket bozuklukları, fonksiyon kaybı ve kardiyomiyopatiye katkıda bulunabilir (110,112,116).

2.3.4. KLİNİK BULGULAR

Otonom fonksiyon bozukluğunun klinik belirtileri diyabet başlangıcından sonra uzun zaman görülmeyebilir. Bununla birlikte kalp hızı değişkenliğinde değişiklikler ile kendini gösteren subklinik kardiyak otonom nöropati tip 2 diyabette tanının 1 yılı içinde, tip 1 diyabette ise tanının 2 yılı içinde tespit edilebilir (117).

2.3.4.1. BOZULMUŞ KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

Kardiyak otonom nöropatinin en erken klinik göstergesi kalp hızı değişkenliğinde bir azalma olmasıdır. Atımdan-atıma kalp hızı aralıklarında anlık

değişkenlik, vücudun metabolik aktivite düzeyine kardiyak fonksiyonel yanıtı düzenleyen sempatik ve parasempatik aktivitenin bir fonksiyonudur. Normal bireylerde yüksek derecede bir atımdan-atıma kalp hızı değişkenliği vardır ve inspirasyon ile artan, ekspirasyon ile azalan bir tarzda olmak üzere kalp hızı değişkenliği solunum ile dalgalanır (110). Kalp hızı değişkenliğinin klinik önemi olduğu ilk olarak fetal distresi takiben kalp hızının kendisinde kayda değer bir değişiklik oluşmadan önce atımdan-atıma aralıklarlarda değişikliklerin olduğunun gözlemi vasıtasıyla tespit edilmişti. Anormal kalp hızı değişkenliğinin ciddi sonuçları 1980'lerin sonlarında kalp hızı değişkenliğinin akut miyokard infarktüsü sonrası mortalitenin güçlü, bağımsız bir belirleyicisi olduğunu teyit edildiğinde ortaya çıkmıştır (118).

2.3.4.2. İSTİRAHAT TAŞIKARDİSİ

Zaman zaman 130 atım/dakikaya kadar artışlarla birlikte yaklaşık 100 atım/dakikalık istirahat kalp hızları genellikle hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar ve vagal bozukluk ile birlikte relatif bir sempatik artışı yansıtmaktadır (110,119). En yüksek istirahat kalp hızları sempatik sinir tutulumundan önce meydana gelen parasempatik hasarın olduğu hastalarda bulunur, kombine vagal ve sempatik tutulumun olduğu durumlarda hız normale doğru döner ama yüksek kalır. Kalp hızı değişkenliğindeki anormallikler kardiyak otonom nöropatinin erken bulguları olsa da istirahat taşikardisi ve sabit bir kalp hızı vagal yetmezliği olan diyabetik hastalarda karakteristik geç bulgulardır (120). Orta düzeyli egzersiz, stres veya uykuya yanıt vermeyen sabit bir kalp hızı neredeyse tam bir kardiyak denervasyonu işaret eder ve şiddetli kardiyak otonom nöropatinin göstergesidir (119,120). Böylece, kalp hızı dakikada 100 atımdan daha fazla artmadığı sürece diğer bulguların yokluğunda kardiyak otonom nöropati için güvenilir bir tanı kriteri olduğu kabul edilmez (110,119).

2.3.4.3. EGZERSİZ İNTOLERANSI

Otonomik disfonksiyon egzersiz toleransını bozabilir ve egzersize kalp hızı, kan basıncı ve kardiyak output yanıtlarını azalttığı gösterilmiştir (119). Genellikle kardiyak otonom nöropati şüphesi olan diyabetik hastaların bir egzersiz programına başlamadan önce kardiyak stres testi yapılması önerilir. Kardiyak otonom nöropati olan hastalarda, egzersiz yoğunluğunun tehlikeli düzeylerini önlemek için kalp hızına değil, hastaların kendi algıladığı efora güvenmek gerekir (119).

2.3.4.4. ANORMAL KAN BASINCI REGÜLASYONU

Noktürnal kan basıncı azalması ile ilişkili olarak diyabetik olmayan olgular geceleri baskın bir vagal ve azalmış bir sempatik tonus sergiler. Diyabetik kardiyak otonom nöropatide bu kalıp, noktürnal hipertansiyon ile sonuçlanacak şekilde uyku süresince sempatik baskınlığa değişmiştir (121). Bunlar diyabetik kardiyak otonom nöropati olan bireylerde daha sık sol ventrikül hipertrofisi ve gerek ölümcül gerekse ciddi ölümcül olmayan kardiyovasküler olaylar ile ilişkilidir (122,123).

2.3.4.5. ORTOSTATİK HİPOTANSİYON

Diyabette ortostatik hipotansiyon splanknik ve diğer periferik vasküler yataklarda azalmış vazokonstriksiyona neden olan efferent sempatik vazomotor denervasyonun bir sonucu olarak büyük ölçüde oluşur (124). Ortostatik hipotansiyon kötü yaşam kalitesi ile ilişkilidir, klinik olarak sersemlik, halsizlik, baygınlık, baş dönmesi, görme bozukluğu ve en ağır olgularda ayakta iken gelişen senkop gibi bulgular ile kendini gösterir (119). Bu belirtiler diyabetik hastalarda sık kullanılan vazodilatörler, diüretikler, fenotiazinler, insülin (endotel bağımlı vazodilatasyon yoluyla) ve trisiklik antidepresanlar gibi bir grup ilaç tarafından artırılmış olabilir (119).

2.3.5. KLİNİK DEĞERLENDİRME VE TANI KRİTERLERİ

Diyabette kardiyak otonom nöropati için tanı olarak kabul edilen tek bir yaklaşım yoktur. Kalp hızı değişkenliği, ortostatik hipotansiyon ve 24 saatlik kan basıncı profillerinin değerlendirilmesi hem parasempatik hem de sempatik otonom fonksiyonlara dair veriler sağlar ve klinik koşullarda kullanılabilir. Kardiyak sempatik görüntüleme, mikronörografi, oklüzyon pletismografisi ve barorefleks duyarlılığı gibi diğer yöntemler bu gün için ağırlıklı olarak araştırma koşullarında kullanılmaktadır (110).

2.3.5.1. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

Kalp hızı değişkenliği kardiovagal fonksiyonu değerlendirmek için noninvaziv ve objektif bir yöntem sağlar ve pace edilmiş solunum altında alınan elektrokardiyografi kayıtlarından elde edilebilir.

Ewing ve ark. diyabetik hastalarda kardiyak otonom nöropatiyi tespit etmek için, 1970'lerde, kısa süreli R-R farklılıklarını belirleyecek basit yatakbaşı bir takım testler geliştirmiştir, bunlar; derin nefes alma ile R-R değişiklikleri, ayakta durmaya R-R yanıtı ve Valsalva oranı olup Amerikan Diyabet Derneği tarafından verilen bir raporda ayrıntılı olarak tanımlanmış ve kardiyak otonom nöropati tanısı için tavsiye edilmiştir (109,125-127). Head-up-tilt testinin bir parçası olan hızlı postural değişiklikler, farmakolojik provokasyon olsun/olmasın kardiyak otonom nöropati veya nöral aracılı (vazovagal) senkopa yatkınlığın araştırılması için kullanılabilir ancak bu test uzman personel gerektirir ve genel pratikte kolayca ulaşılabilir değildir (110). Derin nefes alma sırasında alınan kalp hızı değişkenliği kardiovagal işlev için en yaygın kullanılan testtir ve yaklaşık %80 özgüllüğe sahiptir (128).

R-R varyasyonu kalp hızı aralığı, kalp period aralığı, standart sapma (SD), E-I oranı (inspirasyon sırasında en kısa R-R aralığının ekspirasyon sırasında ki en uzun R-R aralığına oranı) dahil olmak üzere farklı bir dizi yoldan analiz edilebilir.

Valsalva ve postural testler, her bir kendi manevrası sırasında kaydedilen en uzun ve en kısa R-R interval oranı olarak analiz edilir (110).

Kalp hızı değişkenliği indeksleri yorumlanması için önerilmiş kesim noktaları vardır (127). Son çalışmalar kalp hızı değişkenliği özellikle yaş, solunum hızı ve muhtemelen cinsiyetten etkilendiğini göstermektedir (129). Bu nedenle, bu değişkenler için ayarlamalar yüksek doğruluk için tavsiye edilir (119,129).

Kardiovagal fonksiyon zaman ve frekans tabanlı istatistiksel indeksler kullanılarak da değerlendirilebilir. Normal R-R intervallerinin zaman ölçümleri ortalama normal-normal (NN) aralığı, ortalama kalp hızı, en uzun ve en kısa NN aralığı arasındaki fark, gece ve gündüz kalp hızı arasındaki fark boyunca değişim içerir (118). Yirmi dört saatlik R-R kayıtları tüm normal R-R aralıklarının SD'si (SDNN), normal R-R aralıklarının 5-dakika ortalamasının SD'si (SDANN), ardışık R-R intervallerinin farkının ardışık R-R aralıklarının farkının karekök ortalaması (rMSSD) ve 24 saat boyunca >50 ms farklı iki ardışık R-R aralığının saatlik örneklerinin sayısını (pNN50) gibi daha karmaşık istatistiksel zaman domen ölçümlerinin hesaplanmasına izin verir. SDNN'nin kalp hızı değişkenliğinin ortak sempatik ve parasempatik modülasyonunu temsil ettiği düşünülmektedir, rMSSD ve pNN50 ise parasempatik kol için özgüdür (118). Bu ölçümlerin doğruluğu çeşitli aritmilerden etkilenir, dolayısı ile normal sinüs ritmi ve atrioventriküler-nodal fonksiyonu gerektirir.

Kalp hızı değişkenliğinin spektral analizi kardiyak otonom nöropatiyi değerlendirmek için bir diğer araçtır (119). Kalp hızı değişkenliğinin spektral analizi R-R sinyallerini bir sinüs ve kosinüs dalga dizini içine ayrıştırarak, frekansın bir fonksiyonu olarak değişkenliğin büyüklüğünü tahmin etmektedir. Tanımlanan ana frekans bileşenleri şunlardır; termoregülasyon ile ilişkili vazomotor tonusta dalgalanmalara ilişkin olan çok düşük frekans bileşen (<0,04 Hz), baroreseptör refleksi ile ilişkili olan düşük frekanslı bileşen (0,04 - 0,15 Hz) ve solunum aktivitesi ile ilişkili olan yüksek frekanslı bileşen (0,15 - 0,4 Hz) (119). Genellikle, parasempatik sinir sistemin yüksek frekanslı kalp hızı

değişkenliği bileşenlerini modüle ederken, sempatik sistemin düşük frekanslı kalp hızı değişkenliği bileşenlerini modüle ettiği düşünülmektedir (110).

2.3.5.2. ORTOSTATİK HİPOTANSİYON

Ortostatik hipotansiyon supin pozisyonundan ayağa kalkma esnasındaki bir postur değişikliğine yanıt olarak >30 mmHg sistolik veya >10 mmHg diastolik kan basıncı düşüşü olarak tanımlanır (119). Belirtileri yatar pozisyonundan ayağa kalkma sırasındaki postur değişikliği sonrasında halsizlik, baygınlık, baş dönmesi, görme bozukluğu ve hatta senkopu içerir. Bir uzlaşma komitesi tarafından 1996 yılında yapılan tanıma rağmen sistolik kan basıncında diagnostik düşüş için kesim değeri ile ilgili bazı tartışmalar vardır (30 mmHg yerine 20 mmHg gibi) (109,124,130). Son kanıtlar, postural hipotansiyonun kardiyak otonom nöropati tanısında kalp hızı değişkenliği ile sadece orta derecede uyumlu olduğunu göstermektedir (130).

2.3.5.3. KARDİYAK OTONOM NÖROPATİ İÇİN GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

İnsan kalbinin sempatik innervasyonunun kantitatif sintigrafik değerlendirilmesi [I^{123}] metaiodobenzilguanidin (MIBG) ya da [C^{11}] - meta-hidroksi-efedrin ([C^{11}] HED) ile yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) ile mümkündür (119,131).

2.3.5.4. BAROREFLEKS DUYARLILIK

Barorefleks duyarlılığı kan basıncında ani bir artışa yanıt olarak vagal aktiviteyi artırma ve sempatik aktiviteyi azaltmadaki refleksif yeteneği değerlendiren bir tekniktir. Bu kardiyak vagal ve sempatik barorefleks fonksiyonlarının değerlendirilmesi için araştırma protokollerinde kullanılır ve bir

intravenöz bolus fenilefrin sonrası kalp hızı kan basıncı ilişkisinin ölçümünden hesaplanır (132). Yakın tarihte geçirilmiş miyokard enfarktüsü olan 1.284 hastada yapılan ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) çalışmasında barorefleks duyarlılık kardiyak mortalitenin anlamlı bir bağımsız risk belirleyicisi olmuştur (132). Spontan barorefleks sekans analizinin farmakolojik yöntemlere eşdeğer sonuçlar verdiği görülmüştür ki bu parametreden atımdan-atıma temelinde kan basıncı ölçen servopletizmomanometriye dayalı tekniklerin gelişmesine yol açmıştır (119). Arteriyel baroreseptörler tarafından sinüs düğümünün nöral modülasyonunun değerlendirilmesine olanak veren bu yöntem (Finapress), otonom sinir sistemi fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ayrılmaz bir bileşen haline gelmektedir (119). Kardiyak otonom nöropati olan veya olmayan diyabetik hastalarda ki çalışmalar, spontan barorefleks duyarlılığının zaman ve frekans tabanlı ölçümlerinin her ikisinin de kardiyak otonom nöropatinin otonomik fonksiyon testlerinden daha erken tespit edilmesine olanak sağlayabildiğini göstermiştir, ancak normal aralıklar, tekrarlanabilirlik ve duyarlılık hakkında bilgi verecek daha ileri çalışmalar gereklidir (133,134).

2.3.5.5. MİKRONÖROGRAFI

Bu teknik peroneal, tibial veya radial kasların sempatik sinirleri tarafından yayılan elektriksel aktivitelerin kaydı ve sempatik patlamaların tanımlaması esasına dayanmaktadır. Patlamalar genellikle kardiyak döngü ile kısıtlı, kademeli yükseliş ve düşüşlerden ibaret karakteristik bir şekle ve rasgele dalgalanmaların en az iki katı amplitüde sahiptir (135).

2.3.5.6. SEMPTOMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Kardiyak otonom nöropati ile ilişkili semptomlar egzersiz intoleransı, ortostatik intolerans ve senkopu içerir. Bu belirtiler genellikle hastalık sürecinin geç dönemlerinde meydana geldiğinden semptom skorları ve kayıplar arasındaki ilişki hafif kardiyak otonom nöropatide genellikle zayıftır.

2.3.6. KARDİYAK OTONOM NÖROPATİNİN KLİNİK ETKİLERİ

2.3.6.1. MORTALİTE RİSKİ

Kardiyak otonom nöropati yüksek kardiyak aritmi ve ani ölüm riski ile ilişkilidir. Kardiyak otonom nöropati olgularının izlem çalışmaları, tip 1 ve tip 2 diyabette yüksek bir oran ile ani kardiyak ölüme atfedilen 5 yıllık mortalite oranlarının %16-50 olduğunu göstermiştir (127,136,137). EURODIAB çalışmasında, kardiyak otonom nöropati 7 yıllık takip süresince geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin etkisini aşarak mortalite için en güçlü belirleyici olmuştur (9). Hoorn çalışması diyabetik kardiyak otonom nöropati varlığının 9 yıllık mortalite riskini ikiye katladığını bildirmiştir (138). On beş çalışmanın bir meta-analizi kardiyak otonom nöropati olan hastalarda, anormal kardiyak otonom nöropati fonksiyon testlerinin sayısındaki artış ile riskte ilerleyici bir artış ile birlikte birleştirilmiş rölatif mortalite riskini 3,45 (%95 CI 2,66-4,47) olarak bildirilmiştir (139). Kardiyak otonom nöropati anormalliklerinin artan sayısının yüksek prediktif değeri daha yakın zamanlarda tip 1 ve tip 2 diyabetin diğer iki kohortunda daha doğrulamış olup, kalp hızı değişkenliği ve QT endekslerindeki kombine anormalliklerin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olduğunu gösterilmiştir (140,141).

Sıkı glisemi kontrolünün korkulan sonucu hipoglisemi sıklığındaki artıştır (142,143). Hipoglisemi bir sonraki hipoglisemiye hormonal ve otonomik yanıtları bozar. Hipoglisemi duyarsızlığı, malign aritmiler ve müteakip ani kardiyak ölüm için daha düşük bir eşiğe katkıda bulunabilir. Yeni bir çalışma hipoglisemiye maruz kalmanın sağlıklı gönüllülerde bozulmuş kardiyak otonom nöropati işlevlerine yol açtığını bildirmiştir (144).

2.3.6.2. SESSİZ MİYOKARD İSKEMİSİ VE DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİ

Yayınlanmış 12 çalışmanın bir meta-analizinde, Vinik ve ark., kardiyak otonom nöropati ve sessiz miyokardiyal iskemi varlığı arasında tutarlı bir ilişki

olduğu bildirilmiştir (109). DIAD (Aseptomatik Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) çalışmasında, tip 2 diyabeti olanlarda kardiyak otonom nöropati, sessiz iskemi ve takiben gelişebilecek kardiyovasküler olayların güçlü bir belirleyicisi olmuştur (145). Kardiyak otonom nöropati ve sessiz iskemi arasındaki ilişkinin, iskemik ağrı algısında azalmanın miyokard iskemisi veya infarktüsünün zamanında tanınmasını engellemesi ve böylece uygun tedaviyi geciktirmesi gibi önemli sonuçları vardır. Diyabetli hastalarda, öksürük ile birlikte veya tek başına akut başlangıçlı dispne, aşırı yorgunluk ve/veya akut başlangıçlı bulantı ve kusma gibi semptomlar iskemik olay için yüksek şüphe uyandırmalı ve uygun önlemler alınmalıdır (119).

Kardiyak otonom nöropati varlığı aynı zamanda tip 1 diyabette diyabetik kardiyomiyopati gelişimi ile bağlantılıdır, çünkü bu hastalarda sol ventrikül disfonksiyonu genellikle anlamlı koroner arter hastalığı veya hipertansiyon yokluğunda veya öncesinde oluşur (110). Ayrıca tip 1 diyabetin erken dönemlerinde anormal kardiyak sempatik görüntüleme ile ilişkili diyastolik disfonksiyon tespit edilmiştir (112). Diyabette kardiyak otonom nöropati, sessiz miyokard iskemisi ve kardiyomiyopati arasındaki karmaşık etkileşimlerin açığa kavuşturulması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3.6.3. İNTRAOPERATİF VE PERİOPERATİF KARDİOVASKÜLER İNSTABİLİTE

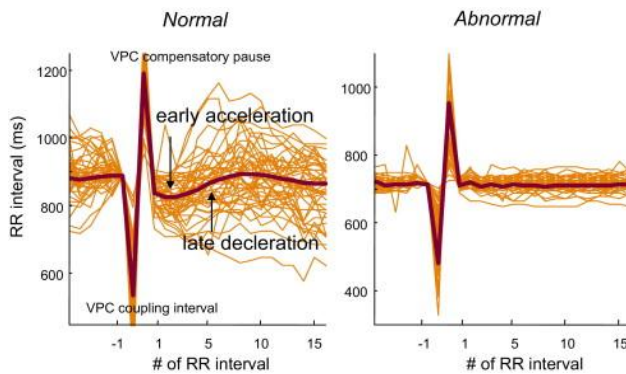
Kardiyak otonom nöropati olmayanlara göre vazopressör desteğe kardiyak otonom nöropati olan diyabetik bireylerde daha sık ihtiyaç duyulmaktadır (119,146). Kardiyak otonom nöropati olan bireylerde anestezi indüksiyonu sırasında kalp hızı ve kan basıncında daha büyük bir düşüş ve azalmış ilaç metabolizması ve yara iyileşmesinde bozulma ile sonuçlanan daha şiddetli intraoperatif hipotermi yaşanabilir (119,147).

2.3.6.4. İNME

Tip 2 diyabeti olan 1.458 hastada yapılmış bir çalışmada, standart kalp hızı değişkenliği testi ile değerlendirilen kardiyak otonom nöropati varlığının yaş ve hipertansiyon ile birlikte, iskemik inmenin en güçlü belirleyicilerinden biri olduğu bildirmiştir (146).

2.4. KALP HIZI TÜRBÜLANSI FENOMENİ

Kalp hızı türbülansı, ventriküler erken vurular 'dan kaynaklanan anlık hemodinamik bozulmaları yansıtan, elektrokardiyografik bir fenomendir. Temel prensipleri ilk olarak Schmidt ve arkadaşları tarafından tanımlanan kalp hızı türbülansı, spontan ventriküler erken vuruları takip eden sinüs siklus uzunluğundaki barorefleks aracılı kısa süreli dalgalanmaları tanımlar (148). Normal kişilerde sinüs hızı, ventriküler erken vurular öncesindeki hız ile karşılaştırıldığında bazal hıza dönmeden önce kısa bir süre hızlanır ve bunun ardından yavaşlar (Şekil 1). Programlanmış bir ventriküler stimülasyon veya kardiyak defibrilatör gibi implante edilmiş bir cihaz tarafından pacing ile de benzer bir model indüklenebilir (149-151).



Şekil 1. Ventriküler Erken Vuru Takogramları (151).

Ventriküler erken vuru takogramları normal (solda) ve anormal (sağda) kalp hızı türbülansını göstermektedir. Kalp hızı türbülansı, kalp hızının kompensatuar pause'den hemen sonraki geçici hızlanma fazı (R-R aralığının kısalması) ile bunu takiben kademeli yavaşlama fazından (R-R aralığının uzaması) oluşmaktadır.

2.4.1. KALP HIZI TÜRBÜLANSI KANTİTASYON VE ÖLÇÜMÜ

Tekil ventriküler erken vuruların ardından, kalp hızı türbülansı modeli sıklıkla diğer orijinlerin kalp hızı değişkenliği tarafından maskelenir. Bu yüzden modeli doğru karakterize etmek için bir dizi ventriküler erken vuruya ortalama yanıtların alınması gerekir. Sonuç olarak, kalp hızı türbülansı, genellikle uzun süreli (örn. 24 saat) Holter kayıtlarında, ventriküler erken vuruyla bir ortalama yanıt olarak değerlendirilir (151). Bu kayıtlardan, izole ventriküler erken vuruların çevresindeki R-R interval dizilerinin hizalanması ve ortalamalarının alınması ile ventriküler erken vuru takogramı olarak adlandırılan takogramlar oluşturulmuştur. Bu dizilere, ventriküler erken vuru öncesindeki en az 2 sinüs ritmi R-R intervali, bağlantı intervali (coupling interval), kompensatuar duraklama ve ventriküler erken vuruyu müteakip en az 15 sinüs R-R intervali dâhildir (151). Güvenilir bir ventriküler erken vuru takogramının oluşturulması için ortalamanın yeterli sayıda ventriküler erken vuru (örn. > 5) içermesi gerekir. Sadece çok kısa Holter kayıtları kapsayan çalışmalar anlamlı sonuçlar vermeyebilir (152).

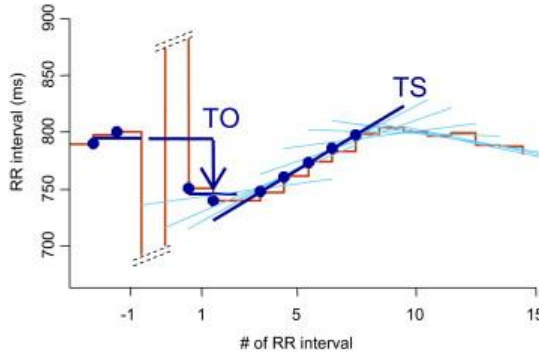
Holter analizinde hataları ortadan kaldırmak için kalp hızı türbülansı hesaplaması > %20 erken ve ventriküler erken vuru öncesindeki son 5 sinüs ritmi intervalinin ortalamasının > %120'nin bir kompensatuar duraklaması olan ventriküler erken vurular ile sınırlıdır (151). Her ne kadar, düşük elektrokardiyografik örneklem frekanslarının, R-R intervallerinin zamansal çözünürlüğünü azaltmasına rağmen, örnekleme hızı 50 Hz altına düşmediği sürece kalp hızı türbülansı parametrelerini anlamlı ölçüde etkilenmez (151).

Kalp hızı türbülansının iki fazı olan sinüs hızında erken hızlanma ve geç yavaşlama türbülans başlangıcı (TB) ve türbülans eğimi (TE) olarak adlandırılan 2 parametre ile nicelleştirilmiştir. Türbülans başlangıcı (TB) aşağıdaki formül ile hesaplanır (151).

$$TB = [(RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1}) / (RR_{-2} + RR_{-1})] \times 100 (\%)$$

Burada, RR_{-2} ve RR_{-1} ventriküler erken vuru bağlantı intervalinin hemen öncesindeki 2 R-R intervali, RR_1 ve RR_2 ise kompensatuar duraklamanın hemen

sonrasındaki 2 R-R intervalidir (Şekil 2). TE ventriküler erken vuru sonrasındaki ilk 15 sinüs ritmi R-R intervali içinden herhangi bir 5 ardışık sinüs ritmi R-R intervali üzerinden değerlendirilen maksimum pozitif regresyon eğimi olarak tanımlanır (Şekil 2). Bu nedenle, normal kişilerde, ventriküler erken vuru sonrası sinüs ritmindeki ilk kısa hızlanma negatif TB ile daha sonraki kalp hızı yavaşlaması ise pozitif TE ile karakterize edilir (Şekil 2) (151).



Şekil 2. Kalp Hızı Türbülansı Hesaplaması (151).

Türbülans başlangıcı (TB) R-R aralıklarının ventriküler erken vuru öncesinden sonrasına kadar olan göreceli değişikliğidir. Türbülans eğimi (TE) ise ventriküler erken vurudan sonraki 15 RR intervali içinden, ardışık 5 sinüs ritmi RR intervali dizisi üzerine donatılmış en keskin regresyon çizgisinin eğimidir.

2.4.2. KALP HIZI TÜRBÜLANSI PATOFİZYOLOJİSİ

Kalp hızı türbülansının ardındaki patofizyolojik mekanizmalar karmaşıktır ve otonom sinir sisteminin iki dalını da içerir. Wichterle ve arkadaşları çalışmalarında kalp hızı türbülansının fizyolojisine dair mükemmel bir derleme sunmuşlardır (153). ventriküler erken vuru nedeniyle kan basıncında geçici bir düşüş baroreseptörleri aktive eder, bu da vagal inhibisyon nedeniyle kalp hızı artışına ve TB ile ölçüldüğü gibi R-R interval siklus uzunluklarının kısalmasına neden olur. Aynı zamanda geçici göreceli hipotansiyon otonom sinir sisteminin sempatik arkını uyarır (154). Artmış sempatik aktivite vasküler direnç ve sistolik kan basıncında kademeli bir artışla sonuçlanır. Sonuç olarak, vagal aktivite yeniden yükselir ve siklus uzunlukları uzar ki bu da TE ile ölçülür (151,155). Dolayısı ile kalp hızı türbülansı vagal ve sempatik sistemlerin her ikisinin de

sağlam bir etkileşimini gerektirir. Bu sistemlerden her hangi birindeki bir değişiklik normal kalp hızı türbülansı yokluğuna neden olabilir (153).

Tekil ventriküler erken vurular sonrası kalp ritminde erken hızlanma ve geç yavaşlama oldukça sabit bir gecikme ile değişim paterni barorefleks fizyolojisi ile tamamen uyumlu olan ilgili sistolik kan basıncı değişikliklerine paraleldir (150,151,153,156). TB ve TE'nin her ikisi de fenilefrin yöntemi ile değerlendirilen barorefleks duyarlılığı ile ilişkili bulunmuştur (157,158). Aynı şekilde, baroreseptör feedback ile hemodinaminin matematiksel modeli tarafından simule edilen ventriküler erken vuru sonrası kalp hızı paternleri klinik olarak gözlenenlerle benzer bulunmuştur (159).

Normal kalp hızı türbülansı pratik olarak atropin ile vagal blokaj sonrası ortadan kaldırılabilirken, esmolol ile beta-blokaj sonrası anlamlı kalp hızı türbülansı değişikliği gözlenmemiştir (149,156,160). Kalp hızı türbülansının her iki karakteristiği belirgin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonununun anlamlı derecede etkilenmektedir (161).

2.4.3. KALP HIZI TÜRBÜLANSINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Cinsiyet, sağlıklı kontrol hastalarında veya miyokard infarktüs geçirmiş hastalarda kalp hızı türbülansını etkilemez (162,163). Artan yaş ise kalp hızı türbülansında azalma ile ilişkilidir, ayrıca kalp hızı türbülansı yüksek kalp hızlarında da azalmaktadır (151).

2.4.4. SPESİFİK MÜDAHALELER İLE KALP HIZI TÜRBÜLANSI DEĞİŞİKLİKLERİ

Yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda kalp hızı türbülansının son zamanlarda başlatılan beta-blokörden etkilenmediği bildirilmiştir (156). Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin de ileri konjestif kalp yetmezliğinde her iki kalp hızı türbülansı

komponentini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (164,165). Yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda, atropin anlamlı bir TE azalması ve anlamlı bir TB artışına neden olmuştur (149,156,166). Başarılı koroner reperfüzyon anlamlı bir TE artışı ve TB azalışı ile ilişkili bulunmuştur (167). Geleneksel koroner arter bypass greftleme operasyonunda, operasyon sonrası dönemde kalp hızı türbülansında anlamlı bir küntleşme olduğu bildirilmiştir (168). Usul gereği aortun klemplenmesinin otonomik sinir liflerinde mekanik bir hasara, bunun da olumsuz operasyon sonrası taşikardi ve barorefleks sensitivite yetmezliğine neden olduğu düşünülmüştür (151).

2.4.5. KALP HIZI TÜRBÜLANSININ KLİNİK KULLANIMI

Sağlıklı gönüllülerde TB ve TE değerleri dört çalışmada bildirilmiştir (162,169-171). Bu çalışmalarda, ortalama TB % -2,7 ile % -2,3 ve ortalama TE 11,0 ile 19,2 ms/R-R interval arasında değişmektedir. Bununla birlikte, birçok klinik çalışmalarda TB < %0 ve TE > 2,5 ms/R-R interval normal değerler olarak kabul edilmiştir. TB ve TE değişkenleri ayrı ayrı klinik değişkenler olarak veya kombinasyon halinde kullanılabilir (151). Risk sınıflama çalışmalarında kalp hızı türbülansının değerleri genellikle 3 kategoriye ayrılmıştır, bunlar;

- 1) Kategori 0, TB ve TE'in normal olduğu grup,
- 2) Kategori 1, TB veya TE'nin anormal olduğu grup ve
- 3) Kategori 2, TB ve TE'nin her ikisinin de anormal olduğu grup.

Sinüs ritminde olan hastalarda, kayıt içinde ventriküler erken vuru takogramlarının olmaması veya çok az uygun ventriküler erken vuru takogramının olması nedeni ile kalp hızı türbülansı hesaplanamaz ise kalp hızı türbülansı kategorisi 0 olarak sınıflandırılır (151,172).

2.4.6. MİYOKARD İNFARKTÜSÜ SONRASI RİSK SINIFLAMASI

Miyokard infarktüsü sonrasını içeren büyük çalışmalarda, anormal kalp hızı türbülansı prevalans aralığı akut tedavinin tipine göre kategori 1 için %22 ila %31 ve kategori 2 için %8 ila %13 arasındadır (148,172). Miyokard infarktüsü sonrası güçlü bir risk belirleyici olarak kalp hızı türbülansının klinik kanıtları 6 büyük ölçekli çalışmanın retrospektif analizlerinden ve her ikisi de, miyokard enfarktüsü sonrası güncel tedaviyi alan hastalarda kalp hızı türbülansının prognostik değerini doğrulamak için spesifik olarak tasarlanmış 2 prospektif çalışmadan gelir (132,148,157,172-179). Bu çalışmaların tümünde, bozulmuş kalp hızı türbülansı güçlü bir elektrokardiyografik risk belirleyici olmuştur. Tek değişkenli analizde, normal kalp hızı türbülansı olan hastalara kıyasla kalp hızı türbülansı kategorisi 2 olan hastalarda (yani, $TB \geq \%0$ ve $TE \leq 2,5$ ms/R-R interval), 2 yıl içinde 4,4-11,3 kat artmış bir ölüm riski saptanmıştır. Kalp hızı türbülansı kategori 2 ile ilişkili ölüm riski sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalardakine benzer şekilde kalıcı olarak yüksek bulunmuştur. Kalp hızı türbülansının prognostik değeri sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, kalp hızı değişkenliği ve aritmiler gibi diğer öngördürücülerden bağımsız olmuştur.

Kalp hızı türbülansı Holter kaydında ventriküler erken vuru olmadan ölçülemez. Çalışmaların çoğunda, ventriküler erken vuru olmayan hastalar bu nedenle analiz dışında bırakılmıştır. Bununla birlikte, sinüs ritminde olupta ventriküler erken vuru olmayan hastalar, normal kalp hızı türbülansı olan hastalardakine eşit ve iyi bir prognoza sahiptir (172).

Kalp hızı türbülansı değerlendirmesi için kullanılan Holter kayıt uzunluğu konusunda küçük tartışmalar mevcuttur. Kalp hızı türbülansının yüksek prediktif değerlerini bildirilen çalışmaların tümünde 24 saatlik kayıtlar kullanılmıştır. Sadece 10 dakikalık kayıt kullanılmış olan MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial 2) çalışmasının bir retrospektif analizi kısa kayıtların uygunsuzluğunu göstermiştir (152).

Miyokard infarktüsü sonrası dönemde kalp hızı türbülansını inceleyen çalışmaların çoğunda (özellikle MPIP, EMIAT, CAST ve ISAR-HRT olmak

üzere) primer sonlanım noktası olarak total mortalite kullanılmıştır (148,172,173). ATRAMI çalışmasında bileşik ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyak arrest kullanılmıştır (157). FINGER çalışması ani kardiyak ölüm tahmininde kalp hızı türbülansının değerini incelemek üzere tasarlanmıştır (174). Kalp hızı türbülansının bu çalışmaların tümünde güçlü bir son nokta öngördürücü olduğunun bulunmuş olmasından dolayı, diğer otonom belirteçlerin prediktif değeri ile de tutarlı olarak, kalp hızı türbülansının prognostik değeri ölümün herhangi bir mekanizması ile özellikle ilişkili gibi görünmemektedir.

Kalp hızı türbülansı aynı zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü olmaksızın koroner arter hastalığı olan hastalarda da azalır (132). Bu azalmanın sol ventrikül disfonksiyonu ve yaş gibi klinik eş değişkenlerden bağımsız olduğu gösterilmiştir (151).

2.4.7. KALP YETMEZLİĞİNDE RİSK TAHMİNİ

Sempatik aşırı aktivasyon ve progresif hemodinamik bozulma ile nörohümorale aktivasyon, etiyolojisinde bağımsız olarak kalp yetmezliğinin temel özellikleridir. Sonuç olarak, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kalp hızı değişkenliğinde azalmanın yanı sıra barorefleks sensitivitede de belirgin azalma olduğu bilinmektedir. Böylece, beklendiği gibi, kardiyomiyopati ve/veya kalp yetmezliği olan hastaların büyük bir kısmında anormal kalp hızı türbülansı parametreleri de mevcuttur (151). MUSIC (Muerte Subita e Insuficiencia Cardiaca) çalışmasının son zamanlarda yapılan bir analizi kalp yetmezliğinin şiddeti ile TB ve TE arasında güçlü bir korelasyon olduğunu bildirmiştir (180). TB ve TE'nin her ikisi de etkili bir farmakolojik tedaviden sonra düzelir (181,182).

UK-HEART (United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk) çalışmasında anormal TE'nin kalp yetmezliği dekompanzasyonunun bağımsız bir prediktörü olduğu bulunmuştur (183). MUSIC çalışması, kalp yetmezliğinde ölümün öngörülmesinde TE'nin prognostik değerini doğrulamış ve

aynı zamanda anormal TE'nin konjestif kalp yetmezliği hastalarında ani ölümü öngördüğünü öne sürmüştür (184).

EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) ve DINAMIT (Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial) çalışmalarında, kalp hızı türbülansının miyokard infarktüsü sonrası kalp yetmezliği olan hastalarda mortalitenin güçlü bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (185,186).

2.4.8. DİĞER OLASI VE SPESİFİK KLİNİK PATOLOJİLER

Bozulmuş kalp hızı türbülansı, miyokard infarktüsü geçirmiş ve geçirmemiş diabetik grupların her ikisinde de görülmektedir (161,163,187-189). Kalp hızı türbülansı bozukluğu aşikar diyabetik nöropatiden bağımsızdır ve kardiyak otonomik disfonksiyonu yansıtır. Miyokard infarktüsü geçirmiş büyük bir popülasyonda, diabetik hastalarının %14'de kalp hızı türbülansı parametrelerinin (TB ve TE) her ikisinde anormal (kategori 2) olarak saptanmıştır ve bu insidans diabetes mellitus bulunmayan hastalardakinden iki kat fazladır (187). Miyokard infarktüsü geçiren diabetik hastalarda kalp hızı türbülansı mortalitenin özellikle güçlü bir belirleyicisidir (187,189).

Kalp hızı türbülansının incelendiği diğer durumlara mitral kapak prolapsusu, mitral darlığı, obstrüktif uyku apnesi, Chagas hastalığı, dilate kardiyomiyopati, adenotonsiller hipertrofi, obezitesi olan çocuklar, hipertiroidi, miyokard infarktüs sonrası depresyon, koroner girişim sonrası restenoz, konjenital kalp hastalığı, kalp transplantasyonu sonrası cerrahi denervasyon ve tip 1 miyotonik distrofi sayılabilir (151).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2012-Mart 2013 yılları arasında, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye ve Göz Hastalıkları Anabilim Dallarında, tip 2 diabetes mellitus ve/veya diyabetik retinopati tanıları ile takip edilmekte olan hastalardan gönüllü olanlar dahil edildi. Çalışmada Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Holter ve Ekokardiyografi ve Efor Testi laboratuvar donanımı kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm bireylere çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” belgesi imzalatıldı. Ayrıca çalışma süresince Dünya Sağlık Örgütü Helsinki Bildirgesi ve Dünya Psikiyatri Birliği, İyi Klinik Uygulamaları ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Kurallarına uyuldu.

3.1. ÇALIŞMA GRUBU VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Çalışmaya alınan hastalar Tablo-IX’da belirtilen dışlama kriterleri dikkate alınarak belirlendi. Tüm bireylerin ayrıntılı klinik öyküleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Yaş, cinsiyeti, diyabet yılı, retinopati sınıfı, hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığı, bilinen diğer hastalıklar, sürekli kullandığı ilaçlar, sigara kullanımı, efor anginası, efor dispnesi, koroner arter hastalığı öyküsü sorgulanarak boy, kilo, vücut kitle indeksi, sistolik ve diastolik kan basınçları ve istirahat kalp hızları kaydedildi. Kan basınçları ve istirahat kalp hızları en az 10 dakikalık bir istirahat sonrası oturur pozisyonda, kol kalp seviyesinde ve ölçen kişi tarafından desteklenmiş iken, her iki koldan, en az 3’er kez civalı sfigmomanometre ile (Erka, Germany) ile ölçüldü. Kan basıncının >140/90 mmHg olması veya antihipertansif ilaç kullanımı öyküsü olması hipertansiyon olarak tanımlandı. Tüm bireylerin transtorasik ekokardiyografileri (Philips HD11 XE, Revision 2.0.3, Andover, MA, USA, 2009) yapıldı. Ayrıca tüm bireylerin böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolit düzeyleri, açlık kan glukozu, A1C düzeyi, kolesterol ve

trigliserid düzeyleri, troid hormon düzeyleri, spot idrarda mikroprotein ve kreatinin düzeyleri ile günlük proteinüri düzeyleri değerlendirildi.

Tablo – IX: Dışlama Kriterleri

• 30 yaş altı, 75 yaş üstü bireyler, • Tip I diyabetes mellitus, • Evre 3-4 hipertansif retinopati, • Bilinen ve/veya tespit edilen kardiyovasküler hastalık (geçirilmiş miyokard infarktüsü, by-pass cerrahisi konjestif kalp yetmezliği, miyokardit, perikardit, restriktif, hipertrofik ya da dilate kardiyomiyopati, ciddi kapak hastalığı, mitral kapak prolapsusu, kapak replasmanı öyküsü, stroke, periferik arter hastalığı, ekokardiyografide duvar hareket bozukluğu) • Tipik efor anjinası • EKG anormallikleri (sinus ritmi dışındaki ritimler, sol dal bloğu v.b. intraventriküler iletim anormallikleri, Wolff Parkinson White (WPW) sendromu, patolojik Q dalgası, iskemik ST-T değişiklikleri) • Üre, kreatinin yüksekliği, elektrolit dengesizliği • Klinik hipo/hipertroid tablolar • Antidiyabetik, antihipertansif ve antilipidemik ilaçlar dışında otonomik dengeyi etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanımı
--

Çalışmaya dahil edilen toplam 60 diyabetik hasta; retinopati olmayan grup (n=22, yaş ortalaması 53,0±8,8 yıl, %68'i kadın, %32'si erkek), non-prolifertif retinopati olan grup (n=17, yaş ortalaması 56,0±9,0 yıl, %53'ü kadın, %47'si erkek) ve proliferatif retinopati olan grup (n=21, yaş ortalaması 55,9±8,5 yıl, %62'si kadın, %38'i erkek) olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı. Tüm hastaların göz dibi muayeneleri Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalınca slit-lamp yöntemi kullanılarak yapıldı, sonuçlar fundus fluorescein anjiyografi ile teyit edildi.

Tablo – X: Çalışma Grubu

Manifeste kalp hastalığı olmayan tip 2 DM hastaları	Kadın	Erkek	Yaş ortalaması
Retinopati olmayan	15 (%68,2)	7 (%31,8)	53,0±8,8
Non-prolifertif retinopati	9 (%52,9)	8 (%47,1)	56,0±9,0
Proliferatif retinopati	13 (%61,9)	8 (%38,1)	55,9±8,5
Toplam	37 (%61,7)	23 (%38,3)	54,9±8,7

3.2. HOLTER MONİTÖRİZASYONU

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden EKG Holter sistemi (Lifecard CF Digital Holter Recorder, Spacelabs Healthcare Company, WA, USA) kullanılarak 24 saatlik Holter kayıtları elde edildi. Kayıtlar bir Holter programı (Pathfinder Software Version V8.255, Spacelabs Healthcare Company, WA, USA) ile bilgisayar ortamına aktarıldı.

Sağlıklı bir kalp hızı türbülansı ölçümü için iki temel gereksinim vardır bunlar; Holter kaydının sinüs ritminde olması ve kayıta en az 5 uygun ventriküler erken vurunun olmasıdır. Buna ek olarak ventriküler erken vuruların hemen öncesinde ve sonrasındaki sinüs ritminin aritmi, artefakt ve yanlış sınıflandırmalardan arınmış olması sağlanmak zorundadır. Bu nedenle aşırı uçlardaki RR aralıklarının kalp hızı türbülansı analizinden çıkarılması için filtreler kullanılmalıdır.

Bu çalışmada Holter kayıtlarına Schmidt ve arkadaşları tarafından geliştirilen filtre algoritması uygulanarak bir yazılım programı (HRT! View, Version 0.60-0.1 Software Program, Munich, Germany) aracılığı ile kalp hızı türbülansı parametreleri otomatik olarak hesaplandı (Tablo-XI). Yazılımın ventriküler erken vuru olarak değerlendirdiği her vuru, analiz öncesi görsel olarak değerlendirildi ve analiz için uygun olmayanlar incelemekten çıkarıldı.

Tablo – XI: Schmidt Ve Arkadaşları Tarafından Geliştirilen Filtre Algoritması

Aşağıdaki özelliklere sahip RR aralıkları kalp hızı türbülansı hesaplamasından dışlanır.

- < 300 ms ve > 2000 ms RR aralıkları
- Önceki sinüs aralığı ile farkı > 200 ms olan RR aralıkları
- Referans aralık (5 sinüs aralığı ortalaması) ile farkı > %20 olan RR aralıkları

Buna ek olarak, kalp hızı türbülansı hesaplamaları; normal RR aralığına göre en az %20 prematür ve en az %20 daha uzun post-ekstrasistolik aralığa sahip ventriküler erken vurular ile sınırlanır. Ortalama kalp hızı türbülansı takogramının hasaplanması için kalp hızı türbülansı algoritması her bir tekil ventriküler erken vuru sonrası en az 15 normal RR aralığı gerektirir.

TB ventriküler erken vurudan hemen sonra meydana gelen sinüs hızındaki erken hızlanmanın miktarı olarak tanımlandı. TB aşağıdaki formül ile hesaplandı ve yüzde (%) olarak ifade edildi.

$$TB = [(RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1}) / (RR_{-2} + RR_{-1})] \times 100 (\%)$$

TE ise sinüs hızındaki erken hızlanmayı takip eden yavaşlama oranı olarak tanımlandı ve atım başına milisaniye cinsinden ifade edildi. TE ventriküler erken vuru sonrasındaki ilk 15 sinüs ritmi RR aralığı içinden herhangi bir 5 ardışık sinüs ritmi RR aralığı üzerinden elde edilen maksimum pozitif regresyon eğimi olarak hesaplandı. TB < %0 ve TS > 2,5 ms/RR aralığı normal olarak kabul edildi. TB'nun < %0 olması ventriküler erken vuru sonrası bir hızlanmayı, TE'nin > 2,5 ms/RR aralığı olması ise takip eden atımlardaki sinüs siklus uzunluğunun arttığını ifade etmektedir (Şekil 2).

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Olguların istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences ver. 15.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler, ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, nicel verilerin karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Üç grup arasında anlamlı çıkan kategorik değişkenlerde, farklılığa neden olan grubun saptanmasında manuel olarak yapılan Ki-kare testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testi ile 3 grup arasında anlamlı fark saptanan değişkenlerin ikili grup karşılaştırmalarında ise manuel olarak Nemenyi testi kullanıldı.

IV. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 60 hastadan oluşan 3 gruba dair demografik özellikler Tablo – XII’de özetlenmiştir. Retinopati olmayan grup, non-proliferatif retinopati grubu ve proliferatif retinopati grubu arasında cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi ve kalp hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Her üç grup arasında sistolik ve diastolik kan basınçları arasında anlamlı bir farklılık olmaması ile birlikte antihipertansif ilaç kullanımı açısından da anlamlı bir farklılık yoktu. Diyabet süresi açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görüldü ($p = <0,01$). Grupların Nemenyi testi ile yapılan ikili karşılaştırmasında retinopati olmayan grup ile hem non-proliferatif retinopati, hem de proliferatif retinopati grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi, retinopatik grupların her ikisi de (non-proliferatif ve proliferatif), retinopati olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha uzun diyabet süresine sahipti. Bunun yanı sıra non-proliferatif retinopati ve proliferatif retinopati grupları arasındaki diyabet süresi açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo – XII: Demografik Özellikler

	NRP Grup (n=22)	NPDR Grubu (n=17)	PDR Grubu (n=21)	p* değeri
Cinsiyet				AD
Kadın (%)	15 (%68,2)	9 (%52,9)	13 (%61,9)	
Erkek (%)	7 (%31,8)	8 (%47,1)	8 (%38,1)	
Yaş	53,0±8,8	56,0±9,0	55,9±8,5	AD
VKİ (kg/m²)	33,3±4,4	32,7±5,2	34,0±5,0	AD
SKB	130,8±13,9	143,1±12,3	136,4±19,8	AD
DKB	76,8±9,6	78,1±10,0	77,7±7,4	AD
Anti-HT ilaç	10 (%45,5)	9 (%52,9)	7 (%33,3)	AD
Kalp Hızı	89,8±12,8	89,0±13,8	92,6±13,0	AD
DM Süresi (yıl)	6,5±5,2	11,8±7,6	13,4±7,2	<0,01

**p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı. AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, Anti-HT ilaç: Antihipertansif ilaç kullanımı. NRP: Non-retinopatik Grup, NPDR: Non-proliferatif retinopati, PDR: Proliferatif retinopati. DM: Diabetes mellitus*

Çalışmaya dahil edilen toplam 60 hastadan oluşan 3 gruba dair laboratuvar parametreler Tablo – XIII’de özetlenmiştir. Her 3 grup arasında lipid profilleri ve tiroid fonksiyon testleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Açlık kan glukozu açısından tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptandı ($p = 0,029$). Nemenyi testi ile yapılan ikili grup karşılaştırmalarında açlık kan glukozu açısından sadece retinopati olmayan grup ile proliferatif retinopati grubu arasındaki farklılığın anlamlı olduğu görüldü. Proliferatif retinopati grubu, retinopati olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek açlık kan glukozu düzeylerine sahipti.

Tablo – XIII: Laboratuvar Parametreler

	NRP Grup (n=22)	NPDR Grubu (n=17)	PDR Grubu (n=21)	p değeri
AKG	138,4±31,4	187,6±79,8	188,2±64,8	0,029
A1C	6,6±1,1	8,6±2,1	7,9±1,6	<0,01
Total Kolesterol	194,8±43,8	194,4±39,4	188,4±45,6	AD
LDL Kolesterol	128,1±37,0	129,2±36,8	116,7±35,7	AD
HDL Kolesterol	50,2±11,8	48,5±12,1	44,1±12,4	AD
Trigliserid	136,8±51,6	145,0±37,5	160,4±63,3	AD
Kreatinin	0,8±0,2	0,8±0,2	0,9±0,2	AD
BUN	12,7±4,8	13,9±3,9	17,0±5,7	0,026
URE	27,8±8,9	29,7±8,4	36,6±12,1	0,023
Proteinuri (mg/gün)	143,8±55,8	207,7±159,0	831,3±1685,4	AD
Sİ-Kreatinin	129,9±49,4	105,9±37,5	72,8±44,1	<0,01
Sİ-Mikroprotein	18,2±11,0	21,4±16,1	49,6±110,2	AD
sT3	2,9±0,4	2,9±0,5	2,8±0,5	AD
sT4	1,2±0,2	1,3±0,2	1,3±0,2	AD
TSH	2,0±1,5	1,7±1,4	1,5±1,2	AD

NRP: Non-retinopatik Grup, NPDR: Non-proliferatif retinopati, PDR: Proliferatif retinopati, AKG: Açlık kan glukozu, A1C: Hemoglobin A1C, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, Sİ-Kreatinin: Spot idrarda kreatinin, Sİ-Mikroprotein: Spot idrarda mikroprotein, sT3: Serbest T3, sT4: Serbest T4, TSH: Tiroid stimulan hormon.

Tüm gruplar arasında A1C açısından anlamlı bir farklılık vardı ($p<0,01$). Yine Nemenyi testi ile yapılan ikili karşılaştırmada A1C açısından non-proliferatif retinopati olan grup ile retinopati olmayan grup arasındaki farklılığın istatistiksel

olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Non-proliferatif retinopati grubu, retinopati olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek A1C değerlerine sahip idi.

Tüm gruplar arasında kan kreatinini, spot idrar mikroprotein düzeyleri ve günlük proteinüri düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bununla birlikte BUN ($p = 0,026$), ÜRE ($p = 0,023$) ve spot idrarda kreatinin ($p < 0,01$) düzeyleri açısından tüm gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. Bu değişkenlerin Nemenyi testi ile ikili grup karşılaştırmalarında ise BUN, ÜRE ve spot idrar kreatinin düzeyleri açısından retinopati olmayan grup ile proliferatif retinopati olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi. Proliferatif retinopati olan grup, retinopati olmayan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek BUN ve ÜRE düzeylerine ve daha düşük spot idrar kreatinin düzeyine sahip idi.

Çalışmaya dahil edilen toplam 60 hastadan oluşan 3 grubun sistolik ve diastolik fonksiyonlarına ilişkin ekokardiyografik parametreler Tablo – XIV ve Tablo – XV’de özetlenmiş olup tüm gruplar arasında sistolik ve diastolik fonksiyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo – XIV: Sistolik Fonsiyonlara İlişkin Ekokardiyografik Parametreler

	NRP Grup (n=22)	NPDR Grubu (n=17)	PDR Grubu (n=21)	p değeri
LVIDd (cm)	4,8±0,4	4,6±0,4	4,4±0,4	AD
LVIDs (cm)	3,0±0,3	2,9±0,3	2,9±0,3	AD
IVSd (cm)	1,0±0,1	1,0±0,1	1,1±0,2	AD
PWd (cm)	1,0±0,1	1,0±0,1	1,1±0,2	AD
EF	0,7±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1	AD
Ao (cm)	3,0±0,4	3,0±0,3	2,9±0,4	AD
LA (cm)	3,6±0,4	3,7±0,3	3,8±0,3	AD

NRP: Non-retinopatik, NPDR: Non-proliferatif retinopati, PDR: Proliferatif retinopati, LVIDd: Sol ventrikül internal genişliği-diastolik, LVIDs: Sol ventrikül internal genişliği-sistolik, IVSd: İnterventriküler septum genişliği diastolik, PWd: Posterior duvar genişliği-diastolik, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, Ao: Aort kökü çapı, LA: Sol atrium genişliği.

Tablo – XV: Diastolik Fonsiyonlara İlişkin Ekokardiyografik Parametreler

	NRP Grup (n=22)	NPDR Grubu (n=17)	PDR Grubu (n=21)	p değeri
DT (sn)	0,2±0,1	0,2±0,0	0,2±0,1	AD
E/A Oranı	0,9±0,2	0,9±0,3	0,8±0,3	AD
E/Em Oranı	7,1±2,1	7,9±2,5	7,5±2,9	AD

NRP: Non-retinopatik Grup, **NPDR:** Non-proliferatif retinopati, **PDR:** Proliferatif retinopati, **DT:** Deceleration time, **E/A oranı:** Transmitral PW Doppler ile alınan E ve A dalga hızların oranı, **E/Em oranı:** Transmitral PW Doppler E dalgası ile lateral mitral anulustan doku Doppler ile alınan Em dalga hızları oranı.

Tüm gruplara ilişkin kalp hızı türbülansı parametrelerinin ortalama değerleri Tablo XVI'da özetlenmiştir. Non-retinopatik grupta 22 hastanın 11'inde (%50), non-proliferatif retinopati olan grupta 17 hastanın 7'sinde (%41,2) ve proliferatif retinopati olan grupta 21 hastanın 8'inde (%31,1) holter kayırlarında ventriküler erken vurular saptanmadı. Ventriküler erken vuru saptanan hastalarda ise TB ve TE'nin ortalama değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi.

Tablo – XVI: Kalp Hızı Türbülansı Parametreleri (ortalama değerler)

	NRP Grup (n=11 %50,0)	NPDR Grubu (n=10 %58,8)	PDR Grubu (n=13 %61,9)	p değeri
TB (%)	-0,0089±0,03	-0,0051±0,02	-0,0048±0,02	AD
TE (ms/RRi)	8,2008±3,74	7,8186±7,83	4,8355±3,45	AD

NRP: Non-retinopatik Grup, **NPDR:** Non-proliferatif retinopati, **PDR:** Proliferatif retinopati, **TB:** Türbülans başlangıcı, **TE:** Türbülans eğimi.

TB ve TE değerleri normal ve anormal olarak sınıflandırıldıktan sonra ayrı ayrı ve birlikte olmak üzere üç farklı şekilde istatistiksel olarak değerlendirildi. Her iki parametrenin ayrı ayrı değerlendirmesinde ilk önce ventriküler erken vurusu olmayan hastalar dışlanarak sadece ventriküler erken vuru saptanan hastalarda dikkate alındı. Ventriküler erken vurusu olan hastalarda TB için $\geq$ %0 ve TE için $\leq$ 2,5 ms/RRi anormal değerler olarak kabul edilip, parametreler normal-anormal olarak kategorize edildiğinde TB açısından anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen, tüm gruplar arasında TE açısından anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($p = 0,028$) (Tablo – XVII). Gruplar arasında manuel olarak ki-

kare testi yapıldığında farklılığı oluşturan grubun proliferatif retinopati grubu olduğu, non-retinopatik grup ile non-proliferatif grup arasında ise anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı. Proliferatif retinopati grubu diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek anormal TE düzeylerine sahipti.

Tablo – XVII: Kalp Hızı Türbülansı Parametreleri*

	NRP Grup (n=11 %50,0)	NPDR Grubu (n=10 %58,8)	PDR Grubu (n=13 %61,9)	p değeri
Anormal TB ($\geq$ %0)	4 (%36,4)	5 (%50,0)	3 (%23,1)	AD
Anormal TE ($\leq$ 2,5000 ms/RRi)	0 (%0,0)	2 (%20,0)	6(%46,2)	0,028

* Sadece Holter kayıtlarında ventriküler erken vuru saptanan hastaların değerlendirmesi.

NRP: Non-retinopatik Grup, **NPDR:** Non-proliferatif retinopati, **PDR:** Proliferatif retinopati, **TB:** Türbülans başlangıcı, **TE:** Türbülans eğimi.

Bundan sonra, ventriküler erken vurusu olmayan hastalar, ventriküler erken vurusu olan ancak normal TB ve TE değerlerine sahip hastalarla aynı kategoride kabul edilerek değerlendirildiğinde (Tablo – XVIII) yine TB değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmaz iken TE değerleri açısından farklılık anlamlı idi ($p=0,022$). Benzer şekilde manuel olarak yapılan ki-kare testinde farklılığın proliferatif gruptan kaynaklandığı anlaşıldı.

Tablo – XVIII: Kalp Hızı Türbülansı Parametreleri*

	NRP Grup (n=22)	NPDR Grubu (n=17)	PDR Grubu (n=21)	p değeri
Anormal TB ($\geq$ %0)	4 (%18,2)	5 (%29,4)	3 (%14,3)	AD
Anormal TE ($\leq$ 2,5000 ms/RRi)	0 (%0,0)	2 (%11,8)	6(%28,6)	0,022

* Holter kayıtlarında ventriküler erken vurusu olmayan hastalar, ventriküler erken vurusu olan ancak normal TB ve TE değerlerine sahip hastalarla aynı kategoride kabul edilerek yapılan değerlendirme.

NRP: Non-retinopatik Grup, **NPDR:** Non-proliferatif retinopati, **PDR:** Proliferatif retinopati, **TB:** Türbülans başlangıcı, **TE:** Türbülans eğimi.

Son olarak TB ve TE değerleri 3 kategori halinde birlikte de değerlendirildi; Kategori 0: TB ve TE değerleri normal, Kategori 1: TB ya da TE değerlerinden birisi anormal, Kategori 2: TB ve TE değerlerinin her ikisi de anormal olarak

tanımlandı. Bu değerlendirmede ventriküler erken vuruları olmayanlar Kategori 0'a dahil edildi. Sonuçta gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo – XIX).

Tablo – XIX: Kalp Hızı Türbülansı Parametreleri*

KHT Kategorisi*	NRP Grup (n=22)	NPDR Grubu (n=17)	PDR Grubu (n=21)	p değeri
Kategori 0	18 (%81,8)	11 (%64,7)	15 (%71,4)	AD
Kategori 1	4 (%18,2)	5 (%29,4)	3 (%14,3)	AD
Kategori 2	0 (%0,0)	1 (%5,9)	3 (%14,3)	AD

* *Holter kayıtlarında* ventriküler erken vurusu olmayan hastalar, ventriküler erken vurusu olan ancak normal TB ve TE değerlerine sahip hastalarla aynı kategoride kabul edilerek yapılan kombine değerlendirme. **NRP:** Non-retinopatik Grup, **NPDR:** Non-proliferatif retinopati, **PDR:** Proliferatif retinopati, **TB:** Türbülans başlangıcı, **TE:** Türbülans eğimi, **KHT:** Kalp hızı türbülansı. ***KHT Kategorisi;** “**Kategori 0**”: TB ve TE normal, “**Kategori 1**”: TB ya da TE anormal, “**Kategori 2**”: TB ve TE anormal.

V. TARTISMA

Son on yılda, genel popülasyonda kardiyovasküler hastalık mortalitesi yaklaşık %20 oranında azalmış olmasına rağmen diyabetik hastalarda mortalite benzer bir oranda artmıştır (190). Diyabetik olmayan yetişkinlere göre, diyabetik yetişkinlerde kalp hastalığı nedeniyle ölüm oranları 2-4 kat daha yüksektir (78). Ayrıca Haffner'ın çalışmasında gösterdiği gibi, koroner arter hastalığı olmayan diyabetik hastalardaki kardiyak olay oranı, diyabetik olmayan ama geçirilmiş bir miyokard infarktüsü öyküsü olan hastalarinki ile benzer olduğundan, tip 2 diyabet “koroner arter hastalığı risk eşdeğeri” olarak kabul edilmektedir (4). Buna rağmen klinik olarak asemptomatik diyabetik hastalarda koroner ateroskleroz ya da sessiz miyokardiyal iskemi varlığı için taramanın yararları halen tartışmalıdır (55).

Diyabetik hastalarda ani kardiyak ölüm oranında 2-4 kat artış olduğu bilinmektedir (5-8). Bu, en azından kısmen, diffüz koroner tutulumu ile seyreden koroner arter hastalığına bağlı kardiyak olaylardan ve kardiyak otonom nöropati ile ilişkili malign aritmilerden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle diyabetik hastalarda yüksek riskli bireyleri erken aşamada tespit edecek noninvaziv teknikler giderek tanısal bir gereksinim halini almaktadır. Biz de çalışmamızda, artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi gösterilmiş noninvaziv bir tanı yöntemi olan kalp hızı turbülansı ile yine noninvaziv metotlarla saptanabilen diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Retinopati ve mortalite arasındaki ilişkiye dair çalışmaların çıkış noktası yaklaşık 20 yıl önce yapılmış olan Framingham Kalp ve Göz Çalışmasına dayanır. Bu çalışmada diyabetik retinopati bulgularının sadece gözleri değil, aynı zamanda vücudun başka yerlerindeki organları da etkileyen jeneralize mikroanjiopatik süreçleri yansıtır olabileceğini ileri sürmüştür (86).

WESDR (1,370 tip 2 diyabet ve 996 tip 1 diyabet hastası, 16 yıllık takip), ETDRS (2,267 tip 2 diyabet ve 1,444 tip 1 diyabet hastası, 5 yıllık takip) ve WHO-MSVDD (3,179 tip 2 diyabet ve 1,126 tip 1 diyabet hastası, 12 yıllık takip)

gibi büyük çalışmaların tip 2 diyabet kollarında non-proliferatif ve proliferatif diyabetik retinopati'nin her ikisinin de ölüm riskin de artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaların tip 1 diyabet kollarında ise retinopatinin mortalite ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (10,11,90). Bu nedenle, bu çalışmaya sadece tip 2 diyabet hastaları dahil edilmiştir.

Ayrıca, retinopati varlığının kendisi artmış mortalite riski anlamına geliyor gibi görünürken çalışmalar, diyabetik retinopatinin artan şiddeti ile artan kardiyovasküler hastalık riski arasında bir "doz-bağımlı" ilişki olduğunu göstermiştir (90,91,93,94). Bu nedenle diyabetik hastalarda jeneralize mikrovasküler hasar düzeyini derecelendirebilmek amacıyla çalışmaya proliferatif ve non proliferatif tip 2 diyabetiklerin yanı sıra retinopatisi olmayan diyabetikler de dahil edilmiştir. Background retinopati ise vaka sayısının çok az olması nedeni ile çalışmaya dahil edilmemiştir.

Diyabetin bir diğer komplikasyonu olan kardiyak otonom nöropati, yüksek kardiyak aritmi ve ani ölüm riski ile ilişkilidir. Kardiyak otonom nöropati olgularının izlem çalışmaları, tip 1 ve tip 2 diyabette ani kardiyak ölüme atfedilen 5 yıllık mortalite oranlarının %16-50 olduğunu göstermiştir (127,136,137). EURODIAB ve Hoorn çalışmalarında, kardiyak otonom nöropatinin mortalite için güçlü bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (9,138). Yine DIAD çalışmasında, tip 2 diyabeti olanlarda kardiyak otonom nöropati, sessiz iskemi ve takiben gelişebilecek kardiyovasküler olayların güçlü bir belirleyicisi olmuştur (145).

Barorefleks duyarlılığı, kan basıncında ani bir artışa yanıt olarak vagal aktiviteyi artırma ve sempatik aktiviteyi azaltmadaki refleksif yeteneği değerlendiren bir tekniktir. Kalp hızı türbülansı ise spontan ventriküler erken vurular sonrası kardiyak siklus uzunluklarının barorefleks aracılı kısa süreli dalgalanmaları olarak tanımlanır. Miyokard enfarktüsü sonrası güçlü bir risk belirleyici olarak kalp hızı türbülansının klinik kanıtları 6 büyük ölçekli çalışmanın retrospektif analizlerinden ve 2 prospektif çalışmadan gelir (132,148,157,172-179). Bu çalışmaların tümünde, bozulmuş kalp hızı türbülansı güçlü bir elektrokardiyografik risk belirleyici olmuştur. EPHEsus ve DINAMIT çalışmalarında kalp hızı türbülansının yayınlanmamış analizleri, kalp hızı

türbülansının miyokard enfarktüsü sonrası kalp yetmezliği olan hastalarda mortalitenin güçlü bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (185,186). UK-HEART çalışmasında anormal TE'nin kalp yetmezliği dekompanzasyonunun bağımsız bir prediktörü olduğu bulunmuştur (183). MUSIC çalışmasında ise, kalp yetmezliğinde ölümün öngörülmesinde TE'nin prognostik değerini doğrulamış ve aynı zamanda anormal TE'nin konjestif kalp yetmezliği hastalarında ani ölümü öngördüğünü öne sürülmüştür (184). Kalp hızı türbülansı aynı zamanda, geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü olmaksızın koroner arter hastalığı olan hastalarda da azalır (132). Bu azalmanın sol ventrikül disfonksiyonu ve yaş gibi klinik eş değişkenlerden bağımsız olduğu gösterilmiştir (151). Bunun yanı sıra miyokard infarktüsü geçirmiş ve geçirmemiş diyabetik hastaların her ikisinde de bozulmuş kalp hızı türbülansı görülmektedir (161,163,187-189).

Tüm bu çalışmalar ışığında bizde kendi çalışmamıza sadece klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik olarak aşikar kalp hastalığı olmayan tip-2 diyabet hastalarını dahil ettik. Kalp hızı türbülansı sonuçlarını etkileyebileceği düşüncesi ile klinik düzeyde hipotroid ve hipertroid hastaları çalışmadan dışladık. Hipertansiyonun diyabetik hastalarda ki yüksek birlikteliği nedeniyle hipertansif hastaları dışlayamasak da evre-3 ve evre-4 hipertansif retinopatisi olan hastaları çalışmaya dahil etmedik. Ayrıca hipertansiyon ve hiperlipidemi dışında ek hastalığı olan hastalarda çalışmadan dışlandı. Tüm bunlardaki amaç, daha önceki çalışmalar neticesinde mortalitenin belirleyicisi olduğu anlaşılmış iki değişken olan diyabetik retinopati ve kalp hızı türbülansı arasındaki ilişkinin tip 2 diyabete özgü sonuçlarını tespit edebilmektir.

Çalışmadaki gruplar arasında cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basınçları ve antihipertansif ilaç kullanımı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca her 3 grup arasında lipid profilleri ve troid fonksiyon testleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Yine sistolik ve diastolik fonksiyonlarına ilişkin ekokardiyografik parametreler açısından da tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bütün bunlar çalışma popülasyonunun homojen bir grup olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

Beklendiği gibi çalışmada diyabet süresi açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p = <0,01$), retinopatik grupların her ikisi de (non-proliferatif ve proliferatif), retinopati olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha uzun diyabet süresine sahipti. Tüm gruplar arasında, retinopati olmayan gruba göre proliferatif retinopati grubunda anlamlı düzeyde yüksek açlık kan glukozu saptanırken, non-proliferatif retinopati grubunda da anlamlı düzeyde yüksek A1C düzeyleri saptandı. Bu paradoks kısmen vaka sayısının az olması ile ilişkilendirildi.

Tüm gruplar arasında kan kreatinini, spot idrar mikroprotein düzeyleri ve günlük proteinüri düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamasına rağmen proliferatif retinopati olan grubun, retinopati olmayan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek BUN ve ÜRE düzeylerine ve daha düşük spot idrar kreatinin düzeyine sahip olduğu görüldü. Spot idrarda kreatinin ve mikroprotein düzeylerinin ortalama değerlerine bakıldığında, sırasıyla retinopati olmayan gruptan, non-proliferatif retinopati ve proliferatif retinopati olan gruba doğru gidildikçe, spot idrarda kreatinin düzeyinin azalması ve mikroprotein düzeyinin artması dikkat çekici idi. Ayrıca proliferatif retinopati olan grupta kalp hızı türbülansı kategori 2 olarak saptanan 3 hastadan 2 sinde nefrotik düzeyde proteinüri vardı. Çalışmaya alınan hasta sayısı daha yüksek olsaydı, muhtemelen BUN, ÜRE düzeylerindeki artma ve spot idrar kreatininde ki azalma gibi, spot idrar mikroprotein düzeyi ve proteinüri de proliferatif retinopatide anlamlı olarak yüksek bulunacaktı. Bu da bize, diyabetik hastalardaki mikrovasküler patolojik sürecin gerçekten de generalize olduğunu, kardiyak otonom nöropatinin de bu sürecin bir parçası olduğunu gösterecekti.

Uluslararası Holter ve Noninvaziv Elektrofizyoloji Topluluğunun konsensus olarak, kalp hızı türbülansının ölçüm standartları, fizyolojik yorumlama ve klinik kullanımı üzerine 2008'de yayınladığı bildirgesinde TB ve TE değişkenlerinin ayrı ayrı klinik değişkenler olarak veya kombinasyon halinde kullanılabileceği belirtilmiştir (151). Kombine kullanımda kalp hızı türbülansı değerleri, TB ve TE'nin her ikisi de normal ise kategori 0; TB veya TE'nin birisi anormal ise kategori 1; ve TB ve TE'nin her ikisi de anormal ise kategori 2 olmak üzere

genellikle 3 kategoriye ayrılmıştır (151). Yine aynı bildirgede, sinüs ritminde olan hastalarda, kayıt içinde ventriküler erken vuru olmaması veya çok az uygun ventriküler erken vuru olması nedeni ile kalp hızı türbülansı hesaplanamaz ise kalp hızı türbülansı kategorisi 0 (TB ve TE'si normal) olarak sınıflandırılabilceği, zira bu hastaların, kalp hızı türbulansı değeri normal olan hastalara eşit düzeyde iyi prognoza sahip olduğu belirtilmiştir (151,172).

Bizde bu çalışmada TB ve TE değışkenlerini hem ayrı ayrı ve hem de 3 kategoriye ayırarak birlikte değeriendirdik. TB ve TE değışkenlerini ayrı ayrı değeriendirirken de ventriküler erken vuru olmaması nedeniyle kalp hızı türbülansının hesaplanamadığı hastaları önce dışlayarak, sonra da TB ve TE'si normal olan hastalar gibi kabul ederek iki farklı şekilde değeriendirdik. Birçok klinik çalışmada olduğu gibi TB <0% ve TE >2.5 ms/R-R intervali normal değeri olarak kabul ettik. Ayrıca, kalp hızı türbülansının yüksek prediktif değerielerini bildirilen tüm çalışmalarda olduğu gibi en az 24 saatlik Holter kayıtlarını kullandık. Bunun yanı sıra ventriküler erken vuru saptanmayan hastaların çoğunda ikinci bir 24 saat daha holter kaydı aldık.

Yalnız ventriküler erken vurusu olan hastalarda, TB ve TE değışkenleri normal ve anormal olarak sınıflandırıldıktan sonra, ayrı ayrı değışkenler olarak değeriendirildiğinde TB açısından anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen, tüm gruplar arasında TE açısından anlamlı bir farklılık saptandı (p = 0,028). Gruplar arasında manuel olarak ki-kare testi yapıldığında proliferatif retinopati grubunun diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek anormal TE düzeylerine sahip olduğu görüldü.

Ventriküler erken vurusu olmayan hastalar, ventriküler erken vurusu olan ancak normal TB ve TE değerielerine sahip hastalar gibi kabul edilerek değeriendirildiğinde ise sonuç değışmedi. Yine TB değerieleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmaz iken TE değerieleri açısından farklılık anlamlı idi (p =0,022). Benzer şekilde manuel olarak yapılan ki-kare testinde farklılığın proliferatif gruptan kaynaklandığı anlaşıldı.

TB ve TE değerlerinin 3 kategori halinde birlikte de değerlendirilmesinde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Diyabetik hastalarda kalp hızı türbölansını inceleyen daha önce yapılmış çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Konduracka ve ark. tip 1 diyabetiklerde TE'de anlamlı azalmaya rağmen sağlıklı grup ile tip 1 diyabetik grup arasında benzer TB değerleri bulmuşlardır (191).

A.Z. Pietrucha ve ark. ise toplam 143 bireyden oluşan çalışmalarında tip 1 diyabetikler, koroner arter hastalığı ile ilişkili sinüs nod disfonksiyonu, ortotopik kalp transplantasyonu geçirmiş bireyler ve sağlıklı bireyler arasında kalp hızı türbölansı parametrelerini incelenmiştir. A.Z. Pietrucha ve ark. alışmalarında sinüs nod disfonksiyonu olan grupta TB'da anlamlı bir azalma, DM ilişkili nöropatide TE'de anlamlı bir azalma ve ortotopik kalp transplantasyonu sonrası cerrahi denervasyonu olan hastalarda ise her iki parametrede de azalma olduğunu bildirmişlerdir (192).

S. Balcıoğlu ve ark., ventriküler erken vuru tespit ettikleri miyokard infarktüsü geçirmemiş 90 tip 2 diyabet hastasını, Ewing ve ark. tarafından önerilen kardiyovasküler refleks testleri ile değerlendirerek, kardiyak otonom nöropati olan ve olmayan iki gruba ayırdıktan sonra, her iki grup arasındaki kalp hızı türbölansı ve kalp hızı değişkenliğini incelemişlerdir. Kardiyak otonom nöropati grubunda TE'de anlamlı azalma bulmalarına rağmen kardiyak otonom nöropati olan ve olmayan gruplar arasında benzer TB değerleri bulmuşlardır. S. Balcıoğlu ve ark., bu farklılığı; TB'nın sempatik aktivasyon veya parasempatik depresyon ile düzenleniyor olabileceği ve kendisi nispeten baskın sempatik bir durum olan TB'nın kardiyak otonom nöropatiden etkilenmiyor olabileceği, buna karşılık bifazik türbölans yanıtının ikinci bileşeni olan TS'nin parasempatik sistem tarafından yönlendirildiğinden, kardiyak otonom nöropatide bozulduğu ile açıklanmıştır. Ayrıca bu çalışmada ventriküler erken vuru olmaması nedeniyle dışlanan 34 hastanın sadece 2'sinde (%5,9) Ewing battery refleks testleri ile kardiyak otonom nöropati saptamışlardır (193).

Kronik koroner arter hastalığı olan bir popülasyonda Barthel ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise, TB diyabetik ve diyabetik olmayan hastaların her ikisinde de mortalite ile ilişkili bulunmuş iken, TE ise sadece diyabetik olmayan hastalarda mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Barthel arkadaşları bunu TB'nın non-reflex mekanizmalarla, TE'nin ise otonom refleks mekanizmalar ile düzenleniyor olabileceği şeklindeki bir hipotez ile açıklamışlardır (194).

Bu çalışmanın sonuçlarında da TB ve TE değişkenlerinin kombinasyon halinde değerlendirilmesinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmez iken, ayrı ayrı değerlendirmesinde, ventriküler erken vurusu olmayan hastalar dışlansa da dışlanmasa da, proliferatif retinopatisi olan hastalara TE'nin anlamlı olarak azaldığı, ancak TB'nın tüm gruplar arasında benzer değerlerde kaldığı görülmüştür. Bu, daha önceki otörlerinde değindiği gibi muhtemelen TB'nın kardiyak otonom nöropatiden etkilenmiyor olabileceği veya reflex-dışı mekanizmalarla düzenleniyor olabileceği ile açıklanabilir. Retinopatisi olmayan diyabetiklerde ve non-proliferatif retinopatisi olan diyabetiklerde TE açısından anlamlı bir farklılık saptanmaması ise proliferatif retinopatinin diğer iki gruba göre mikroanjyopatik süreçte daha ileri aşamaları temsil ettiğini gösteriyor olabilir. BUN ve ÜRE düzeylerinin proliferatif retinopatisi olan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek, spot idrar kreatinin düzeylerinin ise daha düşük olması da bu düşüncüyü desteklemektedir. Bununla birlikte, otonom nöropatisi olan diyabetik hastalarda bifazik türbülans yanıtının 2 bileşeninden sadece 1'inde bozulmanın daha büyük çalışmalar ile açıklanması gerekmektedir.

Ayrıca bu çalışmaya alınan bireylerde, 24 saatlik holter kayıtları öncesinde, etik kurallara uygun olmayacağı düşüncesi ile antihipertansif yada lipid düşürücü tedavi almakta olan hastaların ilaçlarında bir kesinti yapılmamıştır. Statin ve fenofibratların kalp hızı türbülansı üzerine etkilerine dair literatürde mevcut bir bilgi bu gün için yoktur. Bunun yanı sıra yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda kalp hızı türbülansının son zamanlarda başlatılan beta blokörlerden etkilenmediği bildirilmiştir (156). Ancak kronik beta-blokajın anormal kalp hızı türbülansını düzelttiği ileri sürülmüştür. Titre edilmiş atenolol tedavisi alan ileri konjestif kalp yetmezliği olan hastaların küçük bir serisinde, 3 aylık bir takip içinde, TB'da

değişiklik olmaz iken TE'de önemli ölçüde artmıştır (181). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin de ileri konjestif kalp yetmezliğinde her iki kalp hızı türbülansı parametresini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (164,165). Bu nedenle çalışmada antihipertansif tedavi alanlar dışlanmış olsaydı, bu çalışmanın sonucu ile belirlenenden daha yüksek sayıda anormal TB ve/veya TE saptamak mümkün olabilirdi.

Son olarak, proteinüri düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasına rağmen, proliferatif retinopati olan grupta TB ve TE değerlerinin her ikisi de anormal olan 3 hastadan 2'sinde nefrotik düzeyde proteinüri saptanması dikkat çekicidir. Daha yüksek hasta popülasyonları ile yapılacak bir çalışmada, diyabetik hastalarda anormal TB değerleri ile proteinüri arasında anlamlı bir ilişki saptanabilir gibi görünmektedir.

VI. SONUÇ

Çalışmamızda tüm gruplar arasında cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basınçları ve antihipertansif ilaç kullanımı, lipid profilleri, tiroid fonksiyon testleri, kan kreatinini, spot idrar mikroprotein düzeyleri, günlük proteinüri düzeyleri ile sistolik ve diastolik fonksiyonlarına ilişkin ekokardiyografik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklı saptanmamıştır.

Beklendiği gibi retinopatik grupların her ikisi de (non-proliferatif ve proliferatif), retinopati olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha uzun diyabet süresine sahiptirler. Retinopati olmayan gruba göre proliferatif retinopati grubunda anlamlı düzeyde yüksek açlık kan glukozu saptanırken, non-proliferatif retinopati grubunda da anlamlı düzeyde yüksek A1C düzeyleri saptanmıştır. Ayrıca proliferatif retinopati olan grubun, retinopati olmayan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek BUN ve ÜRE düzeylerine ve daha düşük spot idrar kreatinin düzeyine sahip olduğu görülmüştür.

TB ve TE değişkenleri kombinasyon halinde değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmez iken, ayrı ayrı değerlendirildiğinde, ventriküler erken vurusu olmayan hastalar dışlansa da, dışlanmasa da, proliferatif retinopatisi olan hastalara TE'nin anlamlı olarak azaldığı, ancak TB'nın tüm gruplar arasında benzer değerlerde kaldığı görülmüştür. Çalışma grubu az olmasına rağmen bu bulguların, proliferatif retinopatinin diğer iki gruba göre mikroanjiyopatik süreçte daha ileri aşamaları, dolayısı ile daha kötü bir prognozu temsil ediyor olabileceği düşünülmüştür. Antihipertansif ve/veya lipid düşürücü tedavi alan ve almayan daha geniş bir diyabetik popülasyonda kalp hızı türbülansının incelenmesi, ya da diyabetik hastalarda kalp hızı türbülansı ile proteinüri düzeyleri arasında ki ilişkinin ortaya konulması, sonuçları ilgi çekecek başka çalışmalara konu olabilir.

VII. ÖZET

Son on yılda, genel popülasyonda kardiyovasküler hastalık mortalitesi yaklaşık % 20 oranında azalmış olmasında rağmen, diyabetik hastalarda mortalite benzer bir oranda artmıştır (190). Diyabetik bireyler arasında ölümlerin önde gelen nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (1). Diyabet bir koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilmesine rağmen, klinik olarak asemptomatik diyabetik hastalarda koroner ateroskleroz ya da sessiz miyokard iskemisi için taramanın yararları halen tartışmalıdır (4,44,55,78). Ayrıca, diyabetin ani kardiyak ölüm riskinde 2-4 katlık bir artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir (5-8). Bu artış, en azından kısmen, diffüz koroner tutulumu ile seyreden koroner arter hastalığına bağlı kardiyak olaylardan ve kardiyak otonom nöropati ile ilişkili malign aritmilerden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle diyabetik hastalarda yüksek riskli bireyleri erken aşamada tespit edecek noninvaziv teknikler giderek tanınan bir gereksinim haline almıştır.

Bu çalışmada, artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi gösterilmiş noninvaziv bir tanı yöntemi olan kalp hızı turbulansı ile yine noninvaziv olarak saptanabilen diyabetik retinopati arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmaya klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik olarak aşık kalp hastalığı olmayan tip-2 diyabet hastaları dahil edildi. Hipertansiyon ve hiperlipidemi dışında ek hastalığı olan hastalar çalışmadan dışlandı. Ayrıca evre 3 ve 4 hipertansif retinopatisi olan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen toplam 60 diyabetik hasta; non-retinopatik (n=22, 53,0±8,8 yaş, %68 kadın, %32 erkek), non-prolifertif retinopati (n=17, 56,0±9,0 yaş, %53 kadın, %47 erkek) ve proliferatif retinopati (n=21, 55,9±8,5 yaş, %62 kadın, %38 erkek) olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı. Göz dibi muayeneleri slit-lamp yöntemi ile yapıldı, sonuçlar fundus fluorescein anjiyografi ile doğrulandı. Tüm bireylerden en az 24 saatlik Holter kayıtları alındı.

TB ve TE değişkenleri kombinasyon halinde değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmez iken, ayrı ayrı değerlendirildiğinde,

ventriküler erken vurusu olmayan hastalar dışlansa da dışlanmasa da, prolilferatif retinopatisi olan hastalarda TE'nin anlamlı olarak azaldığı, ancak TB'nın tüm gruplar arasında benzer değerlerde kaldığı görüldü.

VIII. SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN DEVELOPMENT OF RETINOPATHY AND HEART RATE TURBULENCE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

In spite of the fact that the overall mortality due to cardiovascular disease in the general population has decreased about 20% in the last decade, the mortality in patients with diabetes has increased with a similar percentage (190). Cardiovascular disease is the leading cause of death in diabetes (1). The benefits of screening for coronary atherosclerosis or silent myocardial ischemia is still controversial in clinically asymptomatic diabetic patients, although diabetes has been considered a coronary artery disease equivalent (4,44,55,78). Moreover, diabetes is known to be associated with a 2-4 fold increase in the risk of sudden cardiac death (5-8). This increase is, at least partly, due to cardiac events associated with diffuse coronary involvement of coronary artery disease and malignant arrhythmias associated with cardiac autonomic neuropathy. Therefore, the non-invasive techniques which will detect high risk individuals at early stage have become to a diagnostic requirement in diabetic patients. In this study, the relationship between heart rate turbulence as a noninvasive diagnostic method which has been shown to be associated with increased cardiovascular mortality, and diabetic retinopathy that could be determine as noninvasively is investigated.

In the study, type-2 diabetes patients without overt clinical, electrocardiographic or echocardiographic heart disease were included. Patients with comorbid disease other than hypertension, and hyperlipidemia were excluded. Moreover, patients with stage 3 and 4 hypertensive retinopathy were excluded. A total of 60 diabetic patients included in the study, were divided into three sub-groups including non-retinopathic (n=22, 53.0±8.8 years, 68% female, 32% male), non-proliferative retinopathy (n=17, 56.0±9.0 years, 53% female, 47% male) and proliferative diabetic retinopathy (n=21, 55.9±8.5 years, 62% female, 38% male). Fundus examination was performed with slit-lamp method,

results were confirmed by fundus fluorescein angiography. At least 24-hour Holter recordings were obtained from all subjects.

There was no significant difference between the groups when TO and TS variables were evaluated in combination. However, TS was seen to be significantly decreased in patients with proliferative retinopathy, while TO was similar among all groups when evaluated separately with or without excluding the patients who have no ventricular premature beats.

IX. KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 5th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2011. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ; American Diabetes Association. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2729-2736.
3. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, Sowers JR. Review Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999 Sep 7; 100(10):1134-46.
4. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-234.
5. Nesto R W, Watson F S, Kowalchuk G J, Zarich S W, Hill T, Lewis S M et al., "Silent myocardial ischemia and infarction in diabetics with peripheral vascular disease: assessment by dipyridamole thallium-201 scintigraphy", *Am. Heart J.* (1990);120: pp. 1,073–1,077.
6. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1661–9.
7. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, Jacobsen SJ, Frye RL, Roger VL: Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 40:946–953, 2002
8. Balkau B, Jouven X, Ducimetiere P, Eschwege E. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet*. 1999; 354(9194):1968–9. [PubMed: 10622302]
9. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH, EURODIAB Prospective Complications Study Group. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care* 2008;31:1360–1366
10. Klein, R., Klein B.E., Moss S.E., Cruickshanks K.J., 1999a. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol*. 117, 1487-1495.
11. Cusick, M., Meleth A.D., Agron E., Fisher M.R., Reed G.F., Knatterud G.L., Barton F.B., Davis M.D., Ferris F.L., 3rd, Chew E.Y., 2005. Associations of mortality and diabetes complications in patients with type 1 and type 2 diabetes: early treatment diabetic retinopathy study report no. 27. *Diabetes Care*. 28, 617-625.
12. Frans J Th Wackers , MD and Janice A Davey, APRN, Cardiovascular Nuclear Imaging Laboratory, Yale University School of Medicine "Detection of Silent Coronary Artery Disease in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus", *Business Briefing: Us Cardiology* 2006 <http://www.touchbriefings.com/pdf/1601/ACF27F2.pdf>
13. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S64–S71 (doi: 10.2337/dc12-s064)
14. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva, 1999).
15. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*; 2001 Dec 13;414(6865):782-7. doi:10.1038/414782a
16. Ebbel, B. *The Papyrus Ebers: Capenhagen and Oxford*. Oxford University Press; 1937:115.
17. Sanders, L.J. *From Thebes to Toronto and the 21st century: An incredible journey*. *Diabeters Spectrum* 2002; 15:56-60.
18. Pickup, J. and William, G. *Textbook of Diabetes*. 2nd ed., Vol-1. London: Blackwell science; 1997: 3-10.
19. Ali H, Anwar M, Ahmad T, Chand N. Diabetes mellitus from antiquity to present scenario and contribution of Greco-Arab physicians. *JISHIM* 2006;5:46-50.

20. Atretaeus, *On Diabetes*, The extant works , Edited and translated by F.Adams, London Sydenham society; 1856:338-339.
21. Atretaeus C, *On causes and symptoms of chronic diseases*, Translated by Adams CF; London (UK), London Sydenham society; 1856:138.
22. Galen, *Om sjukdomarnas lokalisation* , translated by A.Renander, Stockholm; 1960: N.A.
23. Algaonkerss. *Diabetes Mellitus as seen in ancient Ayurvedic medicine*. In: Bajaj, A.S.editor. *Insulin and metabolism*. Bombay (India): Indian press; 1972: 1-19.
24. Willis T . *Pharmaceutice Rationalis; sive, Diatriba de Medicamentorum Operationibus in Humano Corpore* [2 parts in 1 vol]. Oxford: Sheldonian Theatre, 1674.
25. *Text book of diabetes* 4th. Ed. Richard I. G. Holt, Clive Cockram, Allan Flyvbjerg, Barry J. Goldstein (Robert B. Tattersall, *Text book of diabetes* 4th. Ed., *Diabetes in its Historical and Social Context, The History of Diabetes Mellitus*, Part 1, Chapter 1, p3-23)
26. Dobson M. *Experiments and observations on the urine in Diabetes*. *Med.obs.inq.* 1776; 5: 298-316.
27. Rollo J. *An Account of Two Cases of the Diabetes Mellitus, With Remarks as They Arose During the Progress of the Cure*. London: C. Dilly, 1797.
28. Chevreul ME . *Note sur le sucre du diabète* . *Ann Chim (Paris)* 1815; 95 : 319 – 320.
29. Mc Cradie AR. *The discoveries in the field of Diabetes Mellitus and their investigators*. *Med. Life*. 1924; 31: 215-250.
30. Bernard C. *Lecons de physiologie*. Paris: Bailliere; 1855:289,296-313.
31. Von Mering J. and O.Minkowski. *Diabetes Mellitus nach pankreasexstirpation*. *Arch. Path.Pharmak.* 1889-1890; 26: 371-387.
32. Minkowski O. *Die Lehre vom pancreas- Diabetes in ihrer geschichtlichen Entwicklung*. *Munch. Med.Wschr.* 1929; 76: 311-315.
33. De Meyer J . *Sur la signification physiologique de la sécrétion interne du pancréas*. *Zentralbl Physiol* 1904; 18: S 826.
34. Bliss M . *The Discovery of Insulin* . Chicago: University of Chicago Press, 1982.
35. Banting FG. and Best CH. *The internal secretion of the pancreas*. *J. Lab.Clin. Med.* 1922; 7: 251-266.
36. Falta W. *Die Zuckerkrankheit* . Berlin : Urban und Schwarzenberg ,1936.
37. Himsworth HP. *Diabetes mellitus: its differentiation into insulin sensitive and insulin-insensitive types*. *Lancet* 1936; i: 127 – 30.
38. Hagedorn HC, Norman Jensen B, Krarup NB, Wodstrup I. *Protamine insulinate*. *JAMA* 1936; 106:177–180.
39. Goeddel DV, Kleid DG, Bolivar F. *Expression in Escherichia coli of chemically synthesized genes from human insulin* . *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979; 76: 106 – 110.
40. National Diabetes Data Group: *Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance*. *Diabetes* 1979; 28:1039-1057.
41. World Health Organization. *Second report of the WHO expert committee on diabetes mellitus*. *Technical report series* 1980; 646:1–80.
42. *Diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group*. World Health Organ. *Technical report series* 1985; 727:1–113.
43. *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* July 1997; 20:1183-1197; doi:10.2337/diacare.20.7.1183
44. World Health Organization. *Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group*. Geneva: World Health Organization; 1994. *Technical Report Series No. 844*.
45. Donovan DS. *Epidemiology of diabetes and its burden in the World and in the United States. Principles of Diabetes Mellitus*. Ed: L Poretsky. Boston, Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers, 2002, pp 107-21
46. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A, et al. *Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP)*. *Diabetes Care* 2002; 25:1551-6
47. Satman İ, *TURDEP Çalışma Grubu. TURDEP-II Çalışması ilk sonuçlar, 32. TEMH Kongresi*, 13-17 Ekim 2010, Antalya.
48. Dr. Altan Onat ve ark., *TEKHARF Çalışması*, 2009.
49. T.C. Sağlık Bakanlığı, *Türkiye Hastalık Yüklü Çalışması*, 2004.

50. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1994. *Diabetes Care* 21:518–524,1998
51. International Diabetes Federation. *The IDF Diabetes Atlas. Fourth Edition.* Brussels: International Diabetes Federation; 2009.
52. World Health Organization Expert Committee on Diabetes Mellitus. *WHO Technical Report Series No. 310.* Geneva: World Health Organization, 1965
53. Paul Zimmet: Review: Epidemiology of diabetes - its history in the last 50 years. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2002 2: 435. Doi: 10.1177/14746514020020060401
54. Bastaki S, Diabetes mellitus and its treatment, *Int J Diabetes & Metabolism*, 2005; 13:111-134
55. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes.* *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S11–S63 (DOI: 10.2337/dc12-s011)
56. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327– 1334
57. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu*, 2011;15-212
58. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al.; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Followup report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–3167; doi:10.2337/diacare.26.11.3160
59. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010;33:1665–1673).
60. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800–811
61. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991–2002
62. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al.; International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676–682
63. Anonymous. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 355: 873-6.
64. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care* 2000; 23: 1516–1526.
65. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, et al. Worldwide increase in incidence of Type 1 diabetes- the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999; 42:1395-1403.
66. Gottlieb PA, Eisenbarth GS. Human autoimmune diabetes In: *Molecular pathology of autoimmune diseases.* Theofilopoulos AN, Bona CA, editors. 2nd ed. Taylor and Francis, NewYork, London; 2002, p 588-613.
67. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2001; 24(Suppl.1): S5–S20
68. Abate N, Chandalia M. The impact of ethnicity on type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications.* 2003; 17: 39-58
69. DeFronzo RA, Bonadonna RC & Ferrannini E 1992 Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 15 318–368.
70. Bruce DG, Chisholm DJ, Storlien LH, Kraegen EW. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1988;37:736–744.
71. Venables MC & Jeukendrup AE 2009 Physical inactivity and obesity: links with insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Experimental Diabetes Research* 25 S18–S23.
72. Majithia AR & Florez JC 2009 Clinical translation of genetic predictors for type 2 diabetes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 16 100–106.
73. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, Berglund G, Altshuler D, Nilsson P & Groop L 2008 Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 359 2220–2232.

74. U.K. Prospective Diabetes Study Group. 1998 Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *Br Med J*. 317:703–713.
75. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N Engl J Med* 1976; 294:739–45.
76. Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N et al. Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycaemia. *J Jpn Diabet Soc* 1970; 13: 312–20.
77. Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. Tripathi BK et al. Pathophysiology of diabetes mellitus and its management. *Med Sci Monit*, 2006; 12(7): RA130-147. PMID: 16810145
78. National Diabetes Fact Sheet, 2011
79. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985;28:590–596.
80. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999;42:263–285.
81. Klein R. et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis less than 30 years. *Archives of Ophthalmology*, 1984, 102:520-526
82. Resnikoff S. et al. Global data on vision impairment in the year 2002. *Bulletin of the World Health Organization*, 2004, 82:844-851
83. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality. *Lancet* 354: 617-621, 1999
84. Consensus development conference on diabetic foot wound care, (American Diabetes Association, 7–8 April 1999, Boston). *Diabetes Care* 1999; 22: 1354–60
85. Mohamed, Q., Gillies M.C., Wong T.Y., 2007. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 298, 902-916.
86. Hiller, R., Sperduto R.D., Podgor M.J., Ferris F.L., 3rd, Wilson P.W., 1988. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics. The Framingham Heart Study and the Framingham Eye Study. *Am J Epidemiol*. 128, 402-409.
87. Cheung N, Wong TY. Diabetic retinopathy and systemic vascular complications. *Prog Retin Eye Res*. 2008 Mar;27(2):161-76. doi: 10.1016/j.preteyeres.2007.12.001. Epub 2007 Dec 8.
88. Wong, T.Y., Klein R., Klein B.E., Tielsch J.M., Hubbard L., Nieto F.J., 2001b. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol*. 46, 59-80.
89. Klein, B.E., Klein R., McBride P.E., Cruickshanks K.J., Palta M., Knudtson M.D., Moss S.E., Reinke J.O., 2004a. Cardiovascular disease, mortality, and retinal microvascular characteristics in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med*. 164, 1917-1924.
90. Fuller, J.H., Stevens L.K., Wang S.L., 2001. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 44 Suppl 2, S54-64.
91. Klein, R., Marino E.K., Kuller L.H., Polak J.F., Tracy R.P., Gottdiener J.S., Burke G.L., Hubbard L.D., Boineau R., 2002a. The relation of atherosclerotic cardiovascular disease to retinopathy in people with diabetes in the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol*. 86, 84-90.
92. Michelson, E.L., Morganroth J., Nichols C.W., MacVaugh H., 3rd. 1979. Retinal arteriolar changes as an indicator of coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 139, 1139-1141.
93. Cheung, N., Wang J.J., Klein R., Couper D.J., Richey Sharrett A.R., Wong T.Y., 2007e. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*. 30, 1742-1746.
94. Faglia, E., Favale F., Calia P., Paleari F., Segalini G., Gamba P.L., Rocca A., Musacchio N., Mastropasqua A., Testori G., et al., 2002. Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease: 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care*. 25, 2032-2036.
95. Soedamah-Muthu, S.S., Chaturvedi N., Toeller M., Ferriss B., Reboldi P., Michel G., Manes C., Fuller J.H., 2004. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*. 27, 530-537.

96. Norgaz, T., Hobikoglu G., Aksu H., Guveli A., Aksoy S., Ozer O., Bolca O., Narin A., 2005. Retinopathy is related to the angiographically detected severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Heart J.* 46, 639-646.
97. Yoon, J.K., Lee K.H., Park J.M., Lee S.H., Lee M.K., Lee W.R., Kim B.T., 2001. Usefulness of diabetic retinopathy as a marker of risk for thallium myocardial perfusion defects in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 87, 456-459, A456.
98. Briguori, C., Condorelli G., Airolidi F., Manganelli F., Violante A., Focaccio A., Ricciardelli B., Colombo A., 2005. Impact of microvascular complications on outcome after coronary stent implantations in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 45, 464-466.
99. Ono, T., Ohashi T., Asakura T., Ono N., Ono M., Motomura N., Takamoto S., 2006. Impact of diabetic retinopathy on cardiac outcome after coronary artery bypass graft surgery: prospective observational study. *Ann Thorac Surg.* 81, 608-612.
100. Giugliano, D., Acampora R., De Rosa N., Quatraro A., De Angelis L., Ceriello A., D'Onofrio F., 1993. Coronary artery disease in type-2 diabetes mellitus: a scintigraphic study. *Diabete Metab.* 19, 463-466.
101. Akasaka, T., Yoshida K., Hozumi T., Takagi T., Kaji S., Kawamoto T., Morioka S., Yoshikawa J., 1997. Retinopathy identifies marked restriction of coronary flow reserve in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 30, 935-941.
102. Celik, T., Berdan M.E., Iyisoy A., Kursaklioglu H., Turhan H., Kilic S., Gulec M., Ozturk S., Isik E., 2005. Impaired coronary collateral vessel development in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Clin Cardiol.* 28, 384-388.
103. Yoshida, M., Takamatsu J., Yoshida S., Tanaka K., Takeda K., Higashi H., Kitaoka H., Ohsawa N., 1999. Scores of coronary calcification determined by electron beam computed tomography are closely related to the extent of diabetes-specific complications. *Horm Metab Res.* 31, 558-563.
104. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998;41:416-423
105. Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DE. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology* 1995;45:773-780
106. Ziegler D, Dannehl K, Mühlhölzer H, Spüler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1992;9: 806-814
107. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempler P, Fuller JH, EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005;48:164-171
108. Pacher P, Liaudet L, Soriano FG, Mabley JG, Szabo' E, Szabo' C. The role of poly-(ADP-ribose) polymerase activation in the development of myocardial and endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes* 2002;51:514-521
109. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-1579
110. Rodica Pop-Busui. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care.* 2010 Feb;33(2):434-41. doi: 10.2337/dc09-1294.
111. Axelrod S, Lishner M, Oz O, Bernheim J, Ravid M. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron* 1987;45:202-206
112. Pop-Busui R, Kirkwood I, Schmid H, Marinescu V, Schroeder J, Larkin D, Yamada E, Raffel DM, Stevens MJ. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2368-2374
113. Taskiran M, Rasmussen V, Rasmussen B, Fritz-Hansen T, Larsson HB, Jensen GB, Hilsted J. Left ventricular dysfunction in normotensive Type 1 diabetic patients: the impact of autonomic neuropathy. *Diabet Med* 2004;21:524-530
114. Givertz MM, Sawyer DB, Colucci WS. Antioxidants and myocardial contractility: illuminating the "Dark Side" of beta-adrenergic receptor activation? *Circulation* 2001;103:782-783
115. Paulson DJ, Light KE. Elevation of serum and ventricular norepinephrine content in the diabetic rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1981;33:559-562

116. Drake-Holland AJ, Van d V, Roemen TH, Hynd JW, Mansaray M, Wright ZM, and Noble MI. Chronic catecholamine depletion switches myocardium from carbohydrate to lipid utilisation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001;15:111–117
117. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, Reenan A, Halter JB, Ensink JW, Porte D Jr. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects *Diabetes Care* 1984;7:447–453
118. 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. *Circulation* 1996;93:1043–1065
119. Aaron I. Vinik, Dan Ziegler. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Circulation*. 2007;115:387-397. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949
120. Ewing DJ, Clarke BF. Diabetic autonomic neuropathy: present insights and future prospects. *Diabetes Care*. 1986;9:648–665.
121. Spallone V, Bernardi L, Ricordi L, Solda` P, Maiello MR, Calciati A, Gambardella S, Fratino P, Menzinger G. Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1993;42:1745–1752
122. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;347:797–805
123. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992;85:I77–I91
124. Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 1996;46:1470
125. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D, American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956–962
126. Assessment: clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996;46:873–880
127. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1980;92:308–311
128. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, Asbury AK, Szigeti K, Lupski JR, Latov N, Lewis RA, Low PA, Fisher MA, Herrmann D, Howard JF, Lauria G, Miller RG, Polydefkis M, Sumner AJ, American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Muscle Nerve* 2009;39:106–115
129. Gelber DA, Pfeifer M, Dawson B, Schumer M. Cardiovascular autonomic nervous system tests: determination of normative values and effect of confounding variables. *J Auton Nerv Syst* 1997;62:40–44
130. Spallone V, Morganti R, Fedele T, D'Amato C, Maiello MR. Reappraisal of the diagnostic role of orthostatic hypotension in diabetes. *Clin Auton Res* 2009;19: 58–64
131. Raffel DM, Wieland DM. Assessment of cardiac sympathetic nerve integrity with positron emission tomography. *Nucl Med Biol* 2001;28:541–559
132. La Rovere MT, Bigger JT, Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478–484
133. Frattola A, Parati G, Gamba P, Paleari F, Mauri G, Di Rienzo M, Castiglioni P, Mancia G. Time and frequency domain estimates of spontaneous baroreflex sensitivity provide early detection of autonomic dysfunction in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1997;40:1470 – 1475.
134. Ziegler D, Laude D, Akila F, Elghozi JL. Time- and frequency-domain estimation of early diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Clin Auton Res*. 2001;11:369–376.

135. Hamner JW, Taylor JA. Automated quantification of sympathetic beat-by-beat activity, independent of signal quality. *J Appl Physiol* 2001;91:1199–206
136. Navarro X, Kennedy WR, and Sutherland DE. Autonomic neuropathy and survival in diabetes mellitus: effects of pancreas transplantation. *Diabetologia* 1991;34(Suppl. 1):S108–S112
137. O'Brien IA, McFadden JP, Corrall RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991;79:495–502
138. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, Heethaar RM, Stehouwer CD. 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
139. 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;26:1895–901
140. Lykke JA, Tarnow L, Parving HH and Hilsted J. A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected interval is a strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;12:1–6
141. Ziegler D, Zentai CP, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Doering A, Meisinger C, KORA Study Group. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care* 2008;31:556–561
142. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329: 977–986
143. UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837–853
144. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes* 2009;58:360–366
145. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE, DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547–1555
146. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang-Cheng R, Kampine JP. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology*. 1989;70: 591–597.
147. Kitamura A, Hoshino T, Kon T, Ogawa R. Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature. *Anesthesiology*. 2000;92:1311–1318.
148. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction *Lancet* 1999;353:1390–1396.
149. Marine JE, Watanabe MA, Smith TW, Monahan KM. Effect of atropine on heart rate turbulence *Am J Cardiol* 2002;89:767–769.
150. Roach D, Koshman ML, Duff H, Sheldon R. Induction of heart rate and blood pressure turbulence in the electrophysiologic laboratory *Am J Cardiol* 2002;90:1098–1102.
151. Bauer, A., Malik, M., Schmidt, G., Barthel, P., Bonnemeier, H., Cygankiewicz, I., Guzik, P., Lombardi, F., Muller, A., Oto, A., Schneider, R., Watanabe, M., Wichterle, D., Zareba, W. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;52:1353–65
152. Berkowitsch A, Zareba W, Neumann T, et al. Risk stratification using heart rate turbulence and ventricular arrhythmia in MADIT II: usefulness and limitations of a 10-minute Holter recording *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004;9:270–279.
153. Wichterle D, Melenovsky V, Simek J, Malik J, Malik M. Hemodynamics and autonomic control of heart rate turbulence *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:286–291.
154. Segerson NM, Wasmund SL, Abedin M, et al. Heart rate turbulence parameters correlate with post-premature ventricular contraction changes in muscle sympathetic activity *Heart Rhythm* 2007;4:284–289.

155. Christine S. Zuern, Petra Barthel, Axel Bauer. Heart Rate Turbulence as Risk-Predictor after Myocardial Infarction. *Front Physiol.* 2011; 2: 99.
156. Lin LY, Lai LP, Lin JL, et al. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:427-431.
157. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, et al. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy) *Am J Cardiol* 2002;89:184-190.
158. Iwasaki M, Yuasa F, Yuyama R, et al. Correlation of heart rate turbulence with sympathovagal balance in patients with acute myocardial infarction *Clin Exp Hypertens* 2005;27:251-257.
159. Mrowka R, Persson PB, Theres H, Patzak A. Blunted arterial baroreflex causes "pathological" heart rate turbulence *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:R1171-R1175.
160. Güttler N, Vukajlovic D, Berkowitsch A, et al. Effect of vagus blockade with atropine on heart-rate turbulence (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:625.
161. Yap YG, Camm AJ, Schmidt G, Malik M. Heart rate turbulence is influenced by heart rate, age, LVEF, NYHA class, diabetes, drugs and frequency of ventricular ectopics in patients after acute myocardial infarction—EMIAT substudy *J Am Coll Cardiol* 2001;37(Suppl A):133A(abstr).
162. Grimm W, Sharkova J, Christ M, Schneider R, Schmidt G, Maisch B. Heart rate turbulence following ventricular premature beats in healthy controls *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8:127-131.
163. Jeron A, Kaiser T, Hengstenberg C, Lowel H, Riegger GA, Holmer S. Association of the heart rate turbulence with classic risk stratification parameters in postmyocardial infarction patients *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8:296-301.
164. Chowdhary S, Osman F, Ng G, Vaile J, Townend J. Effects of quinalapril and candesartan on heart rate turbulence in heart failure *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:643(abstr).
165. Ozdemir M, Arslan U, Turkoglu S, Balcioglu S, Cengel A. Losartan improves heart rate variability and heart rate turbulence in heart failure due to ischemic cardiomyopathy *J Card Fail* 2007;13:812-817.
166. Vukajlovic DD, Guettler N, Miric M, Pitschner HF. Effects of atropine and pirenzepine on heart rate turbulence *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006;11:34-37.
167. Bonnemeier H, Wiegand UK, Friedlbinder J, et al. Reflex cardiac activity in ischemia and reperfusion: heart rate turbulence in patients undergoing direct percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction *Circulation* 2003;108:958-964.
168. Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H, Zaslonka J, Jaszewski R, Zareba W. Influence of coronary artery bypass grafting on heart rate turbulence parameters *Am J Cardiol* 2004;94:186-189.
169. Lindgren KS, Makikallio TH, Seppanen T, et al. Heart rate turbulence after ventricular and atrial premature beats in subjects without structural heart disease *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:447-452.
170. Diaz J, Castellanos A, Moleiro F, Interian A, Myerburg R. Relation between sinus rates preceding and following ectopic beats occurring in isolation and as episodes of bigeminy in young healthy subjects *Am J Cardiol* 2002;90:332-335.
171. Tuomainen P, Peuhkurinen K, Kettunen R, Rauramaa R. Regular physical exercise, heart rate variability and turbulence in a 6-year randomized controlled trial in middle-aged men: the DNASCO study *Life Sci* 2005;77:2723-2734.
172. Barthel P, Schneider R, Bauer A, et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence *Circulation* 2003;108:1221-1226.
173. Hallstrom AP, Stein PK, Schneider R, Hodges M, Schmidt G, Ulm K. Characteristics of heart beat intervals and prediction of death *Int J Cardiol* 2005;100:37-45.
174. Makikallio TH, Barthel P, Schneider R, et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era *Eur Heart J* 2005;26:762-769.
175. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, et al. REFINE Investigators Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2275-2284.

176. Multicenter Postinfarctions Research Group Risk stratification and survival after myocardial infarction *N Engl J Med* 1983;309:331-336.
177. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT *Lancet* 1997;349:667-674.
178. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-788.
179. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction *N Engl J Med* 1992;327:227-233.
180. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, et al. Relation of heart rate turbulence to severity of heart failure *Am J Cardiol* 2006;98:1635-1640.
181. Lin LY, Hwang JJ, Lai LP, et al. Restoration of heart rate turbulence by titrated beta-blocker therapy in patients with advanced congestive heart failure: positive correlation with enhanced vagal modulation of heart rate *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:752-756.
182. Zhong JH, Chen XP, Zeng CF, et al. Effect of benazepril on heart rate turbulence in patients with dilated cardiomyopathy *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:612-616.
183. Moore RK, Groves DG, Barlow PE, et al. Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure *Eur J Heart Fail* 2006;8:585-590.
184. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, et al. Heart rate turbulence predicts all-cause mortality and sudden death in congestive heart failure patients *Heart Rhythm* 2008;5:1095-1102.
185. Deedwania PC, Stein PK, Koren A, Mukherjee R, Pitt B. Decreased heart rate variability is an independent predictor of sudden cardiac death in post-MI heart failure: results of the EPHESUS arrhythmia and heart rate variability analysis *Eur Heart J* 2006;27:63(abstr).
186. Grönfeld GC, Kuck KH, Ptaszynski P, et al. Refined risk stratification by heart rate turbulence in patients with reduced left ventricular function early after myocardial infarction: results of the DINAMIT Holter substudy *Heart Rhythm* 2005;2:S53(abstr).
187. Barthel P, Schmidt G, Malik M, et al. Heart rate turbulence in post-MI patients with and without diabetes (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000;35:144A.
188. Pietrucha A, Węgrzynowska M, Konduracka E, et al. Analysis of sinus node dysfunction, diabetes mellitus and surgical heart denervation influence on heart rate turbulence (abstr) *Folia Cardiol* 2005;12(Suppl C):179.
189. Balcioglu S, Arslan U, Turkoglu S, Ozdemir M, Cengel A. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy *Am J Cardiol* 2007;100:890-893.
190. Center of disease control and prevention mortality database: <http://www.cdc.gov>
191. Konduracka E, Pietrucha AZ, Galicka-Latala D, Węgrzynowska M, Kubinyi A, Paradowski A, Sieradzki J, Piwowarska W. Analysis of heart rate turbulence in patients with 1st type diabetes mellitus. *Europace* 2003;4(suppl A):41.
192. Pietrucha A, Węgrzynowska M, Konduracka E, et al. Analysis of sinus node dysfunction, diabetes mellitus and surgical heart denervation influence on heart rate turbulence (abstr) *Folia Cardiol* 2005;12(Suppl C):179.
193. Balcioglu S, Arslan U, Turkoglu S, Ozdemir M, Cengel A. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy *Am J Cardiol* 2007;100:890-893.
194. Barthel P, Schmidt G, Schneider R, Ulm K, Malik M, Schomig A. Heart rate turbulence in patients with and without autonomic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(suppl A):136