



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİABETİK HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER OTONOM

NÖROPATİ SIKLIĞI VE BU DURUMA EŞLİK EDEN PARAMETRELER

Dr. L. Seçil DENİZ BALYEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Alpaslan TUZCU

DİYARBAKIR

2009

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisas eğitimim süresince bana çalışma şevki veren ve yetişmemde büyük emekleri olan bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve her zaman örnek aldığım hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU ‘na teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Tezimi oluşturmada ve asistanlık eğitimimde büyük emeği geçen tez danışmanım ve değerli hocam Sayın Doç. Dr. Alpaslan TUZCU’ya teşekkür ederim. Ayrıca İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerinden, Prof. Dr. Fikri CANORUÇ, Prof. Dr. Mithat BAHÇECİ, Prof. Dr. M. Emin YILMAZ, Prof. Dr. Vedat GÖRAL, Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Halil DEĞERTEKİN, Doç. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Doç. Dr. Mehmet DURSUN, Doç. Dr. Şerif YILMAZ, Doç. Dr. Kendal YALÇIN, Doç. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Yard. Doç. Dr. Kadim BAYAN, Yard. Doç. Dr. A. Yekta TÜZÜN, Yard. Doç. Dr. Şenay ARIKAN, Yard. Doç. Dr. Şehmus ÖZMEN, Yard. Doç. Dr. Ramazan DANIŞ, Yard. Doç. Dr. Dede ŞİT, Yard. Doç. Dr. Davut AKIN, Yard. Doç. Dr. Abdullah ALTINTAŞ, Yard. Doç. Dr. Deniz GÖKALP, Yard. Doç. Dr. Timuçin ÇİL’e en mükemmel eğitimi veren değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tezimin yapım aşamasında yardımlarını benden esirgemeyen Nükleer Tıp uzmanı Şadiye TUZCU, Kardiyoloji A.B.D asist. Dr. Rojhat ALTINDAĞ, Biyomedikal değerli çalışanlarına ve özellikle testleri uygulamamda bana yardımcı olan Ramazan beye ve Endokrin hemşirelerine teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çalışanlarına teşekkür ederim.

Desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda hissettiğim, çok sevdiğim aileme teşekkür ederim.

Sevgili eşim LOKMAN ve kızım MELİSA ZEHRA’ ya

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	ii
Simgeler ve Kısaltmalar.....	iii
Şekiller.....	iv
Tablolar.....	v
Özet.....	vii
Summary	x
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Diyabet Tanımı ve prevalans.....	4
2.2. Diyabet Sınıflaması	6
2.3. Diyabetin Klinik Özellikler	9
2.4. Tip 2 Diyabet Komplikasyonları.....	12
3.1. Diyabetik Nöropati tanımı ve Patogenez.....	13
3.2. Diyabetik Nöropati Sınıflaması	18
3.3. Diyabetik otonom nöropati tanımı ve klinik tipleri.....	19
3.4. Kardiyovasküler otonom nöropati tanımı	21
3.5. Ortostatik Hipotansiyon tanımı.....	24
3.6. Ortostatik Hipotansiyon tedavisi.....	25
3.7. Kardiyovasküler otonom reflex testleri.....	26
3.8. QTc aralığı ölçümü.....	34
3.9. Kalp hızı değişkenliği.....	35

3.10. Kardiyak radyonükleid görüntüleme.....	38
4. Materyal ve Metod.....	41
5. Bulgular.....	43
6. Tartışma.....	51
7. Sonuç ve Öneriler.....	54
8.Kaynaklar.....	55

KISALTMALAR

NHIS: National Health Interview Survey

ADA: Amerikan diyabet birliği

WHO: Dünya sağlık örgütü

IFG: Bozulmuş açlık glukozu

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

EASD: Avrupa diyabet çalışma birliği

HbA1C: HemoglobinA1c

IGT : Bozulmuş glukoz toleransı

GAD: Glutamik asit dekarboksilaz

DKA: Diyabetik ketoasidoza

IDDM: İnsülin bağımlı diabetes mellitus

NIDDM: İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus

AGES: ileri glikolizasyon ürünü

TNF : Tümör Nekroz Faktör

AN: Otonom nöropati

CAD: Koroner arter hastalığı

HRV: Kalp hızı değişkenliği

BP: Kan basıncı

QTc: Düzeltilmiş QT oranı

SD: Standart sapma

CV: Varyasyon katsayısı

LF: Düşük frekans gücü

HF: Yüksek frekans gücü

SDNN: Standard Deviation Of Normal Cycle Intervals

SDANN: Standard Deviation of 5 Minutes Average Normal Cycle Intervals

RMSSD: Root Mean Square Successive Differences

KON: Kardiyovasküler otonom nöropati

NASPE:North American Society of Pacing and Electrophysiology

ŞEKİLLER

Şekil 1 .HİPERGLİSEMİ VE YOL AÇTIĞI BOZUKLUKLAR.....	14
Şekil 2.POLİYOL YOLU	15

TABLÖLAR

Tablo1.Diyabetin tanı kriterleri.....	15
Tablo2.Diyabetes Mellitusun etyolojik sınıflandırılması	17
Tablo 3.Diyabetes Mellitusun Klinik Özellikleri.....	19
Tablo 4.Tip 2 Diyabetin komplikasyonları	22
Tablo 5. Diyabetik Nöropatinin sınıflandırılması	29
Tablo 6. Diyabetik Otonom Nöropatinin klinik tipleri.....	30
Tablo 7. Sağlıklı Kişilerde Kardiovasküler Otonomik fonksiyon testlerinin yaşa bağımlı alt değer normal limitleri.....	38
Tablo 8. Otonom Nöropati testleri pozitif grup ile otonom nöropati testleri negatif olan grupların otonom nöropati testleri pozitif grup ile otonom nöropati testleri negatif olan grupların yaş, ağırlık,boy, İnsülin, C-peptid, HbA1c, Glukoz, SKB, DKB, TG, VLDL, LDL, HDL, R-R, BMİ,Hscrpdağılımları.....	54
Tablo 9. Otonom Nöropati testleri pozitif grup ile otonom nöropati testleri negatif olan grubun kardiyovasküler reflex testlerinin sonuçları	56
Tablo 10. Diyabetik Nöropati pozitif ve negatif grupları arasında diyabet tipi, EKG, LVH, SDHB, Sigara, Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi ortamalarının karşılaştırılması.....	57
Tablo 11. 24 Saatlik Holter ekg kaydında kalp hızı değişkenliğinin parametreleri SDNN, RMSSD, SDANN, LF , HF, LF/HF oranı	59
Tablo 12. SDNN, RMSSD, SDANN değerlerinin day, night,delta istatistiksel değerleri	60

ÖZET:

GİRİŞ VE AMAÇ: Diyabetik hastalarda otonom nöropatinin varlığı kötü bir prognostik değer taşımaktadır. Bu çalışmadaki amacımız diyabetik hasta popülasyonunda otonom nöropati sıklığını saptamak ve otonom nöropati olan olmayan grup arasında farklı olan parametreleri saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya beş yıl ve üzerinde tanı alan 85 Diyabet hastası(9 kişi tip 1, 76 kişi tip2) alındı. Diyabet hastalarında, hastalara kardiyovasküler otonomik nöropati testleri, 24 saatlik Holter-EKG monitorizasyonu, doppler ekokardiyografi, QTc, miyokard perfüzyon sintigrafisi yapıldı. Hastaların, test öncesi HbA1c, insülin , c-peptid, LDL , VLDL, TG, HDL, HsCRP, Glukoz düzeylerine bakıldı. Kardiyovasküler otonomik nöropati testleri, Valsave manevrası, Derin soluk almaya kalp hızı değişkenliği , İstirahatta kalp hızı değişkenliği, Max /min oranı testi, Ortostatik cevap hastalara uygulanıp kaydedildi.Bu beş testten, İki ve üzerinde testi pozitif olan hastalara diyabetik otonom nöropati testi pozitif grup ve testin hepsi normal veya bir pozitif olan hastalara otonom nöropati testi negatif grup denildi.Oluşturulan gruplar arasında yukarıdaki parametreler karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmamıza alınan 85 diyabetik vakaya uygulanan kardiyovasküler otonom nöropati testleri sonucuna göre otonom nöropati testi pozitif saptanan ve saptanmayan grup arasında kardiyovasküler otonomik nöropati testleri, 24 saatlik Holter-EKG monitorizasyonu, doppler ekokardiyografi, QTc, miyokard perfüzyon sintigrafisi yapıldı. Testler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. 47 hastada KON pozitif , 38 hastada negatif tesbit edildi her iki grup arasında HbA1c, insülin, c-peptid, ldl , vldl, tg, hdl, hscrp, glukoz düzeylerine bakıldı, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. QTc ve Miyokard perfüzyon sintigrafisi sonuçlarına göre her iki grup arasında farklılık izlenmedi, SKB değerleri farklı idi. 24 saatlik Holter-EKG monitorizasyonunda her iki grup arasında SDNN değerinde fark izlendi. RMSSD, SDANN, LF, HF, LF/HF, değerleri farklı değildi. Diyabet süresi ile test pozitiflik sayısı arasında pozitif bir korelasyon vardı ($r:0,240$ $p<0,027$). Diyabet süresi ile QTc süresi arasında pozitif bir ilişki izlendi ($r:0,306$ $p<0,004$). Test pozitiflik sayısı ile QTc değeri arasında ise pozitif bir korelasyon ($r:0,248$ $p<0,02$) izlendi.

SONUÇ :

- 1- KON 5 yılı aşkın Diyabetik hastaların yarısında fazlasında gözlenmektedir.
- 2- Sistolik kan basıncı artışı KON'li hastalarda daha yüksektir, bu durum KON'lu hastalarda bildirilen artmış mortaliteden sorumlu olabilir.
- 3- Diyabet süresi uzadıkça KON gelişme olasılığı artmaktadır.
- 4- 24 saatlik holter monitorizasyonlar kalp hızı değişkenliklerinin izlenmesinde kullanılan SDNN parametresi KON testleri ile uyum göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Kardiyak Otonom Nöropati

ABSTRACT

INTRODUCTION and AIM:

Existence of autonomic neuropathy in diabetic patients is of a bad prognostic value. In this study, our aim is to determine autonomic neuropathy prevalence in diabetic population and establish different parameters between the groups with or without autonomic neuropathy.

MATERIALS and METHOD:

A total of 85 diabetic patients who had earlier been diagnosed with diabetes for 5 years or more duration (9 patients with type I ;76 with type II) were included into the study. On all diabetic patients, cardiovascular autonomic neuropathy tests, 24 hs Holter- EKG monitorization, Doppler echocardiography, QTc, myocard perfusion scintigraphy were performed. Their pre-test HbA_{1c}, Insulin, C peptide, LDL, VLDL, TG, HDL, HsCRP and glucose levels were also measured in addition, cardiovascular autonomic neuropathy tests, Valsalva manoeuvre, heart rate variability response to single deep breath, heart rate variability at rest, max/min ratio test and orthostatic response were analyzed, and recorded.

Patients with two or more positive tests were defined as diabetic autonomic neuropathy test positive group, while those with one positive or all the tests normal were referred to as autonomic neuropathy test negative. The parameters above were compared between these two groups.

RESULTS:

According to the results of cardiovascular autonomic neuropathy tests performed on 85 diabetic cases included into the study, it was determined that there was a statistically significant difference between the groups in terms of 24 hours Holter-EKG monitorization, Doppler echocardiography, QTc, myocard perfusion scintigraphy.

KON was found to be positive in 47 and negative in 38 patients. Between the groups any significant difference was not observed for HbA_{1c}, insulin, C peptide, LDL, VLDL, TG, HDL, HsCRP and glucose levels. According to QTc and myocard perfusion scintigraphy results, no significant difference was noted between both groups; however systolic blood pressure of patient with CON was significantly higher than patient CON. In Holter monitorization, SDNN levels of patient with CON were significantly lower than patient

without CON. RMSSD, SDANN, LF, HFLF/HF ratio of two groups were not significantly different. There was a positive correlation among duration of diabetes and number of CON tests positivity ($r:0.240$ $p<0.027$) and QTc duration($r:0.306$; $p<0.004$) respectively

There was also positive correlation between QTc duration and number of CON test; positivity ($r:0.248$, $p<0.022$).

CONCLUSIONS

CON is observed in almost more than half of the patients with diabetes of five or more years duration.

Systolic blood pressure is higher in patients with CON, which may be responsible for increased mortality reported earlier in patients with CON.

As the diabetic duration increases, so does the likelihood of CON to develop.

24 hours Holter - monitorizations correlate well with CON tests, which are SDNN parameters used in tracking heart rate variations.

Key Words: Diabetes Mellitus, Cardiovascular autonomic neuropathy

1- GİRİŞ

Diyabetes melitus (DM), hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, kronik ve progresif bir hastalıktır. Seyri sırasında mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Diyabetes mellitus, tüm dünyada epidemik boyutlarda görülen yaygın bir Halk Sağlığı problemidir ve insidansı giderek artmaktadır. Yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) diyabetik erişkin sayısı 21 milyon, prediyabetik veya diyabetik erişkin yüzdesi %35 oranındadır (1). Dünyada diyabetiklerin sayısı 150 milyondan fazladır ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu rakamın önümüzdeki 20 yıl içerisinde iki katına ulaşacağını tahmin etmektedir.

Diyabet, hızla gelişen ateroskleroz ve bir protrombotik durumla bağlantılıdır; bunlar da miyokard infarktüsü (MI), inme, periferik arter hastalığı ve kalp krizi riskini belirgin olarak artırır. Diyabetiklerin %75'i kardiyovasküler hastalıklardan ölmektedir ve bilinen bir koroner arter hastalığı olmayan diyabetik hastaların prognozu, koroner arter hastalığı olan diyabetik olmayan kişilerin prognozuna benzerdir. Amerika'da hastaneye yatırılan hastaların %43'ü diyabetiktir. Diyabet aynı zamanda, erişkin körlüğü, terminal dönem böbrek hastalığı ve travmatik olmayan ayak amputasyonunun başta gelen nedenidir. Diyabetik olmak hastanın 15 yıl yaşlanınca taşıyacağı kardiyovasküler riski şimdiden taşıması anlamına gelmektedir (2). 1980 yılından bu yana sabit kalan veya azalan kardiyovasküler hastalık, inme ve kansere bağlı ölüm oranlarına kıyasla aynı zaman diliminde diyabete bağlı ölüm oranı %30 artmıştır.

Aterosklerozun progresyonunu yavaşlatmayı, rüptüre eğilimli plakları stabilize etmeyi ve arteriyel trombozu önlemeyi amaçlayan önlemler, kardiyak ölüm, MI, inme, revaskülarizasyon işlemleri ve periferik arter hastalığı riskini %50-80 oranında azaltmaktadır. Normal dağılım aralığında olsa bile, hemogloblin A1c ne kadar düşük olursa, bir kardiyovasküler olay ve kardiyak tüm nedenlere bağlı mortalite riski de o denli az olur. Böylesi yararlarına rağmen, diyabetik hastaların yalnızca %7,3'ü hemogloblin A1c, kolesterol ve kan basıncı kontrolüne ilişkin ulusal kılavuzlarda belirtilenlere uygun davranır ve her yıl on binlerce kişi bu önlemleri uygulayamadıklarından dolayı hayatlarını kaybetmektedir.

Bu çalışmanın amacı, Diyabetli hastalarda KON sıklığını saptamak ve diyabet süresi ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmek. Ayrıca KON saptanan hastalarda QTc süresinde uzama oluyormu, miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi saptanıp saptanmadığını değerlendirmek. KON testlerinden valsalva manevrası, e/i oranı, max/min oranı, ortostatik cevap, istirahat taşikardisinin sıklığını saptamak ve aynı zamanda hastaların tutulum derecesini saptamak. 24 saat holter monitorizasyonu ile KON testleri arasında uyum olup olmadığını araştırmak.

2- GENEL BİLGİLER

A-TANIM: Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren , kronik bir metabolizma hastalığıdır.

Diabetes mellitus, kadın ve erkeklerdeki en yaygın endokrin bozukluktur. Mutlak insülin eksikliği (tip 1) ya da insülin direncinin aşılmasında yeterli olmayan göreceli bir insülin eksikliği (tip 2) nedeniyle ortaya çıkar. Belirtileri hiperglisemi, diğer metabolik düzensizlikler ve uzun dönemde kan damarlarında, gözlerde, sinirlerde, böbreklerde ve kalpte hasarı içermektedir (Tablo 4). Diyabet kardiyak ölüm, ölümcül olmayan MI, kalp yetersizliği ve inmenin başta gelen nedenidir; ayrıca ABD'de erişkin körlüğü, terminal dönem böbrek hastalığı, travmatik olmayan ayak amputasyonu ve nöropatinin en yaygın nedenidir.

B. Prevalans: Amerika'da yaklaşık 21 milyon ve Dünya genelinde 150 milyon kişi diyabetikdir ve bu rakamın 2025 yılına kadar iki katına ulaşacağı hesaplanmaktadır. ABD'de 1990'dan 2000'e kadar 10 yıllık bir süre zarfında diyabet prevalansı %4,9'dan %7,3'e, %49 oranında artış göstermiştir. Amerikan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından Amerika Birleşik Devletleri'ndeki erişkinlerin %8,6'sının diyabetik olduğu ve önümüzdeki yıl içinde 800.000 yeni diyabet olgusuna tanı konacağı tahmin edilmektedir.

Ulusal Sağlık Görüşmesi Taraması (NHIS: National Health Interview Survey) verilerine göre, 2000 yılında ABD'de doğan bireylerin yaşam boyu diyabet gelişme riskinin erkekler için %33, kadınlar için %39 olduğunu tahmin etmektedir; burada ömür beklentisi ve yaşam kalitesinde büyük çaplı kayıplar söz konusudur (3). Diğer bir deyişle, ABD'de bugün doğan her üç bebekten birinde yaşam boyu diyabet gelişme riski mevcut olmakla birlikte, daha yüksek riskli bir etnik gruba dahil olarak doğarlarsa bu oran artacak ve doğan her iki bebekten biri diyabetik olacaktır. Ayrıca, ABD'de 5,5 milyondan fazla diyabet olgusuna hala tanı konmamıştır; ve aslında Amerikan popülasyonunun %26'sında (60 yaşın üzerindekiilerin %44'ü) ya bozulmuş açlık glukozu (prediyabet) ya da insülin direnci (metabolik sendrom) olması diyabet ve kardiyovasküler olay riskini büyük ölçüde artırmaktadır. Yaşça ileri kişiler ve belirli etnik gruplar (Afrikalı Amerikalılar, Asyalılar,

İspanyollar, Amerikan yerlileri, Pasifik Adalılar) diyabet gelişimi için daha yüksek risk altındadırlar. Bugün Amerikan ergenlerinin %11'i prediyabetiktir ve 18 yaşın altındaki diyabet tanısı konan kişilerin %10'unda tip 2 diyabet mevcuttur. Yüksek riskli etnik gruplarda, 18 yaşın altında görülen diyabetin %50'si tip 2 diyabettir. Diyabet prevalansının giderek artıyor olması, popülasyonun yaşlanması, artan obezite oranları, fiziksel aktivitenin azalması, çoğunlukla işlenmiş sentetik gıdalardan oluşan karbonhidrat oranı yüksek, kalori yoğun bir beslenme tarzına bağlanmaktadır.

TANI VE SINIFLANDIRMA

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflandırılmasında son 10 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında , Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya sağlık örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonla kabul etmiştir.

Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa diyabet çalışma birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır.

Tablo 1. Diyabet Tanı Kriterleri

Kategori	Açlık Glukozu (mg/dL)	Plazma 2-saatlik Glukozu (mg/dL)	Plazma Herhangi bir Zamanda Ölçülen Glukozu (mg/dL)
Normoglisemi	< 100	< 140	-
IFG/IGT	100 - 125/ -	- /140 - 199	-
Diyabet	≥ 126*	≥ 200	Diyabet semptomlarıyla seyreden > 200*

IFG = bozulmuş açlık glukozu, IGT = bozulmuş glukoz toleransı

* Diyabet tanısı sonraki bir başka günde de doğrulanmalıdır. Açlık plazma glukozu testi, uygulama kolaylığı, uygunluğu, hasta tarafından kabul edilebilirliği ve daha düşük maliyeti nedeniyle tercih edilmektedir. Açlık en az sekiz saattir kalori alınmaması olarak tanımlanmaktadır.

* Bu test, suda çözünmüş 75 g anhidroz glukoz eşdeğerini içeren bir glukoz yüklemesini ve bundan iki saat sonra plazma glukoz ölçümünün yapılmasını gerektirir

** Günün herhangi bir zamanında, son öğünü göz önüne almadan

Kaynak:(4).

C. Diyabetin Sınıflandırılması (Tablo 2)

1) Tip 1 Diyabet: Diyabet olgularının %5-10'unu oluşturur. Tip 1 diyabetin büyük çoğunluğu, pankreasın insülin üretememesi ve mutlak bir insülin yetersizliğine yol açan pankreas adacıklarındaki beta hücrelerinin hücre aracılı otoimmün hasarı sonucu oluşur. Aile Öyküsünde diyabet bulunması tip 2 diyabete göre daha enderdir. İkiz çalışmaları, başlangıçta etkilenmeyen monozigot ikizlerin %30-50'sinde tip 1 diyabetin sonradan gelişeceğini göstermektedir. Genellikle adacık hücrelerine, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ve insüline karşı otoantikorlar mevcuttur ve diğer otoimmün hastalıkların (Graves hastalığı, Hashimoto tiroidi, Addison hastalığı, pernisiyöz anemi) riski artmaktadır. Olguların küçük bir bölümü idiyopatik kökenlidir (otoimmün olmayan). Tip 1 diyabette genellikle semptomlar akut olarak başlar (poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı) ve çoğunluğu obez olmayan genç yaştaki hastaları, yaşla orantılı olmayan bir şekilde, etkiler (olguların %70'i 20 yaşında gelişirse de, aslında herhangi bir yaşta görülebilir). Sağkalım için ömür boyu insülin tedavisi gereklidir. Tip 1 diyabeti olan kişiler, endojen insülinin mutlak eksikliğine bağlı olarak, diyabetik ketoasidoza yatkındırlar (DKA); DKA, hastalıklarının başlangıç belirtisi olabilir. Bu durumu ifade etmek için “insülin bağımlı diabetes mellitus (IDDM), “tip I diyabet” (Romen harflerini kullanarak) ve “juvenil başlangıçlı diabetes mellitus” terimleri artık kullanılmamaktadır.

2) Tip 2 Diyabet: Diyabet olgularının %90-95'i tip 2 diyabettir. Tip 2 diyabet, insülin direnciyle baş etmek için pankreas beta hücrelerinin yeterli düzeyde insülin

üretmemeleriyle birlikte insülin direncinin bileşiminden oluşur. Etkilenen bireylerin hemen her zaman, özellikle de anne tarafında bir aile öyküsü vardır; bu durum büyük olasılıkla mitokondrideki PPAR-gama reseptörlerinin kofaktörlerindeki bir bozukluk nedeniyle oluşmaktadır. Bu genetik yatkınlık, davranışsal ve çevresel risk faktörleri, ileri yaş, obezite ve sedanter yaşam tarzı ile birlikte insülin direnci ve diyabetin oluşmasından sorumludur. Eğer monozigot ikizlerden birinde tip 2 diyabet gelişirse %90'dan fazla olasılıkla hastalık başlangıçta etkilenmeyen ikizde de görülecektir.

Tablo 2. Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflandırılması

Tip 1 diyabet*

İmmün-aracılı (büyük çoğunlukla)

İdiyopatik

Tip 2 diyabet*

Diğer spesifik tipler

Beta hücresi fonksiyonu veya insülin işlevindeki genetik defektler

Ekzokrin pankreas hastalıkları (pankreatit, travma/pankreatektomi, neoplazi, kistik fibrozis, hemokromatoz, fibrokalküloz pankreatopati)

Endokrinopatiler (akromegali, Cushing sendromu, glukagonom, feokromositoma, hipertroidizm, Somatostatinom, aldesteronom ve diğerleri)

İlaç ya da kimyasal maddelere bağlı (pentamidin, nikotinik asit, glukokortikoidler, tiroid hormonu, diazoksit, beta adrenerjik agonistler, tiazidler, dilantin, alfa interferon ve diğerleri)

Enfeksiyonlar (konjenital kızamıkçık, sitomegalovirüs, Koksaki B ve diğerleri)

İmmün aracılı diyabetin yaygın olmayan türleri (kasılmış adam "stiff-man" sendromu, antiinsülin reseptör antikorları ve diğerleri)

Kimi zaman diyabet ile ilişkili olan diğer genetik hastalıklar (Down sendromu, Klinifelter Sendromu, Turner sendromu, Wolfram sendromu, Friedreich ataksisi, Huntington koresi,

Laurence-Moon-Biedl sendromu, miyotonik distrofi, porfiri, Prader-Willi sendromu ve diğerkleri)

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)

- * Genellikle mutlak insülin eksikliği ile sonuçlanan beta hücre hasarı
- * Göreceli insülin eksikliği bulunan ağırlıklı olarak insülin direncinden ve insülin direnci de mevcut olan ağırlıklı olarak insülin salgı bozukluğuna kadar çeşitlilik görülebilir
- * Herhangi bir tip diyabeti olan hastalar hastalıklarının belli bir evresinde insülin tedavisine ihtiyaç duyabilirler. İnsülin kullanımı, başlı başına hastaları sınıflandırmaz.

Kaynak: (5)

Tip 1 diyabetin aksine, tip 2 diyabet tarihsel olarak birçoğu obez olan ve pankreas adacıklarındaki beta hücrelerinde otoimmün hasar olmayan 40 yaş ve üzeri kişileri etkiler (ancak artık üç yaşından küçüklerde bile görölmektedir). Tip 2 diyabetik hastaların 1/3'den azı en sonunda insülin tedavisine ihtiyaç duyacaktır. Bu hastalarda spontan bir DKA epizodunun ender görölmesine rağmen, özellikle Afrikalı Amerikanlarda ve Latinlerde aşırı stres ve ağır hastalığa bağılı olarak gelişebilir (Tablo 3). Önemli olan bir konu ise, erken dönem semptomlarının (yorgunluk, postprandiyal hipoglisemi) önemli ölçüde gözden kaçırılması ya da önemsenmemesidir; tip 2 diyabete, kardiyovasküler, nörolojik bir komplikasyonun ilk ortaya çıkışına kadar (örn. MI, inme, görme kaybı, periferik nöropati) yıllarca tanı konmayabilir. Diyet, egzersiz ve kilo kaybı ile insülin direnci iyileştirilebilir ve nadiren kimi obez kişilerde tip 2 diyabetin tersine çevrildiği gözlenir. Bariatrik cerrahiyi takiben artan GLP-1 üretimi, insülin üreten beta hücrelerinin üremesini stimüle eder ve apoptozu (programlanmış hücre ölümü) baskılar; bu da %75'e varan diyabet iyileşme oranları ile sonuçlanır. Bu durumu ifade etmek için "insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM)" terimi artık kullanılmamaktadır.

3. Gestasyonel Diyabet: Gestasyonel diyabet ilk defa gebelik döneminde tanı konan glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. Tedavide insülin ya da yalnızca diyet düzenlemelerinin

kullanılmasına veya durumun gebelik sonrasında devam edip etmediğine bakılmaksızın bu tanımlama kullanılır. Bu tanımlama, fark edilmemiş glukoz intoleransının gebelikten önce ya da gebelikle eş zamanlı olarak başlaması veya tip 1 diyabetin gebelik esnasında gelişme olasılığını hariç tutmaz. Amerika'da gebeliklerin %7'sinde gestasyonel diyabet ile komplikasyonu görülür. Bu durum, genellikle yükselmiş insan plasental laktojen (HPL) düzeylerinin insülin direncinin artmasına yol açmasıyla gebeliğin ikinci ya da üçüncü üç aylık döneminde görülür. Hiperglisemi hafif düzeyde veya asemptomatik olabilir; ancak fetal morbidite ve mortaliteyi önlemek amacıyla genellikle insülin tedavisi gereklidir. Tipik olarak, glukoz toleransı doğum sonrasında normale döner, ancak bu kadınların %35'ine 5 ila 10 yıl içerisinde tip 2 diyabet tanısı konur. Gebelik suboptimal insülin salgısı ile pankreas için bir "stres testi" gibidir ve eğer koruyucu önlemler alınmazsa, tip 2 diyabet riskinin hastanın yaşamının ileriki yıllarında yüksek oranlara ulaşabileceğine dair uyarıda bulunur.

4. Diyabetin Diğer Tipleri: Bu kategori, beta hücre fonksiyonlarında veya insülin etkisindeki genetik defektler ve genetik mitokondriyal defektler (maternal kalıtımla geçen diabetes mellitus artı sağırılık), ekzokrin pankreas hastalıkları (örn. hemokromatoz), endokrinopatiler (örn. Cushing sendromu, hipertiroidizm), ilaç/kimyasal maddelerin tetiklediği diyabetleri ve diğer durumları içermektedir (Tablo 2).

5. Glukoz Regülasyonun Diğer Bozuklukları: Bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve bozulmuş açlık glukozu (IFG) diyabetin risk faktörleridir. Sonuç olarak hastaların %25'inde tip 2 diyabet geliştiğinden bu durumlar "prediyabet" olarak da adlandırılır. Bozulmuş glukoz toleransı (IGT) veya bozulmuş açlık glukozu (IFG) olan hastalara terapötik yaşam tarzı değişiklikleri hakkında bilgi verilmelidir . Yeni başlayan diyabeti saptamak ve daha yoğun bir tedaviye ihtiyaç olup olmadığını belirlemek amacıyla, yılda bir kez açlık plazma glukozu ölçümünün yapılması önerilmektedir. Diyet/egzersiz (%58 azalma), rosiglitazon (%60 azalma), metformin (%31 azalma), akarboz (%25 azalma) ve bariatrik cerrahiyi (%70 azalma) de içeren çeşitli müdahalelerin prediyabetten diyabete doğru geçişi azalttığı gösterilmiştir .

Tablo 3. Diyabetes Mellitusun Klinik Özellikleri

	Tip 1 Diyabet	Tip 2 Diyabet
Prevalans (ABD)	%0,4	%8,6
Primer bozukluk	Pankreas adacıklarının beta hücrelerinin otoimmün (yaygın) veya idiyopatik (ender) hasarı; genellikle mutlak insülin eksikliği biçiminde	Kombine insülin salgı defekti ile seyreden insülin direncine neden olan genetik, çevresel faktörler: göreceli insülin eksikliği
Tablo	Akut başlangıçlı semptomlar (poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı), sıklıkla akut olarak hasta, ketoasidoz ile seyredebilir. Semptomlar ortaya çıktıktan kısa bir süre sonra tanı konur. Başvuru sırasında < 20 yaş (olguların %70"inde), çoğu obez değildir.	Hafif semptomlar, fark edilmeden belirlenmeden yıllarca sürebilir. Vasküler komplikasyon veya nöropati ile seyredebilir. Başvuru sırasında > 45 yaş (genellikle) kişilerde görülür ve çoğu obezdir. Ketoasidoz nadirdir ancak şiddetli hastalık stres döneminde görülebilir.
Tedavi	Sağkalım için insülin gereklidir. Hipoglisemi tip 1 diyabette daha fazla görülür	Kimi olgularda diyet ve egzersiz yeterlidir ve hastalığı tersine çevirebilir. Hastaların çoğunluğunda oral ilaç tedavisi gereklidir ve bazılarında birden fazla ilaç kullanılması gerekir. Sonuç olarak çoğu hastada insülin kullanımı

gereklidir.

Diğer ilaç müdahalelerinin tip 2 diyabetin gelişimini engellemeye veya geciktirmeye yönelik etki yapıp yapamayacaklarını belirlemeyi amaçlayan çalışmalar devam etmektedir [örn. NAVIGATOR (ARB ve nateglinid), ATC NOW (pioglitazon)].

D. Klinik: Polidipsi ile birlikte seyreden poliüri, en sık görülen tip 1 diyabet tablosudur. İştah artışına rağmen kilo kaybı, görmede bulanıklık, sersemlik, güçsüzlük, bulantı, sık görülen deri ve mesane enfeksiyonları ve kadınlarda Kandida vajiniti diğer semptomlardır. Tip 1 diyabette, semptomlar genellikle aniden ortaya çıkar ve haftalarca sürer. Başvuru sırasında hastalar akut olarak hasta olabilirler. Tip 2 diyabet semptomları ise aylardan yıllara kadar varan uzun bir süreç boyunca yavaşça ortaya çıkar ve bu da hastalığın gözden kaçırılmasını veya ihmal edilmesini kolaylaştırır. Hastalar genellikle diyabet tedavisi ile “sağlıklarında” önemli bir iyileşme olana dek hasta olduklarını fark etmezler. Tip 2 diyabetin erken dönem seyrinde genellikle ilk faz insülin yanıtının kaybı nedeniyle reaktif hipoglisemi, postprandiyal hiperglisemi ve geç hipoglisemiye giden hiperinsülinemi görülür. Tip 2 diyabette kronik ve tanı konmamış hiperglisemi fark edilmeden önce organ dokularında patolojik değişiklikleri indükleyebilir; ve diyabet tanısı konduğu sırada hastaların %20'sinde mikrovasküler veya nörolojik bir komplikasyon mevcuttur. Kimi zaman vasküler bir komplikasyon (retinopati, nefropati, MI, inme, kalp krizi), periferik nöropati veya eğer hastaneye yatırılarak tedavi edilmezse sağkalım için tehdit oluşturan bir tıbbi acil durum (DKA, ketotik olmayan hiperozmolar koma), diyabetin başlangıç belirtisidir. Stabil KKH veya akut koroner sendromu olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde tip 2 diyabet veya bozulmuş glukoz toleransı vardır (6). İlk kez MI geçirdikleri esnada diyabetik olmayan hastalarda, sonraki 5 yılda tip 2 diyabet görülme riski erkekler için 2-3 katına, kadınlar içinse 3-4 katına çıkmaktadır (7).

E . Diyabet Taraması: Çoğu diyabetik asemptomatiktir ve bir yandan hiperglisemiye maruziyet nedeniyle insüline duyarlı olmayan dokularda patolojik değişiklikler gelişirken,

bu hastalara yıllarca tanı konmayabilir. Tip 2 diyabetin erken tanısı ve tedavisi ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar önlenir. Bu nedenle, Amerikan Diyabet Birliği, riski yüksek olan tüm kişilerin diyabet taramasından geçirilmesini önermektedir .

F. Tanı (Tablo 1). Amerikan Diyabet Birliği diyabet tanısı için aşağıdaki kriterlerden en az birinin gerektiğini belirtmektedir (8):

Bir seferden fazla olmak üzere plazma glukoz konsantrasyonunun tartışmasız bir şekilde yüksek olması ile birlikte diyabetin klasik semptomları

Açlık plazma glukozunun (FPG) bir seferden fazla yüksek bulunması

Standardize bir oral glukoz tolerans testini takiben plazma glukozunun yüksek bulunması

G. Diyabetin Yönetimi: İnsülin direnci ile bağlantılı diğer düzenlenebilir risk faktörlerini agresif olarak kontrol etmeksizin, ağırlıklı olarak yükselmiş glukoz düzeylerini normale indirmeyi amaçlayan geleneksel tedavi yöntemlerinin tip 2 diyabette kardiyovasküler olayları azaltmada yetersiz kaldığı kanıta dayalı olarak gösterilmiştir. Diyabetin optimum yönetimi, yoğun glisemik kontrol, iyileşen insülin duyarlılığı, dislipidemi ve hipertansiyon tedavisi, diyabetle ilişkili komplikasyonların yönetimi ve hasta eğitimini amaçlayan koordine bir ekip yaklaşımını gerektirir.

H. Doğal Öykü ve Prognoz: Tip 2 diyabet, pankreas adacıklarındaki beta hücre fonksiyonunun giderek kaybedilmesi ve artan ilaç tedavisi ihtiyacı ile sonuçlanan progresif kronik bir bozukluktur. Kontrol edilmemesi durumunda, yükselen HbA1c düzeyleri, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riskini artırır. ABD'de doğan her üç bireyden birinde yaşam boyu diyabet gelişme riski vardır ve diyabetin varlığı uzun dönemli sağkalımı ve hayat kalitesini önemli ölçüde düşürmektedir [40 yaşında diyabet tanısı alan bir kişinin uzun dönemli sağkalım ve yaşam kalitesi sırasıyla yaklaşık 12,5 ve 20 yıl

düşmektedir (3)]. Koruyucu stratejiler ile diyabetle ilişkili komplikasyonların başlaması ertelenebilir veya ilerlemesi yavaşlatılabilir.

Tablo4. Tip 2 Diyabetin Komplikasyonları

Akut Komplikasyonları

Diyabetik ketoasidoz

Hiperosmolar koma

Hipoglisemi

Uzun Dönemli Komplikasyonları

Mikrovasküler

Retinopati

Nefropati

Periferik otonom nöropati

Makrovasküler

Koroner kalp hastalığı

Serebrovasküler hastalık

Periferik arter hastalığı

Diğer

Enfeksiyon direncinde düşüş (hipoglisemi ile)

Deri değişiklikleri

Yetersiz yara iyileşmesi

Kataraktlar

Glokom

İnfertilite

Alkolik olmayan steatoz/steatohepatit (insülin direnci komplikasyonları)

DİYABETİK NÖROPATİ

Diyabetik nöropati ; Hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan periferik somatik veya otonom sinir liflerinde fokal veya diffüz hasar ile seyreden klinik veya subklinik bir nöropati tablosudur.(9)

DİYABETİK NÖROPATİ PATOGENEZİ

Diyabetik nöropatinin kesin nedeni tam tespit edilemediği gibi, patogenezinde bir çok mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Patogenezle ilgili mekanizmalar (10) :

VASKÜLER HİPOTEZLER

METABOLİK HİPOTEZLER

PROTEİN SENTEZİ VE AKSONAL TRANSPORT DEĞİŞİMLERİ

İMMÜNOLOJİK MEKANİZMALAR

1. VASKÜLER HİPOTEZLER

İlk defa 100 yıl kadar önce siniri besleyen damarda gelişen ateroskleroz sonrasında nöropati geliştiği öne sürüldü. 1950'li yıllarda Fagerberg, sinirleri besleyen küçük damarların periyodik asid schiff (+) materyal birikiminden dolayı kalınlaştığını ve elektron mikroskopisinde görülen bazal lamina duplikasyonunun ilk değişimler olduğunu ve daha sonra nöropati geliştiğini ileri sürdü (10,11). Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda bu değişimlerin yaşa ve cinse bağlı olarak diyabetik olmayan vakalardan alınan biyopsi örneklerinde de tespit edilmesinden dolayı bu hipotez güncelliğini kaybetti (10, 11, 12).

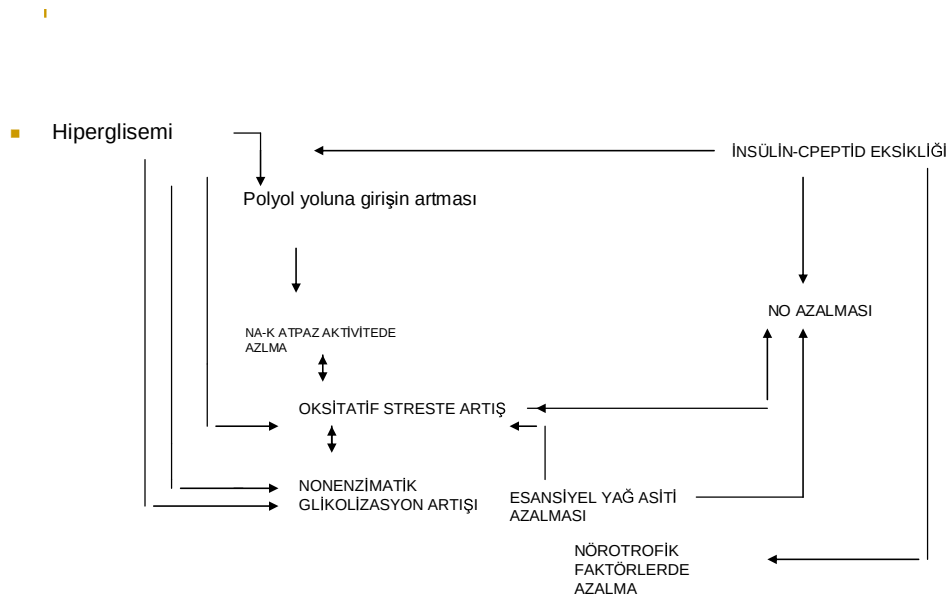
Periferik sinir iskemisini açıklamak üzere yapılan deneysel bir çalışmada, diyabetik nöropatideki patolojik değişikliklerin, yaralanma sonucu oluşan hasarlara benzer olduğu görüldü (13). Bir başka çalışmada ise, diyabetik vakaların otopsilerden alınan sural sinir biyopsilerindeki iskemik değişikliklerin vaskülitte görülen değişikliklere benzediği saptandı. Bu sinirlerde belirgin lif kaybı ve yama şeklinde lezyonlar tespit edildi (14).

Bugün diyabetik hastalarda endonöral mikrovasküler değişimlerin (bazal membran kalınlaşması, reduplikasyon, endotel hücrelerinde şişme ve proliferasyon, trombosit agregasyonu sonucu tıkanma, multifokal iskemik lezyonlar, tıkanmış kapiller sayısının artması) sinirlerde multifokal iskemiye ve hipoksiye yol açarak sonuçta polinöropatiye neden olduğu düşünülmektedir (12, 15).

Hiperglisemi sonucunda meydana gelen ileri glikolizasyon ürünlerinin (advanced glycosylation end-products, AGEs) mikrovasküler patolojiyi başlattığı ve bunun plazma membranının dayanıklılığını bozduğu öne sürülmektedir.

2. METABOLİK HİPOTEZLER

Çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarda, diyabetik nöropatinin patogenezinde uzun süre devam eden hipergliseminin ana neden olduğuna dair deliller tespit edilmiştir. Deneysel çalışmalarda hiperglisemi sonucunda poliyol-miyoinositol metabolizmasında ve Na-K ATPaz sisteminde değişiklikler meydana geldiği gösterilmiştir. Nonenzimatik glikolizasyon sonucunda akson çapında ve transportunda azalma, sinir iletilisinde azalma, aksoglyal bileşke bozuklukları, mikroanjiyopati, endonöral hipoksi, demyelinizasyon geliştiği tespit edilmiştir. Hiperglisemi sinir dokusuna direkt etki ederek erken metabolik değişikliklere neden olurken, geç dönemde elektrofizyolojik morfolojik değişikliklere neden olmaktadır (10, 15).

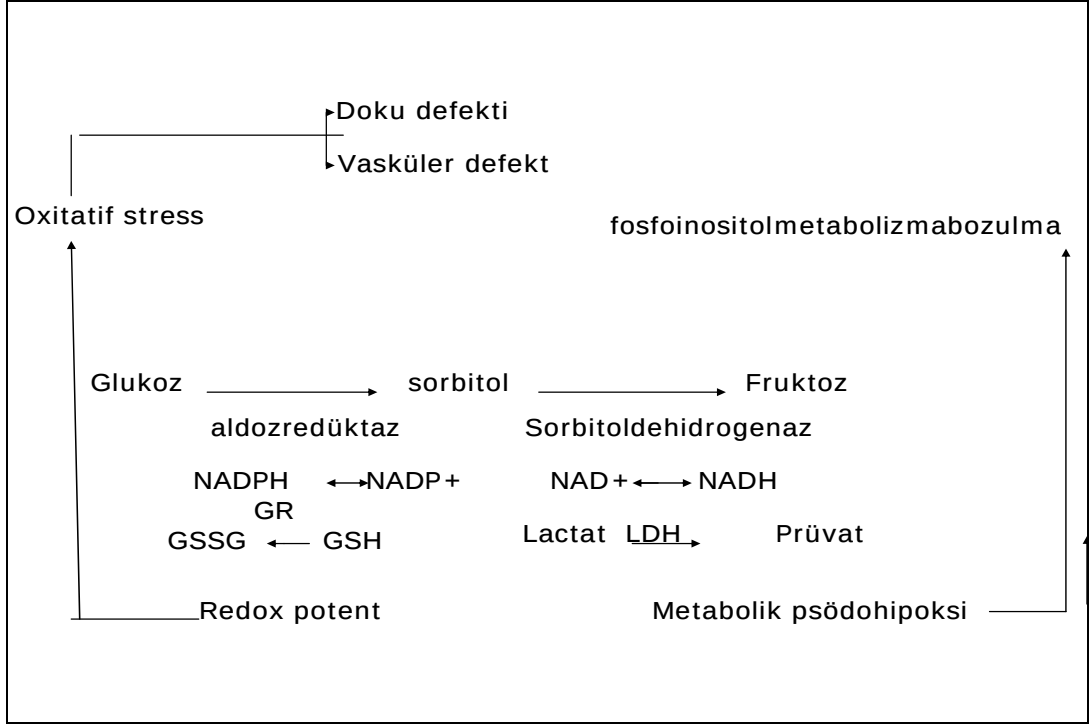


Şekil.1: HİPERGLİSEMİ VE YOL AÇTIĞI BOZUKLUKLAR

SORBİTOL METABOLİZMASI

Normal sinir aksonu için tek enerji kaynağı glikozdur. Sinir hücresine glikozun alınması sırasında insüline ihtiyaç duyulmaz. Kan glikoz konsantrasyonu arttığında sinir hücresi içine alınan glikoz miktarıda artar.

Poliyol yolu enzimi olan aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz hücreye glikozun girişi sırasında insüline ihtiyaç göstermeyen dokularda bulunur. Her iki poliyl yolu enzimi de substrat bağımlıdır. Glikozun sorbitole redüksiyonu ve fruktoza oksidasyonu başlıca intrasellüler glikoz konsantrasyonuna bağılı olarak meydana gelir (Şekil-2). Sorbitol hücre membranından diffüze olamadığı için hücre içinde birikir. Hücre içinde biriken sorbitol ve fruktozun yarattığı osmotik etkiden dolayı hücre içinde su miktan artar. Sinirlerdeki poliyl yolu aktivitesinin çoğu Schwann hücrelerinde olmaktadır. Bu nedenle özellikle Schwann hücrelerinde ödem, ardından hücre ölümü ve demyelinizasyon geliştiğı düşünölmektedir (16, 17, 18). Daha sonra yapılan çalışmalarda sentez edilen aşırı miktardaki fruktozun endonöral aralığa sızarak endonöral ödeme yol açabileceğı, akson ile Schwann hücresinin büzüşmesine neden olabileceğı üzerinde durulmuştur (18). Aldoz redüktaz inhibitörlerinin de diyabetik polinöropatide kısmen de olsa faydalı olması bu mekanizmanın sorumlu olabileceğini göstermektedir (19,20).



Şekil:2 poliyol yolu

MİYOİNOSİTOL METABOLİZMASINDAKİ BOZUKLUKLAR

Miyoinositol gıdalarla alınan ve barsaktan sodyum bağımlı spesifik taşıyıcılar ile emilen bir hegzostur. Plazma düzeyi 10-50 mikromol/kg iken, sinirlerde 1-50 milimol/kg düzeyinde bulunur. Plazma düzeyi böbreklerde oksidasyon yöntemi ile glukuronik aside çevrilmesiyle sabit tutulur. Dokulardaki düzeyi ise, glikoz-6-fosfat aracılığı ile glikozdan çevrilerek ve barsaktan emilerek sabit tutulmaktadır (12, 17, 22,23).

Miyoinositol hücre membranına fosfoinositidleri oluşturmak üzere reversibl olarak bağlanır. Membran fosfoinositidleri ekstrasellüler ve intraaksonal alan arasında sekonder haberci olarak rol oynar. Aktive olan fosfoinositid iki hücre içi mediatörü salgılatır. 1) inositol 1,4,5-trifosfat; akson içi depo yerlerinden kalsiyum salınımını sağlar. 2) Diaçilgliserol; pek çok intrasellüler olayı düzenleyen protein kinaz C'i aktive eder (10,12,14,17,18).

Hiperglisemi durumunda akson içi miyoinositol düzeyi azalmaktadır. Glikoz ve miyoinositol moleküllerinin birbirine benzerliği nedeniyle sodyum bağımlı transport sırasında kompetatif inhibisyon meydana gelir. Hiperglisemide membran fosfoinositidleri azalırken aktif transport için gerekli olan Na-K ATPaz düzeyi de azalmaktadır. (10,12,14,17,24).

NONENZİMATİK GLİKOLİZASYON

Diyabetik vakalarda özellikle insüline ihtiyaç duyulmayan dokularda proteinler nonenzimatik glikolizasyona uğrar. Reaksiyon sonucunda Amodori ürünleri meydana gelerek, vasa nervosum ve endonöral matrix etkilenir. Amodori ürünleri erken glikolizasyon ürünleridir ve plazma glikoz düzeyine bağlı olarak geri dönüşümlü meydana gelirler. Ancak myelin, elastin, kollajen ve kristallin gibi uzun ömürlü proteinlerin glikolizasyonu geri dönüşümlü değildir ve bunlar "ileri glikolizasyon ürünleri" olarak isimlendirilirler. Bu ürünlerin birikimi sonucunda makrofajlardan salgılanan tümör nekroz faktör (TNF), interlokin-1 sekresyonu artar. Bu araçların etkisi ile damar geçirgenliği artar, damar duvan kalınlaşır, kan akımı azalır ve sonuçta iskemi meydana gelir (12,14,15, 18).

Diyabetik hastalarda periferik sinir myelinlerinde ileri glikolizasyon ürünleri tespit edilmiştir. Hiperglisemi özellikle sinirlerdeki tubulinlerin glikolizasyonuna neden olarak aksonal transportu engeller. Ayrıca ileri glikolizasyon ürünlerinin nitrik oksidi absorbe ederek mikrovasküler aktiviteyi bozduğu ve buna bağlı olarak sinir-kan akımının azaldığı tespit edilmiştir (25).

3. PROTEİN SENTEZİ VE AKSONAL TRANSPORT BOZUKLUKLARI

Nöronun perikaryon bölümünde sentezlenen makromoleküller, enzimler ve nörotransmitterlerin aksone iletilmesine "aksonal transport" denir. Santraldan periferik doğru alan anterograd akım ile sentezlenen moleküller taşınırken, retrograd akım ile büyüme faktörleri taşınır. Anterograd aksonal transportun 3 komponenti vardır. Hızlı anterograd akım (aFc); daha çok enzim ve glikoproteinlerle ilişkili endoplasmik retikulumda meydana gelir. Yavaş anterograd transport 2 kısma ayrılır. Yavaş komponent a (SCa); tubulin ve polipeptid nörofilamentlerinin hareketini gösterirken, yavaş komponent b (SCb); tubulindeki aldoz, asetilkolin transferaz, pürivat kinaz, nöron spesifik enolaz, kreatin fosfokinazın hareketini göstermektedir (12).

4. İMMÜNOLOJİK MEKANİZMALAR

Diyabetik otonom nöropatili vakaların yapılan otopsilerinde otonomik ganglionların inflamatuvar hücrelerle infiltre olduğunun tespit edilmesinden sonra patogeneizde immünolojik mekanizmaların da rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (10). Bir çalışmada

özellikle IDDM hastalarında ayağa kalkmaya yanıt olarak oluşan katekolamin artışının azaldığı, bunun da sempatik ganglion antikorlarına bağlı olduğu gösterilmiştir (26).

DIYABETİK NÖROPATİNİN SINIFLANDIRILMASI

Diyabetik periferik nöropatinin patofizyolojisi ve etyolojisi hakkındaki bilgiler tam olmadığı için sınıflamada klinik bulgular dikkate alınmıştır. Diyabetik nöropati için yapılan bir çok sınıflamadan sonra Thomas ve Dyck tarafından yapılan ve Tablo-6'da gösterilen sınıflama kabul edilmiştir (10).

Tablo- 5: Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması.

A. Simetrik Polinöropatiler

Sensoriyal veya sensorimotor polinöropatiler

Simetrik proksimal alt ekstremit motor nöropatisi

Akut veya subakut distal motor nöropati

Otonom nöropati

B. Fokal veya multifokal nöropatiler

Kraniyal nöropati

Gövde ve ekstremit mononöropatisi

Asimetrik alt ekstremit motor nöropatisi

C. Mixformlar

DIYABETİK OTONOM NÖROPATİ

Diyabetik hastalarda otonom sinir sistemine ait hasar sık ve yaygın olarak tespit edilmekle beraber, bu hastalarda otonom hasara bağlı semptomlar oldukça seyrek (27). Sıklıkla rutin incelemede otonom sinir sistemine ilişkin testlerin uygulanması üzerine saptanır (28).

Otonom fonksiyon bozukluğunu gösteren çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Veglio ve arkadaşları (29) yaptıkları bir çalışmada, 221 NIDDM'lu vakanın %66'sında kardiyovasküler otonom nöropati testlerinden en az birisinin bozuk olduğunu göstermişlerdir. Töyry ve arkadaşlarının (30) 10 yıl yürüttükleri prospektif bir çalışmada ise, 133 NIDDM hastasında parasempatik nöropati sıklığı 5 yıl sonunda %8.2 , 10 yıl sonunda %28 iken, sempatik nöropati sıklığı 5 yıl sonunda %5.6, 10 yıl sonunda %9 olarak bulunmuştur.

TANIMI, RİSK FAKTÖRLERİ VE PROGNOZA ETKİSİ

Otonom nöropati diyabetes mellitusun kronik veya subklinik seyreden, genelde belirli testler sonucunda açığa çıkartılan, hipoglisemiye duyarsızlık, gastrik boşalmanın uzaması, kabızlık, ishal, terleme bozukluğu, mesane atonisi, impotans, ağrısız infarktüs ve bozulmuş egzersiz toleransı gibi klinik semptomlara yol açan bir komplikasyondur (31).

Otonom nöropati bozukluğunu gösteren çalışmalarda, otonom nöropati gelişiminde tip 2 diyabete eşlik eden hipertansiyon, obezite, yüksek düşük dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyi, azalmış yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü bağımsız risk faktörleridir. Yaş önemli bir risk faktörüdür. DCCT çalışmasında, kardiyovasküler otonom sinir aktivitesi ölçümünde kullanılan derin solunumla R-R değişimi ve Valsalva oranının, HbA1c ve C-peptid düzeyleri ile ilişki içinde olduğu saptanmıştır (32).

Otonom nöropatinin semptomatik hale gelmesi de prognozu belirgin olarak etkilemektedir. Nöropati bulgusu olmayan diyabetiklerde 5 yıllık survi %99 iken, semptomatik olanlarda bu oran %25-40'a kadar azalır (33).

Tablo.6: Diyabetik otonom nöropatinin klinik tipleri.

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Postural hipotansiyon

İstirahat taşikardisi

Ağrısız miyokard infarktüsü

Ani ölüm

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Özafagus motor inkoordinasyonu

Gastrik disritmi, hipomotilite (gastroparesis diabetikorum)

intestinal motor inkoordinasyon (diabetik diare, spazm)

intestinal hipomotilite (konstipasyon)

Safra kesesi hipokontraksiyonu (diabetik kolesistopati)

Anorektal disfonksiyon (fokal inkontinans)

GENİTOÜRİNER SİSTEM

Dişabetik sistopati (atonik mesane, miksiyon değışiklikleri) Erkeklerde impotans

Ejakülasyon bozuklukları

Vajinal lubrikasyonda azalma, disparoni

SOLUNUM SİSTEMİ

Solunum kontrolünde bozukluk

Uyku apnesi

Soğuk hava veya metakoline bronşiyal yanıtta azalma

TERMOREGÜLATUAR SİSTEM

Sudomotor (azalma, artma veya gustator terleme)

Vasomotor (vasokonstriksiyon, vasodilatasyon, nöropatik ödem)

PUPİLLER

Miyozis

Dilatasyon değışiklikleri

Argyll-Robertson benzeri pupilla

NÖROENDOKRİN SİSTEM

Azalmış pankreatik polipeptid salınması

Azalmış somatostatin salınması

Azalmış motilin ve gastrik inhibitör peptid salınması

Artmış gastrin salınması

Azalmış norepinefrin salınması (ortostatik, egzersiz, ve hipoglisemi ile uyanlmış)

Azalmış paratiroid hormon sekresyonu (hipokalsemi ile uyanlmış)

Artmış immünreaktif atriye natriüretik hormon

KARDİYOYASKÜLER SİSTEM

Kardiyovasküler tutulum, diyabetik otonom nöropatinin (AN) en kapsamlı araştırılan yönüdür. Taşikardi ve postural hipotansiyon gibi kardiyovasküler AN'nin semptomatik belirtileri nadiren ve çoğunlukla diyabetin seyrinde geç dönemde meydana gelmektedir. Diğer taraftan, basit noninvaziv kardiyovasküler refleks testlerinin varlığı, kardiyovasküler otonom yetmezliğin kapsamlı belgelenmesini sağlamıştır ve bu testler diyabette genel otonom fonksiyon açısından standart tanısal yöntem haline gelmiştir (34, 35).

Bu testleri kullanan bir çok klinik vaka çalışmaları ve az sayıdaki popülasyon temelli çalışmalar, diyabetik AN prevalansı, bunun doğal öyküsü, prognozu, klinik ve patofizyolojik ilişkileri ve diğer kronik diyabet komplikasyonları ile ilişkisi konusunda bilgiler sağlamıştır (36). Geleneksel kardiyovasküler otonom refleks testlerine ek olarak, otonom fonksiyonu araştırmak amacıyla kalp hızı değişkenliğinin spektral analizi (HRV) veya 24 saatlik kardiyovasküler otonom ölçütlerin paterninin tespiti gibi diğer yöntemler geliştirilmiştir. Belirli derecede karmaşıklığa ve sınırlı standardizasyona rağmen, bu yaklaşımlar diyabetik AN patofizyolojik mekanizmaları ve prognoz etkileri konusunda bilgilerimizi artırmıştır.

Klinik Özellikler

90-100 atım/dakika kalp hızı, solunuma cevapsızlık, postürde değişiklik veya hafif egzersiz AN'li diyabetik hastalardaki karakteristik bir bulgudur. Tamamen sabit kalp hızı ve denervasyon süpersensitivitesi ile birlikte tam kalp denervasyonunun olası meydana gelişi, bazı yazarlar tarafından ileri sürülmüştür (37) ve 24 saatlik EKG izlemi ve farmakolojik çalışmalar temelinde diğerleri tarafından tartışılmıştır (38). İstirahat kan basıncı kalp hızı ürünü yüksek iken, istirahat taşikardisinin sonucu olarak egzersize karşı kalp hızı, kan basıncı (BP) ve kardiyak output yanıtlarının özellikle postural hipotansiyonu olan hastalarda olmak üzere (39), nöropatik hastalarda belirgin şekilde bozuk olduğu bulunmuştur (40,41). İskemik kalp hastalığı bulunmadığında AN'li diyabetik hastalarda radyonüklit ventrikülografide azalmış sol ventrikül sistolik fonksiyonu ve anormal sol ventrikül diyastol dolumu gözlenmiştir (42,43). Diyabetik hastalarda gözlenen kontraktıl rezervdeki ve gevşemedeki (relaksasyon) anormalliklerin kardiyovasküler performansın nöral düzenlemesi ile otonom disfonksiyonun etkileşimine bağlı olabileceği belirtilmiştir (44). Egzersiz ile daha iyi kanıtlanan erken ventrikül disfonksiyonu, diyabetik kardiyomiyopatiyi karakterize etmektedir. AN'nin kardiyomiyopati ile ilişkisi ve nöropatiye bağlı ventrikül disfonksiyonunun prognostik önemi henüz yeterince tanımlanmamıştır (45). Bununla birlikte, otonom fonksiyon durumu bilinmediği sürece, diyabetik hastalarda saldırgan egzersiz programlarına karşı dikkat edilmesi gereklidir.

Diyabetik hastalarda ağrısız miyokart infarktüsü artmış prevalansı tanımlanmıştır ve otopsi çalışmaları temelinde miyokarda gelen zarar görmüş afferent liflere yorumlanmıştır (46,47). Ayrıca, diyabetik popülasyonda (%10-20) sessiz miyokard iskemisinin diyabetik olmayan popülasyondan (%1-4) daha baskın olduğu bildirilmiştir (48,49). Ateroskleroz ve diyabet konusundaki Milan çalışmasında (49), klinik koroner arter hastalığı bulunmayan 40-65 yaşındaki tip 2 diyabetli hastaların 925'inden sırasıyla %12'sinde ve %6'sında egzersiz EKG testinde anormallikler ve talyum sintigrafisinde gösterilen perfüzyon defektleri vardı. Bununla birlikte, diyabette asemptomatik miyokart iskemisinin daha yüksek prevalansına ait kanıtlar halen eksiktir (50). Semptomuz miyokart iskemisi için tanı kriterlerinde ve testlerdeki uyumsuzluklar ile koroner arter hastalığı için invaziv olmayan tanısal testlerin hassasiyeti, özgünlüğü ve prognoz etkileri ile birlikte diyabete bağlı faktörlerin etkileşimi bu

belirsizlikten kısmen sorumlu tutulabilir (51). Diyabetteki sessiz miyokart iskemisinin nöropati ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (52,53). Özellikle, Ambepitia ve arkadaşları (54) egzersiz elektrokardiyografisini kullanarak anjina pektorisli diyabetik ve non-diyabetik hastaları çalıştı ve ağrı algısındaki gecikmenin otonom fonksiyon testlerindeki yetersizliğe bağlı olduğunu buldu. Bununla birlikte, gittikçe artan miktardaki kanıtlar genel popülasyondakinin yanı sıra diyabetteki çoklu patojen mekanizmaların karmaşık ilişkisini, örneğin iskemi derecesi ve yayılımını, nosiseptif yolların tahribi nedeniyle ağrı eşiğindeki yerel değişiklikleri ve endorfinlerin artmış seviyeleri sonucunda merkezi ağrı eşiğindeki değişkenlikleri belirtmektedir. Diyabetteki asemptomatik miyokart iskemisine ait bu varsayılan mekanizmaların bağlı katkısı henüz net değildir (55,56). Larger ve arkadaşları (57) tarafından yapılan bir çalışma, sintigrafi tekniği ile belirlenen sempatik inervasyondaki yaygın anormallikler ile sessiz miyokart iskemisi arasındaki bağlantıyı göstermekle birlikte , bir başka çalışma koroner arter hastalığı bulunan diyabetik hastalarda böyle bir ilişki bulamadı (58). Bununla birlikte, yüksek kardiyak olay riski ile birlikte (52,59), nöropati kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte bulunduğu zaman asemptomatik miyokart iskemisinin takip edilmesini tavsiye etmektedir. Ayrıca, koroner arter hastalığı bulunan nöropatik diyabetik hastalar nefes darlığı, diyaforez, güçsüzlük, bulantı veya geçici aritmiler gibi tipik anjina eşdeğerlerini anlamak ve bildirmek üzere eğitilmeli, böylece akut miyokart infarktüsü için tedavinin başlaması konusunda zararlı gecikmeleri önlemelidir.

Ortostatik Hipotansiyon:Klinik Özellikler

Diyabette ortostatik hipotansiyon, sistolik basınçtaki 30 mmHg'den daha fazla ortostatik düşüş olarak tanımlanmıştır. Diyabetik popülasyonda nadiren meydana gelmekte (%3-6) (60,61) ve daha çok refleks kalp hızı yanıtlarının zaten bozulmuş olduğu AN seyrinde geç dönemde ortaya çıkmaktadır. İlginç şekilde, ayağa kalktıktan sonra 20 mmHg veya daha fazla düşüş olarak tanımlanan iki farklı popülasyon temelli çalışmada sistolik ortostatik hipotansiyon 70 yaş üzeri yaşlı kişilerin sırasıyla %6.9'unda ve %19'unda bulunuyordu ve tüm sebeplere bağlı mortalitenin (bağlı risk 1.64) ve vasküler sebeplere bağlı ölümün (bağlı risk 1.69) bağımsız bir tahmin gereciydi (62,63).

Ortostatik hipotansiyonlu diyabetik hastalarda, düşüş 50 mmHg'den fazla olmadıkça veya ayakta sistolik BP 70 mmHg'den daha düşük olmadıkça, genellikle baş dönmesi, güçsüzlük ve bilinç kaybı gibi semptomlar bulunmamaktadır. Ortostatik hipotansiyon semptomları geliştirmeden düşük BP'ye karşı belirgin tolerans genel olarak disotonom hastalarda bulunmaktadır ve bu durum normal kişilerdeki 80 mmHg limitinden daha düşük olan 60 mmHg dolayındaki sistolik BP değerlerine kadar otonöregülasyonun korunması anlamında, serebral kan akışı otonöregülasyonunun sola doğru kaymasına yorumlanmıştır (64).

Otonöregülasyondaki bu değişiklik, kronik olarak düşük kan basıncına karşı bir adaptasyon nedeniyle veya sempatik olarak düzenlenen vazokonstriksiyonun ve sonuçtaki kan akışı azalmasının geri dönüşüne yol açan, çoğunlukla veya tamamen ekstraserebral damarlar olmak üzere serebral damarların sempatik denervasyon etkisine bağlı olabilir (64).

Ortostatik hipotansiyon her zaman net olmayan sebeplerden dolayı yıllarca kendiliğinden dalgalanma göstermektedir (65). Bu durum egzersizle antihipertansifler, diüretikler ve psikoterapotik ajanlar gibi birçok ilaç nedeniyle alevlenebilir, bununla birlikte kardiyak veya renal sebeplere bağlı sıvı tutulmasıyla (alışkanlıkla) maskelenebilir. Üstelik ortostatik hipotansiyon kan basıncının sirkadyen ritminden etkilenebilir ve sabahları ve postprandiyal (beslenme sonrası) dönemlerde daha ciddi hale gelebilir.

Ortostatik hipotansiyon, ultrason teknikleriyle belgelenen azalmış mezenter vazokonstriksiyonun belirttiği gibi, efferent vazomotor sempatik denervasyon sonucunda splanknik vazokonstriksiyonda bir defekt nedeniyle meydana gelmektedir (66). Bu mekanizmanın önemi, temelde splanknik vazokonstriksiyon üzerinden etki eden octreotide'nin terapötik etkinliği yoluyla doğrulanmaktadır (67).

Ayakta durmaya karşı cevap olarak periferik vazokonstriksiyonda azalma ve kalp hızı ve kardiyak output azalması minör patogenetik rol oynamaktadır (66). Ortostatik hipotansiyon sendromunun hiperadrenerjik türü, bazı hastalarda AN yerine

azalmış intravasküler hacim ile birlikte açıklanmış olmasına rağmen ayakta durmaya karşı azalmış norepinefrin cevabı da vurgulanmıştır (66).

Son olarak, insülinin kardiyovasküler etkileri özel dikkat gösterilmesini hak etmektedir. Sağlıklı deneklerde, insülin kan akışı üzerine ikili etki oluşturmaktadır. Nitrik oksidin serbestleşmesi üzerinden düzenlenen vazodilatör etki ve düşük fizyolojik konsantrasyonlarda belirgin olan sempatik sinir sisteminin aktivasyonu üzerinden düzenlenen vazokonstriktif etki (68). Otonom yetmezlik bulunan, ikinci mekanizmanın eksik olduğu hastalarda, insülin hipotansif bir etki oluşturmaktadır (66). Yakın tarihli bir çalışmada, AN'li tip 1 diyabetik hastalar periferik vasküler dirençte yeterli artışın eşlik etmediği, plazma hacminde belirgin azalma ile birlikte insüline karşı daha düşük noradrenerjik yanıt gösterdi (69). Post-prandiyal hiperinsülinemi olasılıkla disotonomik hastalarda kan basıncını düşüren splanknik vazodilatasyonu sebep olmaktadır, çünkü normal kompenzatuvar (telafi edici) sempatik aktivasyon eksiktir. Bu, post prandiyal splanknik vazodilatasyonu ve birçok otonom bozukluktaki hipotansiyonun karakteristiğine katkıda bulunabilir (70). Son olarak, ortostatik hipotansiyon semptomlarının hipoglisemik krizi taklit edebileceği ve bu nedenle sıklıkla tanısal ayırım gerekebileceği hatırlanmalıdır.

ORTOSTATİK HİPOTANSİYON TEDAVİSİ

Semptomatik ortostatik hipotansiyon tedavisindeki birinci değerlendirme uzun süre ayakta kalma, sabah erken saatte veya yemeklerden sonra fiziksel egzersiz, sıcak ortama uzun süre maruz kalma, uzun süreli sıcak banyolar veya duşlar, alkol alımı ve büyük miktarda karbonhidrattan zengin yemekler gibi semptomları alevlendirdiği bilinen durumlardan kaçınılması gerektiğidir. Diüretikleri veya nitratları içeren antihipertansifler gibi vazoaaktif ilaçlar veya küçük dozlarda bile olsa trisiklik antidepressanlar gibi psikiyatrik ilaçlar hipotansiyonu alevlendirebilir. Ayakta dururken bacakların çaprazlanması, çömelme, karın üzerine baskı, öne eğilme, ayağı sandalyeye koyma ve ayakkabı bağlarını bağlıyormuş gibi eğilme gibi günlük yaşamda bazı pozisyonlar ve fiziksel manevralar yararlıdır (71). Bunların etkinliği vasküler direnci ve venöz dönüşü artırmalarına bağlıdır. Ayakta durma sırasında

bacaklarda kan havuzlanmasını azaltmak için dış destekler geçmişte kullanılmıştır. En etkili yer çekimine karşı kullanılan giysiler çok rahatsızlık vericidir, elastik basınçlı çoraplar ise hastalar tarafından kabul edilmemekte ve sınırlı yarar sağlamaktadır (64). Gece kafayı 20 derece yükseltmenin ortostatik hipotansiyonlu ve aşırı noktürnel poliürili disotonomik hastalarda çok etkili olduğu bildirilmiştir (64), fakat bununla ilgili sonuçlar diyabetik hastalarda belgelenmemiştir. Disotonomik hastalar düşük sodyumlu diyet kullanırken, disotonomik hastalar idrarla sodyum atılımını azaltamazlar, böylece ortostatik hipotansiyonları artar (72). Sonuç olarak, eğer farmakolojik olmayan önlemler etkisiz kalırsa ilaçlar kullanılmalıdır. Fludrokortizon ve midodrin birinci tercih edilecek ilaçlardır; eğer bunlar yeterince etkili değilse , postprandiyal hipotansiyon yaşayan hastalar için oktreotit seçilerek ve zaman zaman belirgin noktürnal poliüri birlikte bulunuyorsa desmopresin verilerek tedavi bireysel olarak düzenlenebilir (64).

Kardiyovasküler otonom refleks testleri

Son yıllarda çabalar kardiyovasküler otonom refleks testlerinin standardize edilmesi yönünde gösterilmiş olmasına rağmen halen birçok soru yanıtız kalmaktadır. Testlerin seçimi ile ilgili olarak, diyabetik nöropati konusunda San Antonio Konferansmda 5 testlik Ewing bataryası önerilirken (34), daha yakın tarihli bir konsensus konferansı yalnızca üç testi öngördü (35). En yaygın kullanılan ve valide edilmiş olan testler ve en iyi anlaşılan fizyolojik temel, derin nefes alma sırasında kalp hızının değiştiği ve yatar pozisyonundan ayakta durmaya geçildiğinde, Valsalva manevrasında ve ayakta durmaya karşı BP yanıtında bunun kaybolduğu şeklindedir (73). Bununla birlikte, bu testler de metodoloji, ölçümler ve tespit için kullanılan ölçütler ile ilgili bazı problemler göstermektedir (74,75). Derin nefes alma sırasında kalp hızı değişkenliğini (HRV) belirlemek için uygulanan pek çok ölçüt arasında, vektör analizi ile bilgi işleme tabi tutulan ortalama dolaşım sonuçlarının anlık kalp hızına bağlı olmayan ve HRV'nin solunuma bağlı olmayan kaynaklarına karşı dirençliliği bulunan en hassas ölçüt olduğu öngörülmüştür (74). Yatar pozisyonundan ayağa kalkma testiyle ilgili olarak, bu ölçüt beklenen refleks yanıtını

doğru şekilde ölçemediği için, orijinal kesinlik 30: 15 oranı kullanılması için hiçbir gerekçenin varlığı gösterilmemiştir. Bunun yerine maksimum/minimum 30:15 oranı, yani 20-40 atımın en uzun R-R aralığının 5-25 atımın en kısa R-R aralığına bölümü olarak tanımlandığı değer kullanılmalıdır (74). Bilgisayar yardımlı sistemlerin daha fazla geliştirilmesi, testleri gerçekleştirmek ve sonuçları hesaplamak için daha kolay ve daha standardize işlemleri sağlayacaktır.

Tablo.7-Sağlıklı Kişilerde Kardiovasküler Otonomik Fonksiyon Testlerinin Yaşa Bağımlı Alt Değer Normal Limitleri (2,3 Percentil). (According to Ziegler et al. 1992c level 2a)

	15 yaş	20 yaş	25 yaş	30 yaş	35 yaş	40 yaş	45 yaş	50 yaş	55 yaş	60 yaş	65 yaş
E/İ ORANI	1,22	1,21	1,19	1,17	1,16	1,15	1,14	1,13	1,12	1,11	1,10
MAX/MİN	1,17	1,15	1,14	1,12	1,11	1,10	1,09	1,08	1,07	1,07	1,06

ORANI (30/15 oranı)											
VALSAVE ORANI	1,23	1,22	1,22	1,21	1,20	1,19	1,19	1,18	1,17	1,17	1,16

Yaş ile ilişki

Kardiyovasküler otonom fonksiyon testlerinde bulunan majör problem, yaşa bağlı normal değerlerin kullanılmasıdır. Derin nefes alma ve yatar pozisyonundan ayağa kalkma testleri sağlıklı bireylerde yaşa bağımlıdır ve diyabetik hastalarda da bir miktar bu özelliği göstermektedir. 65 yaşından büyük hastalarda normal yanıtları anormal olanlardan ayırt etmek zor olabilmesine rağmen, Valsalva manevrası daha az yaşa bağımlıdır. Diğer taraftan, ayakta durma, izometrik egzersiz, derinin soğutulması ve zihinsel stres gibi akut streslere karşı BP yanıtları üzerine yaşın etkisi varsa bile sınırlı görülmektedir (76). Birçok yazar, Ewing tarafından öngörülen yaşa bağlı olmayan normal değerler kullanıldığında gençlerde yalancı negatif sonuçlar olabildiği ve yaşlılarda yalancı pozitif sonuçlar bulunabildiği için, test sonuçlarını tanımlamak için yaşa bağlı normal limitler için duyulan ihtiyacı vurgulamıştır (61). Bu nedenle, şu anda yaygın olarak bulunan yaşa bağlı referans değerler kullanılmalıdır (74, 76,77).

Kardiyovasküler Hastalık

Provokatif testlere artmış sempatik ve dolaşım cevabı ile birlikte parasempatik sinir sistemi üzerinden kalp hızı kontrolündeki azalma, esansiyel hipertansiyonda bildirilmiştir. Diyabetik hastalarda hipertansiyon daha yüksek anormal kalp hızı prevalansı testleriyle birlikteyken (78), sıklıkla esansiyel hipertansiyonda gözlenen artmış sempatik tonus, hipertansif diyabetik hastalarda korunmamıştır. Kalp

hızındaki değişkenlik, basınç dalgalanmalarını en aza indirerek kontrolde önemli bir rol oynadığı ve bu etki vagal yollar tarafından düzenlendiğı için, kardiyak otonom yetmezlik ile hipertansiyon arasındaki ilişki, kardiyovasküler sistemin otonom kontrolündeki karmaşık disfonksiyonu ifade edebilir.

Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığının (CAD) CAD olmayanlarda %19'a kıyasla CAD'li olanlarda %48'lik anormal derin soluma prevalansı ile, tip 2 diyabetik hastalarda otonomik fonksiyon testlerini bozduğu gösterildi (79). Bununla birlikte beta-blokerler, nitratlar, kalsiyum antagonistleri ve dijital ile tedavi testler sırasında kesilmedi ve HRV üzerine bu ilaçların additif etkisi bu çalışmada ekarte edilememektedir. Çeşitli ilaçlarla tedavi edilen kardiyovasküler hastalığı (CAD, konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon) bulunan ve bulunmayan genç (45 yaş ve altı) ve yaşlı (>45 yaş) diyabetik ve non diyabetik hastalarda yapılan bir başka çalışmada, otonom fonksiyon testlerinin tanısal değeri değerlendirildi (79). Genç hastalardaki kardiyovasküler hastalık, HRV'ye dayanan testleri ters yönde etkiledi fakat BP testlerini etkilemedi, oysa yaşlı deneklerde muhtemelen yaşın additif mevcut etkisi nedeniyle herhangi bir algılanabilen etki oluşturmadı (80).

İlaçlar

Antihipertansif ilaçlar, diüretikler ve antidepresanlar gibi maddeler, kardiyovasküler yanıtları baskılayarak veya uyararak otonom fonksiyon testleriyle etkileşebilir. ilaçların etkileri aynı sınıf içerisinde bile homojen olmayabilir. Genel olarak, beta-blokerlerin vagal aktiviteyi artırdığı ve sempatik aktiviteyi azalttığı, sempatik-parasempatik dengeyi koruduğı görülmektedir. Kalsiyum antagonistleri arasında diltiazem kardiyak sempatik aktiviteyi azaltırken nifedipin etki etmemektedir. Diazepam gibi benzodiazepinlerin GABA reseptörleriyle etkileşen merkezi mekanizma üzerinden vagal tonusta doza bağımlı iyileşme meydana getirdiğı gösterilmiştir

Diyabetik hastalarda otonom fonksiyon testleri üzerine bu etkileşimlerin etkisi tamamen net değildir. Bazı durumlarda altta yatan kardiyovasküler hastalığın alınmakta olan ilaçların veya buna göre diyabetik AN'nin anormal kardiyovasküler yanıtlardan sorumlu olup olmadığını söylemek zor olabilir. Kardiyovasküler hastalık için tedavi altındaki birçok yaşlı diyabetik hastada, diyabetik AN tanısını koymak için standart otonom fonksiyon testleri teorik olarak uygun olmayabilir. Bununla birlikte, bozulmuş HRV hem non diyabetik hem de diyabetik popülasyonlarda artmış mortalite ile ilişkili olduğu için (66), bu hastalardaki otonomi disfonksiyonu belirlemek için prognoz açısından halen yararlı olabilirler.

İşlemin standardizasyonu için öneriler yakın zamanda sağlanmıştır (35) ve testten 8--12 saat önce birçok olası birlikte bulunan faktörden, örneğin fiziksel egzersizden, stresten, alkolden, hipoglisemiden, besin alınmasından, kahveden, sigaradan, metabolik zorlamadan, insulin ve ilaç alınmasından uzak durmayı içermektedir.

obezite

Otonom fonksiyon ile obezite arasındaki bağlantı, obez nondiyabetik erkeklerde (81) gözlenen baskılanmış sempatik ve parasempatik aktivite temelinde ve belirgin şekilde obez erkek ve kadınlarda bildirilen kardiyak otonom disfonksiyon (82) temelinde hipotez edilmiştir. Bu bulgular, hayvan obezite modellerindeki gözlemlere benzerdi ve otonom disfonksiyonun insan obezitesinde patogenetik rol oynayabileceği hipotezini desteklediği kabul edildi.

Bazı yazarlar, beyin sapındaki solunum ve kalp ritmini oluşturan kontrol merkezlerinin bozuklukları ile obezite patogenezi arasındaki bir ilişkiyi veya solunum reflekslerinin düzelmesi ve akciğer genişlemesindeki sonuçtaki zorluk ile birlikte intratorakal yağ birikimleri gibi mekanik faktörlerin etkisini gösteren (45,83), tip 2 diyabette AN ile obezite arasında bir ilişki bildirdi (83). Diğer çalışmalar vücut kitle indeksi ile otonom fonksiyon arasında tip 2 diyabetliler arasında herhangi bir

ilişki bulamadı (84,85). Çalışma popülasyonlarındaki farklılıkların kardiyovasküler hastalığı bulunan yaşlı hastalara sınırlı olabilmesi mümkündür.

Sonuç olarak, yakın zamandaki bir konsensus konferansının (35) tanısal amaçlarla standart otonom fonksiyon testlerinden en az 3 'ünün kullanılması -derin soluma, Valsalva manevrası ve ortostatik hipotansiyon- önerileri halen geçerlidir. Günün zamanı, metabolik durum, yemekler ile insülin uygulaması arasındaki zaman mesafesi, kahve ve sigaradan uzak durma, mümkünse etkileşen ilaçların bırakılması ve hastanın işbirliği açısından işlemin standardize edilmesi için dikkat gösterilmelidir. Kardiyovasküler hastalık varlığında veya eğer ilaçlar bırakılamıyorsa, sonuçların yorumlanmasında bir miktar dikkat gereklidir.

Kardiyovasküler otonom refleks testleri otonom fonksiyonun objektif değerlendirilmesine olanak sağlayan, değerli, güvenilir, noninvazif ve kolay uygulanabilir testlerdir. Kardiyovasküller otonom refleks testlerindeki anormallikler otonom sinir sistemindeki hasarı yansıtmaktadırlar . Kardiyovasküler otonom refleks testleri aşağıda özetlenmiştir.

1. VALSALVA MANEVRASINA KALP HIZI YANITI

Valsalva manevrası hastanın glottisi kapalı iken ekspiryum sırasında zorlanması esnasında intratorasik basınç artmakta ve bu artışın baroreseptörlerce algılanmasından sonra refleks yanıtlarla kan basıncı ani olarak yükselmektedir . İntratorasik basınç artışının devam etmesi ile venlerin kompresyonuna bağlı olarak venöz dönüş engellenmekte, sağ va sol ventrikül volümü, atım volümü, kardiyak debi, kan basıncı, nabız basıncı azalmaktadır . Kan basıncının azalmasından sonra refleks olarak 5-7sn içinde taşikardi gelişir. Ekspiryumun ani olarak sonlandırılmasıyla intratorasik basıncın normale dönmesiyle venöz dönüş artar. Kan basıncı süratle yükselir, nabız basıncı artar, ardından 3-5sn içinde vagal bradikardi gelişir (86).

Valsalva manevrasında hem parasempatik hemde sempatik sinir sistemi etkilenmektedir. Otonom hasar varlığında ise manevra sırasında kan basıncı düşer, manevra bittiğinde normale çok yavaş döner, pik yapmaz. Kalp hızında ise değişiklik saptanmaz . (86,87)

Hasta önce 15 dakika oturur pozisyonda dinlendirilir. Test sırasında özel olarak hazırlanmış monometreye bağlanmış ağızlıktan 40mmHg'lik basınçla, 10-15sn süresince zorlu ekspiryum yaptırılır. Manevra sırasında ve sonrasında elektrokardiyografi (EKG) kaydı yapılır. Test bitiminden 15sn sonraki en uzun RR mesafesi , manevra sırasındaki en kısa RR mesafesine oranlanarak "Valsalva oranı" bulunur. Ewing tarafından öngörülen yaşa bağlı olmayan normal değerler kullanıldığında gençlerde yalancı negatif sonuçlar olabildiği ve yaşlılarda yalancı pozitif sonuçlar bulunabildiği için, test sonuçlarını tanımlamak için yaşa bağlı normal limitler için duyulan ihtiyacı vurgulamıştır. Bu nedenle, şu anda yaygın olarak bulunan yaşa bağlı referans değerler kullanılmalıdır(Tablo-7) .

Proliferatif retinopatisi olanlarda bu test kanama riski nedeniyle yapılmamalıdır .

2. DERİN İNSPRASYONDA KALP HIZI DEĞİŞİMİ

Normal bireylerde inspirasyon esnasında kalp hızı artar, ekspirasyonda azalır. Bu durum kardiyak parasempatik kontrol altında olan solunumsal sinüs aritmisi, vurudan vuruya değişiklikler, R-R değişim olarak tanımlanır. Derin inspirasyonda tidal volümün artmasıyla akciğerler genişler ve gerilim reseptörleri uyarılır. Çıkan uyarılar afferent sinirlerle beyin sapındaki nükleus solitorius'a iletilir. Ardından parasempatik aktivasyonda azalma ve/veya sempatik tonusta artış olur. Uyarılar N. Vagus'un efferent dalı ve servikal-torasik sempatik sinirlerle kalbe ulaştırılarak kalp hızı artışı sağlanır. Otonom nöropatide ise solunum esnasında kalp hızı cevabı azalır veya değişiklik olmaz (88) .

Hasta oturur pozisyonda iken dakikada altı kez derin inspirasyon ve derin ekspirasyon yapar.İnspirasyon süresi takribi 6 sn ekspirasyon süresi 4 sn kadardır.Ekspirasyon sırasındaki en uzun R-R intervali ile inspirasyon sırasındaki en

kısa R-R intervali birbirine oranlanır ve E/İ ORANI bulunur. Bulunan sonuç yaşa bağlı referans aralığına göre değerlendirilir (Tablo-7).

3. AYAĞA KALKMAYA KALP HIZI YANITI

Normalde yatar pozisyonundan ani olarak ayağa kalktıktan yaklaşık 5sn sonra vagal uyarının azalıp, baroreseptör reflekslerin uyarılması sonucu aktivasyonu artan sempatik sistem etkisiyle kalp hızı artar ve bunu takiben rölatif bir bradikardi oluşur. Otonom nöropatili hastalarda ise kalp hızındaki artış ya çok azdır veya hiç olmaz (89).

Hasta yatar pozisyonunda iken sürekli EKG kaydı yapılır. Hasta yardımsız ayağa kalkar. Ayağa kalktıktan sonra hemen süre başlatılır ve EKG çekimine devam edilir. 20-40.vuru arasında ölçülen en uzun R-R mesafesi, 15.vurudaki(5-25. vuru) en kısa R-R mesafesine (30/15) oranlanır. Bulunan sonuç yaşa bağlı referans aralığına göre değerlendirilir (Tablo-7).

4. AYAĞA KALKMAYA KAN BASINCI YANITI

Yatar pozisyonundan ayağa kalkma kanın alt ekstremit ve batında göllenmesine neden olur. Sistolik kan basıncı 30sn içinde 10mmHg azalır. Ancak parasempatik ve sempatik refleks mekanizmaları sayesinde taşikardi, periferik ve splanik vasokonstriksiyonla hızla düzeltilir. Diyabetik otonom nöropatili hastalarda ortostatik hipotansiyon gelişir. Bu konuda sempatik vasokonstriksiyon ve periferik vasküler rezistansın azalması suçlanmaktadır.

Hasta 5 dakika yatırıldıktan sonra yatar pozisyonunda ve ayağa kalktıktan sonra kan basıncı ölçülür. Ölçülen sistolik kan basınçlarının farkı hesaplanıp, 10mmHg ve altındaki değerler normal olarak değerlendirilir .

QT ARALIĞI ÖLÇÜMÜ

Diyabetik AN' de Ventriküler elektrik aktivitesinin süresine karşılık gelen QT aralığının uzaması bildirilmiştir (90,91). Bu EKG anormalliği, sağ ve sol sempatik sinir aktivitesi arasındaki dengesizliğin sonucu olarak ve yaşamı tehdit eden ventrikül aritmilerine yol açabilen elektriksel kararsızlığın bir göstergesi olarak yorumlanmıştır. Uzun QT, diyabetik hastalarda daha kötü survival prognozu ile ilişkili olmuştur [92] ve edinsel QT aralığı uzamasının konjenital sendroma benzer şekilde patofizyolojik ve prognostik önemi bulunup bulunmadığı hala tartışılmaktadır. Hem diyabetik hem de non diyabetik popülasyonda genetik faktörlerin rolü konusunda artan sayıda kanıtlar bulunmaktadır. Diyabetik ikizlerdeki QTc, non diyabetik ikizlerdekine göre anlamlı şekilde daha uzundur ve genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığını göstermek üzere aralarında korelasyon bulunmaktadır (93). Tip 1 diyabetik hastaların büyük bir rasgele örneklerinde, AN'li olanların %31 'inde, AN bulunmayanların %24'ünde ve kontrol deneklerinin %8'inde 440 ms'den daha büyük (literatürde genel olarak kullanılan normal üst limit) QTc (düzeltilmiş QT oranı) bulunuyordu (94). EURODIAB IDDM çalışmasında, kadın cinsiyeti, diyabetik nefropati, iskemik kalp hastalığı ve yalnızca erkek deneklerde bulunan AN gibi birçok faktör QT uzaması ile ilişkiliydi (95). Sağlıklı deneklerde insülinemi ile QT aralığı arasında bir bağlantı ileri sürülmüştür (96). Fizyolojik hiperinsülinemi, olasılıkla insüline bağlı hipokalemi ve adrenerjik aktivasyon nedeniyle insülin hassasiyetinden bağımsız şekilde, QTc aralığını akut olarak uzattı (97). Akut hiperglisemi (yaklaşık 15 mmol/l) sağlıklı deneklerdeki QTc süresinde ve QT dispersiyonunda bir artış meydana getirdi [98]. Böylece, otonom disk fonksiyonu QT aralığı uzamasıyla ilişkili tek faktör olmadığı, genetik faktörlerin, intrensek metabolik değişikliklerin veya kalp kası hücrelerinin elektrolit değişikliklerini de olasılıkla ilişkili olduğu görülmektedir. Yakın zamandaki bir meta analiz, topyekün 4584 diyabetik hastanın katıldığı 17 çalışmayı inceleyerek, diyabetik AN tanısında QTc'nin rolünü tekrar belirledi. Bu çalışma, 441 +/- 8 ms'den daha büyük QTc'nin AN için havuzlanmış hassasiyetini ve özgünlüğünü sırasıyla %28 ve %86 olarak

bulduğu, ayrıca bu hassasiyetin erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu ve gençlerde yaşlı hastalardan daha büyük olduğunu tespit etti (99).

$$QTc(sn)=QT(sn)/ \sqrt{RR(sn)}$$

KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

HRV analizi kardiyak otonom kontrolünün bir ölçüsü olarak kullanılmıştır. R-R aralıkları üzerindeki istatistiksel uygulamalar (zaman ölçütü analizi) yoluyla veya bir seri ardışık R-R aralıklarının spektral analizi (frekans ölçütü analizi) yoluyla iki temel şekilde gerçekleştirilebilir. Her iki de kısa R-R sekansları veya 24 saatlik EKG kayıtları üzerinde gerçekleştirilebilir.

Zaman Ölçütü Analizi

R-R aralıklarından, pek çok zaman ölçütü göstergeleri elde edilebilir. Verilen bir R-R aralığı sekansı için standart sapma (SD) ve varyasyon katsayısı (CV) en kolay olanıdır. Bir başka yaklaşım, ardışık R - R aralığı farklılıklarının sekanslarına dayanmaktadır ve bu farklılıkların SD ve CV değerlerini ve ayrıca ardışık R-R aralığı farklılıklarının karelerinin ortalamasını (MSSD) veya ortalama karekökünü (RMSSD) içermektedir. Son iki yöntem, ortalama RR'deki eğilimlere karşı duyarsızdır. Bilgi işleme tabi tutulması kolay olmasına rağmen, zaman ölçütü göstergelerini anlamları net değildir. SD, kalp üzerine hem parasempatik hem de sempatik etkiye bağlı olarak, hızlı ve yavaş değişiklikleri içeren genel değişkenliğin bir ölçüdür. Ayrıca, R-R aralığı sekansı ne kadar uzun olursa kalp hızını ve değişkenliğini etkileyen faktörler 0 kadar karmaşık ve çok sayıdadır. İlk olarak Ewing [38] tarafından kullanılan RMSSD ve "sayım" yöntemleri, vagusa bağımlı kısa süreli değişkenliği ölçmesi (kalp hızındaki hızlı değişimler), beta blokajından dolayı azalmaması atropin uygulamasını takiben kaybolması, bir biri ile ve güç; spektrumunun yüksek frekans bileşeni ile korele olması açısından vagus aktivitesi için daha spesifiktir (özgündür). "Sayım" yöntemi, ardışık R-R aralıklarındaki büyük farklılıkların (>50 ms veya >%6) sayısını ölçmektedir. Sağlıklı deneklerde R-R

sayıları yaşa bağımlıdır, geceleri artar ve diyabetik AN'li hastalarda veya kalp nakli yapılmış hastalarda neredeyse sıfırdır (38). Genellikle 24 saatlik EKG kayıtlarına uygulanan bu yöntemin kolay, parazitlere nispeten duyarsız, tekrarlanabilir ve kardiyak parasempatik fonksiyonun tespiti için standart otonom fonksiyon testlerinden daha duyarlı olduğu değerlendirilmektedir (38, 100).

Kardiyolojide 24 saatlik EKG kayıtlarının yaygın kullanımı, HRV ölçütlerinin toplam 24 saatlik R-R aralığı sekansına uygulandığı pek çok çalışmaya yol açmıştır. Bunlar, R-R aralıklarının hem SD değerini ve tüm sebeplere bağlı mortalite, ani ölümler ile miyokard enfarktüsünü izleyen aritmik olaylar için prognoz markerleri olacak diğer zaman ölçütü göstergelerini göstermiştir [101]. Azalmış 24 saatlik HRV, aritmojen etkiyle sonuçlanabilen sempatik aktivite lehinde sempatovagal dengede kayma bulgusu olarak yorumlanmıştır. Bozuk otonom fonksiyon testleri bulunanlarda daha belirgin olmak üzere, diyabetik hastalarda R-R aralıklarının SD değeri, ardışık R-R aralığı farklarının SD değeri veya "sayım" yöntemiyle ölçülen 24 saatlik HRV azalması gözlenmiştir [38]. Bununla birlikte, diyabetik hastalarda 24 saatlik HRV'nin prognostik önemini değerlendirmek için uzunlamasına çalışmalar eksiktir.

Frekans ölçütü Analizi

Spektral analizin temel avantajı, yalnızca genel değişkenlik miktarının değil aynı zamanda frekansa spesifik osilasyonları belirleme olasılığı ve kalp üzerine sempatik ve vagal düzenlemelerin değişkenliği üzerine bağlı etkisini zaman ölçütü yöntemlerinden daha iyi ayırt edebilmesidir. Kalp hızı, BP ve damar hareketi (vazomotion) gibi kardiyovasküler değişkenlerde, ritmik osilasyonlar uzun süreden beri biliniyordu. Solunum ve vazomotor dalgaların bulunduğu farzda, bu değişkenlerin nöral kontrol altında olduğu görülmektedir. Sempatik ve vagal çıkışlarda ritmik deşarjlar tespit edilebilmektedir. Bu osilasyonların makul periyodikliği ve düzenliliği sinyal sekansların spektral analizine olanak vermektedir. Bu yaklaşım altında yatan hipotez, kardiyovasküler ritmik osilasyonların kantitatif analizinin farklı zaman yanıtları temelinde sinir kontrol devreleri arasındaki karmaşık

etkileşimin değerlendirilmesine izin vermesidir (vagal sinir için ne kadar hızlı ise, sempatik sistem için 0 kadar yavaştır.) [102]. Otonom sinir sisteminin ritmik aktivitesi üzerine genel santral mekanizmaların hakim olduğunu göstermek üzere, kalp hızı ve BP'nin spektral analizi yoluyla belirlenen kardiyovasküler değişkenlik ile nörografi yoluyla ölçülen efferent sempatik kas sinir aktivitesi değişkenliği yoluyla belirlenen değişkenlik arasında kuvvetli bağlantı bulunmaktadır (103).

R-R değişkenliğinin spektral analizi için iki farklı matematiksel teknik kullanılabilir, hızlı Fourier transformasyonu veya otoregresif model, ikinci teknik şu şekilde sentezlenebilir. Analogdan dijitale dönüşüm sonrasında devamlı EKG izleniminden bir bilgisayar programı bireysel R dalgalarını ve karşılık gelen R-R aralıklarını anlamaktadır ve bunları bir takogram içerisine yerleştirmektedir. Daha sonra bilgisayar, bir otoregresif algoritma ile R-R değişkenliğinin spektrumunu hesaplayarak, her bir spektrum bileşeninin sayısı, frekans ve gücünün (örneğin alan) kantitatif tespitini sağlamaktadır (104, 105). Frekansları sırasıyla 0.03 ile 0.15 Hz arasında (düşük frekans, LF) ve 0.18 ile 0.40 Hz arasında (yüksek frekans, HF) merkezlenmiş frekansları bulunan iki temel spektrum bileşeni vardır. HF bileşeni biçim olarak benzerdir ve solunum sinyali frekansa merkezlenir ve beta-blokerlerin kullanıldığı sonuçsuz çalışmalar temelinde sempatik etki düşünülmüş olmasına rağmen, genel olarak bir vagal aktivite markeri olarak değerlendirilmektedir. LF bileşeninin daha karmaşık mekanizmalara dayandığı görülmektedir. Sempatik dürtüyü artıran manevralar veya sempatik hiperaktivite ile birlikte bulunan anormal durumlar, LF bileşeninde belirgin bağıl artışa yol açtı [104]. Bunun sempatik tonus ile ilişkisi konusunda bazı fikir ayrılıkları, hem LF hem de HF'nin özellikle yatar pozisyonundaki bir denekte atropin uygulamasından sonra azaldığı şeklindeki gözleme bağlıdır. Atropin kalp hızını artırır ve böylece her ikisi de HRV fraksiyonunu meydana getiren genel HRV'yi azaltmaktır. Bu nedenle, LF ile HF arasındaki ilişkiyi (LF/HF oranı) sempatik ve vagal aktivitenin bağımsız göstergeleri olarak ayrı şekilde değerlendirmek yerine sempatovagal denge yönünden değerlendirmek daha uygundur(102,104).

AN'li diyabetik hastalarda hem LF hem de HF bileşenleri azalmaktadır [106]. Ayrıca, standart otonom fonksiyonda net değişiklikler olmadan önce, spektral parametrelerde anormallikler meydana gelebilir (özellikle LF bileşeninde) ve bu durum parasempatik tutulumu ek olarak doğal AN öyküsünde kardiyak sempatik kontrolün nispeten erken bozulmasını gösterebilir. Ayrıca, BP ve periferik akış sinyallerine ait spektral analizi uygularken tespit edilen LF osilasyonları, diyabetik hastalardaki damarlara giden sempatik akış bozulmasını belirtmektedir [107]. Böylece kalp hızı ve BP'nin nöral kontrolü diyabet seyrinde erken dönemde bozulabilir. HRV'de belirgin azalma gösteren ileri nöropatili hastalarda, vagal yetmezlik bulgusuna karşın, LF osilasyonları üzerine HF'nin paradoks baskınlığı gösterilmiştir. Solunum ile sendrom olan bu HF bileşeni tabiat açısından olasılıkla otonom değildir, fakat kalp nakillerinde yapılan gözlemlere benzer şekilde, atriyum üzerine etki eden solunuma bağımlı mekanik faktörler nedeniyle meydana gelir. Bu durumlarda spektral HRV analizi sempatovagal dengenin güvenilemez bir ölçüsüdür(102).

Kardiyak Radyonükleit Görüntüleme:

Son 10 yıl boyunca, kardiyovasküler otonom nöropatinin (KON) tanısı kalp hızına ve derin soluk alma, Valsalva manevrası veya ortostatik değişiklikler gibi fiziksel manevralara karşı kan basıncı yanıtlarına dayanmıştır. Bununla birlikte, bu testler yalnızca kardiyovasküler otonom regülasyonunun bütünlüğü konusunda dolaylı bilgiler sağlamaktadır. Verilen ritimde derin soluk almaya karşı kalp hızı değişiklikleri, intratorakal basıncın artışı ve azalması ile vücut postüründeki değişikliğin, kalbin parasempatik modülasyonunu temsil ettiği kabul edilmiştir. Ortostatik değişikliğe (aktif ayakta durma veya pasif eğme) ve izometrik kas kontraksiyonuna (devamlı el kavraması) karşı BP yanıtının sempatik kardiyovasküler regülasyonu yansıttığı düşünüldü [34]. Sempatik disfonksiyonu tespit eden testlerin parasempatik değişiklikleri yansıtanlardan daha az hassas olduğu bildirilmiştir. Bu gözlemler temelinde, başlangıçtaki parasempatik disfonksiyon biçimini izleyen daha ileri sempatik tutulum evreleri ileri sürülmüştür [108]. Bu sekans, nöropatik sürecin

sinir uzunluğuna bağımlılığının sonucu olarak yorumlanmıştır, fakat diğer taraftan sempatik disfonksiyonu gösteren testlerin daha düşük bağı hassasiyetini yansıtır olabilir.

Bununla birlikte, fizyolojik olarak San Antonio konferansında öngörüldüğü gibi [34], kalp hızındaki veya BP' deki değişiklikler az veya çok her iki sistem aktivitesini yansıtabildiği için, bu göstergelerin sempatik veya parasempatik olarak sınıflandırılması yararlı görülmemektedir. Ayrıca, KON tespitinde devamlı el kavrama testinin geçerliliği diyabetik hastalarda sorgulanmıştır ve otonom refleks testlerinin daha iyi standardizasyonu için ihtiyaç vurgulanmıştır(73). Bu engeller ışığında, miyokard adrenerjik disfonksiyonunun direkt kantitatif tespitine izin veren radyonüklit görüntüleme teknikleri, son yıllarda diyabet ve diğer hastalıkları bulunan hastalarda kardiyak inervasyonu incelemek amacıyla gittikçe artan şekilde kullanılmıştır.

Ventriküler miyokarddaki primer nöronal yapı, sempatik sinir lifleridir. Bunlar temel olarak koroner damarları izleyerek süperfisiyal (yüzeysel) subepikardta seyreder ve tabandan apekse doğru ilerledikçe miyokard içerisine penetre olur ve plexus terminalleri yoluyla endokardı inerve eder. Bunların ilgili nörotransmitterleri norepinefrin ve asetil kolindir [109].

İlk çalışmalar, radyolojik işaretli norepinefrinin enerji gerektiren sodyuma bağımlı, düşük kapasiteli, yüksek afiniteli amin uptake (alım) mekanizması yoluyla (uptake 1) presinaptik sempatik sinir terminalleri içerisine hızla alındığını gösterdi. Bu süreç norepinefrin taşıyıcısı denilen bir spesifik membran proteini tarafından düzenlenmektedir. Sinaptik sinir terminaline taşınınca, norepinefrin aktif, rezepine duyarlı, veziküler monoamin taşıyıcı mekanizma yoluyla depolama vezikülleri içerisinde biriktirilecektir.

Karbon-11 ile işaretli norepinefrin analogu olan hidroksiefedrin, pozitron sayan bir izleyicidir ve norepinefrin uptake 1 ve sempatik sinir terminallerinin veziküler depolama mekanizması için çok az nonspesifik bağlanma gösteren yüksek derecede

spesifik bir markerdir [109,110]. Hidroksiefedrin kullanarak pozitron emisyon tomografisi (PET), sempatik sinir uçlarının miyokardiyal dağılımının yüksek kaliteli görüntülerini üretmektedir ve doku izleyici konsantrasyonunun in vivo miktar tayinine izin vermektedir [110].

1980 başlarında, norepinefrine ve gangliyon bloke edici ilaç olan guanetidine benzer kimyasal yapısı ile radyoiyodürlenmiş meta iyodo benzil-guanidin (MIBG) geliştirildi. MIBG sempatik sinir uçlarında uptake ve granüler depolama mekanizmaları için norepinefrin ile rekabet eder, fakat katekol-o-metiltransferaz veya monoamin oksidaz tarafından metabolize edilmez. MIBG tekli foton emisyonu bilgisayarlı tomografisi (SPECT) kullanılarak hem fizyolojik hem patofizyolojik ortamlarda kardiyak sempatik sinir uçlarını çalışmak için başarıyla kullanılmıştır, çünkü PET'nin aksine bu yöntem dünya çapında kullanılmaktadır. SPECT kullanılan MIBG, miyokard dokusundaki sempatik sinir terminallerinin varlığının ve spatial dağılımının iyi kalitedeki görüntülerini üretmektedir ve nöron incinmesinin kalitatif ve yarı kantitatif tespitine izin vermektedir. MIBG'nin dezavantajı, enjeksiyondan sonra ilk dakikalar içerisinde düşük afiniteli, enerjiden bağımsız difüzyon mekanizması üzerinden nöron harici dokuya nonspesifik uptake olayına uğramasıdır. Bu nedenle, intravenöz enjeksiyondan sonraki ilk 15 dakika boyunca yapılan görüntüleme, miyokard dokusunda nöron dışı MIBG uptake'ni yansıtmaktadır. Enjeksiyondan sonra iki ile dört saat arasında yapılan geç MIBG görüntülemesi kardiyak sempatik nöronlarda daha güvenilir kararlı intravasküler MIBG alımını göstermektedir ve hastalıkta kardiyak sempatik sinir terminallerini bütünlüğünü belirlemek için kullanılmalıdır. Bu öneri, stellat gangliyonektomi, epikardiyal fenol uygulaması veya 6-hidroksidopamin uygulaması yoluyla kardiyak sempatik sinir hasarının miyokardiyal MIBG alımında belirgin azalma meydana getirdiğini gösteren deneysel çalışmalara dayanmaktadır. Bu çalışmalardaki sempatik denervasyon biyokimyasal veya elektrofizyolojik teknikler yoluyla gösterildi [111, 112].

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrin Kliniğinde takip edilen 85 Hasta (dokuzu tip1 ve 76'sı tip2 diyabet) izleme alındı. Dicle Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Diyarbakır Devlet Hastanesi Nükleer Tıp Bölümünün desteği ile hastalar değerlendirildi.

Tüm olgulara testler hakkında bilgi verildi ve sözlü onayları alındı. Sözlü izinleri alınan hastalara kardiyovasküler otonomik nöropati testleri, 24 saatlik Holter-EKG monitorizasyonu, doppler ekokardiyografi, QTc, miyokard perfüzyon sintigrafisi yapıldı. Hastaların, test öncesi HbA1c, insülin, cpeptid, ldl, vldl, tg, hdl, hscrp, glukoz değerlerine bakıldı.

Kardiyovasküler otonomik nöropati testleri sabah saatlerinde uygulandı. Testlerin uygulamasında hastanın o gün sigara kullanmış olmaması veya kahve içmemiş olmasına dikkat edildi. Kardiyovasküler otonom nöropati testlerinden, valsalva manevrasına kalp hızı yanıtında Hasta önce 15 dakika otur pozisyonunda dinlendirildi. Test sırasında özel olarak hazırlanmış monometriden bağlanmış ağızlıktan 40 mmhg lik bir basınçla 15 saniye süreyle zorlu ekspriyum yaptırıldı. Test öncesi ve test sonrası hastaya ekg kaydı yapıldı. Valsave manevrasından 15 saniye sonraki en uzun R-R intervalinin üfleme sırasındaki en kısa R-R oranı hesapladı. Derin soluk almaya kalp hızı değişkenliği testinde hastalar monitorize edildikten sonra supin pozisyonunda iken 6 kez inspirasyon ve 6 kezde expirasyon yaptırıldı. İnspirasyon süresi takribi 6 saniye expirasyon 4 saniye kadardı. Expirasyon sırasındaki en uzun R-R intervali ile insprasyon sırasındaki en kısa R-R intervali birbirine oranlandı ve E/İ oranı bulundu. Max /min oranı testinde hasta yatar durumda EKG aletine bağlandıktan sonra ayağa kaldırılıp, Ayağa kalktıktan sonra 15. vuru civarında(5-25. vuru) ve 30. vuru (20-40.vuru) sırasında R-R mesafesine bakıldı. Bu testte 20-40. vuru arasında ölçülen en uzun R-R mesafesinin 5-25. vuru sırasındaki en kısa R-R mesafesine oranlandı. Ortostatik cevapta hasta yatarken kan basıncı dakikada 2 kez olacak şekilde ölçüldü,

daha sonra hasta ayağa kaldırılır kaldırılmaz ölçüldü ve ölçüme 30 saniyede bir kez olacak şekilde 3 dakika süre ile devam edildi. Ayağa kalkmaktan önceki son tansiyon arteriyal basıncının ayağa kalktıktan sonraki en düşük tansiyon arter basıncından farkı ortostatik cevap olarak alındı. Hastalara yapılan basit uygulanabilir testlerden 2 ve üzerinde testin pozitif olması kardiyak otonom nöropati olabileceğini düşündürdü. Ewing tarafından öngörülen yaşa bağlı olmayan normal değerler kullanıldığında gençlerde yalancı negatif sonuçlar olabildiği ve yaşlılarda yalancı pozitif sonuçlar bulunabildiği için, test sonuçlarını tanımlamak için yaşa bağlı normal limitler için duyulan ihtiyacı vurgulamıştır . Bu nedenle, şu anda yaygın olarak bulunan yaşa bağlı referans değerler kullanılmaktadır. (Tablo-7: Yaşa bağımlı kardiovasküler otonomik fonksiyon testlerinin en düşük normal limitleri). Hastalarımızın test sonucundaki oranları yeni yaşa bağlı tabloya göre değerlendirdik.

Bütün hastaların 24 saatlik EKG kayıtları alındı. Elektrolitlerin temas ettiği noktalar özenle temizlenerek hastalar günlük aktivitelerini yapmak için motive edildiler. Analiz sırasında CM-V1, CM-V5, CM-D2 derivasyonları kullanılarak parazitler yarı manuel olarak temizlendi, ventriküler ve supraventriküler inceleme yapıldıktan sonra zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği analizi otomatik olarak gerçekleştirildi. Cihazımızda elde edilen zaman bağımlı parametreler şunlardı. SDNN, SDANN, RMSSD bu dört parametrenin gece gündüz total değerleri alındı. NASPE/ESC önerisi dikkate alınarak SDNN için 100 ms, RMSSD için 25 ms, SDANN için 92 ms (113) kesim değerleri olarak kabul edildi. 24 saat holter sonucuyla beraber , QTc değerlerine bakıldı.

Yine bütün hastaların doppler ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Hastaların , kilosu boylarının karesine bölünerek beden kitle indexleri ve eş zamanlı açlık glukoz ve insülin değerleri çarpılıp 405 bölünerek insülin direnci hesaplandı.

Hastaların grup oranları ve medyan değerler için independent student-t testi , spearman ve pearson korelasyon testleri istatistiksel test olarak kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza alınan 85 Diyabetik vakaya uygulanan kardiyovasküler reflex testleri sonucundaki değerlere göre otonom nöropati testleri pozitif ve negatif olmak üzere iki grup oluşturuldu. Otonom nöropati testleri pozitif olan 47 diyabetik hasta, negatif olan 38 diyabetik hasta tespit edildi..

Otonom nöropati testleri pozitif olan diyabetik grup ile Otonom nöropati testleri negatif olan diyabetik grupların yaş (yıl olarak),ağırlık, boy, vücut kitle indexi, insülin, cpeptid, HbA1c, glukoz ,SKB, DKB, TG, VLDL, LDL, HDL, RR aralığı, vücut kitle indexi, HsCRP, QTc, HOMA-İR değerlerine bakılarak karşılaştırıldı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak sadece SKB değerinde anlamlı farklılık izlendi.

Gruplar arasında istirahat kalp hızı, R-R aralıkları, inflamasyon markerı olarak değerlendirilen hscrp düzeyleri arasında istatistiksel farklılık izlenmedi.

Tablo.8: Otonom nöropati testleri pozitif grup ile otonom nöropati testleri negatif olan grupların yaş, ağırlık,boy, insülin, cpeptid, HbA1c, glukoz, SKB, DKB, TG, VLDL, LDL, HDL, RR, BMİ, HsCRP , QTc , HOMA-İR dağılımları

	Nöropati pozitif grup (n=47)	Nöropati negatif grup (n=38)	P değeri
Yaş(yıl)	57.21±11.79	52.1±16.60	A . D
Ağırlık(kg)	73.03±21.40	73.73±12.7	A . D
Boy(m)	160.30±9.27	162.7±8.51	A . D
İnsülin (µÜ/mlt)	9.00±9.91	10.76±12.4	A . D

C-peptid	2.50±1.52	2.00±1.74	A . D
HbA _{1c} (%)	10.39±2.92	9.70±1.64	A . D
Glukoz(mg/dl)	214±133.6	246.18±135.2	A . D
SKB(mmHg)	140.83±22.24	127.89±19.59	P<0.006
DKB(mmHg)	75.51±13.09	74.979±.702	A . D
TG(mg/dl)	225.22±181.66	234.181±83.34	A . D
VLDL(mg/dl)	44.703±5.52	40.703±6.59	A . D
LDL(mg/dl)	105.553±4.26	107.344±1.69	A . D
HDL(mg/dl)	37.818±.97	40.081±1.23	A . D
RR	750,02±101,8	731,9±73,9	A . D
BMI(kg/m ²)	28,6±8,5	28,0±505	A. D
HsCRP	0,43±1,47	1,66±5,37	A. D
QTc(msn)	407,8±18,7	403,8±18,4	A.D
HOMA-İR	4,4±5,2	7,7±10,7	A.D

SKB=Sistolik kan basıncı DKB=Diastolik kan basıncı HbA_{1c}=Hemoglobina_{1c}
A.D=Anlamli değil BMI:Vucut kitle indexi HsCRP:Yuksek duyarlı c-reaktif protein

KARDİOVASKÜLER OTONOMİK NÖROPATİ TESTLERİ İLE KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ SONUÇLARI

Hastalardan 9 kişi tip 1, 76 kişide tip 2 diyabet idi. Bu hastalara kardiyovasküler reflex testlerinin dörtü uygulanarak diyabetik otonom nöropati düzeyleri tespit edildi.

Derin soluk almaya kalp hızı yanıtı test sonuçları ,otonom nöropatili grupta ortalama $1,10 \pm 0,10$, otonom nöropati olmayan grupta ortalama $1,26 \pm 0,24$ idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p < 0,01$).

Valsave manevrasına kalp hızı yanıtı test sonucu ,otonom nöropatili grupta ortalama $1,1 \pm 0,1$,otonom nöropati tespit edilmeyen grupta ortalama $1,4 \pm 0,3$ olarak bulundu. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,01$).

Ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı test sonuçlarının ortalama değeri otonom nöropatili grupta $1,0 \pm 0,1$, otonom nöropati tespit edilmeyen grupta ortalama $1,2 \pm 0,3$ izlendi. Her iki grup arasında anlamlı farklılık izlendi ($p < 0,01$).

Ortostatik cevapta hasta yatarken ve ayakta SKB ve DKB tansiyon aleti ile ölçüldü. Yatarken ve ayakta SKB farkı 20 mmHg ,DKB farkı 10mmHg dan fazla ise test pozitif kabul edildi. Otonom nöropatili grup ile otonom nöropati saptanmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Beş grup testin görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak değerlendirildiğinde E/İ oranı: %49,4, Valsave oranı: %55,3, max/min oranı: %36,5, ortostatik grup: %24,7, istirahat taşikardisi: %2,4 pozitif izlendi.

Tablo.9: Her iki grupta kardiyovasküler otonom nöropatili diyabetik hastalarda kardiyovasküler reflex testlerinin sonuçları

	Nöropati pozitif (n=47)	Nöropati negatif (n=38)	P değeri
--	----------------------------	----------------------------	----------

E/i oranı	1.10±0.10	1.26±0.24	P<0.01
Valsave oranı	1.13±0.15	1.43±0.35	P<0.01
Maximun /minimum oranı	1.03±0.13	1.26±0.30	P<0.01
Tysis (mmHg)	143.11±24.47	132.82±22.76	P<0,05
Tydias(mmHg)	78.60±14.6	76.00±13.69	A . D
Tasis(mmHg)	144.98±26.41	138.13±27.04	A . D
Tadidas(mmHg)	79.40±14.26	83.79±12.24	A . D

Tasis:Tansiyonayakta sistolik tadidas:Tansiyonayakta diastolik tysis:Tansiyon yatarak sistolik tydias:Tansiyon yatarak diastolik A.N:Anlamlı değil

.

Ayrıca nöropati pozitif ve nöropati negatif grupları arasında diyabet hastalarını tiplerine, Ekg, LVH, LVDD, SDHB ,Sigara, miyokard perfüzyon sintigrafisi sonuçlarına göre karşılaştırıldıklarında istatistiksel farklılık izlenmedi.

Tablo.10: Diyabetik nöropati pozitif ve negatif grupları arasında diyabet tipi,EKG, LVH, LVDD, SDHB, Sigara, miyokard perfüzyon sintigrafisi ortamlarının karşılaştırılması.

	Nöropati negatif (n=38)	Nöropati pozitif (n=47)	P değeri
Diyabet tip 1 ve tip 2(n:85)	6\32	3\44	A. D

EKG(+/-) (n:84)	4/34	11/35	A. D
LVH(+/-) (n:85)	25/13	37/10	A. D
LVDD(+/-) (n:85)	12/26	24/23	A. D
SDHB(+/-)(n:85)	4/34	11/36	A. D
Sigara(+/-)(n:85)	8/30	15/32	A. D
Miyokard perfüzyon sintigrafisi(+/-)(n:62)	2/26	0/34	A. D

EKG=Eletrokardiyografi LVH=Sol ventrikül hipertrofisi LVDD=Sol ventrikül diastolik disfonksiyon SDHB=Segmental duvar hareket bozukluğu A.D=Anlamalı değil

24 saatlik Holter Ekg kaydında kalp hızı değişkenliğinin parametreleri SDNN, RMSSD, SDANN, LF , HF, LF/HF oranı değerlendirildi. Parasempatik grup göstergesi olan RMSSD kesim değerinde, nöropati pozitif ve negatif grupları arasında fark izlenmedi. Bunlardan SDNN'nin 50 ms den düşük olması ağır kalp hızı değişkenliği bozukluğu, 50-100ms arasında olması orta derecede KHD bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Yapılan iki grup arasındaki karşılaştırmada SDNN 100ms altında ve üzerindeki gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlendi.

HF(Yüksek frekans) parasempatik tonusu yansıtırken, LF(Düşük frekans) hem sempatik hemde parasempatik sistemden etkilenmektedir. LF\HF oranı sinüs nodu üzerindeki sempatovagal etkileşimin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bizim hasta grubunda LF, HF, LF\HF oranında fark görülmedi.

Çalışmaya alınan 85 hastanın %44,7'sinde diyabetik nöropati testi negatif, %55,3 diyabetik nöropati testi pozitif saptandı. Hasta grubunun %18,8'inde dört testte

negatifti, %25,9 bir test pozitif, %28,2 iki test pozitif , üç ve üzeri test pozitifliği olan hasta sayısı %27,1 idi.

Tablo.11: 24 saatlik holter ekg kaydında kalp hızı değişkenliğinin parametreleri SDNN, SDANN, RMSSD, LF , HF, LF/HF oranı değerleri

	Nöropati pozitif (n:48)	Nöropati negatif (n:37)	P değeri
SDNN(msn)	81,2±29.5	102.6±33.1	p=0,003
SDANN(msn)	64.6±39.2	57.81±33.2	A. D
RMSSD(msn)	28.2±15.3	36.4±26.4	A. D
LF(msn)	45.2±82.3	66.9±83.3	A. D
HF(msn)	34±73.2	69.7±151.7	A. D
LF\HF(msn)	3,6±6,5	4,5±8,8	A. D

A.D:Anlamlı değil

Aynı zamanda 24 saatlik holter ekgde bakılan SDNN, RMSSD, SDNN, parametrelerinin gündüz, gece, delta değerlerine bakıldı. Otonom Nöropati testi pozitif grup ile negatif grup arasında istatistiksel olarak farklılık izlenmedi.

Tablo.12: SDNN, RMSSD, SDANN değerlerinin gündüz, gece, fark istatistiksel değerleri

	Nöropati pozitif (n=39)	Nöropati negatif (n=32)	P değeri
SDNNgündüz	76,7+35,1	100,2+77,5	A.D
SDNNgece	81,1+37,8	85,1+45,6	A. D
SDNNfark	19,0+19,4	32,5+41,8	A. D
RMSSDgündüz	37,0+38,0	66,8+105,8	A. D
RMSSDgece	42,4+58,3	53,4+59,3	A. D
RMSSDfark	16,8+35,05	33,2+53,2	A D.
SDANNgündüz	64,2+40,0	57,8+33,2	A. D
SDANNgece	55,8+38,7	54,0+39,1	A. D
SDANNfark	59,0+36,7	58,9+45,06	A.D

A.D:Anlamlı değil

SDNN: 24 saat boyunca kaydedilen tüm normal R-R aralıklarının standart deviasyonu

SDANN: 24 saatlik kayıta her bir beş dakikalık parçanın normal R-R aralıklarının aritmetik ortalamasının standart deviasyonu

RMSSD: Ardışık farkların kareleri ortalamasının karekökü, 24 saatlik kayıt boyunca ardışık normal R-R aralıkları arasındaki farkların karelerinin toplamının aritmetik ortalamasının karekökü

Gece/gündüz farkı: Gece ve gündüzün ayrı ayrı tüm normal R-R aralıklarının ortalamaları arasındaki fark

Diyabet süresi ile test pozitiflik sayısı arasında pozitif bir korelasyon vardı ($r:0,240$ $p<0,027$). Diyabet süresi ile QTc süresi arasında pozitif bir korelasyon izlendi ($r:0,306$ $p<0,004$). Test pozitiflik sayısı ile QTc değeri arasında ise pozitif bir korelasyon vardı($r:0,248$ $p<0,02$).

TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalık diyabetli hastalarda önemli mortalite nedenidir. Diyabetik hastalar diyabetli olmayan gruplarla karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalıklar 3 kat daha fazla gözlenir (114). Diyabetik otonomik nöropatinin varlığı kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan mortalite ve bunun dışındaki mortalite ile yakın ilişkili olduğu bildirilmektedir (115, 116). Son bir çalışmada kardiyovasküler otonomik nöropati (KON) saptanan hastalarda sessiz miyokard iskemisi ve mortalite riskinin artmış olduğunu gözlenmiştir (117). Biz bu çalışmamızda diyabetik hastalarda kardiyovasküler otonomik nöropati testlerini kullanarak diyabetik hastalarda KON sıklığını saptamaya çalıştık. Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) çalışmasında KON sıklığı %6.2 olarak bulunurken, bir başka araştırmacı pankreas transplantasyonu yapılan diyabetik hastalarda bu oranı % 90 olarak bulmuştur (118,119). Bir başka çalışmada ise Ziegler ve arkadaşları (120) KON sıklığını %34 olarak bulmuştur. Bunun dışında yapılan bazı çalışmalarda Pappachan JM ve arkadaşları (121) KON prevalansını %60 Mehta ve arkadaşları %57.5 (122) Tentolouris ve arkadaşları %62, (123) ve Thi ve arkadaşları %67.6 (124) Bizim çalışmamızda KON'sıklığını % 55 olarak saptadık bu değer önceki çalışmalar ile uyumludur. Biz çalışmamıza 5 yıl ve üzeri diyabetik olan bireyleri aldığımızdan KON sıklığı çalışmaya alınan hastaların niteliğine göre değişebilir. Bu bulgumuzun en çarpıcı yanı 5 yıldan daha fazla süredir diyabetik olan kişilerin yarısından fazlasının kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı bilinen KON' si olmasıdır. Bu bulgu KON testlerinin rutin pratikte diyabet kliniklerinde yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KON'nun varlığının nasıl olup ta mortaliteyi artırdığı tam olarak anlaşılamamıştır. O'Brein ve arkadaşları hipogliseminin farkına varamamanın veya bozulmuş kontur-regulatuvar mekanizmayı suçlarken, diğer araştırmacılar KON'nun kendisinin veya KON'a eşlik eden bazı risk profilinin mortaliteyi etkileyebileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğundan KON'lu vakalardaki mortalite oranını araştırmadık ancak KON'lu olan ve olmayan gruplar arasında hangi

parametrelerin farklı olduğunu ortaya koyarak bu vakalardaki artmış mortalitenin nedenlerini aydınlatmaya çalıştık. KON olan grup ile olmayan grupta yaş, BMI, lipid düzeyleri, HbA1c, glikoz, insulin, C-peptit düzeyleri ve diastolik kan basıncı farklı bulunmazken sistolik kan basıncı ve diyabet süresi KON'lu hastalarda olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu bulgu artmış sistolik kan basıncının KON'a eşlik ettiğini belkide artmış mortalitenin en azından bir kısmından sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Diyabet süresi KON gelişimi için bir risk faktörü olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Diyabet süresinin 10 yıldan fazla olması tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda KON görülme riskini artırdığı ifade edilmiştir (121,124). Bizim çalışmamızda KON saptanan hastaların büyük bir çoğunluğunun diyabet süresi 10 yılın üzerinde idi. Bizim çalışmamızda daha önceki çalışmalarla uygun olarak diyabet süresinin artışının, özellikle 10 yılı aşkındır diyabeti olan kişilerde KON'nin sık olarak geliştiğinin göstermektedir.

Son yıllarda ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki ilişkinin net olarak aydınlatılması, dolaşımdaki bazı inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay gelişme riskini belirlemede yol gösterici olarak kullanılabileceği düşüncesini doğurmuştur. Bu belirteçler arasında en yoğun kanıtlar yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) ile ilişkilidir. Bilinen kalp hastalığı olmayan kişilerde kardiyak olayları belirlemede hsCRP'nin yeri olduğunu gösteren çok sayıda veri bulunmaktadır. Bu çalışmada KON'lu hastalardaki hs-CRP düzeyleri KON'lu olmayan diyabetik hastalardan farklı bulunmadı bu sonuç KON'lu hastalarda hs-CRP düzeylerinin iyi bir gösterge olamayacağını düşündürmektedir. KON'lu hastalarda istirahat EKG'sinde iskemi veya geçirilmiş miyokart infaktı saptanan hastaların sayısı KON'lu olmayan hastalardan istatistiki olarak farklı değildi, bunun yanında miyokart perfüzyon sintigrafisinde hiçbir KON'lu hastada iskemi saptanmadı. Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde KON'lu hastalarda arteriosklerozun parametrelerinin KON olmayan gruptan farklı olmadığını göstermektedir. KON'lu hastalarda ekokardiyografik incelemede saptanan sol ventrikül hipertrofisinin,

segmenter duvar hareket bozukluğunun ve sol ventrikül diastolik disfonksiyonun varlığının görülme sıklığı KON olmayan gruptan farklı bulunmadı. Bu sonuç KON'nun adı geçen parametrelere etkileşiminin sınırlı olduğunu düşündürmektedir.

KON testleri hassas noninvaziv ve kolayca fazla sayıda diyabetik hastaya uygulanabilecek testlerdir. Bu çalışmada KON testlerine göre kardiyovasküler otonom nöropati tanısı alan diyabetik hastaların KON'tanısı almayan diyabetik hastalardan 24 saatlik holter parametrelerinin farklı olup olmadığını araştırdık. Bu çalışmada SDNN dışında hiçbir parametre iki grup arasında farklı değildi. Bu bulgu SDNN parametresinin KON'lu hastalarda daha hassas bir parametre olabileceğini düşündürmektedir. Holter parametrelerinin SDNN dışında hiç birinin iki grup arasında farklı olmasının nedeni KON'u olmayan gruptaki diyabetik hastaların bir kısmının holter parametrelerinin bozulmuş olması olabilir. Bundan dolayı diyabeti olmayan sağlıklı erişkin kontrol grubun verileri ile bu grupların holter verilerinin karşılaştırılması daha uygun olabilirdi. Sağlıklı erişkin grubunun olmaması bizim çalışmamız için bir eksiklik olarak değerlendirilebilir.

İstirahat taşikardisi bizim hastalarımızda %2,4 olarak saptandı. İstirahat taşikardisi hastalarımızda uygulanan diğer testlere göre oldukça az sıklıkta saptanmıştır. Bu durum yalnızca istirahat taşikardisinin KON'nun tanısında değerlendirilmesi uygun olmayacağını düşündürmektedir.

Düzeltilmiş QT(QTc) süresinin KON'lu hastalarda uzadığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (121). Bizim çalışmamızda KON'si olan grupla olmayan grup arasında QTc süreleri istatistiksel olarak birbirinden farklı değildi, ancak QTc süresi ile KON testlerinin pozitiflik sayısı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Buna ek olarak, QTc süresi ile diyabet süresi arasında pozitif bir korelasyon vardı. Tüm bu bulgular QTc süresinin KON ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak ;

- 1- KON 5 yılı aşkın diyabetik hastaların yarısında fazlasında gözlenmektedir.
- 2-Sistolik kan basıncı artışı KON’li hastalarda daha yüksektir, bu durum KON’lu hastalarda bildirilen artmış mortaliteden sorumlu olabilir.
- 3- Diyabet süresi uzadıkça KON gelişme olasılığı artmaktadır.
- 4- 24 saatlik holter monitorizasyonlar kalp hızı değişkenliklerinin izlenmesinde kullanılan SDNN parametresi KON testleri ile uyum göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Diabetes Care 2006;29:1263-1268
- 2- Lancet 2006;368:29-36
- 3-JAMA 2003;290:1884-89
- 4- Amerikan Diyabet Birliği. Diabetes Care 2007;30(suppl 1):S42-S47
- 5- Diabetes Mellitusun Tanı ve Sınıflandırılmasına İlişkin Amerikan Diyabet Birliği Uzman Komitesi. Diabetes Care 2007;30(suppl 1):S4-S41
- 6- Am J Cardiol 2005;96:363-5
- 7- Diabet Med 2005;22:1334-7
- 8- Diabetes Care 2006;29 [suppl 1]:S4-S42.
- 9- Stevens MJ, Feldman EA, Greene AD:Diabetic peripheral neuropathy. In DeFronzo RA. (Ed) Current Management of Diabetes Mellitus. Philadelphia:Mosby-Year Book, 1998:160-165
- 10- Thomas PK, Tomlinson DR: Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In Dyck PJ, Thomas PK (Eds) Peripheral Neuropathy Vol.2, 4th ed. Philadelphia:WB Saunders Co., 1993:ch. 64, 1219-1250
- 11- Kamel N:Diabetik nöropatiler. Türkiye Klinikleri 1987;7:105-112
- 12- Simmons DA:Pathogenesis of diabetic neuropathy. In Kahn CR, Weir GC. (Eds) Joslin's Diabetes 13th ed. London: Lea & Febiger Co., 1994:ch. 39,665-690
- 13-. Dyck PJ, Kames JL:The spatial distribution of fiber loss in diabetic polyneuropathy suggests ischemia. Ann Neurol 1986; 19:440-449

- 14-. Johnson PC, Doll SC, Crome DW: Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1987; 19:450-457
- 15- Harati Y:Frequently asked question about diabetic peripheral neuropathies. In Dyck PJ. (Ed) *Neurologic Clinics Of North America. Peripheral Neuropathy*. Vol. 10, Philadelphia:WB Saunders Co., 1992:3,783-807
- 16-Ward j,Tesfaye S:Pathogenezis of diabetic neuropathy.In Pickup j,Williams G.(Eds)*Textbook of diabetes*vol.2 ,2th ed.London:Blackwell Sci. Publ.,1997:ch.19,169-182
- 17-. Clarke MC, Lee DA:Drug therapy: Prevention and treatment of complications of diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1995;332:1210-1217
18. Greene DA, Lattimer 5, Ulbrech JT, Carroll P:Glucose induced alteration in nerve metabolism: Current perspective on the pathogenesis of diabetic neuropathy and future directions for research and therapy. *Diabetes Care* 1985;8:290-299 –
- 19- Tilton RG, Chang K, Nyengaard TR, Van den Anden M, Ido Y:Inhibition of sorbitol dehydrogenesis. *Diabetes* 1995;44:234-239
- 20- Christensen JEJ, Vamek J, Gregersen G:The effect of an aldose reductase inhibitor (sorbitol) on diabetic neuropathy and neural function of the retina. *Acta Neurol Scand* 1985;71:164-167
- 21-Feldman EL ,Stevens MJ,Grene DA,pathogenesis of diabetic neuropathy .*Clin neurosci* 1997;4:365-70
- 22- Greene DA, Lattimer SA: Sorbitol , phosphoinositides and Na-K ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Eng J Med* 1987;316:599-606
- 23- Tarsy D, Freemann R:The nervous system and diabetes.In Kahn CR, Weir GC. (Eds) *Joslin's Diabetes*. 13th ed. London: Lea & Febiger Co., 1994:ch.43, 794-816
- 24- Brownlee M, Cerami A, Vlassara H:Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Eng J Med* 1988; 318:1315-1321

- 25-. Cameron NE, Cotter MA:The relationship of vascular changes to metabolic factors in diabetes mellitus and their role in the development of peripheral nerve complications. *Diab Metab Rev* 1994;10:189-224
- 26- Brown F, Brink M, Freeman R:Antisymphathetic nervous system antibodies. Diminished catecholamines with orthostasis. *Diabetes* 1989;38:938-942
- 27- Watkins PJ:Diabetic autonomic neuropathy. *N Eng J Med* 1990;322:1078-1079
- 28- Ewing DJ,Clarke BF:Diabetic autonomic neuropathy.Present insights and future prospects.*Diabetes care* 1986;9:648-656
- 29- Veglio M,Carpano P ,Tonda L,Quadri R,Gianella R, Rosa C:Autonomic neuropathy in noninsulin dependent diabetic patients:Correlation with age,sex,duration and metabolic control of diabetes.*Diab&Metab* 1990;16:200-206
- 30- Töyry JP,Niskanen LK, Mantyselä MJ,Lönnrot EA, Uusitupa MJ:Occurrence,predictors and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDMten years follow up from the diagnosis.*Diabetes* 1996;45:308-315
- 31- Schumer M,Burton G,Burton C,Crum D,Pheifer A:Diabetic autonomic neuropathy:Part I *Am J Med* 1988;85:137-143
- 32-DCCT Research Group :Factors in the development of diabetic neuropathy:baseline analysis of neuropathy in the feasibility phase of diabetes control and complications trial.*Diabetes* 1988;37:476-481
- 33- Defronzo RA:Autonomic neuropathy.În Defronzo RA.(Ed)Current Management of Diabetes mellitus.Philadelphia:Mosby –year book,1998:165-176
- 34-American Diabetes Association and American Academy of neurology.Consensus statement :Report and recommendations of the San Antonio conference on Diabetic Neuropathy.*Diabetes Care* 1988;11:592-7.
- 35- Kahn R. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy.*Diabetes care* 1992;15:1081-103

- 36-Neil HAW.Epidemiology of diabetic autonomic neuropathy.in:Bannister R, Mathias CJ, editors. Autonomic failure .3r edition.Oxford:Oxford Medical Publications ,1992:683-97.
- 37-BroadstoneVL,RoyT,SelfM,Pfeifer MA.Cardiovascular autonomic dysfunction:diagnosis and prognosis.Diabet med 1991;8:S88-93
- 38-Ewing DJ. Analysis of heart rate variability and other noninvasive tests with special reference to diabetes mellitus .in :BannisterR,Mathias CJ,editors.Autonomic failure.3rd edition.Oxford:Oxford medical publications,1992:312-33
- 39- Bottini P,Tantucci Scionti L,Dottorini ML,et al .Cardiovascular response to exercise in diabetic patients : influence of autonomic neuropathyof different severity. Diabetologia1995 ;38 :244-50
- 40- Kahn JE ,Zola B,Juni JE,Vinik Al.Decreased exercise heart rate and blood pressure response in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy.Diabetes care 1986;9:389-94
- 41-Roy TM,Peterson HR,SniderHR,et al.Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects.Am jMed1989;87:382-8
- 42- Kahn JE,Zola B,Juni JE,Vinik al.Radionuclide assessment of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy.J Am coll cardiol 1986,7:1303-9
- 43-Zola B, Khan JK, Juni JE, Vinik Al.Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. J Clin endocrinol metab 1986;63:208-14
- 44- Mustonen j,Uusitupa m,Lansimies E,et al.Autonomic nervous function and its relationship to cardiac performance in middle-aged diabetic patients without clinically evident cardiovascular disease.J intern med 1992,232:65-72.
- 45- Young LH,Ramahi TM,Mc nulty PH.Heart disease in diabetes mellitus :a clinical and metabolic perspective.Diabetes nutr metab 1994,7:233-49

- 46- Faerman I, Faccio E, Milei J, et al. Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients: histologic evidence of their relationship. *Diabetes* 1977;12:1147-58
- 47- Niakan E, Harati Y, Rolak LA, et al. Silent myocardial infarction and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Arch intern med* 1986;146:2229-30.
- 48- Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, et al. Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann intern med* 1988;108:170-5
- 49- Milan Study on atherosclerosis and diabetes (MISAD) Group. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerosis risk factors in non insulin –dependent diabetes mellitus. *Am j cardiol* 1997;79:134-9.
- 50- Chiariello M, Indolfi C, Silent myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1996;93:2089-91.
- 51- Nesto RW, Screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Diabetes care* 1999;22:1393-5.
- 52- Hume L, Oakley GD, Boulton AJM, et al. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetes and its relation ship to diabetic neuropathy: an exercise electrocardiography study in middle-aged diabetic men. *Diabetes care* 1986;9:384-8
- 53- Langer A, Freeman MR, Josse RG, et al. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am j cardiol* 1991;67:1073-8
- 54- Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, et al. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J am coll cardiol* 1990;15:72-7
- 55- Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, et al. Silent myocardial ischemia: role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. *J am col cardiol* 1993;22:1433-7

- 56-Hikita H,Kurita A,Takase B,et al.Usefulness of plasma beta endorphin level ,pain threshold and autonomic function in assessing silent myocardial ischemia in patients with and without diabetes mellitus .Am j cardiol 1993;72:140-3
- 57- Langer A,Freeman MN ,JOSSE RG,Armstrong PW.metaiodo of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia.j Am coll cardiol 1995;25:610-8
- 58- Koistinen MJ,Airaksinen KEJ,huikuri HV,et al.No difference in cardiac innervation of diabetic patients with painful and asymptomatic coronary artery disease .Diabetes care 1996;19:231-5.
- 59- Weiner DA,Ryan TJ,Parsons,et al.Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with diabetes mellitus:a report from the coronary artery surgery study(CASS)registry. Am j cardiol 1991;68:729-34
- 60- Neil HAW,Thompson AV,John S,et al. Diabetic autonomic neuropathy.the prevalence of impaired heart rate variability in a geographically defined population .Diabet Med 1989;6:20-4
- 61-Stephenson J,Fuller JH.EURODIAB IDDM Complications Study Group.Microvascular and acute complications in IDDM patients..the EURODIAB IDDM complications study diabetologia 1994;37:278-85.
- 62- Masaki KH,Schatz IJ,Burchfield CM,et al.Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men .Honolulu heart program .Circulation 1998;98:2295.
- 63-Luukinen H,Koski K,laippala P,kivela S-l.Prognosis of diastolic and systolic orthostatic hypotension in older persons .Arch intern Med 1999;159:273-80
- 64- Bannister R ,Mathias C. Management of postural hypotension .in:Mathias CJ,Bannister R,editors.Autonomic failure.4th edition.Oxford:Oxford University press,1999;342-56.
- 65- Sampson MJ,Wilson S,Karagiannis P,et al.Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade in insulin –dependent diabetics.qj med 1990;75:635-46.

- 66- Watkins PJ,Edmonds ME.Diabetic autonomic failure .In :Mathias CJ,bannisterR,editors.Autonomic failure.4th edition .Oxford :Oxford University press,1999:378-86.
- 67-Hoeldtke RD,Davis KM,Joseph J ,et al.Hemodynamic effects of octreotide in patients with autonomic neuropathy.Circulation 1991;84:168-76.
- 68- Yki-Jarvinen H, Utrianen T. Insulin-induced vasodilatation: physiology or pharmacology? Diabetologia 1998; 41: 369-79.
- 69- Porcellati F, Fanelli C, Bottini P, et al. Mechanisms of arterial hypotension after therapeutic dose of subcutaneous insulin in diabetic autonomic neuropathy. Diabetes 1993; 42: 1055-64
- 70- Mathias CJ, Bannister R. Postprandial hypotension in autonomic disorders. In: Mathias CJ, Bannister R, editors. Autonomic failure. 4th edition. Oxford: Oxford University Press, 1999: 283 - 95.
- 71- Wieling W, van Lieshout JJ, van Leeuwen AM. Physical manoeuvres that reduce postural hypotension in autonomic failure. Clin Auton Res 1993; 3: 57-65
- 72- Dibona GF,Wilcox CS.The kidney and the sympathetic nervous system.Mathias CJ,Bannister R, editors.Autonomicfailure .4th edition .Oxford. oxford university press.1999:143-50.
- 73-Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. Diabetes Metab Rev 1994; 10: 339-82.
- 74- Ziegler O, Laux G, Dannehl K, et al. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. Diabet Med 1992; 9: 166- 75.
- 75- Lawrence GP, Home PO, Murray A. Repeatability of measurements and sources of variability in tests of cardiovascular autonomic function. Br Heart J 1992; 68: 205-11.

- 76- Wieling W, Karemaker JM. Measurement of heart rate and blood pressure to evaluate disturbances in neurocardiovascular control. In: Mathias CJ, Bannister R, editors. Autonomic failure. 4th edition. Oxford: Oxford University Press, 1999: 196-210.
- 77- Mathias CJ, Bannister R. Investigation of autonomic disorders. In: Mathias CJ, Bannister R, editors. Autonomic failure. 4th edition. Oxford: Oxford University Press, 1999: 169-95.
- 78- Ricordi L, Rossi M, Marti G, et al. Hypertension in diabetes: an additional factor determining autonomic neuropathy. *Diabetes Nutr Metab* 1989; 2: 269-75.
- 79- Airaksinen KEJ, Koistinen MJ, Ikaheimo MJ, et al. Effect of coronary artery disease on parasympathetic cardiovascular reflexes in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990; 13: 83-6.
- 80- Kronert K, Holder K, Kuschmierz G, et al. Influence of cardiovascular diseases upon the results of the cardiovascular reflex tests in diabetic and nondiabetic subjects. *Acta Diabetol Lat* 1990; 27: 1-0.
- 81- Peterson HR, Rothschild M, Weinberg CR, et al. Body fat and the activity of the autonomic nervous system. *N Engl J Med* 1988; 318: 1077-83.
- 82- Rossi M, Marti G, Ricordi L, et al. Cardiac autonomic dysfunction in obese subjects. *Clin Sci* 1989; 76: 567 - 72.
- 83- Straub RH, Thum M, Hollerbach C. et al. Impact of obesity on neuropathic late complications in NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1290-4.
- 84- Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, Menzinger G. Autonomic neuropathy and cardiovascular risk factors in insulin-dependent and non insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 34: 169-79.
- 85- Veglio M, Carpano-Maglioli P, Tonda L, et al. Autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetic patients: correlation with age, sex, duration and metabolic control of diabetes. *Diabetes Metab* 1990; 16: 200-6.

- 86- Çetiner M, Göldelli Ö, Kulan K, Kumsuoğlu B: Valsalve manevrası. Türk kardern arş 1993;21:251-257
- 87- Othschild AH, Weingberg RC, Halter JB, Forte D, Pfeifer MA: Sensitivity of R-R variation and Valsalve ratio assessment of cardiovascular diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care 1987;10:735-741
- 88- Genovely H, Pfeifer Ma: R-R Variation :the autonomic test of choice in diabetes. Diab Metab Rev 1988;4:255-271
- 89- Hisfeld J :Testing for Autonomic Neuropathy. Ann Clin Res 1984;16:128-135
- 90- Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 751-4.
- 91- Bellavere F, Ferri G, Guarini L, et al. Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death? Br Heart J 1988;59:379-83
- 92- Ewing OJ, Boland O, Neilson JMM, et al. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. Diabetologia 1991; 34: 182- 5.
- 93- Lo SSS, St. John Sutton M, Leslie RDG. Information on type 1 diabetes mellitus and QT interval from identical twins. Am J Cardiol 1993; 72: 305 - 9.
- 94- Sivieri R, Veglio M, Chinaglia A, et al. Prevalence of QT prolongation in a type 1 diabetic population and its association with autonomic neuropathy. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes. Diabet Med 1993; 10: 920-4.
- 95- Veglio M, Borra M, Stevens LK, et al. EURODIABLOOM Complications Study Group. The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. The EURODIAB LOOM Complications Study Group. Diabetologia 1999; 42: 68- 75.
- 96- Dekker JM, Feskens EJ, Schouten EG, et al. QT duration is associated with levels of insulin and glucose tolerance. Zutphen Elderly Study. Diabetes 1996; 45: 376-80.

- 97-Gastaldelli A, Emdin M, Conforti F, et al. Insulin prolongs the QTc interval in human Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000; 279: R2022-2025.
- 98-Marfella R, Nappo F, DeAngelis L,etal.The effect of acute hyperglycaemiaonQTduration in healthy man. Diabetologia 2000; 43: 571-5.
- 99-Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick OS. Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 241- 7.
- 100-Molgaard H,Hermansen K.Evaluation of cardiac autonomic neuropathy by heart rate variability :in Mogensen CE, Standl E,editors .Research methodologies in human diabetes .Part 1.Berlin :Walter De Gruyter,1995:219-40
- 101- Van Ravenswaaij-Arts CMA, Kollee LAA, Hopman JCW, et al. Heart rate variability. Ann Intern Med 1993; 118: 436-47.
- 102-Spallone V, Menzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. Diabetes 1997; 46(Suppl\ 2):s67-76
- 103- Pagani M, Montano N, Porta A, et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. Circulation 1997; 95: 1441-8.
- 104- Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Circulation 1991; 84: 482-92.
- 105- Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, et al. Impaired circadian modulation of sympatho-vagal activity in diabetes: a possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. Circulation 1992; 96: 1443-52
- 106-Bellavere F, Balzani I, De Masi G, et al. Power spectral analysis of heart-rate variations improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. Diabetes 1992; 41: 633-40.

- 107- Rossi M, Ricordi L, Mevio E, et al. Autonomic nervous system and microcirculation in diabetes. *J Auton Nerv Syst* 1990; 30: S133-6.
- 108-Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-8.
- 109- Melon P, Schwaiger M. Imaging of metabolism and autonomic innervation of the heart by positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 453-64.
- 110- Munch G, Nguyen N, Wieland O, Schwaiger M. Assessment of sympathetic cardiac innervation by scintigraphic techniques. In: van del' Wall EE, et al, editors. *Cardiac positron emission tomography*. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1995: 183 - 99.
- 111- Dae MW, Botvinick EH. Imaging of the heart using metaiodobenzylguanidine . *J Thorac Imaging* 1990; 5: 31-6.
- 112- Glowinski JV. Cardiac studies with metaiodobenzylguanidine: a critique of methods and interpretation of results. *J Nucl Med* 1995; 36: 2133-7.
- 113- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society Of pacing and electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur heart j* 1996; 17: 354-81.
- 114 -Goff DC Jr, Gerstein HC, Ginsberg HN, Cushman WC, Margolis KL, Byington RP, Buse JB, Genuth S, Probstfield JL, Simons-Morton DG, ACCORD Study Group: Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 18:4i–20i, 2007
- 115- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26:1553–1579 2003
- 116- Wheeler SG, Ahroni JH, Boyko EJ: Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 58:131–138, 2002

- 117- 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* 26:1895–1901, 200
- 118- DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998;41:416-23.
- 119-Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DE. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology* 1995;45:773-80.
- 120- Ziegler D, Dannehl K, Mühlen H et al. 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;9:806-14.
- 121- Pappachan JM, Sebastian J, Bino BC, Jayaprakash K, Vijayakumar K, Sujathan P, Adinegara LA. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. *Postgrad Med J.* 2008 Apr;84(990):205-10.
- 122- Mehta S, Mathur D, Chaturvedi M, et al. Incidence of cardiac autonomic neuropathy and its correlation with retinopathy, micro-albuminuria and glycated haemoglobin in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Indian Med Assoc* 2002; 100: 141–3.
- 123- Tentolouris N, Katsilambros N, Papazachos G, et al. Corrected QT interval in relation to the severity of diabetic autonomic neuropathy. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 1049–54.[
- 124- Thi NN, Paries J, Attali JR, et al. High prevalence and severity of cardiac autonomic neuropathy in Vietnamese diabetic patients. *Diabet Med* 2005; 22: 1072–