

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Kurtuluş Özdemir

TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA KARDİOVASKÜLER
OTONOM NÖROPATİ SIKLIĞI VE BUNUNLA İLİŞKİLİ RİSK
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Mehmet TEKİNALP

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ahmet SOYLU

KONYA
2011

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER.....	i-ii
KISALTMALAR.....	iii-iv
TABLO DİZİNİ.....	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Diyabetes Mellitusun Tanımı.....	2
2.2.Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi.....	2
2.3.Diyabetes Mellitusun Etyopatogenezi.....	2
2.3.1.Tip 1 Diyabetes Mellitusun Etyopatogenezi.....	2-3
2.3.2.Tip 2 Diyabetes Mellitusun Etyopatogenezi.....	3
2.4.Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları.....	4
2.5.Diyabetik Nöropati.....	5
2.5.1.Diyabetik Nöropati Sınıflandırması.....	5
2.6.Diyabetik Otonom Nöropati.....	6
2.7.Diyabetik Otonom Nöropati Patogenez.....	7-11
2.8.Kardiyovasküler Otonom Nöropati.....	12-13
2.8.1.Kardiyovasküler Otonom Nöropati ile İlişkili Risk Faktörleri.....	13-15
2.8.2.Kardiyovasküler Otonom Nöropati ile İlişkili Klinik Tablolar.....	15-18
2.8.3.Kardiyovasküler Otonom Nöropati ile Mortalite İlişkisi.....	18
2.8.4.Kardiyovasküler Otonom Nöropati Testleri.....	18-23
2.8.5.Kardiyak Otonom Nöropatinin Tedavisi.....	23-25
3.MATERYAL VE METOD.....	26-30
4.BULGULAR.....	31-36

5.TARTIŞMA.....	37-42
6.SONUÇ.....	43
7.ÖZET.....	44
8.ABSTRACT.....	45
9.KAYNAKLAR.....	46-55
10.TEŞEKKÜR.....	56

KISALTMALAR

ACE	:Angiotensin Converting enzim
AD	:Anlamalı Değil
ADA	:Amerikan Diyabet Birliği
AGEs	:İleri Glikolizillenme Son Ürünleri
AKŞ	:Açlık Kan Şekeri
DCCT	: Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması
DKB	:Diyastolik Kan Basıncı
DONP	:Diyabetik Otonom Nöropati
DPN	:Distal Periferik Nöropati
DM	:Diyabetes Mellitus
EKG	:Elektrokardiogram
GLA	:Gama-Linolenik Asit
HbA1c	:Glikolize Hemoglobin (HemoglobinA1c)
HDL	:Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HRV	:Kalp hız değişkenliği
HT	:Esansiyel Hipertansiyon
IDDM	:İnsuline Bağlı Diyabetes Mellitus
IDF	:Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFG	:Bozulmuş Açlık Glikozu
IGT	:Bozulmuş Glikoz Toleransı
KAH	:Koroner arter hastalık
KB	:Kan basıncı
KVH	:Kardiyovasküler Hastalık
KVONP	:Kardiyovasküler Otonom Nöropati

KVS	:Kardiyovasküler Sistem
LDL	:Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MODY	:Gençlikte Erişkin Tipi Diyabet
MI	:Miyokard İnfarktüsü
NHIS	:National Health Interview Survey
NIDDM	:İnsuline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus
NO	:Nitrik Oksit
OAD	:Oral Antidiyabetik
OGTT	:Oral Glikoz Tolerans Testi
OH	:Ortostatik Hipotansiyon
OSS	:Otonom Sinir Sistemi
QTc	:Düzeltilmiş QT oran
SD	:Standart sapma
SKB	:Sistolik Kan Basıncı
SYA	:Serbest Yağ Asitleri
TNF	:Tümör Nekroz Faktör
TURDEP	:Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü

TABLO DİZİNİ**Sayfa No**

Tablo 1. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları.....	4
Tablo 2. Diyabetik Nöropatinin Sınıflandırması.....	5
Tablo 3. Diyabetik Otonom Nöropati Semptom ve Bulguları.....	6
Tablo 4. Diyabetik Otonom Nöropatinin Muhtemel Patofizyolojik Mekanizmaları.....	7
Tablo 5. Diyabetik Kardiyovasküler Otonom Nöropati ile İlişkili Risk Faktörleri.....	15
Tablo 6. Kardiyovasküler Otonom Nöropati Testleri.....	21
Tablo 7. Kardiyovasküler Otonom Nöropati Testlerinde Referans Aralıkları.....	22
Tablo 8. Başlangıç ve 12. ay Demografik Özelliklerin Karşılaştırması.....	31
Tablo 9. Başlangıç ve 12. ayda KVONP Olan ve Olmayanların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırması.....	34

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.Polyol Yolunun Şematik Görünümü.....	9
Şekil 2.Başlangıçta Test Sonuçlarının Dağılımı.....	32
Şekil 3.12.Ayda Test Sonuçlarının Dağılımı.....	33

1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM), insülinin kısmi veya mutlak eksikliğinden dolayı gelişen hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, kronik ve progresif bir hastalıktır. Tüm dünyada diyabetiklerin sayısı 150 milyondan fazladır ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu rakamın önümüzdeki 20 yıl içerisinde iki katına ulaşacağını tahmin etmektedir.

Diyabetiklerin %75'i kardiyovasküler hastalıklardan ölmektedir ve koroner arter hastalığı (KAH) olmayan diyabetik hastaların prognozu, KAH'ı olan fakat diyabetik olmayan kişilerin prognozuna benzerdir. Ayrıca diyabet uzun dönemde retinopati, nefropati, periferik ve otonom nöropati gibi çeşitli komplikasyonlara da neden olmaktadır.

Diyabetik otonom nöropati (DONP), diyabetin yaygın ve ciddi bir komplikasyonudur. Kardiyovasküler otonom nöropati (KVONP), DONP'nin klinik olarak önemli bir formudur. DM'nin tüm ciddi komplikasyonları içerisinde belki de en fazla gözden kaçan komplikasyondur (1,2). KVONP, kalp hızı kontrolü ve vasküler dinamiklerde anormalliklerle sonuçlanan, kalp ve kan damarlarını innerve eden otonom sinir liflerindeki hasarı kapsar (3). KVONP ile ilişkili klinik tablolar; istirahat taşikardisi, şiddetli ortostatik hipotansiyon (OH), senkop, egzersiz intoleransı (kronotropik ve inotropik cevaptaki yetersizlikten dolayı), perioperatif instabilite, asemptomatik miyokardiyal iskemi ve infarkt, sol ventriküler (LV) diyastolik ve sistolik disfonksiyon, kronik böbrek yetmezliği gibi renal hastalıkların riskinde artış, strok ve ani kardiyak ölümdür.

Çalışmamızın amacı tip 2 DM'li hastalarda KVONP sıklığını, KVONP risk faktörlerini ve bu risk faktörlerinin KVONP'un progresyonu ile ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitusun Tanımı

Diyabetes Mellitus, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozulmaya neden olan, insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki defektten kaynaklanan metabolik bir hastalıktır. Aynı zamanda tüm dünyada en sık görülen endokrin hastalıktır (4).

2.2. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Diyabetes mellitus, bütün toplumlarda ve ırklarda görülebilen bir hastalıktır. Dünyada görülme sıklığı %1-3'tür (5). Ülkemizde ise Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi (TURDEP) verilerine göre DM prevalansı % 7.2 civarındadır.

Diyabet prevalansının giderek artıyor olması, popülasyonun yaşlanması, artan obezite oranları, fiziksel aktivitenin azalması, çoğunlukla işlenmiş sentetik gıdalardan oluşan karbonhidrat oranı yüksek ve yoğun kalorili bir beslenme tarzına bağlanmaktadır. Önümüzdeki 10 yılda diyabetik hasta sayısının ikiye katlanacağı ve bu artışın daha çok tip 2 DM'e bağlı olacağı tahmin edilmektedir. Bu nedenle diyabetle ilgili komplikasyonlar dünya çapında ana sağlık problemi olma yolunda ilerlemektedir.

2.3. Diyabetes Mellitusun Etyopatogenezi

Tüm DM tiplerinde karakterize bulgu hiperglisemi olmasına rağmen patogenetik mekanizma farklılık gösterir. DM'nin bazı formları mutlak insülin yetersizliği veya insülin sekresyonunda kusura yol açan genetik bir bozukluk ile karakterize iken diğer bazı formlarında insülin direnci söz konusudur.

2.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus Etyopatogenezi

Daha önceleri insülin bağımlı DM veya juvenil başlangıçlı DM olarak adlandırılan ve diyabetli kişilerin sadece %5-10'unda görülen diyabetin bu formu genellikle pankreas β hücrelerinin immün aracılı yıkımından kaynaklanır. Tip 1 diyabet, poligenik multifaktöryel kalıtımla geçer. Bir bireyde diyabet geliştirme riski, diyabetik hasta ile olan akrabalık

derecesine bağlıdır. Genetik yatkınlığı olanlarda 5-15 yaşları arasında viral enfeksiyonlar (kabakulak, konjenital rubella, koksaki B vb), toksinler, diyet, stres gibi tetikleyici olaylarda hastalık hızla gelişir. Genellikle 30 yaşından önce başlar ve yaşam boyu eksojen insülin tedavisi gerektirir

2.3.2 Tip 2 Diyabetes Mellitus Etyopatogenezi

Toplumda en sık rastlanan diyabet tipidir (Tüm formların %90-95'i). Eskiden insülin bağımlı olmayan diyabet veya erişkin başlangıçlı diyabet olarak ifade edilirdi. Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar, kronik seyirli ve sinsi gidişlidir. Tip 2 DM obezite ile yakından ilişkilidir. Obezite, insülin direncini artırarak hiperglisemiyi ağırlaştırmasına rağmen, obezite olmadan da tip 2 DM gelişebilir. Bu yüzden obez ve obez olmayan NIDDM ayırımı etyolojik farklılık oluşturur. Buna göre obez tip 2 DM'de insülin direnci önemli iken, obez olmayan tip 2 DM'de sekresyon bozukluğu ön plana çıkar (6). Bunları ortaya çıkaran etkenler ise yaşlanma, sedanter yaşam, psişik ve fizik stresler, glukokortikoid ve cinsiyet hormonu yapısındaki bazı ilaçlar, akromegali, Cushing hastalığı ve benzeri endokrinopatiler, gebelik ve genetik yatkınlıktır. Tip 2 DM'de β hücrelerinin kan şeker düzeyine yanıtı anormaldir. Özellikle glikoza karşı erken insülin yanıtında bir bozukluk mevcuttur ve β hücresi glikozu tanımakta güçlük çeker.

Bozulmuş Glikoz Toleransı

Oral glikoz tolerans testinde (OGTT) 2.saat kan şekeri değerinin 140 mg/dl'den yüksek fakat 200 mg/dl'den düşük olmasıdır.

Bozulmuş Açlık Glikozu

Açlık kan glikozu 126 mg/dl'in altında fakat 100 mg/dl'in üzerinde olan hastalarda insülin salınımının ilk fazı bozulmuş olabilir ve diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişme riski yüksektir.

2.4. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diyabetes mellituslu hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel birtakım değişiklikler meydana gelir. Akut dönemde oluşan metabolik komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde, hatta fatal olabilir; fakat bugün için asıl sorun, uzun sürede oluşan büyük ve küçük damar hastalığıdır. OAD'ler ve insülinle tedavide başarımın sağlanması sonucu diyabetli hastaların yaşamının uzaması sonucu mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır. Öncelikle göz, böbrek, kalp ve damar hastalıkları ile alt ekstremitte amputasyonları biçiminde karşımıza çıkan komplikasyonlar, diyabetik hastaların en önemli morbidite ve mortalite nedenleridir (7). Tablo 1'de diyabete bağlı komplikasyonlar özetlenmiştir.

Tablo 1. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

A. Akut Komplikasyonlar	
Diyabetik Ketoasidoz	Laktik Asidoz
Hipoglisemi	Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
B. Kronik Komplikasyonlar	
Mikrovasküler	Diğer
Retinopati	Enfeksiyon direncinde düşüş
Nefropati	Glokom
Nöropati	Deri değişiklikleri
Makrovasküler	İnfertilite
Koroner Kalp Hastalığı	Yetersiz yara iyileşmesi
Serebrovasküler Hastalık	Kataraktlar
Periferik Arter Hastalığı	

2.5. DİYABETİK NÖROPATİ

Diyabetik nöropatiler, farklı klinik bulgularla ortaya çıkan, sinir sisteminin farklı bölgelerini etkileyen diyabetin yaygın komplikasyonlarıdır. Yaygın veya fokal olabilirler. Nöropatiler, periferik sinir sisteminin her iki temel bölümünü etkileyebilen sinir liflerinin ilerleyici kaybı ile karakterizedir. En yaygın kabul gören tanımlama, diğer nedenler dışlandıktan sonra diyabetli bireylerde periferik sinir disfonksiyonun semptom ve/veya bulgularının varlığı olarak tanımlanır (8). Nöropatilerin en yaygını, kronik sensorimotor distal simetrik polinöropati (DPN) ve otonom nöropatilerdir.

2.5.1. Diyabetik Nöropati Sınıflandırması

Çeşitli sınıflandırmalar yapılmasına rağmen bugün için en sık kullanılan sınıflandırma Tablo 2'de sunulmuştur (9).

Tablo 2. Diyabetik Nöropatinin Sınıflandırması

<p><i>Hızlı geri dönüşümlü</i></p> <ul style="list-style-type: none">● Hiperglisemik nöropati <p><i>Generalize simetrik polinöropatiler</i></p> <ul style="list-style-type: none">● Sensorimotor (kronik)● Akut duyusal● Otonom <p><i>Fokal ve multifokal nöropatiler</i></p> <ul style="list-style-type: none">● Kranial● Torakolomber radikülönöropati● Fokal ekstremiteler● Proksimal motor (amyotrofi)● Kronik inflamatuvar demiyelizan polinöropati
--

2.6. DİYABETİK OTONOM NÖROPATİ

Otonom sinir sistemi (OSS), sempatik ve parasempatik aktivitede oynadığı rol ile miyokardın elektriksel ve kontraktıl aktivitesini düzenler. Miyokard kasılması, venöz kapasite ve arteryel vasküler direnci düzenleyerek, kalbin yüklenmesini etkileyen kardiyovasküler nörohumoral uyarılar oluşturur. Diyabetik otonom nöropati, DM’de ortaya çıkan OSS işlev bozukluğudur ve diyabetli hastaların yaşam süreleri ve yaşam kaliteleri üzerine belirgin etkisi vardır.

Otonom nöropatinin semptomları hafiften şiddetliye kadar değişir. Şiddetli form yaşamı etkileyebilir ve ani ölüme sebep olabilir. En sık görülen semptom terleme azlığıdır. Bunu ortostatik hipotansiyon ve diyare takip eder. Tablo 3’de otonom nöropatinin semptom ve bulguları özetlenmiştir.

Tablo 3.Diyabetik Otonom Nöropati Semptom ve Bulguları

<p>Kardiyovasküler</p> <ul style="list-style-type: none">• Postural hipotansiyon• İstirahat taşikardisi• Ağrısız miyokard infarktüsü• Uzun QT aralığı• Ani ölüm (genel anestezi ile ilişkili veya ilişkisiz) <p>Gastrointestinal</p> <ul style="list-style-type: none">• Özafagus motor koordinasyonsuzluğu• Gastrik disritmi, motilite azlığı (gastroparesis diabetikorum)• İntestinal motor koordinasyonsuzluğu (diyabetik diare, spazm)• İntestinal motilite azlığı (konstipasyon)• Safra kesesi kontraksiyon zayıflığı (diyabetik kolesistopati)• Anorektal fonksiyon bozukluğu (fokal inkontinans) <p>Genitoüriner</p> <ul style="list-style-type: none">• Diyabetik sistopati (atonik mesane, miksiyon değişiklikleri)• İmpotans ve ejakülasyon bozuklukları• Vajinal lubrikasyonda azalma, ağrılı cinsel ilişki <p>Solunum</p> <ul style="list-style-type: none">• Bozulmuş solunum kontrolü• Uyku apnesi <p>Termoregülasyon</p> <ul style="list-style-type: none">• Sodomotor (terlemede azalma, artma)• Vasomotor (vazokonstriksiyon, vazodilatasyon, nöropatik ödem) <p>Pupiller</p> <ul style="list-style-type: none">• Miyozis• Dilatasyon değişiklikleri• Argyll-Robertson pupillası

2.7. Diyabetik Otonom Nöropatinin Patogenezi

Diyabetik nöropatinin kesin nedeni tam olarak tespit edilememiştir fakat multifaktöryel bir bozukluk olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur (10). Muhtemel etyolojik faktörler Tablo 4’de özetlenmiştir (11). Mevcut kanıtlar bu patogenetik faktörlerin sinerjistik olarak etki ettiğini göstermiştir.

Tablo 4. Diyabetik Otonom Nöropatinin Muhtemel Patofizyolojik Mekanizmaları

1. Polyol metabolizma bozuklukları

Sorbitolün artmış birikimi: intraselüler myoinositol eksikliği, protein kinaz C ve Na-K-ATPaz’ın aktivitesinde azalma ile sonuçlanır.

2. Glikolize proteinlerin birikimi

Proteinlerin non-enzimatik glikolizasyonu: proteinin yapısı, fonksiyonu ve immunojenitesinde değişimin olduğu ileri glikolize son ürünlerin oluşumu ile sonuçlanır.

3. Endonöral iskemi/hipoksi

Endonöral dolaşımın azalması: lokal iskemiye neden olur.

4. Oksidatif stres

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunda artma ve antioksidan mekanizmalarda azalma: doku hasarı ile sonuçlanır.

5. Sinir büyüme faktörlerinin ve aksonal transportun destrüksiyonu

Sinir büyüme faktörleri ve reseptörlerinde azalma: nöral proteinlerin sentez kusuruna neden olur.

6. İmmünolojik süreçler

İnflamatuar süreçlerin dahil olduğu otoimmün reaksiyonlar

7. Serbest yağ asidi metabolizma bozuklukları

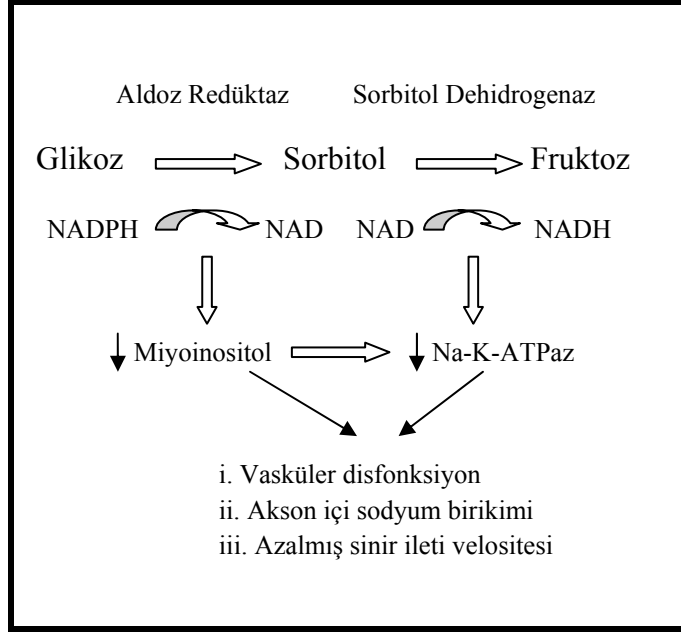
Linoleik asitin birikmesi ve linolenik asitin uzaklaşması: membran özelliklerinde değişimler, sinir hipoperfüzyonuna neden olan vasküloaktif maddelerin sentezinde azalma

1. Metabolik Hipotezler

Uzun süreli hiperglisemi diyabetik nöropatinin gelişiminde ana sorumludur. Bu durum, Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışmasında (DCCT) gösterilmiştir (12). Ayrıca Rochester Diyabetik Nöropati Kohort Çalışmasının uzun dönem verilerine göre hiperglisemiye maruziyetin süresi ve şiddeti, tek başına nöropatinin ciddiyetiyle ilgilidir (13). Deneysel çalışmalarda hiperglisemi sonucunda polyol-miyoinositol metabolizmasında ve Na-K ATPaz sisteminde değişiklikler meydana geldiği gösterilmiştir. Nonenzimatik glikolizasyon sonucunda akson çapında ve transportunda azalma, sinir iletisinde azalma, aksoglial bileşke bozuklukları, mikroanjiyopati, endonöral hipoksi ve demyelinizasyon geliştiği tespit edilmiştir.

Sorbitol Metabolizması

Normal sinir aksonu için tek enerji kaynağı glikozdur. Periferik sinirlere glikoz alımı insülininden bağımsızdır. Polyol yolu için hız kısıtlayıcı enzim, Schwann hücreleri üzerinde eksprese edilen aldoz redüktazdır. Sinir hücresi içine alınan glikoz miktarı kan glikoz konsantrasyonu ile orantılıdır. Aşırı glikoz polyol yoluna kaydırılır. Sırasıyla aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzimleriyle önce sorbitole ardından fruktoza dönüştürülür (Şekil-1). Sinir hücre membranı, sinir içinde birikme eğilimi olan sorbitol ve fruktoza kısmen geçirgen değildir (14). Hücre içinde biriken sorbitol ve fruktozun yarattığı osmotik etkiden dolayı hücre içinde su miktarı artar. Ek olarak azalmış olan nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ve glutatyon depolarının kaybı, hücrenin oksidasyon/redüksiyon durumunu değiştirir. Bu durum azalmış bir membran Na-K ATPaz aktivitesinde ortaya çıkan olaylara benzer şekilde bir kaskada neden olur. Sonuçta akson içi sodyum birikimi, sinir iletisi hızını azaltır ve sinirin yapısal yıkımına neden olur.



Şekil 1. Polyol Yolunun Şematik Görünümü

Miyoinositol Metabolizması

Miyoinositol, fosfoinositolleri oluşturmak için hücre membranına geri dönüşümlü olarak bağlanır. Membran fosfoinositolleri, sekonder haberci olarak rol oynar. Hem glikoz hem de sorbitol, moleküler benzerlikten dolayı doku ve hücrelerde miyoinositolun alımı için yarışmaya girer. Hiperglisemi durumunda akson içi miyoinositol düzeyi azalmaktadır. Hiperglisemide membran fosfoinositolleri azalırken aktif transport için gerekli olan Na-K ATPaz düzeyi de azalmaktadır (15). Tüm bunlara rağmen diyabetik nöropatinin patogeneğinde miyoinositolün rolüne ilişkin kanıtlar hala zayıftır.

2. İleri Glikolize Son Ürünler (AGE)

Diyabetik vakalarda özellikle insüline ihtiyaç duyulmayan dokularda proteinler enzimatik olmayan glikolizasyona uğrarlar. Bunun sonucunda erken glikolizasyon ürünleri oluşur. Plazma albumin, myelin, elastin, kollajen ve lipoproteinler gibi uzun ömürlü proteinlerin glikolizasyonu geri dönüşümlü değildir ve bunlar "ileri glikolizasyon ürünleri (AGEs)" olarak isimlendirilirler. Proteinlerin glikolizasyonu ile fonksiyonları değişir veya bozulur. Glikolize bir myelin, sinir iletiminin bozulmasına katkıda bulunabilir (16). Bu

ürünlerin birikimi sonucunda makrofajlardan salgılanan tümör nekroz faktör (TNF), interlökin-1 sekresyonu artar. Bu sitokinlerin etkisi ile damar geçirgenliği artar, damar duvarı kalınlaşır, kan akımı azalır ve sonuçta iskemi meydana gelir. Ayrıca ileri glikolizasyon ürünlerinin nitrik oksidi absorbe ederek mikrovasküler aktiviteyi bozduğu ve buna bağlı olarak sinir-kan akımının azaldığı tespit edilmiştir (17).

3. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Serbest oksijen radikalleri, endotelden nitrik oksit (NO) sentezinin inhibisyonu ile sinir kan akımını azaltarak veya direk toksik etki ile sinir hasarı oluşturabilir. Diyabetik dokularda serbest radikal üretimi, enzimatik olmayan glikolizasyon süreciyle veya polyol yolu nedeni ile artar. Serbest radikalleri nötralize etme yeteneği de NADPH'ın aldoz redüktazın artmış aktivitesinden dolayı tükenmesi nedeni ile azalmıştır (18). Hidroksil, süperoksit ve peroksit radikallerini temizleyen ve güçlü bir antioksidan olan lipoik asit (LA) günümüzde periferik nöropati tedavisinde kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda alfa-lipoik asitin diyabetik nöropati semptomlarını, sinir ileti velositesini ve sinir düzelme skorunu iyileştirdiği görülmüştür (19).

4. Biyokimyasal Anormallikler

Sinirlerde bir omega-6 yağ asiti olan gama-linolenik asit (GLA) seviyeleri, linoleik asiti gama-linolenik asite çeviren delta-6-desaturaz enziminin insülin eksikliği ve hiperglisemi nedeni ile inhibe olmasından dolayı azalmıştır. GLA'nın önemi, güçlü bir vazodilatör olan prostasiklin dahil prostoglandilerin öncül maddesi olmasıdır. Eksikliğinde periferik sinirlerde kan akımı azalmaktadır. GLA desteği alan diyabetik nöropatili bireylerde sinir ileti velositesinde düzelme olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (20).

5.Vasküler ve Hematolojik Anormallikler

Endonöral damarlar çeşitli nedenlerden dolayı gittikçe kapanır. Bunlar endotelyal hücrelerdeki hiperplazi ve ödem, bazal membran materyeline ek olarak dejeneratif perisitlerin

debris ile damar duvarının kalınlaşması ve agregre olan plateletler veya fibrin tarafından kapiller lümenin oklüzyonudur (21). Ek olarak NO sentezinde bozulma, prostasiklin eksikliği ve endotelin-1 düzeyinde artış vazokonstriksiyona neden olarak sinir iskemisini arttırır. Bir diğer hematolojik olay eritrosit membranının glikolizasyonudur. Bu eritrositlerin genişmesini azaltır ve sonuçta mikrosirkülasyon bozulur.

6. Sinir Yenilenme Defektleri

Nörotrofinler, morfolojik farklılaşmayı indükleyerek, sinir yenilenmesini arttırarak, nörotransmitter ekspresyonunu stimüle ederek ve nöronların fizyolojik özelliklerini değiştirerek spesifik nöronal popülasyonların surveyini arttırırlar. Nöronal büyüme faktörü, nörotrofin-3, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1 ve vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) sinirlerin korunmasında rolü olduğu gösterilse de (22), aksi yönde çalışmalar da mevcuttur.

7. İmmünolojik Mekanizmalar

Tip 2 diyabetik nöropatili hastaların serumlarında otoimmün immünglobulin tespit edilmiştir. Tespit edilen immünglobulinler nöronal hücrelerde kompleman bağımsız, kalsiyum bağımlı apoptozisi indükler. Bu sitotoksik faktörlerin ekspresyonu, nöronal hücrenin tipi ve nöropatinin şiddeti ile ilgilidir. Bundan dolayı bu gibi toksik faktörler duyuşal/otonomik nöronları hasara uğratmak için hiperglisemi ile uyum halinde hareket ederek diyabetik nöropatiye katkıda bulunabilir (23).

2.8. KARDİYOVASKÜLER OTONOM NÖROPATİ (KVONP)

Otonom sinir sistemi, sempatik ve parasempatik aktivitenin karşılıklı etkileşimi ile miyokardın elektriksel ve kontraktıl aktivitesini kontrol eder. Kardiyak otonom nöropati kardiyovasküler sistemin (KVS) periferik otonom lifleri (sempatik ve parasempatik) etkilendiği zaman olur, böylece nörohumoral regülasyonda bozulmalar ile sonuçlanır. Sempatik-vagal denge (hem tonik hem fazik) KVS'in üç ana fonksiyonunu düzenler: sinüs nodu (kalp hızı), ventrikül hacimleri (sistolik sonu ve diyastolik sonu hacimler) ve mikrosirkülasyonu içeren kan damarları (total periferik rezistans).

Otonom sinir sistemi, fizyolojik durumlarda negatif bir feedback tarzında hareket eden sempatik ve vagal tonus arasındaki bir etkileşim yoluyla KVS dinamiklerinin modülasyonunda anahtar rol oynar. Bir başka deyişle birinin aktivasyonunu diğerinin inhibisyonu takip eder. Klinik pratikte bu modülasyon genellikle kalp hızı variabilitesi (HRV) ile değerlendirilir. Kalp hızı variabilitesi sinüs nodu otomatisitesi üzerine otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik aktivitesinin bir sonucu olarak kalp hızında olan spontan ve indüklenmiş dalgalanmaların bir analizi anlamına gelir.

Diyabetin tüm ciddi komplikasyonları arasında en fazla gözden kaçanlardan biri kalp hızı kontrolü ve vasküler dinamiklerde anormallikler ile sonuçlanan, kalp ve kan damarlarını innerve eden otonomik sinir liflerinin hasarını kapsayan KVONP'dur (1,2). Parasempatik disfonksiyonlu bireylerde vagal nöropati olması ve sempatik aktivitenin hakim olması nedeniyle, yüksek istirahat kalp hızı olma olasılığı daha fazladır. Kombine sempatik/parasempatik disfonksiyonlu bireyler daha düşük kalp hızına sahiptir. İleri derecede disfonksiyonlu bireylerin kalp hızı ise sabitlenmiştir. Bundan dolayı tek başına kalp hızının kendisi KVONP'un tanısı için güvenilir bir bulgu değildir. Kalp hızı değişkenliğindeki azalma KVONP'un en erken bulgusudur. KVONP, subklinik (fonksiyonel ve reversibl değişiklikler belirgindir) ve klinik (yapısal nöronal değişiklikler mevcuttur) olarak iki gruba

ayrılabilir: 1. grup sadece testler ile teşhis edilir ve DM' in belirli tipleri teşhis edilir edilmez olabilir veya hastalığın ilk yılında olabilir; 2. grup semptomatiktir ve daha ileri evrelerde olur (24).

KVONP'un klinik belirtileri, egzersiz intoleransı, intraoperatif kardiyovasküler instabilite, ortostatik hipotansiyon (OH), asemptomatik iskemi ve ağrısız miyokard infarktüsü (MI)'dür. İleride bu klinik tablolar ayrıntılı şekilde sunulacaktır.

Kardiyak Otonom Nöropatinin Epidemiyolojisi

Diyabetik populasyonda KVONP'un sıklığı hakkında çok az bilgi mevcuttur. Bu durum, standardizasyon eksikliği ve kullanılan metodolojilerin farklılığı ile daha da kompleks hale gelmiştir. Farklı sonlanım noktalarını kullanan 15 çalışmada % 1 ile % 90 arasında değişen prevalans oranları bildirilmiştir (1). Heterojen metodlar nedeni ile farklı çalışmaları epidemiyolojik olarak karşılaştırmak güçtür. KVONP, tanı sırasında mevcut olabilir ve prevalansı yaş, diyabetin süresi ve kötü glisemik kontrol ile artar.

2.8.1. Kardiyak Otonom Nöropati ile İlişkili Risk Faktörleri

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda KVONP ile ilişkili çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Risk faktörlerinin tanımlanması etyolojinin aydınlatılmasında bize fikir vermektedir. Kesin olarak tanımlanmış en önemli iki risk faktörü '**kronik hiperglisemi ve hastalığın süresi**'dir. Kötü glisemik kontrol (kronik hiperglisemi) KVONP'un progresyonuna (aksonal dejenerasyon ve nöral apoptozis) ilave olarak başlangıç patofizyolojisinde (oksidatif stres, NO' in kaybından dolayı mikrosirkülasyon disfonksiyonu ve serbest radikallerin birikiminden dolayı Schwann hücre lezyonu) önemli bir rol oynar (25). Yapılan birçok çalışmada kronik hipergliseminin diyabetik otonom nöropati için bağımsız bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (26,27). KVONP için olası diğer risk faktörleri şunlardır:

1) Obezite: Çeşitli çalışmalarda obezite ile kardiyak otonomik disfonksiyon arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (28,29). Obezitede; insülin direncinin, nonesterifiye yağ asit,

okside LDL, koagülatif ve fibrinolitik süreçlerdeki birçok faktör düzeylerinin artması ve vasküler hasar ile otonom sinir hasarı oluşabilir. Bu mekanizmalara rağmen vücut kitle indeksi (VKİ) birçok çalışmada KVONP için risk faktörü olarak gösterilememiştir (30).

2) Sigara: Çeşitli çalışmalarda kronik sigara içiminin endotel fonksiyonu üzerine olumsuz etkisi ve koroner arter hastalığı ilerlemesini hızlandığı gösterilmiştir (31). Sigara dumanında bulunan birçok kimyasal madde arasında bulunan serbest radikallerin ve aromatik hidrokarbonların sigara içimine bağlı endotel disfonksiyonunun oluşmasında ana rol oynadıkları düşünülmektedir. Sigara içenlerde endotel fonksiyonlarının düzeltilmesi için uygulanan L-arjinin ve tetrahidrobiopterin tedavilerinin etkinliği, NO sentezinde de bozukluk olabileceği yönünde yorumlanmıştır (32). Tüm bu mekanizmalardan dolayı sigaranın KVONP için risk faktörü olabileceği söylenmesine rağmen çalışmalarda bu ilişki bulunamamıştır.

3)Hipertansiyon: Çeşitli çalışmalarda hipertansiyonun sempatik aktiviteyi artırarak otonom sinir sisteminde sempato-vagal dengeyi bozduğu ve sonuçta HRV'yi azalttığı gösterilmiştir (33). Ayrıca tip 2 DM'li hastalarda hipertansiyonun KVONP'un patogenezinde rol oynayan endotelyal disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (34).

4) Hiperlipidemi: Hiperkolesterolemi vasküler hemostazda birçok değişikliğe yol açar. NO biyoaktivitesini azaltır, superoksit üretimini artırır ve endotelin reaktivitesini artırır (35). Ayrıca adezyon moleküllerinde artışa ve endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmaya neden olduğu da gösterilmiştir (36). Kolesterolün indüklediği endotel disfonksiyonunun sadece LDL konsantrasyonuna bağlı olmayıp, esas olarak LDL oksidasyonu ile ilgili olduğu anlaşılmıştır. Serbest yağ asitleri ve trigliseritlerin kan düzeylerinin akut yükselişi (post prandiyal durumda olduğu gibi) uzun saatler boyunca vazodilatatör yanıtı baskılayabilmektedir.

KVONP ile ilişkisi gösterilen diğer risk faktörleri aşağıdaki tabloda sunulmuştur (37).

Tablo 5. Diyabetik Kardiyovasküler Otonom Nöropati ile İlişkili Risk Faktörleri

Risk Faktörü	Tip1 DM	Tip 2 DM
Yaş	+	+
Cinsiyet (kadın)	+	-
Obezite	-	+
Hiperinsülinemi	UD	+
Diyabetin süresi	++	++
Sigara	+	+
HbA1c	++	++
Hipertansiyon	++	++
Retinopati	++	++
Hipertrigliseridemi	+	+
Klasik polinöropati	++	++
Mikroalbuminüri	++	++
Dislipidemi (>LDL, <HDL)	+	+

DM: Diyabetes Mellitus, UD: Uygun Değil, Güçlü İlişki: ++
Orta derece ilişki: + İlişki bulunamadı: -

2.8.2. Kardiyak Otonom Nöropati ile İlişkili Klinik Tablolar

İstirahat Taşikardisi

HRV'de anormallikler KVONP'un erken bulguları iken, vagal bozulmanın neden olduğu istirahat taşikardisi ve kalp hızı sabitliği ise diyabetik hastalardaki karakteristik geç bulgulardır (38). İstirahat kalp hızı 90-100 atım/dk'dır ve ara ara 130 atım/dk'a kadar artar. KVONP'un seyrinde en yüksek istirahat kalp hızı, sempatik sinir fonksiyonundan daha erken olan parasempatik hasarlı hastalarda bulunmuştur. Orta derecede egzersiz, stres ve uykuya cevapsızlık olan kalp hızı sabitliği, hemen hemen tam bir kardiyak denervasyonu gösterir. Kalp hızı, diğer sebeplerin yokluğunda 100 atım/dk'dan daha fazla artmadıkça KVONP' de güvenli bir diagnostik kriter sağlamayabilir.

Egzersiz İntoleransı

Otonomik disfonksiyon egzersiz toleransını bozar, egzersize kalp hızı ve kan basıncı cevabını azaltarak kardiyak debi artışını güçleştirir (39). KVONP gelişmesi olası olan diyabetik hastaların bir egzersiz programına alınmadan önce kardiyak stres için test edilmesi gerekir.

İntraoperatif ve Perioperatif İnstabilite

Perioperatif kardiyovasküler mortalite ve morbidite diyabetli hastalarda 2 ile 3 kat daha fazladır. Vazopresor destek KVONP'lu diyabetiklerde KVONP olmayan diyabetiklere kıyasla çok daha sık gereklidir. Ciddi intraoperatif hipotermi (yara iyileşmesini bozar ve ilaç metabolizmasını azaltır) ile KVONP arasında ilişki tespit edilmiştir (40).

Ortostatik Hipotansiyon

Ortostatik hipotansiyon (OH), yatar pozisyondan ayağa kalkma ile oluşan postural değişikliğe cevap olarak kan basıncında meydana gelen düşüş (sistolik kan basıncı >20 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >10 mmHg) olarak tanımlanır. Semptomlar, halsizlik, baygınlık, baş dönmesi, görme bozukluğu ve senkobu içerir. Ortostatik hipotansiyon hayatı olumsuz etkileyebileceği gibi tamamen asemptomatik de olabilir (41). Normalde yatar pozisyondan ayağa kalkma ile baroreseptörler aracılı sempatik bir refleks oluşur. Bu durum kardiyak hızlanma ve periferik vasküler rezistansta artışa yol açar. Diyabetik hastalarda ortostatik hipotansiyonun nedeni, özellikle splanknik damarlar olmak üzere genellikle efferent sempatik liflerdeki hasardır.

Ortostatik Taşikardi ve Bradikardi Sendromları

Baş dönmesi, baygınlık hissi, ağız çevresinde uyuşma ve baş ağrısı gibi ortostazis ile uyumlu semptomlar yatar durumdan dik pozisyona geçişte olabilir ve uygunsuz sinüs taşikardisi, nörokardiyojenik senkop veya baroreseptör fonksiyonda anormalliklerin görüldüğü postural taşikardi sendromu (POTS) nedeniyle oluşabilir. Bu anormalliklerin temel

özelliği yatar durumda kan basıncında düşüş olmaması fakat pozisyon değişikliği ile taşikardi veya bradikardi görülmektedir.

Sessiz Miyokardiyal İskemi/ Kardiyak Denervasyon Sendromu

Miyokardiyal iskemi veya infarktüsün zamanında tanınmasını engelleyen bu durum, uygun tedavinin verilmesini geciktirmektedir. Farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlarda diyabette sessiz miyokardiyal iskemi prevalans hızı oranları 0,85 ile 15,53 arasında değişmektedir (1). KVONP'lu bireylerle kıyaslandığında KVONP olmayan bireylerde sessiz miyokardiyal iskemi sıklığı anlamlı şekilde artmıştır. Efor anjinal diyabetik hastaların EKG'lerinde uzamış bir anjinal algılama eşiği (yani egzersiz sırasında 0,1 mV'luk ST depresyonunun başlangıcından anjina pektorisin başlamasına kadar geçen süre) KVONP'un varlığı ile ilişkili bulunmuştur (42). Bundan dolayı KVONP bulunan KAH hastaları risk altındadır, çünkü artan iskemiye rağmen egzersize devam ederler.

Diyabetik hastalarda sessiz iskemi ya KVONP'dan, ya KAH'a bağlı olan otonomik disfonksiyondan ya da her ikisinden kaynaklanır. Ağrısız miyokardiyal iskeminin mekanizmaları kompleks olup tam olarak anlaşılamamıştır fakat afferent kardiyak otonomik sinir liflerinin disfonksiyonu muhtemel mekanizma olarak görülmektedir (43).

Otonomik Kardiyopati

KVONP, kardiyak hastalık yokluğunda diyabetli hastalarda sistolik, özellikle diyastolik fonksiyonda anormallikler ile ilişkili olabilir. Doppler ekokardiyografik çalışmalar ile değerlendirildiği gibi KVONP, diyastolik doluma atrial katkıda bir artış ile ve pik diyastolik dolunda azalma ile ilişkilidir. KVONP'un bu anormalliklere bağımsız bir şekilde katkı sağlayıp sağlamadığını söylemek güçtür, çünkü interstisyel miyokardiyal fibrozis ve mikroanjyopati veya metabolik değerşiklikler gibi diğer faktörler de LV disfonksiyonundan sorumlu olabilir. KVONP, hem tip 1 hem de tip 2 DM'de istirahatte LV diyastolik

disfonksiyonuyla (LVDD) ilişkilidir (44). LVDD, başlıca sistolik fonksiyonların korunduğu, yüksek mortalite ve morbiditeye katkıda bulunan diyastolik kalp yetmezliğine ilerleyebilir.

KVONP'da erken evrede sempatovagal denge, vagal sistemin bozulmasıyla sempatik aktivite lehine kaymıştır. Artmış sempatik aktivite, renin-angiotensin-aldosteron sistemini aktive eder. Böylece LV disfonksiyona katkıda bulunan kalp hızı, strok volüm ve periferik vasküler rezistans artar (45). Son günlerde bölgesel miyokardiyal sempatik denervasyonla kombine bir sempatik hiperaktivitenin, erken mikroanjyopati ile diyabetik bireylerde diyastolik disfonksiyona ve azalmış koroner kan akım rezervine yol açtığı gösterilmiştir (46).

2.8.3 Kardiyovasküler Otonom Nöropati ile Mortalite İlişkisi

Yapılan çalışmalarda ve metaanalizlerde KVONP olan diyabetik hastalarda mortalite, KVONP olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (47). KVONP'un hangi mekanizmalarla mortaliteyi arttırdığı belirsizdir. Çeşitli çalışmalarda QT intervalinde uzamanın KVONP olan diyabetik bireylerde 2.3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Uzamış QT'nin, malign ventriküler aritmiler yoluyla kardiyak ölümlere neden olduğu bilinmektedir. Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar (KVH) da eş zamanlı görülebildiği için KVONP'un mortalite üzerine bağımsız etkisi olduğunu belirlemek güçtür.

2.8.4. Kardiyovasküler Otonom Nöropati Testleri

Basit, invaziv olmayan kardiyovasküler refleks testleri kardiyovasküler otonomik bozulmayı kapsamlı bir şekilde ortaya çıkarır. Bu testler diyabette tüm otonomik fonksiyonların tespitinde standart diagnostik metot olmuştur (48).

1) Ewing Testleri (49)

Ewing tarafından klasik olarak tanımlanan beş testin üçü (derin solunum testi, valsalva manevrası ve ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı) ayaktan hastalar için, günümüzde Amerikan Diyabet Cemiyeti ve Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından tip 2 DM'li hastalarda teşhis anında tip 1 DM'li hastalarda teşhisten 5 yıl sonra tavsiye edilmektedir (50)

Test sayısı ne kadar fazla olursa, nöropati tespiti o ölçüde daha güvenilir olmaktadır. Bu üç test %98'e varan oranlarda iyi bir tekrarlanabilirliğe sahiptir. Aşağıda anlatılan ilk üç test, refleks kardiyak parasempatik durumu, diğer ikisi de daha çok sempatik sinir hasarında anormal sonuçları gösterir.

Kardiyak Parasempatik Hasarı Gösteren Testler

1. Valsalva Manevrasına Kalp Hızı Cevabı

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 ve 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 3-5 sn içinde vagal bradikardi gelişir. Test sırasında özel olarak hazırlanmış monometreye bağlanmış ağızlıktan 40mmHg'lik basınçla, 15sn süresince zorlu ekspiryum yaptırılır. Test süresince elektrokardiyogramın sürekli kayıta tutulması gerekir. Bu manevra bir dakika aralıklar ile üç kez yapılır. Sonuç "valsalva oranı" ile açıklanır. Bu oran en uzun R-R aralığının (ıkmama sonrası rahatlama esnasında üst sınıra varmış bradikardi esnasında) en kısa R-R aralığına (ıkmama esnasındaki taşikardi esnasında) oranıdır. Üç valsalva oranının ortalaması alınır.

2. Ayağa Kalkma Esnasında Ani Kalp Hızı Cevabı

Yatarken aniden ayağa kalkış esnasındaki kalp hızı sayısında ortaya çıkan karakteristik ani vehızlı artış, kişi ayağa kalktığı anda yaklaşık 15. atımda ortaya çıkar. Sonra göreceli ani bradikardi olur ki bu da maksimum 30. vuruşdur. Bu cevaplar vagus siniri tarafından ayarlanır. Diyabetik otonom nöropati varlığında bu durum sadece kısmen görülür

veya hiç değişiklik ortaya çıkmaz. Bu testler hasta koltukta sakince yatıyorken ve bir elektrokardiogram sürekli kayıta iken yapılır. Sonra hastaya destek almadan ayağa kalkması söylenir ve ayağa kalktığı andaki elektrokardiogramda yeri işaretlenir. En kısa R-R aralıkları 15. atım civarında (5-20.atım) ve en uzun R-R aralıkları 30. atım civarında (25-40.atım), ayağa kalktıktan sonra cetvel ile ölçülür. En uzun RR aralığının, en kısa RR aralığına oranı olarak ifade edilen 30:15 oranı hesaplanır. Bu test basit ve objektif olup çok az hasta kooperasyonu gerektirir.

3. Derin Nefes Esnasındaki Kalp Atım Hızı Değişkenliği

Normalde kalp hızı değişkenliği devamlıdır fakat bu sağlam bir parasempatik sinir sistemin varlığına bağlıdır. Otonom nöropatili diyabetiklerde kalp hızı değişkenliğinde gözle görülebilir bir azalma hatta bazen tam bir yokluk görülebilir. Kalp hızı değişkenlikleri sessiz nefes alıp verme esnasında, derin nefes esnasında ve tek bir derin inspirasyon esnasında çalışılabilir. Bir dakikadaki 6 nefeste derin nefes, en uygun ve tekrarlanabilir olanıdır. Hasta rahatça oturur ve dakikada 6 derin nefes alır (5 saniye inspirasyon ve 5 saniye ekspirasyon). Elektrokardiogram derin nefes periodlarını tamamen kaydederken her bir inspirasyon ve ekspirasyon başlangıçları işaretlenir. E/İ oranı, ekspirasyon sırasındaki en uzun R-R aralığının ortalamasının, inspirasyon sırasındaki en kısa R-R aralığına bölünmesiyle elde edilir. Günümüzde bu test için yaşa göre ayarlanmış referans değerleri kullanılmaktadır. Testin objektif olma avantajı vardır, kolayca yapılabilir ve hastanın kooperasyonuna çok az ihtiyaç duyar. Tüm testler içinde spesifitesi en yüksek olanıdır.

Sempatik Hasarı Yansıtan Testler

4. Ayağa Kalkma Esnasında Kan Basıncı Cevabı

Ayağa kalktığımızda kanın alt ekstremite venlerinde göllenmesi nedeni ile kan basıncında düşme olur. Bu periferik vazokonstrüksiyon ile çabucak normale getirilir. Otonom bozukluğu olan hastada kan basıncı ayağa kalktığında düşer ve yatış pozisyonundakinden

daha da düşük seviyede kalır. Test sakın yatan bir hastanın ayağa kalktıktan iki dakika sonraki kan basıncının ölçümü yoluyla yapılır. Yatarken alınan sistolik KB'dan ayağa kalktığındaki sistolik KB çıkarılır. ≥ 30 mmHg başlangıca göre düşüş varsa test anormaldir. Bu basit test ciddi periferik sempatik hasarı olanlarda anormal sonuçlar verir.

5. Yumruk Sıklı İken Kan Basıncı Cevabı

Yumruk sıklı haldeyken hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında keskin bir yükselme meydana gelir. Bunun nedeni artmış periferik vasküler direnç nedeniyle kardiyak outputtaki artıştır. Diyabetiklerdeki yaygın periferik sempatik anormalliklerde olduğu gibi normal refleks yolak hasarlanırsa, kan basıncında yeterince yükselme olmayacaktır. Bunu saptamak için hasta bir sandalyeye oturtulur. Dominant olmayan (az kullandığı) koldan kan basıncı ölçülür. Ardından hastalardan dominant elleri ile ve bütün kuvvetini kullanarak el dinamometresini (handgrip) sıkmaları istenir. Bu şekilde maksimum kas gücü ölçüldükten sonra her hasta için kendi maksimum gücünün % 30'u hesaplanır. Sonrasında hastalardan el dinamometresini hesaplanan değere göre beş dakika süreyle sabit şekilde sıkmaları istenir. Test süresince dinamometrenin ibresinin belirlenen kas gücünün altına düşmemesine dikkat edilir. Handgribi gevşetmeden hemen önce dominant olmayan koldan tekrar kan basıncı ölçülür. Hastanın test sonrası diyastolik KB ve başlangıç diyastolik KB arasındaki fark hesaplanır. Farkın ≤ 10 mmHg olması 'anormal' test sonucu olarak tanımlanır.

Tablo 6. Kardiyovasküler Otonom Nöropati Testleri

Test	Pozisyon	Test Süresi (dk)
Parasempatik fonksiyon testleri		
1. Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı	Oturur	5
2. Ayağa kalkmaya kalp hızı tepkisi (30:15)	Yatarken ani kalkma	3
3. Derin nefes esnasında kalp hızı (maks ve min) değişikliği (E/İ)	Oturur	2
Sempatik fonksiyon testleri		
4. Ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı (sistolik KB'da düşüş)	Yatarken ani kalkma	3
5. El yumruğu sıkıldığında kan basıncı yanıtı (diyastolik KB'da artış)	Oturur	5

KB: Kan Basıncı, E/İ: Ekspiryum/İnspiryum, dk: dakika

Tablo 7. Kardiyovasküler Otonom Nöropati Testlerinde Referans Aralıkları

Parasempatik Testler	Normal	Sınırdaki	Anormal								
1. Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı	≥ 1.21	1.11-1.20	≤ 1.10								
2. Ayağa kalkmaya kalp hızı tepkisi (30:15)	≥ 1.04	1.01-1.03	≤ 1.00								
3. Derin nefes esnasında kalp hızı değişikliği (E/İ) *	-	-	-								
Sempatik Testler											
4. Ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı (mmHg) (sistolik KB'da düşüş)	≤ 10	11-29	≥ 30								
5. Handgrip testi (mmHg) (diyastolik KB'da artış)	≥ 16	11-15	≤ 10								
* E/İ oranında yaşa göre ayarlanmış referans aralıkları											
Yaş	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
Normal	1.22	1.21	1.19	1.17	1.16	1.15	1.14	1.13	1.12	1.11	1.10
Anormal	Bu değerlerin altındaki değerler.										

KB: Kan Basıncı, E/İ: Ekspiryum/İnspiryum

Yukarıda tanımlanan Ewing Battery testlerinde normal sonuç için 0, sınırdaki sonuç için 0.5 skor ve anormal sonuç için 1 skor verilmiştir. Ewing testlerinin arasında en spesifik olan solunuma kalp hızı yanıtı (E/İ) yaşa bağımlı olduğu için, günümüzde bu test için yaşa göre ayarlanmış referans aralıklarının kullanılması önerilmektedir (51). Tüm testlerin normal ya da bir tanesinin sınırdaki olması KVONP olmaması anlamına gelmektedir. Total skor arttıkça nöropatinin şiddeti de artmaktadır.

2) Bilgisayarlı kalp hızı değişkenliği çalışması (52)

Otonomik disfonksiyonun daha erken belirlenmesi HRV'nin spektral analiz çalışması sayesinde mümkün olmuştur. Bu metod yüksek spesifisite (%100) ve sensitiviteye (%99) sahiptir ve hastaların aktif kooperasyonun gerektirmeyen avantaja sahiptir.

3) Kardiyak Radyonüklid Görüntüleme

Kardiyak haritalama için radyonüklid teknikler, KVONP dahil çeşitli hastalıklarda kardiyak sempatik innervasyonu direk olarak belirlemek için son yıllarda sıkça kullanılmaktadır.

Radyoyodürlenmiş meta iyodo benzil-guanidin (MIBG) kullanılarak yapılan SPECT (tekli foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi), KVONP'ü tespit etmede indirek KVONP testlerinden daha duyarlıdır (53).

2.8.5. Kardiyovasküler Otonom Nöropatinin Tedavisi

Azalmış HRV'i düzeltmek için girişimler diyabetik nöropatinin patogenezindeki teoriler baz alınarak yapılmaktadır.

1. Glisemik Kontrol: Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışmasında (DCCT) yoğun glisemik kontrolün, anormal kalp hızı değişiminin gelişmesini ve otonom disfonksiyondaki kötüleşmeyi yavaşlattığı görülmüştür (12). Tip 1 DM'li bir grup hastanın 18 yıllık takibinde iyi glisemik kontrol (HbA1c <8.4), kardiyovasküler otonomik fonksiyonlardaki korunmayla ilişkiliyken, glisemik kontrolün iyi sağlanamaması otonomik disfonksiyonla ilişkili bulunmuştur (54).

2. Antioksidanlar: Kronik hiperglisemi sırasında glikoz metabolizması ile serbest radikaller üretilir. Süperoksit ve hidrojen peroksitin serbest radikalleri, normal hücre fonksiyonu için gereklidir. Aşırı miktarda olması zararlıdır ve direk nörotoksik etkiye sahiptir. Serbest radikal oluşumunu azaltan ve bir antioksidan olan a-Lipoik asitin, KVONP'un progresyonunu azalttığını gösteren yayınlar mevcuttur (55).

3. Anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri: Hiperglisemik durum, oksidatif stresi, endotelial hasarı, vazokonstriksiyonu, trombozisi, inflamasyonu ve vasküler remodelingi indükleyen doku anjiyotensin II düzeyini artırır. ACE inhibitörleri, anjiyotensin II üretimini ve bradikinin yıkımını engelleyerek vazodilatasyon yaparlar. Ayrıca, aldosteronun

salınımını da dolaylı olarak azaltırlar. Böylece sempatik aktivite azalmış olur. KVONP'lu hastalarda ACE inhibitörlerinin faydasına dair çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Kinalapril ile tedavi edilen hastalarda tedaviden 12 ay sonra kardiyak otonom fonksiyonlarda bir miktar düzelme görülürken (56), trandolapril otonom fonksiyonları etkilememiştir (57).

4. Anjiyotensin tip 1 blokerleri (ARB): Anjiyotensin tip I (AT1) reseptörleri, anjiyotensin II'nin potensiyel olarak tüm zararlı etkilerine aracılık eder. 50 mg/gün dozunda losartanın verildiği bir çalışmada, diyabetik nöropatili hastalarda 1.yılım sonunda HRV'deki azalmanın yavaşladığı görülmüştür (58). 100 mg/gün dozunda losartanın verildiği bir başka çalışmada ise tedavinin 12.haftasında otonom fonksiyonlarda düzelme tespit edilmiştir (59). Yine Triantafillos P. Didangelos ve ark. yaptığı bir çalışmada tedavinin 1. yılında kinalapril ve losartanın her ikisinde, kardiyovasküler otonom fonksiyonlarda düzelme ile ilişkili bulunmuştur (60).

5. Aldosteron blokerleri: Aldosteronun sempatik aktivasyon, parasempatik inhibisyon ve bozulmuş barorefleks cevap ile otonom sinir sistemini etkilediği gösterilmiştir (61). Aldosteron ile ilişkili diğer disfonksiyonlar, hayvan modellerinde norepinefrinin miyokardiyal alımında blokaaj ve vasküler organ hasarına yol açan arteriyel ve venöz komplianstaki azalmadır. Sağlıklı bireylere verilen aldosteronun baroreseptör sensitiviteyi ve HRV'yi düzelttiği görülmüştür. Bu çalışmada aldosteronun kardiyak vagal tonus üzerine inhibitör etki gösterdiği öne sürülmüştür (62). Bunun aksini iddia eden bir çalışmada ise aldosteron verilen tip 2 DM'li bireylerde HRV'de küçük fakat önemli bir kötüleşme olmuştur (63).

6. Kalsiyum kanal blokerleri: Diyabetik otonom nöropatideki faydalı etkisi tartışmalıdır. Hipertansif bireyleri kapsayan bir çalışmada verapamil, sempatik aktivitede baskılanmayla (64) ve yavaş salınımlı diltizem otonom fonksiyonlarda düzelmeye ilişkili bulunmuştu. Başka bir çalışmada ise verapamilin MI sonrası diyabetik hastalarda HRV

üzerine etkisi gösterilememiştir. Yine uzun etkili kalsiyum antagonistleri tip 2 DM'li hastalarda sempatik aktiviteyi azaltmaktan ziyade arttırmıştır (65).

7. B-Blokerler: Kardiyovasküler İşbirliği Projesinde MI sonrası diyabetik bireylerde b-bloker kullanımı % 36'lık bir mortalite azalması ile ilişkili bulunmuştur (66). Mortalitedeki azalmanın, b-blokerlerin KVONP üzerindeki etkisinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı henüz tam olarak bilinmemektedir. B-bloker Kalp Krizi Çalışmasında proplanolol, parasempatik toparlanmayı düzeltmiş ve postMI hastalarda sabah olan sempatik hakimiyeti azaltmıştır (67).

8. Aldoz redüktaz inhibitörleri: Aldoz redüktaz polyol yolunun anahtar enzim olduğu için, bu enzimin inhibisyonu KVONP tedavisinde büyük heyecan uyandırmış ancak potansiyel yan etkiler ve zayıf etkinlik nedeni ile hayal kırıklığı yaratmıştır (68). Fidarestat ve S-3201 gibi daha yeni ajanlarla çalışmalar devam etmektedir.

9. Egzersiz: Egzersizin kardiyovasküler otonom fonksiyonlarda düzelme ile ilişkisi açık değildir. Dayanıklılık eğitiminin MI'lı hastalarda vagal aktiviteyi arttırdığı, erken KVONP'lu diyabetik bireylerde insülin ihtiyacını azalttığı ve sağlıklı bireylerde parasempatik aktivite artışı ile HRV'yi etkilediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (69). Bununla birlikte sağlıklı bireylerde ve tip 2 DM'li hastalarda egzersizin otonom fonksiyonlar üzerine etkisi olmadığını savunan yayınlar da mevcuttur (70).

3. MATERYAL VE METOD

Hasta popülasyonu:

Bu çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji, Endokrinoloji, Aile Hekimliği ve Genel Dahiliye polikliniklerine başvuran tip 2 DM hastalığı nedeni ile takip edilen ardışık 90 hasta alındı.

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurulundan 2010-069 sayılı kurul kararı alındıktan sonra başlandı. Hastalar çalışma hakkında ayrıntılı bir şekilde bilgilendirildi, sözlü ve yazılı onamları alındı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

Başvuru anında kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg ve/veya antihipertansif ajan kullanan hastalar (8 hasta)

Başvuru anında ve takiplerde kardiyak otonom nöropati testlerini etkileyecek ilaçları kullanan hastalar (yani aldoz redüktaz inhibitörleri, b-blokerler, Ca kanal blokerleri vs) (2 hasta)

Bilinen bir otonom sinir sistemi hastalığı olan veya serebrovasküler olay öyküsü olan hastalar (2 hasta)

Kalp ameliyatı geçirmiş olan hastalar (2 hasta)

Koroner arter hastalığı anamnezi bulunan hastalar (5 hasta)

Koroner arter hastalığı şüphesi olup egzersiz stres testi (+) olan hastalar (1 hasta)

Kronik akciğer hastalığı olan hastalar (2 hasta)

Ciddi kalp kapak hastalığı öyküsü olan hastalar (2 hasta)

Ritim bozukluğu (atrial fibrilasyon, atrial flutter, atriyoventriküler blok, sık ventriküler ve atrial ekstrasistol) bulunan hastalar (3 hasta)

Sol dal bloğu olan hastalar (1 hasta)

Nöropati ile ilgili test manevralarını gerçekleştirirken sorun yaratabilecek düzeyde eklem kısıtlılığı olan hastalar (2 hasta).

Bahsedilen nedenlerden dolayı toplam 30 hasta çalışmadan dışlandıktan sonra 60 hasta (erkek:22 ve kadın:38) ile çalışmaya başlandı.

Hasta demografikleri ve biyokimyasal testler:

Hastaların kaç yıldır diyabetik oldukları ve kullandıkları antidiyabetik tedaviler kaydedildi. Boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Ağırlık/boy² (kg/m²) formülüyle vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Tüm hastalarda sigara anamnezi sorgulandı.

Biyokimyasal testler için 10-12 saat açlık sonrası sabah 08:00-11:00 arasında periferik venden 15 cc kan alındı. Alınan numunelerden; açlık glikozu, HbA1c, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, üre, kreatin, Na ve K düzeyleri, hemoglobin, hematokrit ve beyaz küre analiz edildi.

Serum total kolesterol >200 mg/dl, LDL-kolesterol >100mg/dl ve trigliserid düzeyleri >150 mg/dl olan veya daha önceden ispatlanmış hiperlipidemisi olup tedavi alan hastalar hiperlipidemi olarak kabul edildi (48).

Tansiyon ölçümleri ERKA marka (Kallmeyer Medizintechnik Tölz/ALMANYA) aneroid sfingomamometre ile yapıldı. Ölçümler hasta sakin bir ortamda 15 dk dinlendikten sonra oturur pozisyonda her iki koldan ikişer dakika arayla iki kez yapıldı. Korotkoff faz I ve faz V sesleri temel alınarak sırasıyla sistolik ve diyastolik KB'ları ölçüldü. Sistolik KB <140 mmHg, diyastolik KB<90 mmHg olması normotansif olarak değerlendirildi. Bu değerlerin üzeri hipertansiyon olarak kabul edildi ve çalışmaya alınmadı. Ortalama KB= Diyastolik KB+ (Sistolik KB - Diyastolik KB) / 3 formülü ile hesaplandı.

Kardiyovasküler otonom nöropatinin değerlendirilmesi:

Kardiyovasküler otonom nöropati testleri sabah 08.00-11.00 arasında ve sabah kahvaltısından en az 2 saat sonra yapıldı. Testin yapıldığı gün sigara kullanılmamış olmasına

veya kahve içilmemiş olmasına, test sonuçlarını etkileyebilecek ilaçların (dekonjestanlar, anksiyolitikler, antidepresanlar) en az 8 saat, optimal 24 saat öncesinden kesilmesine dikkat edildi. Testler aşağıdaki sırayla yapıldı ve test sonuçlarına göre skor verildi. Herbir normal test için 0 skor, sınırda test için 0.5 skor ve anormal test için 1.0 skor verildi (47).

1. Derin solunum testi: Hasta muayene masasına oturtulduktan sonra EKG'nin ekstremiteler elektrotları bağlandı ve DII'den ritim kaydına başlandı. Bu sırada hastadan 6 kez maksimum ekspirasyon ve inspirasyon yapması istendi ve EKG kaydına devam edildi. EKG kayıtları için Nihon Kohden marka 9022K model, kalibrasyonu yapılmış, dijital monitorlu EKG cihazı kullanıldı. Kayıtlar 10 mm/mV, 25mm/sn kalibrasyon hızında yapıldı. E/İ oranı, ekspirasyon (E) boyunca en uzun RR intervalinin ortalamasının, inspirasyon (İ) boyunca en kısa RR intervalinin ortalamasına bölünmesi ile hesaplandı. Sonuçlar için yaşa göre ayarlanmış referans aralıkları kullanıldı. Belirtilen değerlerin altındaki değerler anormal test sonucu olarak kabul edildi (51).

2. Valsalva manevrası: Hastalara oturur pozisyonda, özel olarak hazırlanmış monometreye bağlanmış ağızlıktan 40mmHg'lik basınçla, 15 sn süresince zorlu ekspirasyon yaptırıldı. Manevra süresince ve sonrasında EKG ile kalp hızı sürekli olarak kaydedildi. Valsalva manevrası bir dakika arayla üç kez tekrarlandı. Manevradan sonraki en uzun RR intervalinin (15-20 sn içerisindeki) manevra boyunca izlenen en kısa RR intervaline oranı hesaplandı. Üç ardışık valsalva manevrasının ortalaması Valsalva oranı olarak ifade edildi. Oranın ≥ 1.21 olması 'normal', 1.11-1.20 olması 'sınır' ve ≤ 1.10 olması 'anormal' olarak tanımlandı.

3. Ani ayağa kalkmaya kalp hızı cevabı (30:15): Hastalara muayene masasına uzandıktan ve EKG elektrotları ekstremiteler derivasyonlarına bağlandıktan sonra aniden kalkmaları söylendi. Ayaktaki sürekli EKG kaydındaki en kısa R-R aralıkları 15. atım civarında (5-20.atım) ve en uzun R-R aralıkları 30. atım civarında (25-40.atım) tespit edildi.

En uzun RR aralığının, en kısa RR aralığına oranı olan '30 :15 oranı' hesaplandı. Oranın ≥ 1.04 olması 'normal' , 1.01-1.03 olması 'sınır' , ≤ 1.00 olması 'anormal' olarak tanımlandı.

4. Ayağa kalkmaya sistolik kan basıncı yanıtı: Hasta muayene masasına yatırıldı ve beş dk. dinlenikten sonra dominant (sık kullandığı) koldan kan basıncı ölçüldü. Sonrasında ayağa kaldırıldı ve iki dk. sonra aynı koldan kan basıncı ölçümü tekrarlandı. Yatarken ve ayakta ölçülen sistolik kan basıncı arasındaki fark hesaplandı. Farkın ≤ 10 mmHg olması 'normal', 11-29 mmHg olması 'sınır', ≥ 30 mmHg olması 'anormal' test sonucu olarak tanımlandı.

5. El basınç dinamometresine diyastolik kan basıncı yanıtı: Hasta bir sandalyeye oturtuldu. Dominant olmayan koldan kan basıncı ölçüldü. Ardından hastalardan dominant elleri ile ve bütün kuvvetini kullanarak el dinamometresini (Fabrication Enterprises, Inc.3 Westchester Plaza STE 111 Elmsford, NY 10602 USA) sıkmaları istendi. Bu şekilde maksimum kas gücü ölçüldükten sonra her hasta için kendi maksimum gücünün % 30'u hesaplandı. Sonrasında hastalardan el dinamometresini hesaplanan değere göre beş dk. süreyle sabit şekilde sıkmaları istendi. Test süresince dinamometrenin ibresinin belirlenen kas gücünün altına düşmemesine dikkat edildi. Tam handgribi gevşetmeden hemen önce tekrar kan basıncı ölçüldü. Hastanın test sonrası DKB ve başlangıç DKB arasındaki fark hesaplandı. Farkın ≥ 16 mmHg olması 'normal', 11-15 mmHg olması 'sınır', ≤ 10 mmHg olması 'anormal' test sonucu olarak tanımlandı.

Test sonuçlarının analizi:

Total Ewing skorları hesaplandı.

0-0.5 skor: KVONP yok.

1-5 skor: KVONP var olarak tanımlandı.

Ewing skorundaki düzelme, KVONP'da iyileşme olarak değerlendirildi.

Takip protokolü:

Hastaların bazal değerlendirilmesinden bir yıl sonra testlerin tekrarlanacağı söylendi. Hastaların glikoz regülasyonlarına veya medikasyonlarına müdahalede bulunulmadı ve takip eden hekime de KVONP test sonuçları hakkında bilgi verilmedi. Ancak hastalar birinci yılın sonunda kullandıkları medikasyonlar açısından tekrar sorgulandı. Hastalara rutin olarak düşük kalorili ve kolesterolden fakir diyet yapmaları, haftada en az beş gün 30 dk. süreyle yürüyüş yapmaları ve sigarayı bırakmaları gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerildi. KVONP testleri ilk muayenenin birinci yılında tekrarlandı. Hastaların biyokimyasal analizleri ve demografik özellikleri de bir yılın sonunda tekrar değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Veriler ortalama \pm standart sapma (SS), ortanca (25., 75. yüzdeler) veya sayı ve yüzde olarak gösterildi. Gruplar “Independent-Samples T test” veya “Mann-Whitney *U* test” ile karşılaştırıldı. Başlangıç ve 12. ay karşılaştırmalarında “Paired Samples T test” veya “Wilcoxon testi” kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise χ^2 (chi square) test kullanıldı. Ewing skorundaki değişim ile diğer faktörler arasındaki ilişki “Nonparametrik Spearman korelasyon” analizi ile değerlendirildi. Ayrıca KVONP üzerinde etkili olabileceği düşünülen parametrelerin değerlendirilmesinde “çok değişkenli stepwise lineer regresyon analizi” ve “çok değişkenli lojistik regresyon analizi” kullanıldı. Tüm testler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizlerde SPSS 18.0 paket yazılımı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamız normotansif tip 2 DM'lu, 38'i (%63.3) kadın, 22'si (%36.7) erkek olmak üzere toplam 60 olgu (ortalama yaş 49.20 ± 7.44 yıl) üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların başlangıç ve 12.ay demografik özellikleri ve klinik bulguları Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Başlangıç ve 12. ay Demografik Özelliklerin Karşılaştırması

Değişkenler	Başlangıç, n=60	12. ay, n=60	P
Yaş (yıl)	49.2 ± 7.4	50.2 ± 7.4	AD
Bayan, n (%)	38 (63.3)	-	-
Sigara, n (%)	7 (11.6)	3 (5)	AD
Diyabetin süresi (yıl)	4.5 (2, 10)	5.5 (3, 11)	AD
VKİ (kg/m^2)	29.9 ± 4.4	29.6 ± 4.0	AD
Sistolik KB (mmHg)	122.4 ± 11.8	125.8 ± 11.9	0.07
Diyastolik KB (mmHg)	79.0 ± 8.4	79.4 ± 8.5	AD
Ortalama KB (mmHg)	93.5 ± 8.8	94.9 ± 8.7	AD
AKŞ (mg/dl)	162.3 ± 62.6	144.3 ± 50.2	0.013
HbA1c (%)	7.3 ± 1.4	7.2 ± 1.4	AD
Total kolesterol (mg/dl)	198.3 ± 38.8	181.7 ± 35.6	0.007
Trigliserid (mg/dl)	176.6 ± 85.5	141.288 ± 80.2	0.006
LDL-kolesterol (mg/dl)	123.5 ± 29.4	111.68 ± 28.8	0.015
HDL-kolesterol (mg/dl)	40.85 ± 10.2	40.748 ± 11.8	AD
Total Kolesterol/HDL oranı	5.1 ± 1.2	4.7 ± 1.2	0.049
OAD, n (%)	26 (43.3)	28 (46.7)	AD
İnsülin, n (%)	12 (20)	12 (20)	AD
OAD + İnsülin, n (%)	22 (36.7)	20 (33.3)	AD
Statin kullanımı, n (%)	2 (3.3)	45 (75)	0.001
Total Ewing skoru	1.5 (1.0, 2.5)	1.0 (0.5, 2.0)	0.035
KVONP (+), n (%)	47 (78.3)	42 (70)	AD

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KB: Kan Basıncı, AD: Anlamlı Değil
KVONP: Kardiyovasküler Otonom Nöropati, OAD: Oral Antidiyabetik
AKŞ: Açlık Kan Şekeri

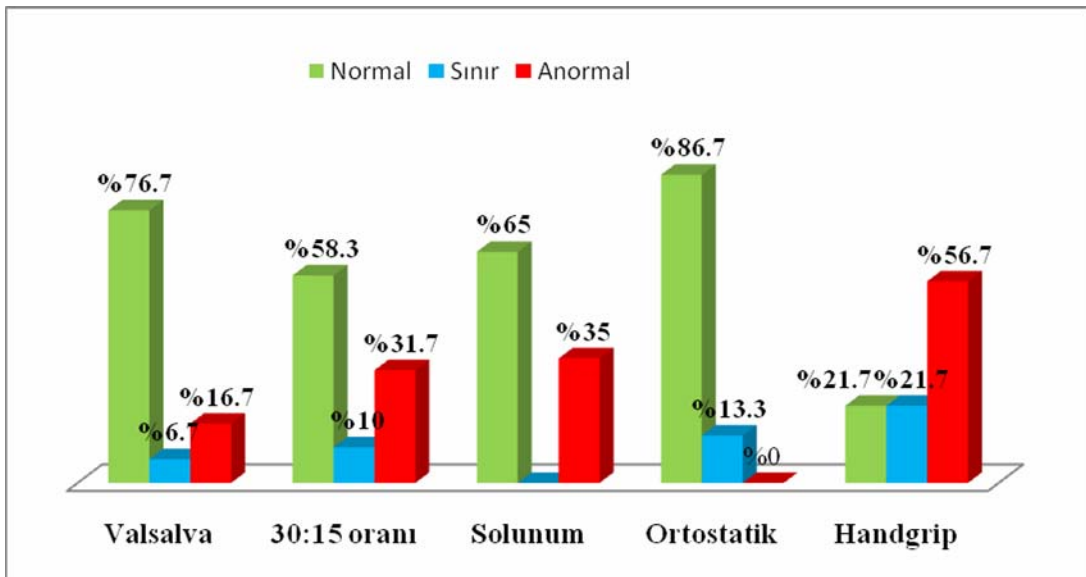
Hastaların kullandıkları ilaçları 12.ayın sonunda sorgulandığında insülin kullanan bir hastaya OAD eklenmişti. İnsülin kullanan toplam 34 hastadan üçünün iyi glisemik kontrol nedeni ile insülin tedavisi kesilmişti ve kullanmayan bir hastaya ise insülin tedavisi başlanmıştı. Ayrıca başlangıçta statin kullanmayan 58 hastanın 43'üne bir yıllık takip içerisinde statin tedavisi başlanmıştı.

On ikinci ayın sonunda AKŞ, total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, total kolesterol/HDL-kolesterol oranı anlamlı şekilde azalırken (sırasıyla P=0.013, 0.007, 0.015, 0.006, 0.049), VKİ, kan basıncı ve kullanılan antidiyabetik tedavi açısından istatistiksel anlamlı değişiklik izlenmedi.

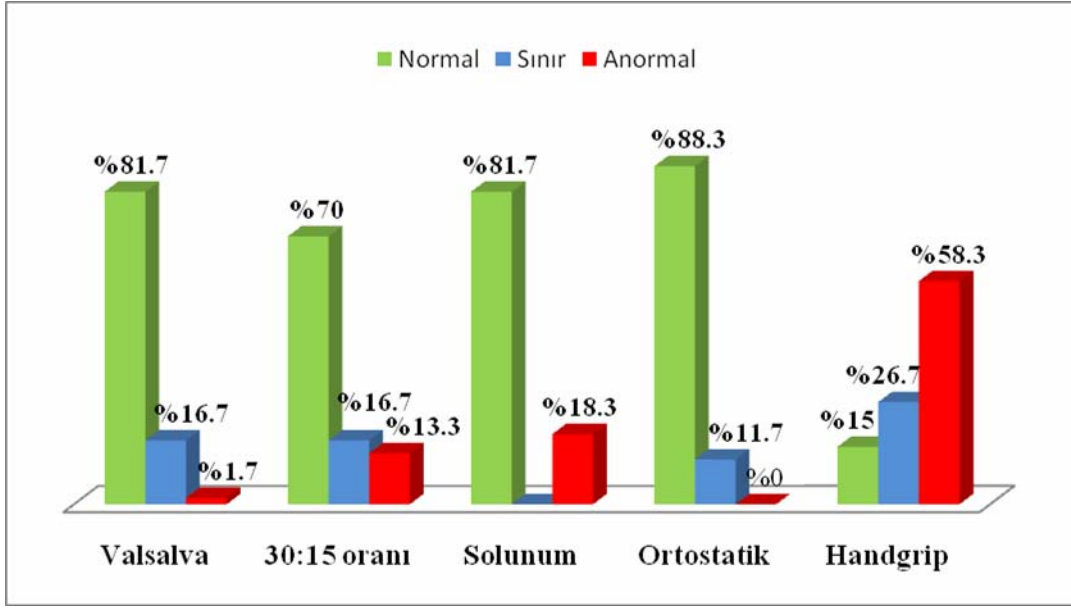
Çalışma popülasyonumuzda başlangıçta KVONP prevalansı % 78.3 iken, 12.ayın sonunda % 70'e geriledi. Total Ewing skoru takipte anlamlı şekilde azaldı [1.5 (1.0, 2.5)'dan 1.0 (0.5, 2.0)'e] (P=0.035).

Hastaların bazal ve takipteki test sonuçları Şekil 2 ve Şekil 3'de verilmiştir.

Şekil 2. Başlangıçta Test Sonuçlarının Dağılımı



Şekil 3. 12. Ayda Test Sonuçlarının Dağılımı



Tablo 9. Başlangıç ve 12. ayda KVONP Olan ve Olmayanların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırması

Değişkenler	Başlangıç KVONP Yok, n=13	Başlangıç KVONP Var, n=47	P	12. ay KVONP Yok, n=18	12. ay KVONP Var, n=42	P
Yaş (yıl)	46 (36, 52.5)	50.5 ± 6.8	0.037	52.5 (47, 55)	50.3 ± 7.6	AD
Bayan, n (%)	9 (69.2)	29 (61.7)	AD	10 (55.6)	28 (66.7)	AD
Erkek, n (%)	4 (30.8)	18 (38.3)	AD	8 (44.4)	14 (33.3)	AD
Sigara, n (%)	1 (7.7)	6 (12.8)	AD	1 (5.6)	2 (4.8)	AD
Diyabetin süresi (yıl)	3 (2, 8)	5 (2, 10)	AD	4.5 (3.0, 8.0)	6 (3.8, 11.0)	AD
VKİ (kg/m ²)	29.4 (26.2, 34.1)	29.8 ± 4.0	AD	29.3 (26.7, 31.5)	29.6 ± 4.2	AD
Sistolik KB (mmHg)	125 (120, 133)	122.0 ± 12.1	AD	120 (13.8, 130.0)	128.1 ± 10.7	0.039
Diyastolik KB (mmHg)	80 (79, 88)	78.3 ± 8.8	AD	80 (76, 85)	79.7 ± 8.5	AD
Ortalama KB (mmHg)	97 (92, 101)	92.9 ± 9.1	AD	93.3 (86.7, 100.0)	95.8 ± 8.4	AD
AKŞ (mg/dl)	135 (125, 177)	163.7 ± 62.8	AD	129 (115.3, 163)	145.3 ± 53.8	AD
HbA1c (%)	7 (6.7, 8.8)	7.2 ± 1.4	AD	6.7 (5.8, 7.5)	7.3 ± 1.4	AD
Total kolesterol (mg/dl)	175 (145, 223)	203.7 ± 36.0	AD	160.5 (151.3, 211.8)	183.1 ± 33.1	AD
Trigliserid (mg/dl)	141 (107, 201)	185.9 ± 88.9	AD	131 (96.8, 273.3)	128.7 ± 59.8	AD
LDL-kolesterol (mg/dl)	116 (91, 143)	125.8 ± 29.8	AD	99.7 (83.9, 128.1)	113.4 ± 27.7	AD
HDL-kolesterol (mg/dl)	40 (32, 44)	41.2 ± 9.3	AD	36.2 (31.3, 42.2)	42.4 ± 12.9	AD
TK/HDL oranı	5.1 (4.1, 5.8)	5.1 ± 1.2	AD	5.0 (3.9, 6.0)	4.6 ± 1.3	AD
OAD, n (%)	6 (46.2)	20 (42.5)	AD	9 (50)	19 (45.2)	AD
İnsülin, n (%)	3 (23.1)	9 (19.1)		4 (22.2)	8 (19.0)	
OAD + İnsülin, n (%)	4 (30.8)	18 (38.3)		5 (27.7)	15 (35.7)	
Statin kullanımı, n (%)	0	2 (4.3)	AD	15 (83.3)	30 (71.4)	AD

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KB: Kan Basıncı, AD: Anlamlı Değil, AKŞ: Açlık Kan Şekeri
KVONP: Kardiyovasküler Otonom Nöropati, OAD: Oral Antidiyabet

Tablo 10’da hem başlangıç ve hem de 12. ayda KVONP olan ve olmayanların demografik verileri karşılaştırılmıştır. KVONP bulunanlarda başlangıçta sadece yaş daha yüksek iken (P=0.037), 12. ayda sadece sistolik KB daha yüksek idi (P=0.039). Diğer değişkenler arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Tablodaki değişkenlerin hem başlangıç ve hem de 12. aydaki KVONP üzerine etkileri Lojistik Regresyon analizi ile araştırıldığında ise; başlangıçtaki KVONP varlığı sadece yaş yüksekliğinden etkilenirken (B=0.12, P=0.015), bir yıl sonundaki KVONP varlığı sistolik KB’nın yüksekliğinden (B=0.09, P=0.007) ve istatistiksel anlamlılığa yakın olarak da statin kullanımının azlığından (B= -1.83, P=0.052) etkilendiği görüldü.

Başlangıç ve 12. ay Ewing skoru’nun diğer değişkenlerin (yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, statin kullanımı, VKİ, DM süresi, Sistolik KB, Diyastolik KB, Ortalama KB, AKŞ, HbA1C, Total kolesterol, Trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı) başlangıç ve 12. ay değerleri ile ayrı ayrı korelasyonu araştırıldığında; başlangıç Ewing skorunun hiçbir değişken ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermediği, fakat yaş (r=0.25, P=0.062), DM süresi (r=0.24, P=0.063) ve trigliserid (r=0.22, P=0.093) ile istatistiksel anlamlılığa yakın pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. 12. ay Ewing skoru ise sadece SKB ile istatistiksel olarak anlamlı (r=0.38, P=0.034), HbA1C ile anlamlılığa yakın (r=0.24, P=0.071) pozitif korelasyon gösterdi.

Bir yıl sonunda hangi değişkenlerdeki farkın Ewing skorunun gerilemesine (ve dolayısıyla KVONP oranının azalmasına) etkisi olduğunu tespit edebilmek amacıyla başlangıç ve 12.ay Ewing skoru arasındaki fark (Δ Ewing skoru) sayısal değişkenlerin başlangıç ve 12. ay arasındaki farkları (Δ VKİ, Δ Sistolik KB, Δ Diyastolik KB, Δ Ortalama KB, Δ AKŞ, Δ Total kolesterol, Δ LDL-kolesterol, Δ HDL-kolesterol, Δ Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı, Δ Trigliserid, Δ HbA1C) ile Linear Regresyon analizine tabi tutuldu ve sadece

total kolesteroldeki azalmanın Ewing skorundaki azalmayı etkilediği tespit edildi (Beta=0.26, t=2.03, P=0.047).

5. TARTIŞMA

Normotansif tip 2 DM'li hastaların alındığı bu bir yıllık gözlemsel çalışmada KVONP sıklığını, KVONP risk faktörlerini ve bu risk faktörlerinin KVONP'un progresyonu ile ilişkisini araştırdık.

KVONP tanısında kullanılan testlerdeki standardizasyon eksikliği nedeni ile daha önce yapılmış birçok çalışmada %1 ile %90 arasında değişen KVONP prevalans oranları bildirilmiştir (1). Veglio ve ark. %66.5'luk bir KVONP prevalansı bildirdi (71). Murroy ve ark. yaptığı çalışmanın bir subgrup analizinde KVONP prevalansı % 60 idi (72). Ewing ve ark. 534 diyabetik hasta ile yaptığı 10 yıllık çalışmanın sonuçlarına göre KVONP prevalansı % 60'a yakındı (47). Bizim çalışmamızda başlangıçta KVONP prevalansı %78.3 iken, birinci yılın sonunda bu oran %70 idi. Çalışmamıza kıyasla bu üç çalışmada KVONP prevalansının daha düşük çıkmasının nedenleri; ilk çalışmada valsalva testinin kullanılmaması, ikinci çalışmada sınırdaki değerlerin dikkate alınmaması ve üçüncü çalışmada yaşa bağımlı referans aralıklarının kullanılmaması olabilir. Çalışmamız Ewing Battery testlerinin tamamının kullanılması ve solunuma kalp hızı yanıtı için yaşa bağımlı referans aralıklarının göz önünde bulundurulması nedeni ile diğer çalışmalara kıyasla metodolojik olarak daha detaylı dizayn edilmişti. Bu durum farklı prevalans oranlarını izah edebilir.

Çalışmamızda cinsiyet ile KVONP arasında bir ilişki bulamadık. Spallone V ve ark. KVONP ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştı (73). DCCT hastalarında erkek cinsiyetin Valsalva oranı üzerine negatif etkiye sahip olduğu (74), bir başka çalışmada kadın cinsiyetin IDDM hastalarında HRV'deki azalmayla bağımsız bir ilişkide olduğu gösterilmişti (75). Çalışmalardaki çelişkili sonuçlar dikkate alındığında cinsiyetin KVONP üzerine etkisi belirsizliğini koruyor görünmektedir.

Daha önceki bazı çalışmalarda VKİ ile KVONP arasında bir ilişki gösterilmezken (71,73) bazılarında obezite KVONP için risk faktörüydü (76,77). Çalışmamızda VKİ ile

KVONP ilişkisizdi. Klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkili olduğu için cinsiyette olduğu gibi obezitenin de KVONP üzerine etkisinin net olmadığı söylenebilir.

Mevcut çalışmaların hemen hepsinde hastanın yaşı KVONP için risk faktörü olarak tanımlanmıştı (71,78). Bizim çalışmamızda da yaş arttıkça KVONP riski artmaktaydı. Ayrıca yaş, anlamlılığa yakın şekilde Ewing skorunu da arttırdı (P=0.062). Yani yaş nöropatinin şiddetiyle de ilişkiliydi. KVONP'un diyabetin başlangıcının iki yılı içinde bile olabilen erken bir komplikasyon olduğu (79) ve kronik hipergliseminin KVONP'un patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı birçok çalışma tarafından güçlü şekilde desteklenmiştir (80,81). Yaşın artması muhtemelen kronik hiperglisemiye maruziyeti arttırarak KVONP oluşumunu hızlandırmaktadır. Ayrıca yaş ilerledikçe hem sempatik hem de parasempatik ganglionlarda fonksiyon kaybı gelişmekte ve OSS'nin farklı yolaklarında çeşitli nedenlerden dolayı (oksidatif hasar, nöron koruyucu maddelerin azalması, organellerin sinaptik bozulması, ekstraselüler matrikste değişim gibi) sinir iletisi azalmaktadır (82,83). Stein PK ve ark'nın. sağlıklı bireyler üzerinde yaptığı 5 yıllık gözlemsel çalışmada da yaş arttıkça HRV azalmıştı (84). Özetle yaşlanma ile hem kronik hiperglisemiye maruziyetin artması ve hem de OSS'de meydana gelen çeşitli fizyolojik değişiklikler, yaş ve KVONP ilişkisini izah edebilir. Çalışmamızda ilginç olarak birinci yılın sonunda yaş ve KVONP ilişkisi kaybolmuştu. Bir yıl sonunda her iki grubun sayısal dağılımının değişmiş olmasının (13'e 47'den 18'e 42'ye) başlangıçta anlamlı olmakla birlikte istatistiksel olarak çok güçlü olmayan (P=0.037) yaş farkının kaybolmasına neden olduğunu düşünmekteyiz.

KVONP ile güçlü bir şekilde ilişkisi gösterilen bir diğer risk faktörü de diyabetin süresidir. Chen HS ve ark. 2001 yılında yaptığı çalışmada anormal testlerin prevalans oranı, hastalık süresi 5 yıldan daha az olanlarda % 46.1 iken 20 yılın üzerinde DM anamnezi verenlerde bu oran %69.4 kadardı (85). Jaffe ve ark. yaptığı çalışmada da diyabetin süresi KVONP ile ilişkiliydi (78). Uzun süreli hipergliseminin diyabetik nöropatinin gelişiminde ana

sorumlu olduğu düşünölmektedir (12). Deneysel çalışmalarda hiperglisemi sonucunda polyol-miyoinositol metabolizmasında ve Na-K ATPaz sisteminde değışiklikler meydana geldiği gösterilmiştir. Nonenzimatik glikolizasyon sonucunda akson çapında ve transportunda azalma, sinir iletisinde azalma, aksogial bileşke bozuklukları, mikroanjyopati, endonöral hipoksi ve demyelinizasyon geliştii tespit edilmiştir. Bu mekanizmalar nöropatinin patofizyolojisinde yer almaktadır. Sonuçta diyabetin süresinin artması yaş ile olan ilişkide olduğu gibi kronik hiperglisemiye maruziyeti arttırmaktadır. Çalışmamızda diyabet süresi ve KVONP ilişkisi gösterilemedi. Başlangıçta KVONP olan ve olmayan hastaların diyabet süreleri farkı ortalama 2 yıl, birinci yılın sonunda ise 1.5 yıldır. Hasta sayısının artması muhtemelen KVONP üzerine diyabet süresinin etkisini ortaya çıkabilir. Öte taraftan çalışmamızda diyabetin süresi, anlamlılığa yakın şekilde Ewing skorunu arttırdı (P=0.063). Ewing skoru arttıkça nöropatinin şiddetinin arttığı bilinmektedir (47). Rochester Diyabetik Nöropati Kohort Çalışmasının uzun dönem verilerine göre hiperglisemiye maruziyetin süresi ve şiddeti, tek başına nöropatinin ciddiyetiyle ilgiliydi (13). Özetle çalışmamızda diyabet süresi ile KVONP arasında ilişki gösterilmezken, diğer çalışmalarda uyumlu olarak KVONP'un şiddetiyle anlamlılığa yakın bir ilişki gösterilmiştir.

Sağlıklı insanlarda hem akut hem de uzun dönem sigara kullanmanın, başlıca barorefleks cevap aracılı sempatik aktiviteyi arttırarak ve kardiyak vagal etkiyi azaltarak otonomik fonksiyonları etkilediği rapor edilmesine rağmen (86) birçok çalışmada diyabetik hastalar için böyle bir ilişki gösterilememiştir (87,88). Çalışma grubumuzda sigara içme oranı çok az olduğu için bu konuda sağlıklı değerlendirme yapılamamıştır.

Kullanılan antidiyabetik tedavi rejimi ve KVONP ilişkisi önceki çalışmaların birçoğunda gösterilememiştir (73,78). Bizim çalışmamızda da önceki çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak hastaların kullanmakta olduğu antidiyabetik tedavinin KVONP ile ilişkili olmadığı görüldü.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bir diğer sonuç, sistolik KB ile KVONP ilişkisiydi. Neil HA ve ark. KVONP testlerinde bozulma ve artmış sistolik KB arasında bir ilişki olduğunu göstermişti (89). Yine Voulgari ve ark. sistolik KB artışının KVONP üzerine etkili olduğunu vurgulamıştı (90). Kan basıncı artışı ile; 1) Sempatik barorefleks ve nörepinefrin seviyesi artar. Sonuçta sempato-vagal dengenin sempatik aktivite lehine değişmesiyle HRV azalır (33). 2) NO ve prostasiklin seviyesi azalır, endotelin-1 düzeyi artar. Sonuçta endotelyal disfonksiyon gelişir (34). 3) Bir serbest radikal olan süperoksit düzeyi artar. Süperoksit ise hem NO sentezini engeller hem de doğrudan sinir hasarına neden olur (91). 4) Trombosit agregasyon ve adezyonunda artış olur. KVONP'un patofizyolojisinde de yer alan bu mekanizmalar sistolik KB ve KVONP ilişkisini açıklayabilir. Çalışmamızda ayrıca Ewing skoru sistolik KB ile pozitif koreleydi. Yani sistolik KB sadece nöropati ile değil nöropatinin şiddeti ile de ilişkiliydi.

Kötü glisemik kontrolün KVONP'un progresyonuna ilave olarak başlangıç patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (25). DCCT çalışmasında yoğun glisemik kontrol otonomik fonksiyonlarda kötüleşmeyi yavaşlatmış ve konvansiyonel tedaviye göre KVONP insidansını %53 oranında azaltmıştı (12). Muhtemelen erken yoğun tedavi otonomik nöral fonksiyonlarla ilişkili olan çeşitli patolojik yolaklar etki ederek bu faydayı sağlamaktadır. Bu yolaklar: AGEs'nin oluşumu, serbest radikal üretiminin artması ile oksidatif ve nitrozatif stresin artması, polyol ve protein kinaz C yolunun aktivasyonu, polyADP ribozilasyonunun aktivasyonu ve nörol hasarı içeren genlerin aktivasyonudur (1). DCCT çalışmasında müdahale grubunun HbA1c ortalaması %7.4, konvansiyonel grubun ise % 9.1 idi. Çalışmamız müdahale çalışması olmadığı için birinci yılın sonunda HbA1c düzeylerinde başlangıca kıyasla anlamlı düşüş yoktu. Böyle bir fayda elde edemememizin nedeni bu olabilir. Fakat istatistiksel anlamlılığa yakın olarak total Ewing skoru 12. ayın sonunda HbA1c ile pozitif koreleydi (P=0.071). Daha önce belirttiğimiz kullanılan

antidiyabetik ile KVONP arasında ilişki tespit edilmemiş olması dikkate alındığında KVONP gelişiminin önlenmesinin ya da yavaşlatılmasının kullanılan ilaç türü (insülin yada OAD) ile değil glisemik kontrol ile ilişkili olduğu düşünülebilir.

Hiperlipideminin KVONP ile ilişkisine dair çalışmalar arasında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Hung-Ta Chen ve ark. hiperlipidemi ile KVONP arasında bir ilişki olmadığını göstermişti (92). Aksine bazı otörler serum lipit anormalliklerinin KVONP için risk faktörü olduğunu (2) ve KVONP'daki kötüleşmeyi önlemek için serum lipit kontrolünün glukoz kontrolünden daha önemli olduğunu vurgulamışlardı (93). Hiperkolesterolemi vasküler hemostazda birçok değişikliğe yol açar. NO biyoaktivitesini azaltır, superoksit üretimini artırır ve endotelin reaktivitesini artırır (35). Ayrıca adezyon moleküllerinde artışa ve endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmaya neden olduğu da gösterilmiştir (36). Ortak patofizyolojik mekanizmalar muhtemelen hiperlipidemi ve KVONP ilişkisini açıklayabilir. Her ne kadar çalışmamızda başlangıçta ve takipte total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit düzeyleri ile KVONP arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, birinci yılın sonunda Ewing skorundaki iyileşme total kolesteroldeki azalma ile (dolayısıyla KVONP oranında azalmayla) ilişkiliydi (Beta=0.26, t=2.03, P=0.047). Son yıllarda tip 2 DM hastalarında özellikle glikolize olarak oksidatif strese artışa ve NO düzeyinde azalmaya ve sonuçta endotelial disfonksiyona neden olabilen küçük ve yoğun LDL kolesterol parçacıklarının önemi vurgulanmaktadır (94). Bu küçük ve yoğun LDL parçacıklarının serum seviyelerinin, benzer serum LDL düzeyine sahip olan hastalarda bile farklı olabileceği kanıtlanmıştır (95). Fakat bunların KVONP üzerine olan etkisi henüz bilinmemektedir. Literatürdeki KVONP ile serum LDL düzeylerinin ilişkisine dair çelişkili sonuçlar, küçük ve yoğun LDL seviyelerinin serum düzeyindeki farklılıktan kaynaklanabilir. Çalışmamızda serum LDL düzeyi ile KVONP ilişkili olmamasına rağmen bu konunun aydınlatılabilmesi için iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Birinci yılın sonunda yapılmış olan değerlendirmede KVONP olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte statin kullanım oranının daha yüksek olduğu (%83.3'e karşın %71.4) ve yapılan regresyon analizinde ise KVONP varlığının istatistiksel anlamlılığa yakın olarak statin kullanımından etkilendiği görüldü (P=0.052). Statinlerin, kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan HMG CoA Redüktaz enzimini inhibe ederek, kolesterolün haricinde mikro ve makrovasküler komplikasyonların patogenezinde önemli rol oynayan çeşitli ara ürünlerin sentezini de engellediğini biliyoruz. Böylece kolesterol düşürücü etkisinden bağımsız olan pleotropik etkileri (endotelial disfonksiyonda iyileşme, süperoksit, hidrojen peroksit gibi serbest radikallerin düzeyinde azalma, NO sentezinde artış) ortaya çıkmaktadır (96,97). Çalışmamızda statinlerin pleotropik etkileri, KVONP'un patofizyolojisi üzerine olumlu tesir göstererek KVONP gelişimini etkilemiş olabilir. 12. ayın sonunda Ewing skorundaki azalmanın total kolesterol düşüşüne mi yoksa statinlerin pleotropik etkilerini de göz önüne alırsak statin kullanımına mı bağlı olduğu net değildir. Çalışmamız gözlemsel bir çalışma olduğu için randomize ve plasebo kontrollü çalışmaların bu konuya aydınlık getireceği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Çalışmamızda normotansif tip 2 diyabetik hastalarda yatak başı testlerle önemli oranda KVONP tespit edildi. KVONP'un gelişimi üzerine yaş ve sistolik KB, KVONP'un şiddeti üzerine ise anlamlılığa yakın oranda diyabetin süresi, HbA1c seviyesi ve yaş etkiliydi. Ayrıca total kolesterol seviyelerinde azalma ile KVONP'un iyileşmesi arasında bağımsız bir ilişki gösterildi. Bu nedenle, tip 2 DM'li hastalarda lipit profilinin düzeltilmesi, glisemik kontrolün sağlanması ve kan basıncı progresyonunun önlenmesi KVONP'daki ilerlemeyi durdurabilir hatta bazı hastalarda geriletebilir. Ayrıca statin tedavisi KVONP'un tedavisinde gelecek vaat edebilir. Bu konuda farklı şekilde dizayn edilmiş randomize, plasebo kontrollü ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER OTONOM NÖROPATİ SIKLIĞI VE BUNUNLA İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Amaç: Tip 2 DM'li hastalarda KVONP sıklığını, KVONP risk faktörlerini ve bu risk faktörlerinin KVONP'un progresyonu ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamız normotansif tip 2 DM tanısı olan, yaşları 32 ile 64 arasında değişen (ort. 49.20 ± 7.44 yıl), 38'i (%63.3) kadın, 22'si (%36.7) erkek olmak üzere toplam 60 hastanın dahil edildiği gözlemsel bir çalışmadır. Tüm hastalara başvuruda ve birinci yıl sonunda standart Ewing Battery testleri (derin solunum, Valsalva manevrası, 30:15 oranı, ayağa kalkmaya ve handgribe kan basıncı yanıtı) uygulandı. Test sonuçları bir skorlama sistemi kullanılarak ifade edildi. Test sonuçlarına göre KVONP yok (0-0.5 skor) ve KVONP var (1-5 skor) olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda başlangıçta KVONP prevalansı % 78.3 iken, birinci yılın sonunda % 70'e gerilerken ($P=0.245$), Ewing skoru toplamı 1.50 (1.00-2.50)'dan 1.00 (0.50-2.00)'e geriledi ($P=0.035$). KVONP grubunda başvuruda hastaların yaşı daha ileriye ve 12.ayın sonunda sistolik kan basıncı (SKB) daha yüksekti (sırasıyla $P=0.037$, $P=0.039$). KVONP, yaş ve SKB'dan, anlamlılığa yakın olarak da statin kullanımının azlığından etkilenmekteydi (sırasıyla $B=0.12$, $P=0.015$; $B=0.09$, $P=0.007$; $B= -1.83$, $P=0.052$). Ewing skoru SKB ile anlamlı ($r=0.38$, $P=0.034$), yaş, diyabet süresi ve HbA1c ile anlamlılığa yakın koreleydi (sırasıyla $r=0.25$, $P=0.062$; $r=0.24$, $P=0.063$; $r=0.24$, $P=0.071$). Ewing skorundaki değişimle sadece total kolesteroldeki azalmanın anlamlı olduğu görüldü ($B=0.26$, $P=0.047$).

Sonuç: Yaş, SKB ve total kolesterol seviyeleri tip 2 DM hastalarında KVONP ile ilişkili olabilir. Statinler KVONP tedavisinde umut vaat edebilir. Bu konuda farklı şekilde dizayn edilmiş ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. ABSTRACT

PREVALANCE OF CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND DEFINING ASSOCIATED RISK FACTORS

Objective: We aimed to evaluate the prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy (CVONP), associated risk factors and the relationship between these risk factors and progression of CVONP in patients with type 2 diabetes.

Material and Methods: Our study is an observational study that included a total of 60 patients between the ages of 32 and 64 (mean 49.20 ± 7.44), 38 women (63.3%) and 22 men (36.7%). All patients are evaluated with standard Ewing Battery tests (deep inspiration, Valsalva maneuver, 30;15 ratio, standing and blood pressure response to handgrip) at the beginning and at the end of the study. Test results are expressed by a scoring system and patients with a score between 0-0.5 are classified as having no CVONP and patients with a score between 1-5 are classified as having CVONP.

Results: CVONP prevalence regressed from 78.3% at the beginning to 70% at the end of the first year ($P=0.245$), and Ewing score regressed from 1.50 (1.00-2.50) to 1.00 (0.50-2.00) ($P=0.035$). CVONP group patients were older and had higher systolic blood pressures (SBP) at the end of the 12th month ($P=0.037$ and $P=0.039$, respectively). CVONP was associated with age, SBP and more significantly with the lower percentage use of statins ($B=0.12$, $P=0.015$; $B=0.09$, $P=0.007$; $B=-1.83$, $P=0.052$ respectively). Ewing score was significantly correlated with SBP ($r=0.38$, $P=0.034$), and was correlated near significantly with age, the duration of diabetes and HbA1c ($r=0.25$, $P=0.062$; $r=0.24$, $P=0.063$; $r=0.24$, $P=0.071$). Changes in Ewing score was associated only with the reduction of total cholesterol ($B=0.26$, $P=0.047$).

Conclusions: Age, SBP and total cholesterol level may be associated with CVONP in patients with type 2 diabetes. There is a need for further studies with different designs.

9. KAYNAKLAR

1. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26 (5):1553-79.
2. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26 (6):1895-901.
3. Pfeifer MA, Schumer MP. Clinical trials of diabetic neuropathy: past, present, and future. *Diabetes*. 1995;44 (12):1355-61.
4. Köloğlu S. Endokrinoloji, Temel ve Klinik, Medical Network, 1. baskı, Köloğlu S. *Diabetes Mellitus*, p: 367-386. 1996, Ankara.
5. Hatemi H. Diyabet Komplikasyonları İstatistikleri. *Folia* 2000, 1: 29-35.
6. Yenigün M, Altuntas Y.: Her yönüyle *Diabetes Mellitus*. Nobel Tıp Kitabevi, 2. Baskı, 2001, İstanbul. Bölüm 1: 51-63.
7. Mermer S, Bayık A. Damlacık Köyünde Tip II *Diabetes Mellitus* Prevelansının Belirlenmesi ve *Diabetes Mellitus*lu Hastalara Uygulanan Diabet Eğitimi Programının Değerlendirilmesi. VIII. Halk sağlığı Kongresi, Diyarbakır, 2002.
8. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 1998;15 (6):508-14.
9. Thomas PK: Classification of the diabetic neuropathies. In *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, 2003, p. 175-7.
10. Greene DA, Sima AA, Stevens MJ, Feldman EL, Lattimer SA. Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. *Diabetes Care*. 1992;15 (12):1902-25.
11. Luft D. *Praxisleitfaden der diabetischen Polyneuropathie*. 1. Auflage. UNI-MED Verlag, Bremen 2000.
12. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The *Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. *N Engl J Med*. 1993;329 (14):977-86.

13. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ, 3rd, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care*. 1999;22 (9):1479-86.
14. Tornlinson DR. Polyols and myoinositol in diabetic neuropathy of mice and men. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1030.
15. Winegrade AI. Does a common mechanism induce the diverse complications of diabetes? *Diabetes* 1987;36:396-406.
16. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Excessive nonenzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system myelin components in diabetic rats. *Diabetes*. 1983;32 (7):670-4.
17. 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. *Diabetes Metab Rev*. 1994;10 (3):189-224.
18. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*. 1996;19 (3):257-67.
19. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Diabetes Care*. 1999;22 (8):1296-301.
20. Jamal GA, Carmichael H. The effect of gamma-linolenic acid on human diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *Diabet Med*. 1990;7 (4):319-23.
21. Britland ST, Young RJ, Sharma AK, Clarke BF. Relationship of endoneurial capillary abnormalities to type and severity of diabetic polyneuropathy. *Diabetes*. 1990 Aug;39 (8):909-13.
22. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ, 3rd, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care*. 1999;22 (9):1479-86.
23. Pittenger GL, Malik RA, Burcus N, Boulton AJ, Vinik AI. Specific fiber deficits in sensorimotor diabetic polyneuropathy correspond to cytotoxicity against

- neuroblastoma cells of sera from patients with diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22 (11):1839-44.
24. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev*. 1994;10 (4):339-83.
 25. Schnell O, Kilinc S, Rambeck A, Standl E. Insulin therapy improves cardiac autonomic function in type 2 diabetic patients. *Herz*. 2004;29 (5):519-23.
 26. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. *Diabetes*. 1986;35 (5):530-45.
 27. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology*. 1997;49 (1):229-39.
 28. Peterson HR, Rothschild M, Weinberg CR, Fell RD, McLeish KR, Pfeifer MA. Body fat and the activity of the autonomic nervous system. *N Engl J Med*. 1988;318 (17):1077-83.
 29. Rabbone I, Bobbio A, Rabbia F, Bertello MC, Ignaccolo MG, Saglio E, et al. Early cardiovascular autonomic dysfunction, beta cell function and insulin resistance in obese adolescents. *Acta Biomed*. 2009;80 (1):29-35.
 30. Pavy-Le Traon A, Fontaine S, Tap G, Guidolin B, Senard JM, Hanaire H. Cardiovascular autonomic neuropathy and other complications in type 1 diabetes. *Clin Auton Res*. 2010;20 (3):153-60.
 31. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation*. 1995;92 (5):1094-100.
 32. Campisi R, Czernin J, Schoder H, Sayre JW, Schelbert HR. L-Arginine normalizes coronary vasomotion in long-term smokers. *Circulation*. 1999;99 (4):491-7.
 33. Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, et al. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens*. 1988;6 (9):711-7.

34. Ma L, Zhao S, Li J, et al. Interaction of hypertension and diabetes on impairment of endothelial function. *Chin Med J* 2001; 114: 563-7.
35. Lerman A, Webster MW, Chesebro JH, Edwards WD, Wei CM, Fuster V, et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs. *Circulation*. 1993;88 (6):2923-8.
36. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest*. 1990;86 (1):228-34.
37. Rolim LC, Sa JR, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90 (4):e24-31.
38. Ewing DJ, Clarke BF. Diabetic autonomic neuropathy: present insights and future prospects. *Diabetes Care*. 1986;9 (6):648-65.
39. Vinik A, Erbas T, Pfeifer M, Feldman M, Feldman E, Stevens M, Russell J. Diabetic autonomic neuropathy. In: Porte D Jr, Sherwin RS, Baron A, eds. *Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2003:789–804.
40. Kitamura A, Hoshino T, Kon T, Ogawa R. Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature. *Anesthesiology*. 2000;92 (5):1311-8.
41. Freeman R, Landsberg L, Young J. The treatment of neurogenic orthostatic hypotension with 3,4-DL-threo-dihydroxyphenylserine: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Neurology*. 1999;53 (9):2151-7.
42. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Mills PG, Timmis AD. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15 (1):72-7.
43. Shakespeare CF, Katritsis D, Crowther A, Cooper IC, Coltart JD, Webb-Peploe MW. Differences in autonomic nerve function in patients with silent and symptomatic myocardial ischaemia. *Br Heart J*. 1994;71 (1):22-9.
44. Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Karatzas ND. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with

- or without autonomic neuropathy: a radionuclide ventriculography study. *Diabetes Care*. 2003;26 (7):1955-60.
45. Perin PC, Maule S, Quadri R. Sympathetic nervous system, diabetes, and hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2001;23 (1-2):45-55.
 46. Pop-Busui R, Kirkwood I, Schmid H, Marinescu V, Schroeder J, Larkin D, et al. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44 (12):2368-74.
 47. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985;8 (5):491-8.
 48. Executive summary: Standards of medical care in diabetes 2011. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:S4-10.
 49. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *QJ Med*. 1980; 49: 95-108.
 50. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy: autonomic nervous system testing. *Diabetes Care*. 1992; 15 (Suppl. 3): 1095-103.
 51. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spuler M, Muhlen H, Mayer P, 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 (2):166-75.
 52. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115 (3):387-97.
 53. Ziegler D, Weise F, Langen KJ, Piolot R, Boy C, Hubinger A, Muller GH, Gries FA. Effect of glycaemic control on myocardial sympathetic innervation assessed by [123I]metaiodobenzylguanidine scintigraphy: a 4-year prospective study in IDDM patients. *Diabetologia*. 1998;41:443-51.
 54. Larsen JR, Sjolholm H, Berg TJ, Sandvik L, Brekke M, Hanssen KF, Dahl- Jorgensen K 2004 Eighteen years of fair glycaemic control preserves cardiac autonomic function in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 27:963-6.

55. Tankova T, Koev D, Dakovska L 2004 Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open-label study). *Rom J Intern Med* 42:457-64.
56. Athyros VG, Didangelos TP, Karamitsos DT, Papageorgiou AA, Boudoulas H, Kontopoulos AG 1998 Long-term effect of converting enzyme inhibition on circadian sympathetic and parasympathetic modulation in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Acta Cardiol* 53:201-09.
57. Malik RA, Williamson S, Abbott C, Carrington AL, Iqbal J, Schady W, Boulton AJ 1998 Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 352:1978-81.
58. Maser RE, Lenhard MJ 2003 Effect of treatment with losartan on cardiovascular autonomic and large sensory nerve fiber function in individuals with diabetes mellitus: a 1-year randomized, controlled trial. *J Diabetes Complications* 17:286–291.
59. Didangelos TP, Arsos G, Karamitsos D, Athyros V, Georga S, Karatzas N 2002 Effect of quinapril or losartan or their combination on diabetic autonomic neuropathy and left ventricular function. *Diabetologia* 45 (Suppl):84 (Abstract).
60. Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Georga SD, Karatzas ND. Effect of quinapril or losartan alone and in combination on left ventricular systolic and diastolic functions in asymptomatic patients with diabetic autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2006;20 (1):1-7.
61. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators 1999 The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 341:709-17.
62. Fletcher J, Buch AN, Routledge HC, Chowdhary S, Coote JH, Townend JN 2004 Acute aldosterone antagonism improves cardiac vagal control in humans. *J Am Coll Cardiol* 43:1270-5.
63. Davies JJ, Band M, Morris A, Struthers AD 2004 Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 47:1687-94.

64. Kailasam MT, Parmer RJ, Cervenka JH, Wu RA, Ziegler MG, Kennedy BP, Adegbile IA, O'Connor DT 1995 Divergent effects on dihydropyridine and phenylalkylamine calcium channel antagonist classes on autonomic function in human hypertension. *Hypertension* 26:143-9.
65. Lopatin IuM, Kirakozov DA, Statsenko ME 2003 Heart rate variability in patients with hypertension and type 2 diabetes treated with long acting calcium antagonists. *Kardiologiia* 43:33-6.
66. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA 1998 Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:489-97.
67. Lampert R, Ickovics JR, Viscoli CJ, Horwitz RI, Lee FA 2003 Effects of propranolol on recovery of heart rate variability following acute myocardial infarction and relation to outcome in the Beta-Blocker Heart Attack Trial. *Am J Cardiol* 91:137-42.
68. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90 (10):5896-903.
69. Malfatto G, Facchini M, Bragato R, Branzi G, Sala L, Leonetti G 1996 Short and long term effects of exercise training on the tonic autonomic modulation of heart rate variability after myocardial infarction. *Eur Heart J* 17:532-8.
70. Loimaala A, Huikuri H, Oja P, Pasanen M, Vuori I 2000 Controlled 5-mo aerobic training improves heart rate but not heart rate variability or baroreflex sensitivity. *J Appl Physiol* 89:1825-9.
71. Veglio M, Carpano-Maglioli P, Tonda L, Quadri R, Giannella R, Rosa C, et al. Autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetic patients: correlation with age, sex, duration and metabolic control of diabetes. *Diabete Metab.* 1990;16 (3):200-6.
72. Murray DP, O'Brien T, Mulrooney R, O'Sullivan DJ. Autonomic dysfunction and silent myocardial ischaemia on exercise testing in diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1990;7 (7):580-4.

73. 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 (3):169-79.
74. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care.* 1987;10 (1):1-19.
75. Maser RE, Pfeifer MA, Dorman JS, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III. *Arch Intern Med.* 1990;150 (6):1218-22.
76. Cerutti F, Rabbia F, Rabbone I, Bobbio A, Ignaccolo MG, Greco G, et al. Impairment of cardiovascular autonomic pattern in obese adolescents with Type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest.* 2010;33 (8):539-43.
77. Valensi P, Paries J, Attali JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications--the French multicenter study. *Metabolism.* 2003;52 (7):815-20.
78. Jaffe RS, Aoki TT, Rohatsch PL, Disbrow EA, Fung DL. Predicting cardiac autonomic neuropathy in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Clin Auton Res.* 1995;5 (3):155-8.
79. Valensi P, Huard JP, Giroux C, Attali JR. Factors involved in cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 1997;11 (3):180-7.
80. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia.* 1998;41 (4):416-23.
81. Jakobsen J, Christiansen JS, Kristoffersen I, Christensen CK, Hermansen K, Schmitz A, et al. Autonomic and somatosensory nerve function after 2 years of continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes.* 1988;37 (4):452-5.
82. Docherty JR. Age-related changes in adrenergic neuroeffector transmission. *Auton Neurosci.* 2002;96 (1):8-12.
83. White M, Roden R, Minobe W, Khan MF, Larrabee P, Wollmering M, et al. Age-related changes in beta-adrenergic neuroeffector systems in the human heart. *Circulation.* 1994;90 (3):1225-38.

84. Stein PK, Barzilay JI, Chaves PH, Domitrovich PP, Gottdiener JS. Heart rate variability and its changes over 5 years in older adults. *Age Ageing*. 2009;38 (2):212-28.
85. Chen HS, Hwu CM, Kuo BI, Chiang SC, Kwok CF, Lee SH, et al. Abnormal cardiovascular reflex tests are predictors of mortality in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001;18 (4):268-73.
86. Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, et al. Short- and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am J Cardiol*. 1990;65 (1):84-8.
87. Mitchell BD, Hawthorne VM, Vinik AI. Cigarette smoking and neuropathy in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1990;13 (4):434-7.
88. O'Sullivan JJ, Conroy RM, MacDonald K, McKenna TJ, Maurer BJ. Silent ischaemia in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br Heart J*. 1991;66 (4):313-5.
89. Neil HA, Thompson AV, John S, McCarthy ST, Mann JI. Diabetic autonomic neuropathy: the prevalence of impaired heart rate variability in a geographically defined population. *Diabet Med*. 1989;6 (1):20-4.
90. Voulgari C, Psallas M, Kokkinos A, Argiana V, Katsilambros N, Tentolouris N. The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2010 Aug 11.
91. Katusic ZS, Vanhoutte PM. Superoxide anion is an endothelium-derived contracting factor. *Am J Physiol*. 1989;257 (1 Pt 2):H33-7.
92. Chen HT, Lin HD, Won JG, Lee CH, Wu SC, Lin JD, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy, autonomic symptoms and diabetic complications in 674 type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82 (2):282-90.
93. Ueda H, Kuroda N, Ogura M, Miyamoto K, Hashiramoto M, Kato J, et al. Importance of serum cholesterol level in development of diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 1993;21 (2-3):123-6.
94. Wolff SP. Diabetes mellitus and free radicals Free radicals transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. *Br Med J* 1993;49:642-52.

95. Watts GF, Playford DA. Dyslipoproteinaemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus: an hypothesis. *Atherosclerosis*. 1998;141 (1):17-30.
96. Davignon, J., and Mabile, L. (2001) Mechanisms of action of statins and their pleiotropic effects. *Ann. Endocrinol.* 62, 101-12.
97. Wagner, A. H., Kohler, T., Ruckschloss, U., Just, I., and Hecker, M. (2000) Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20, 61-9.

10. TEŞEKKÜR

Öncelikle Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Kurtuluş Özdemir'e ve tez danışmanım Doç.Dr.Ahmet Soylu'ya teşekkürü bir borç bilirim. Diğer Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma ve tüm Kardiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına da canı gönülden teşekkür ederim.

Beni yetiştiren annem, babam ve uzmanlık eğitimim boyunca engin sabrı ve hoşgörüsüyle desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Nihal ve kızım Erva'yı minnetle ve şükranla anmak isterim.