

# GLİSEMİK KONTROLÜN DİYABETİK KARDİYOVASKÜLER OTONOM NÖROPATİ ÜZERİNE ETKİSİ

Selçuk TURAN, İsmet TAMER

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Koordinatörlüğü

Diabetes mellitus nedeniyle takip edilen hastalardaki kardiyak otonom nöropati (KON) varlığı ile bu hastalardaki glisemik kontrol düzeyi ve otonom nöropati arasındaki ilişki araştırıldı. Tüm olgulardan en az 8 saatlik açlık sonrası açlık ve tokluk 2. saat plazma glukozu, HbA1c düzeyi, açlık insülin ve c-peptid düzeyi ile 20 parametrelili hemogram ve lipid profilleri yanı sıra AST, ALT, GGT, ALP, LDH, Na, K, Ca, Cl ile tam idrar analizi ve spot idrarda mikroalbumin / kreatinin oranları çalışıldı. Fundoskopik ve kan basıncı muayeneleri yapıldı. Tüm hastalara, diyabetik KON tanısında kullanılan kardiyovasküler otonom nöropati testleri uygulandı. Olguların 51'inde (%66,2) KON pozitif ve 26'sında (%33,8) KON negatif olarak saptandı. Diyabet yaşı ile KON varlığı arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Nöropati pozitif olguların yaş ortalamaları, nöropati saptanmayan olgulara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Nöropatisi olan ve olmayan olgular arasında, ortalama HbA1c değerleri açısından ve diyabetik retinopati varlığı açısından anlamlı fark görülmedi. Sadece oral antidiyabetik ilaç kullanan hastalardaki diyabetik KON sıklığı, sadece insülin kullanan hastalara kıyasla daha fazla saptanmasına rağmen, istatistiksel fark bulunmadı. Diyabetik KON, artmış mortalite ve sessiz miyokard iskemisi ile beraber inmeye yol açabilen, ciddi bir komplikasyondur. İyi glisemik kontrolün, KON'yi önlediği, geciktirdiği ve hatta mevcut nöropatiyi geriletmediği bir gerçektir.

**Anahtar Sözcükler:** Diabetes mellitus; komplikasyon; otonom nöropati; kardiyovasküler.

## EFFECTS OF GLYCEMIC CONTROL ON DIABETIC CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY

*We aimed to investigate the existence of cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) in diabetic patients and to search for a relation between the level of glycemetic control and autonomic neuropathy in these patients. All subjects provided samples to determine levels of fasting and postprandial 2nd hour glucose, HbA1c, fasting insulin, and c-peptide. Complete blood count, lipid profile with the other biochemical parameters (AST, ALT, GGT, ALP, LDH, Na, K, Ca, Cl) and urine analysis evaluating also the presence of microalbuminuria were performed. Blood pressure was measured with fundoscopic examination. The battery of CAN tests was applied to all patients. Fifty-one (66.2%) patients were CAN-positive and 26 (33.8%) were CAN-negative. There was no significant relation between CAN existence and diabetes duration. CAN-positive patients were significantly older in age, but there was no significant relation with mean HbA1c levels and the existence of diabetic retinopathy between CAN-positive and -negative patients. A comparison with patients on only insulin therapy showed that those using only oral antidiabetics had a higher rate of CAN positivity, but the difference was not statistically significant. Diabetic CAN is a serious complication that may cause higher mortality, silent ischemia and even stroke. Good glycemetic control can prevent, postpone and even improve existing neuropathy.*

**Key Words:** Diabetes mellitus; complications; autonomic neuropathy; cardiovascular.

**Başvuru tarihi:** 14.5.2008 **Kabul tarihi:** 5.8.2008

**İletişim:** Dr. İsmet Tamer. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Koordinatörlüğü, 34865 Kartal, İstanbul.

**Tel:** +90 - 216 - 441 39 00 / 2757 **e-posta:** ismettamer@yahoo.com

Diabetes mellitus (DM), mutlak veya rölatif insülin eksikliği nedeniyle kan glukoz konsantrasyonunun kronik olarak yüksek olduğu metabolik bir hastalıktır. Diyabetin ciddi komplikasyonları mevcut olup, bunlardan periferik ve otonom nöropatiler ayak ülserleri, empotans, diyare, postural hipotansiyon gibi durumlara yol açarken; diyabetik nefropati, yetişkinlerde böbrek yetersizliğinin önemli bir sebebidir.<sup>[1,2]</sup>

Diyabetik otonom nöropati (DON), periferik nöropati ve diğer diyabetik komplikasyonlar ile birlikte bulunabilir veya tek başına da seyredebilir; ancak daha ziyade diğer komplikasyonların fark edilmesi ile ortaya çıkar. Diyabetik otonom nöropati gastrointestinal (Gİ), genitouriner, kardiyovasküler sistemler gibi birçok organ sistemini etkileyebilir ve majör klinik bulguları arasında istirahatte taşikardi, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, kabızlık, gastroparezis, erektil disfonksiyon, sudomotor disfonksiyon, azalmış nörovasküler fonksiyon ve hipoglisemi sayılabilir.<sup>[3-5]</sup>

DON, artmış kardiyovasküler ölüm ve nöropatiye eşlik eden birçok sistemik semptom ve fonksiyonel azalmalar ile ilişkisine rağmen önemi halen tam olarak anlaşılammış ciddi bir komplikasyondur.<sup>[6,7]</sup> DON'li hastalarda hem yaşam kalitesi, hem de yaşam süresi olumsuz etkilenmektedir. DM tanılı asemptomatik bireylerden gelişigüzel seçilen kohortlarda, diyabete bağlı kardiyovasküler otonom fonksiyon bozukluğunun %20 sıklıkta bulunduğu saptanmıştır. Semptomatik otonom nöropatili diyabet hastalarının %25'inden fazlasında ise tanıyı takibeden 5 yıl içinde kardiyovasküler nedenli ölümler görülmektedir.<sup>[8]</sup>

Bu çalışmada, tip 1 veya tip 2 DM tanısı konmuş ve tedavisi devam etmekte olan hastalardaki kardiyak otonom nöropati varlığı ile bu hastalardaki glisemik kontrol düzeyi ve otonom nöropati arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye, Aile Hekimliği ve Diyabet poliklinikleri tarafından takipte olan 30 - 80 yaş arası ardışık randomize 200 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalardan dışlama öl-

çütü olarak ileri derecede (grade III veya grade IV) retinopatisi bulunan, bilinen bir sinir sistemi hastalığı olan, kalp ameliyatı geçirmiş olan, kronik akciğer hastalığı, kalp kapak ve/veya ileti bozukluğu hikayesi bulunan, nöropati ile ilgili test manevralarını gerçekleştirirken sorun yaratabilecek düzeyde eklem kısıtlılığı ya da ileri derecede işitme kaybı bulunan 56 hasta ile diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi dışındaki sistemik nedenlerden uzun süreli tedavi almakta olan 38 hasta, çalışmadan çıkartıldı. Çalışma programına devam edemedikleri için 11 hasta, ek komplikasyon gelişmesi nedeniyle de 18 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kalan 77 hastaya çalışma ile ilgili sözlü açıklama ve bilgilendirme yapılarak bilgilendirilmiş onamları alındı.

Çalışmaya katılan 77 hastanın, kapsamlı bireysel sağlık ve aile anamnezleri alınıp detaylı fizik muayeneleri yapılarak, boy ve ağırlıkları ölçülüp vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastaların dinlenmiş durumdaki kan basıncı ve nabız bilgileri ölçülerek kaydedildi.

Tüm olgulardan en az 8 saatlik açlık sonrası açlık ve tokluk 2. saat plazma glukozu, HbA1c düzeyi, açlık insülin ve c-peptid düzeyi ile 20 parametrelili hemogram ve lipid profilleri (total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid) yanı sıra diğer biyokimyasal parametrelerden AST, ALT, GGT, ALP, LDH, Na, K, Ca, Cl ile tam idrar analizi ve spot idrarda mikroalbumin / kreatinin oranları çalışıldı.

Göz hastalıkları uzmanı tarafından tüm olguların fundoskopik muayeneleri yapılarak diyabetik ve/veya hipertansif retinopati açısından değerlendirilmeleri yapıldı.

Tüm hastalara, diyabetik kardiyovasküler otonom nöropati tanısında kullanılan "kardiyovasküler otonom nöropati (KON) testleri" uygulandı (Tablo I).<sup>[9,10]</sup> Hastaların istirahatteki elektrokardiyografik kayıtları, dijital monitörlü EKG cihazı ile sakin bir odada supin pozisyonunda yatağa uzanmış halde dinlenirken alındı.

Kardiyovasküler otonom nöropati tanı testleri sırasında kan basınçları başlangıçta hasta sakin bir ortamda 5 dakika dinlendikten sonra her iki koldan ölçülerek; manevra esnasında ise işlem sıra-

**Tablo I.** Kardiyovasküler otonom fonksiyon testleri.

Test	Pozisyon	Test süresi (dk)
<i>Parasempatik fonksiyon testleri</i>		
M1 Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı	Oturur	5
M2 Derin nefes esnasında (maks. ve min.) kalp hızı değişikliği (R – R aralığına göre)	Oturur	2
M3 Ayağa kalkıldığında ani kalp hızı tepkisi (30:15)	Yatarken ani kalkma	3
<i>Sempatik fonksiyon testleri</i>		
M4 Ayağa kalkışta kan basıncı yanıtı (Sistolik kan basıncında düşüş)	Yatarken ani kalkma	3
M5 El yumruğu sıkıldığında kan basıncı yanıtı (Diyastolik kan basıncı artışı)	Oturur	5

sında ölçümler yapılarak kaydedildi. Sporcu modeli el sıkma (*hand-grip*) aleti ile hastaların sıkma aletinin iki kolunu birbirine değdirecek şiddette tutmaları sağlanarak gerekli ölçümler yapılarak kaydedildi.

KON tanısı, tek bir test yerine bir seri testin grup halinde birlikte yapılması ile konulur. Tanıda beş farklı kardiyovasküler otonom test kullanıldığında, eğer bu testlerin değerlendirilmesinde kullanılacak bir bilgisayar yazılımı da varsa (örneğin Neuro Diag II, Ansar) bu testlerin spesifitesi %100 civarına ulaşmaktadır. Yazılım kullanılmadığı durumlarda beş testten iki veya daha fazlasında anormallik saptanırsa bu durum KON (+) olarak kabul edilmektedir (spesifite: %98).<sup>[11,12]</sup>

Bu çalışmada sonuçlar sınıflandırıldığında, testlerin sonuçlarının değerlendirilmesinde normal sonuç dışında, üç parasempatik fonksiyon testinden birinin anormalliği erken parasempatik hasar, en az ikisinin anormalliği kesin parasempatik hasar ve anormal parasempatik test sonuçlarının yanına bir veya iki sempatik test anormalliğinin eklenmesi ise kombine parasempatik ve sempatik hasar varlığının göstergesi olarak kabul edildi. Kardiyak otonom nöropati bulunmadığını söyleyebilmek için hastalarda bu manevra testlerinin hepsinin negatif olması gerekmektedir.

### İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS V.15 programı ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama±SD şeklinde ifade edildi. Sınıflandırılabilir veriler ki-kare testi kullanılarak, nümerik veriler ise Student's t testi kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık

açısından %95 güven aralığında,  $p<0,05$  bulunan sonuçlar anlamlı;  $p<0,01$  bulunan sonuçlar ise ileri derecede anlamlı olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri ile klinik bulguların özeti Tablo II'de verilmiştir. Buna göre, toplam 77 olgunun 49'u (%63,6) kadın ve olguların ortalama yaşı  $56,13\pm 8,52$  idi. Kardiyovasküler otonom nöropati tespitinde kullanılan test sonuçları, gereç ve yöntem bölümünde açıklandığı şekilde değerlendirildiğinde; olguların 51'inde (%66,2) KON (+) ve 26'sında (%33,8) KON (-) saptandı. KON (+) ve (-) bulunan olgu gruplarında hangi KON testlerinin normal ya da anormal tespit edildiği Tablo II'de sunulmuştur.

KON (+) olgulardan 17'sinin diyabet yaşı 5 yıldan az iken; 34'ü 5 yıl veya daha fazla süredir bilinen diyabete sahip idi. Diyabet yaşı 5 yıl veya daha fazla olan 20 olguda ise KON saptanmadı. Diyabet yaşı ile KON varlığı arasında istatistiksel anlamlılık bulunamadı ( $p=0,082$ ). Bununla beraber, nöropati pozitif olguların yaş ortalamaları, nöropati saptanmayan olgulara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p=0,012$ ).

Kadın ve erkek olgular arasında KON varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,744$ ). Yine nöropati pozitif olguların bazal sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri ve kan trigliserid, HDL ve LDL düzeyleri ile nöropatisi olmayan olgularınkiler arasında anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla p değerleri 0,263, 0,131, 0,810, 0,143 ve 0,700).

**Tablo II.** Olguların demografik ve klinik özellikleri ile klinik bulguları.

	KON (+)	KON (-)	p
Yaş	57,84±8,78	52,77±6,96	p<0,05
Vücut kitle indeksi (VKİ)	28,88±4,47	26,38±3,52	p<0,05
Sistolik kan basıncı	145,39±22,24	139,2±23,48	AD
Diastolik kan basıncı	88,92±14,47	83,84±12,35	AD
Trigliserid	184,30±97,86	178,42±108,75	AD
HDL	45,60±13,46	50,19±11,55	AD
LDL	117,20±34,93	113,92±34,85	AD
Cinsiyet (Kadın / Erkek)	31/20	18/8	AD
Diyabet süresi (<5 yıl / >5 yıl)	17/34	6/20	AD
Diyabetik Retinopati (Var / Yok)	14/37	6/20	AD
HbA1c (İyi / Kötü)	21/30	12/14	AD
M1 (Normal / Anormal)	5/46	9/17	p<0,01
M2 (Normal / Anormal)	1/50	8/18	p<0,01
M3 (Normal / Anormal)	14/37	13/13	AD
M4 (Normal / Anormal)	31/20	18/8	AD
M5 (Normal / Anormal)	7/44	8/18	AD
İlaç kullanımı (Yok / İnsülin / OAD / İnsülin+OAD)	1 / 7 / 29 / 14	0 / 3 / 16 / 7	AD

AD: Anlamli değil.

Nöropatisi olan ve olmayan olgular arasında, ortalama HbA1c değerleri açısından ve diyabetik retinopati varlığı açısından anlamlı fark görülmedi ( $p=0,913$  ve  $0,679$ ). Bununla beraber, KON (+) hastalar arasında glisemik kontrolü kötü olan ve/veya diyabetik retinopatili olgulara sayısal olarak daha fazla rastlandı.

Oral antidiyabetik (OAD) ilaç kullanan hastalardaki diyabetik KON sıklığı, yalnız insülin kullanan hastalara kıyasla daha fazla saptandı, fakat istatistiksel fark bulunamadı ( $p=0,887$ ).

KON (+) ve (-) olan hasta grupları arasında, test manevralarının anormal bulunması hali değerlendirildiğinde, KON pozitifliği ile sadece M1 ve M2 testleri arasında anlamlılık saptandı, diğer testler için herhangi bir anlamlılık bulunamadı (hem M1 ve hem de M2 için  $p<0,001$ ; M3-4-5 için sırasıyla  $p=0,762$ ,  $0,061$  ve  $0,074$ ).

## TARTIŞMA

Otonom sinir sistemi (OSS), sempatik ve parasempatik aktivitede oynadığı rol ile miyokardın elektiriksel ve kontraktıl aktivitesini modüle eder.<sup>[13]</sup> Miyokard kasılması, venöz kapasite ve arteriyel vasküler direnci düzenleyerek kalbin yüklenme-

sini etkileyen kardiyovasküler nörohumoral uyarılar oluşturur. DON, DM'de ortaya çıkan OSS işlev bozukluğudur ve diyabetli hastaların yaşam süreleri ve yaşam kaliteleri üzerine belirgin etkisine rağmen, diyabetin en az bilinen ve en az tanı konan komplikasyonlarından. Bu otonom disfonksiyonun yaygın, fakat az bilinen bir formu da kardiyovasküler otonom nöropatidir ve kalp hızı anormallikleri, ortostatik hipotansiyon ve egzersiz intoleransı ile sessiz miyokard iskemisi gibi hayatı tehdit edebilen sonuçları mevcuttur.<sup>[6,10]</sup>

Çalışmamızda nöropati pozitif olan olguların yaş ortalamaları, nöropati negatif olan olguların yaş ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Young ve ark.,<sup>[14]</sup> kendi popülasyonlarında İngiltere'deki 118 farklı hastanenin diyabet kliniğinden takipli hastalarında yaptıkları çalışmalarda, diyabet hastalarının genelinde %28,5 nöropati mevcut olduğunu ve bu oranın yaş ile birlikte arttığını saptayarak, yaşları 20-29 arası olan diyabet hastalarındaki nöropati sıklığı %5 iken yaşları 70-79 arasındaki hasta grubunda nöropati sıklığını %44,2 olarak bildirmişlerdir. Ziegler ve ark.nın<sup>[15]</sup> kalp hızı değişkenliği üzerine yaptıkları çalışmada da yaşlan-

ma ile KON riskinin arttığı saptanmıştır. Bu sonuç bizim çalışmamızla da uyumludur.

Young ve ark.,<sup>[4]</sup> Vinik ve ark.<sup>[12]</sup> ile Ziegler ve ark.,<sup>[14]</sup> çalışmalarında diyabetik KON prevalansının diyabet yaşının artmasıyla uyumlu şekilde arttığını bildirmekle beraber; çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda diyabet yaşı ile nöropati pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. İlginç şekilde, diyabet yaşı 5-10 yıl arasındaki olgulardan oluşan bir alt grup çalışmasında, bu hastalardaki nöropati pozitifliği, diyabet yaşı 5 yıldan az veya 10 yıldan fazla olan hastalara göre daha düşük bulunmuştur.

Istenes ve ark.nın<sup>[16,17]</sup> 39 KON (+) ve 31 KON (-) diyabetik hasta ile yaptıkları çalışmada, 24 saat ambulatuvar tansiyon ölçümlerinde KON (+) hastaların sistolik kan basıncı ölçümlerinin, KON (-) hastaların sistolik kan basıncı ölçümlerinden anlamlı bir fark ile yüksek olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise nöropati pozitif grup ile nöropati negatif grup arasında, olguların ortalama bazal sistolik kan basınçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Kan basıncı ölçümlerinin anlık yapılmış olması ile diğer çalışmada ambulatuvar ölçüm yapılmış olması, bu farklı bulgunun sebebi olabilir.

Çalışmamızda, nöropatisi mevcut olan hastalarda, nöropati pozitifliği ile ilaç kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır; fakat sadece OAD kullanan hastalar, insülin+OAD kullanan hastalar ve sadece insülin kullanan hastalar olarak irdelendiğinde, sadece OAD kullanan hastalardaki diyabetik otonom nöropati sıklığı, ilave insülin kullanan ya da sadece insülin tedavisi alan hastalara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Dyck ve ark.nın<sup>[18]</sup> 1986 yılında yaptıkları “Rochester Diyabetik Nöropati Çalışması”nda taranan 64573 hasta arasında 870’i (%1,3) diyabet tanısı almış ve bu hastalardan Rochester diyabetik nöropati ölçütlerine uyan 380 hasta takibe alınarak incelenmiştir. Bunlardan 102’sinin (%26,8) insülin bağımlı diyabet hastası olduğu ve kalan 278 (%73,2) hastanın sadece OAD kullandıkları; diyabetik nöropatinin sadece OAD kullanan grupta daha sık gözlemlendiği saptanmıştır. Bu durum, bizim çalışma-

mızdaki sonuçlarla da uyumludur.

Pirart’ın<sup>[19]</sup> 4400 hastayı yaklaşık 25 yıl takip ettiği bir başka klasik çalışmada ise hastaların %12’sinde diyabet tanısı konduğu anda diyabetik nöropati varlığı bildirilmiştir. Yaklaşık 25 yıllık takibin sonunda, hastaların %50’sinin diyabetik nöropatili hale geldiği ve en yüksek sıklığın da diyabeti en kötü şekilde kontrol edilen hastalarda gözlemlendiği bildirilmiştir. Diyabetik nöropatinin önlenmesinde yoğun insülin tedavisinin belirgin etkisinin bulunduğu, İngiltere’deki bir başka büyük çalışmada da (DCCT) ortaya konmuştur. Bu çalışmada, yoğun insülin tedavisi alan hastaların yarısında klinik ya da elektrofizyolojik olarak nöropati varlığı bulgularının prevalansı beş yıl içerisinde azalmıştır.<sup>[20]</sup> Hiperglisemi ve ciddi nöropati gelişimi arasındaki ilişki birçok retrospektif ve prospektif çalışmada gösterilmiştir. Diyabet hastalarında glisemik kontrolün mikrovasküler komplikasyonların gelişmesindeki etkileri, bir kısmı yukarıda verilmiş olan çok sayıda çalışmalar sonucunda, daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. DCCT çalışması da dahil pek çok çalışma, diyabetik nöropati ve otonom nöropati gelişmesinin önlenmesi ve tedavisi ile ilgili olarak sıkı glisemik kontrolü önermektedir.<sup>[20-24]</sup> Bizim çalışmamızda da sonuçlar incelendiğinde, özellikle insülin tedavisi gören ve glisemik kontrolü daha iyi gibi gözükten grupta, nöropati pozitifliği daha az sıklıkta bulunmuştur. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, diyabetin süresine göre nöropati varlığı ele alındığında, en az sıklığın 5-10 yıl arası diyabetlilerde görülmesi ise insülin tedavisi görmekte olan olguların özellikle bu grupta yoğunlaşmış olmasına bağlanabilir, ancak olası başka sebeplerin varlığının da araştırılması uygun olacaktır.

Tesfaye ve ark.<sup>[25]</sup> 2005 yılında yayınladıkları bir çalışmada, diyabetik hastalarda klinik değerlendirme, kantitatif duysal testler, otonom fonksiyon testlerinin yanı sıra; serum lipid ve lipoproteinleri, glikolize hemoglobin, üriner albümin atım hızı ve serum kreatinin değerlerini de ölçerek, otonom nöropatinin sadece glisemik kontrol ile değil; yüksek serum trigliserid değerleri, VKİ, sigara ve hipertansiyon gibi potansiyel olarak değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörleri ile de ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda olgu-

larda serum HDL, LDL ve trigliserid seviyeleri-ne bakılmış, nöropati pozitif bulunan grup ile negatif bulunan grup arasında serum lipidleri açısından anlamlı bir fark bulunamamış; HbA1c değerleri açısından karşılaştırma yapıldığında da sonucun aynı şekilde olduğu gözlenmiştir. Ancak yine de glisemik kontrolü kötü olarak değerlendirilen hastaların daha ziyade nöropati pozitif grupta yoğunlaşmış olmaları, bahsedilen diğer çalışmalarda olduğu gibi glisemik kontrolün diyabetik kardiyovasküler otonom nöropatide önemli olduğunun göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, diyabetik kardiyovasküler otonom nöropati tip 1 diyabetlilerin yaklaşık dörtte birinde, tip 2 diyabetlilerin ise yaklaşık üçte birinde rastlanan artmış mortalite ve sessiz miyokard iskemisi ile beraber inmeye dahi yol açabilen, ciddi bir komplikasyondur. Bu durum, otonom sinir sisteminin farklı bölümlerinin fonksiyonel anormalliğine ya da organik yapısal hasarına bağlanabilir. Otonom sinir sisteminin bu fonksiyonel defektlerinin düzeltilmesi için çeşitli ajanlar kullanılmakla beraber, diyabetlilerde daha büyük oranda mevcut olduğu düşünülen subklinik otonom sinir hasarının basit, yatak başı yapılacak olan testlerle saptanabilmesinin, diyabetik otonom nöropatinin erken dönemde fark edilerek daha ileri safhalara ilerlemeden tedavisi ve hatta önlenmesi için önemli olduğunu vurgulamak uygun olacaktır. Bu noktada, diyabette iyi glisemik kontrolün, kardiyovasküler otonom nöropatiyi önlediği ya da geciktirdiği ve hatta mevcut otonom nöropatinin gerilemesine katkıda bulunduğu da vurgulanmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 3rd ed. Brussels: International Diabetes Federation Publ.; 2006.
2. Krolewski AS, Warram JH. Epidemiology of late complications of diabetes: A basis for the development and evaluation of preventive programs. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, et al. editors. Joslin's Diabetes Mellitus. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 795-808.
3. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000;43:957-73.
4. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26(5):1553-79.
5. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007;115(3):387-97.
6. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med* 2001;68(11):928-44.
7. 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.
8. Vinik AI, Erbas T, Pfeifer MA, Feldman EL, Stevens MJ, Russell JW. Diabetic autonomic neuropathy. In: Porte D, Sherwin RS, Baron A, editors. *Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus*. 6th ed. New York: McGraw Hill; 2002. p. 789-804.
9. Schumer MP, Joyner SA, Pfeifer MA. Cardiovascular autonomic neuropathy testing in patients with diabetes. *Diabet Spectr* 1998;11:227-3.
10. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Reviews* 1999;7:300-15.
11. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1980;92(2 Pt 2):308-11.
12. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spüler M, Mühlen 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.
13. Mustonen J, Uusitupa M, Länsimies E, Vainio P, Laakso M, Pyörälä K. Autonomic nervous function and its relationship to cardiac performance in middle-aged diabetic patients without clinically evident cardiovascular disease. *J Intern Med* 1992;232(1):65-72.
14. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36(2):150-4.
15. Ziegler D, Zentai C, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Meisinger C, et al. Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114(4):153-9.
16. Istenes I, Keresztes K, Tündik A, Hermányi Z, Putz Z, Vargha P, et al. Blood pressure response to standing in the diagnosis of autonomic neuropathy: are initial (supine) values of importance. *Diabet Med* 2007;24(3):325-7.
17. Istenes I, Keresztes K, Hermányi Z, Putz Z, Vargha P, Gandhi R, et al. Relationship between autonomic

- neuropathy and hypertension--are we underestimating the problem? *Diabet Med* 2008;25(7):863-66.
18. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43(4):817-24.
  19. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (3rd and last part) (author's transl). *Diabete Metab* 1977;3(4):245-56.
  20. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1995;122(8):561-8.
  21. 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.
  22. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994;10(4):339-83.
  23. Fraser DM, Campbell IW, Ewing DJ, Murray A, Neilson JM, Clarke BF. Peripheral and autonomic nerve function in newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes* 1977;26(6):546-50.
  24. Pfeifer MA, Schumer MP. Clinical trials of diabetic neuropathy: past, present, and future. *Diabetes* 1995;44(12):1355-61.
  25. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352(4):341-50.