

Düşük L-karnitin düzeyleri: Tip 2 diyabetes mellitus olgularında noktürnal kan basıncı değişikliklerinin bir nedeni olabilir mi?

Low L-carnitine levels: Can it be a cause of nocturnal blood pressure changes in patients with type 2 diabetes mellitus?

Serdal Korkmaz, Gürsel Yıldız¹, Fatih Kılıçlı², Abdulkarim Yılmaz³, Hüseyin Aydın⁴, Serhat İçağasıoğlu^{5*}, Ferhan Candan¹

Gemerek Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ¹Nefroloji, ²Endokrinoloji ve Metabolizma, ³Gastroenteroloji, ⁴Klinik Biyokimya Bilim Dalları ve ⁵İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

ÖZET

Amaç: Tip 2 diyabetes mellituslu (tip 2 DM) hastalarda noktürnal kan basıncındaki (NKB) düşüş normalden daha azdır. L-karnitin eksikliği tip 2 DM olgularında hiperglisemi, insülin direnci ve endotel disfonksiyonuna yol açarak NKB değişikliklerine neden olabilmektedir. Bu çalışmada; tip 2 DM'li "dipper" ve "non-dipper" olgularda L-karnitin düzeyinde farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Bu bir enine-kesitli gözlemsel kohort çalışmasıdır. Çalışmada tip 2 DM'li 50 (33 kadın, 17 erkek) olguyu ve kontrol grubu olarak sağlıklı 35 (18 kadın, 17 erkek) kişiyi karşılaştırdık. Tüm olgularda ambulatuvar kan basıncı izlemi (ABPM) yapıldı ve L-karnitin ölçüldü. Verilerin değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Ki-kare testi, Mann-Whitney U testi ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Tip 2 DM'lerin %72'sinde "non-dipper" örnek saptadık. Tip 2 DM'lerde L-karnitin düzeyi (52.77±12.34 µmol/L) kontrol grubuna göre (79.18±10.59 µmol/L) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p<0.05). "Non-dipper" olgularda L-karnitin düzeyleri (50.02±16.30 µmol/L) "dipper" olgulara (53.83±10.50 µmol/L) göre daha düşüktü, ancak bu farklılık anlamlı değildi (p=0.125).

Sonuç: Tip 2 DM' lu hastalarda "non-dipper" örnek sık görülmektedir. "Non-dipper" örnek hedef organ hasarı ile ilişkilidir. Bu yüzden ABPM ile saptanacak olan "non-dipper" örnek çok önemlidir. Hasta grubunda L-karnitin düzeyleri düşük saptanmıştır. Tip 2 DM'li "non-dipper" olgularda L-karnitin, "dipper" olgulara göre daha düşük saptanmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, tip 2 DM'li olgularda "non-dipper" sıklığı ve L-karnitin ile ilişkisini araştırarak daha geniş ölçekli ve detaylı araştırmalara gereksinim olduğu sonucuna varılmıştır.

(*Anadolu Kardiyol Derg 2011 1: 57-63*)

Anahtar kelimeler: Tip 2 diyabetes mellitus, L-karnitin, noktürnal kan basıncı, "non-dipper" örnek

ABSTRACT

Objective: The nocturnal blood pressure (NBP) reduction is less than normal in the patients with type 2 diabetes mellitus (type 2 DM). L-carnitine deficiency may cause changes of NBP by leading to hyperglycemia, insulin resistance and endothelial dysfunction in patients with type-2 DM. The purpose of the study was to investigate whether there is a difference in levels of L-carnitine in dipper and nondippers patients with type 2 DM.

Methods: This is a cross-sectional observational cohort study. We compared the 50 (33 females, 17 males) patients with type 2 DM and the 35 healthy persons (18 females, 17 males) as a control group. In all cases, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed and L-carnitine was measured. The independent samples t test, Chi-square test, Mann-Whitney U test and Pearson correlation analysis were used in the statistical evaluation of data.

Results: We found that the percentage of nondipper pattern was 72% in patients with type 2 DM. L-carnitine levels were lower in patients with type 2 DM (52.77±12.34 µmol/L) than those of control group (79.18±10.59 µmol/L), and these differences were statistically significant (p<0.05). L-carnitine levels were lower in nondipper cases (50.02±16.30 µmol/L) than those of dipper cases (53.83±10.50 µmol/L), but these differences were not statistically significant (p=0.125).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gürsel Yıldız, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Sivas, Türkiye
Tel: +90 346 258 02 29 E-posta: drgursel@yahoo.com

Kabul Tarihi/Accepted Date: 30.06.2010 **Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date:** 11.01.2011

©Telif Hakkı 2011 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2011 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

doi:10.5152/akd.2011.008

Conclusion: Nondipper pattern is common in patients with type 2 DM. Nondipper pattern is associated with damage of target organ. Therefore, determination of nondipper pattern by ABPM is very important. L-carnitine levels were found to be lower in nondipper patients than in dipper patients with type 2 DM. Although, these differences were statistically nonsignificant, more detailed studies should be performed to determine the frequencies and relationship between nondipper pattern and L-carnitine levels in patients with type-2 DM.
(*Anadolu Kardiyol Derg 2011 1: 57-63*)

Key words: Type 2 diabetes mellitus, L-carnitine, nocturnal blood pressure, nondipper pattern

Giriş

Diyabetes mellitus (DM), kronik hiperglisemi ile seyreden, etiolojisi değişik bir dizi metabolik bozukluğu ifade eder. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde diyabet prevalansı hızla artmaktadır.

İnsanda kan basıncı diurnal bir örnek sergiler. Gece uykuda kan basıncı (noktürnal kan basıncı) azalır ve sabah uyanma periyodu ile birlikte keskin bir artış gösterir. Sempatik aktivitenin azalması ve vagal tonusun artması nedeniyle, kan basıncı (KB) gece belirgin olarak düşer ve sonra kişi sabah uyanıldığında hızla artar (1). O'Brien ve ark. (2) kan basıncında gece boyunca azalmanın zit prognostik önemine dikkat çekmiş ve "dipper", "non-dipper" kavramlarını öne sürmüşlerdir. Kan basıncının "non-dipper" örneği, 22:00 - 06:00 saatleri arasında, kan basıncında 10/5 mmHg' dan veya %10' dan daha az düşme veya kan basıncında bir yükselme olarak tanımlanır (2, 3). Zit olarak, aşırı "dipper" ise geceleyin kan basıncı değerlerinin %20'den daha fazla düşmesidir (4).

Noktürnal kan basıncı (NKB) değişikliklerini saptamanın en duyarlı yolu ABPM' dir. Kan basıncının "non-dipper" örneği hipertansif olguların yaklaşık olarak %25'inde görülür ve diyabetik olgular gibi subgruplar da eklendiğinde prevalans daha da yükselmektedir (5, 6). "Non-dipper" olarak tanımlanan hipertansif olgularda hedef organ hasarı, "dipper" olan gruba nazaran çok daha fazla görülmektedir (7).

Tip 2 DM olgularında hiperinsülinemi, renal proksimal tübül sodyum geri emilimini arttırabilir, hücre dışı volümü genişletebilir ve sonuçta noktürnal hipertansiyona (HT) neden olabilir (8). Ayrıca diyabetiklerde sık karşılaştığımız otonom nöropati nedeniyle bozulan uyku kalitesi de noktürnal HT'a katkıda bulunabilir.

L-karnitin, yağ dokusunda enerji üretimi için gerekli bir aminoasit türevidir. Karaciğerde lizin ve metiyonin aminoasitlerinden yapılmaktadır. L-karnitin eksikliği oldukça nadir görülür. Çünkü gereksinim olduğunda vücutta kolaylıkla üretilmektedir. L-karnitin eksikliği genellikle diyabet, siroz ve kronik böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıklarda sık görülür (9, 10). Diyabetik hastalarda L-karnitin eksikliği, diyabetik komplikasyonları (retinopati, nöropati gibi) olanlarda daha sıktır. Bu durum L-karnitin eksikliğinin bu komplikasyonların gelişmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Zira L-karnitin insülin duyarlılığını ve glikozun periferik dokular tarafından kullanımını arttırır (11, 12).

L-karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri içine transportunda ve bunların oksidasyonunda görev alır. Yağ asidi oksidasyonunu arttırır. İnsanlarda kas dokusunda azalmış yağ asidi oksidasyonu, obezlerdeki insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (13). Diyabetiklerde L-karnitin metabolizması üzerine yapılan birçok

çalışmada plazma düzeyleri normal veya düşük bulunmuştur (14, 15). L-karnitin eksikliğinde endotel disfonksiyonu gelişebilmektedir. Hipertansif ve normotansif ratlarda L-karnitin endotel bağımlı relaksasyonu, nitrik oksit üretimini arttırarak indüklediği gösterilmiştir (16). L-karnitin tedavisiyle sistolik ve ortalama kan basıncında belirgin bir düşüş, diyastolik kan basıncında ılımlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir (17). Tip 2 diyabetiklerde artmış kan basıncı, kardiyovasküler komplikasyonlar ile çok yakından ilişkili olduğundan, henüz klinik HT ortaya çıkmadan ABPM ile kan basıncının sirkadiyen ritmindeki değişikliklerin değerlendirilmesi ve gereken önlemlerin alınması çok değerlidir.

Diyabetik hastalarda saptanan L-karnitin eksikliğinin yerine konması ile insülin duyarlılığının ve glikozun periferik dokular tarafından kullanımının arttığı, endotel bağımlı relaksasyon kaybının düzeldiği ve insülin direncinin azaldığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

Biz de önceki literatürleri göz önünde bulundurarak tip 2 diyabetik hastalarda NKB değişikliklerinin L-karnitin düzeyleri ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntemler

Bu çalışma bir enine-kesitli gözlemsel kohort çalışmasıdır. Olgular, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, tip 2 DM tanısı olan hastalar arasından seçildi. Çalışmaya alınan hastalara çalışma öncesinde bilgi verildi ve katılımları için onay alındı.

Olgu seçimi: Olgu seçiminde şu özellikler göz önünde bulunduruldu:

1. Tip 2 DM tanısı almış olmaları
2. Geçmişte kardiyovasküler olay öyküsü bulunmaması
3. Malabsorbsiyon semptomları veya gastrektomi öyküsü bulunmaması
4. Herhangi bir amaçla bir L-karnitin preparatı kullanıyor olmamaları
5. Hipotiroidizm, malign ve psikiyatrik hastalıklar gibi durumların olmaması
6. Kronik böbrek yetmezliği olmaması
7. Kronik karaciğer hastalığı olmaması
8. Kronik kalp yetmezliği olmaması

Çalışmaya; 17'si erkek, 33'ü kadın toplam 50 tip 2 DM hastası, kontrol grubu için 17'si erkek, 18'i kadın toplam 35 kişi kabul edildi. Çalışmaya alınan olgular, anamnez ve fizik muayene ile değerlendirildi. Fizik muayenede boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) kilo (kg) / boy (m²) formülü ile hesaplandı. Hastalarda açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), gliko-

lize hemoglobin (HbA1c), L-karnitin düzeyi ve ABPM yöntemiyle 24 saat kan basıncı ölçümü yapıldı.

Çalışmanın laboratuvar işlemleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi (C.Ü.T.F) Araştırma ve Uygulama hastanesinin Biyokimya ve Nükleer Tıp laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

Laboratuvar analizi

Synchron Lx 20 (Beckman Coulter Inc., USA) oto analizöründe, Synchron Lx glukoz kiti kullanılarak glukoz oksidaz yöntemiyle çalışıldı. HbA1c ölçümü: Synchron Lx 20 (Beckman Coulter Inc., USA) otoanalizöründe, Synchron Lx HbA1c kiti kullanılarak kolorimetrik yöntemle çalışıldı.

L-karnitin ölçümü: Sekiz saat açlık sonrası heparin ile yıkanmış enjektörlere alınan venöz kan plazması hemen ayrılarak -20° C sıcaklıkta saklandı. Bu örneklerden UV-enzimatik L-karnitin (Boehringer Mannheim, Germany) kiti kullanılarak çalışıldı.

ABPM değerlendirmesi

Hastaların ABPM yöntemi ile 24 saatlik kan basıncı ölçümleri "Mobil-Q- Graph 24h ABP-Control, Germany" marka cihazla yapıldı. Gündüz saat 06:00 – 21:59 ve gece saat 22:00 05:59 saatleri arasında 15 dakikalık periyotlarda ölçüm yapıldı.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS 10.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde; bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Ki-kare testi, Mann-Whitney U testi ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0.05 olan değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hasta grupları arasında yaş yönünden istatistiksel fark yoktu (p>0.05) (Tablo 1). Hasta grubunun 17'si (%34.0) erkek, 33'ü (%66.0) kadın; kontrol grubunun 17'si (%48.6) erkek, 18'i (%51.4) kadındı. Cinsiyet yönünden gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (p>0.05). Hasta grubunda AKŞ, TKŞ, HbA1c istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ve L-karnitin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p<0.05), (Tablo 1).

Her iki gruptaki tüm olgularda; 29 (%34.1) "dipper" ve 56 (%65.9) "non-dipper" örnek saptandı. Gruplar arasında "dipper" ve "non-dipper" örnek açısından klinik ve laboratuvar göstergelerinde farklılık saptanmadı (p>0.05), (Tablo 2).

Araştırma grubundaki "dipper" ve "non-dipper" bireylerin tüm klinik ve laboratuvar parametreleri arasında fark yoktu (p>0.05), (Tablo 3).

Benzer şekilde, kontrol grubundaki "dipper" ve "non-dipper" olgular karşılaştırıldığında bireyler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p > 0.05), (Tablo 4).

Araştırma grubundaki olgular AKŞ, TKŞ, DM süresi ile L-karnitin karşılaştırıldığında aradaki ilişki katsayıları (korelasyonlar) istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur (p>0.05).

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	Hasta (n=50)	Kontrol (n=35)	p*
Yaş, yıl	58.76±7.51	57.88±7.86	AD
Diyabet süresi, yıl	9.78±7.02	-	
VKİ, kg/m ²	30.22±5.20	29.10±3.40	AD
AKŞ, mg/dl	176.46±72.57	84.28±6.81	p<0.05
TKŞ, mg/dl	242.72±93.80	104.71±17.92	p<0.05
HbA1c, %	8.68±2.04	5.31±0.36	p<0.05
L-karnitin, µmol/L	52.77±12.34	79.18±10.59	p<0.05
D/N fark, sistolik	3.92±9.29	6.66±7.74	AD
D/N fark, diyastolik	4.60±9.27	6.95±9.40	AD
Gündüz ortalama sistolik KB, mmHg	125.68±17.66	123.82±14.80	AD
Gündüz ortalama diyastolik KB, mmHg	76.78±10.45	79.54±10.45	AD
Gece ortalama sistolik KB, mmHg	120.60±18.17	115.48±15.25	AD
Gece ortalama diyastolik KB, mmHg	72.46±10.34	73.65±9.99	AD

Veriler ortalama±standart sapma değerleri olarak sunuldu
*İki ortama arasındaki farkın önemlilik testi
AD - anlamlı değil, AKŞ - açlık kan şekeri, D - gündüz, HbA1c - glikolize hemoglobin, KB - kan basıncı, N - gece, TKŞ - tokluk kan şekeri, VKİ - vücut kitle indeksi

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının "dipper" ve "non-dipper" örnek yönünden karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta (n=50)	Kontrol (n=35)	p*
Dipper, n (%)	14 (28.0)	15 (42.9)	AD
Non-dipper, n (%)	36 (72.0)	20 (57.1)	

Veriler oran/yüzde olarak sunuldu
*Ki-kare testi
AD- anlamlı değil

Glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyi %8' den büyük olan diyabetiklerin, L-karnitin düzeyleri daha düşük saptanmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05), (Tablo 5).

Tartışma

Kan basıncında noktörsal azalmanın, yaşlanma (1,18), horlama ve obstrüktif uyku apne sendromu (19), sekonder HT'nin bazı tipleri ve değişmiş otonom kardiyovasküler modülasyon ile karakterize hastalıklar (20, 21), Cushing sendromu ve özellikle mikroalbuminüri ile komplike DM, feokromositom, renal parenkimal hastalıklar, Shy-Drager sendromu, eklampsi, konjestif kalp yetmezliği gibi iyi tanımlanmış hastalıklarda beklenen oranlarda olmadığı rapor edilmiştir.

Çalışmamızda tip 2 diyabetiklerin 36'sında (%72) "non-dipper" örnek saptadık. Diğer yandan kontrol grubunda da %57.1

Tablo 3. Hasta grubundaki "dipper" ve "non-dipper" olguların klinik ve laboratuvar verilerin karşılaştırılması

Değişkenler	Dipper (n=14)		Non-dipper (n=36)		p *
	Ortalama±SS	Minimum-Maksimum	Ortalama±SS	Minimum-Maksimum	
VKI, kg/m ²	31.05±5.68	21.02-39.81	29.90±5.05	20.74-41.24	0.456
Diyabet süresi, yıl	6.24±6.07	1.17-15.83	10.22±7.39	1.58-18.06	0.522
AKŞ, mg/dl	181.50±92.77	81-287	174.50±64.52	87-264	0.837
TKŞ, mg/dl	239.35±108.75	119-411	244.02±88.99	117-361	0.689
HbA1c, %	7.92±1.70	6.01-9.87	8.98±2.10	6.14-11.04	0.084
L-karnitin, µmol/L	53.83±10.50	32.13-71.02	50.02±16.30	22.67- 62.84	0.125

*Mann-Whitney U testi
AD - anlamlı değil, AKŞ - açlık kan şekeri, HbA1c - glikolize hemoglobin, TKŞ - tokluk kan şekeri, VKI - vücut kitle indeksi

Tablo 4. Kontrol grubundaki "dipper" ve "non-dipper" olguların klinik ve laboratuvar verilerin karşılaştırılması

Değişkenler	Dipper (n=15)		Non-dipper (n=20)		p *
	Ortalama±SS	Minimum-Maksimum	Ortalama±SS	Minimum-Maksimum	
VKI, kg/m ²	28.54±2.73	22.09-32.44	29.51±3.84	18.67-35.61	0.342
AKŞ, mg/dl	85.00±6.80	78-108	83.75±6.94	69-111	0.570
TKŞ, mg/dl	109.60±26.28	80-137	101.05±5.72	91-128	0.764
HbA1c, %	5.27±0.39	4.56-5.92	5.35±0.35	5.12-5.78	0.536
L-karnitin, µmol/L	80.22±11.19	44.67-124.51	77.80±9.94	32.64-96.45	0.442

*Mann-Whitney U testi
AD - anlamlı değil, AKŞ - açlık kan şekeri, HbA1c - glikolize hemoglobin, TKŞ - tokluk kan şekeri, VKI - vücut kitle indeksi

Tablo 5. Farklı HbA1c düzeyleri olan hastaların L-karnitin düzeylerinin karşılaştırılması

HbA1c, %	L-karnitin, µmol/L Ortalama±SS
≥8.0 (n=31)	48.31±12.67
<8.0 (n= 19)	55.50±11.49
p *	0.072

*Mann-Whitney U testi
HbA1c - glikolize hemoglobin

gibi yüksek bir oranda "non-dipper" örnek saptadık. Diyabetiklerde "non-dipper" örneğinin gerçek prevalansı, çeşitli çalışmalarda büyük farklılıklar göstermiştir. Fogari ve ark. (22) 47'si normotansif ve 48'i hipertansif diyabetik olguda yaptıkları incelemede, normotansif diyabetiklerde %30 ve hipertansif diyabetiklerde %31 oranında "non-dipper" örnek saptamıştır. Bauduceau ve ark. (23) 484 diyabetik hastada; 167 (%34) "non-dipper" ve 317 (%65) "dipper" örnek saptamışlar. Guerrero-Romero ve ark. nın (24) çalışmasında; 57 normotansif diyabetik (31 kadın, 26 erkek) hasta, 57 sağlıklı kontrol (29 kadın, 28 erkek) ile karşılaştırılmış ve diyabetik grupta NKB'deki düşüşün sağlıklı kontrol grubuna göre daha az olduğu gösterilmiştir.

"Non-dipper" örnek sergileyen diyabetik hastalarda organ hasarı belirgin olarak fazladır. Tip 2 DM olgularında hiperinsulinemi, renal proksimal tübüler sodyum geri emilimini artırabilir, ekstrasellüler volümü genişletebilir ve sonuçta noktürnal HT

oluşumuna neden olabilir (8). Ayrıca, diyabetiklerde sık karşılaştığımız otonom nöropati nedeniyle bozulan uyku kalitesi de noktürnal HT'ye katkıda bulunabilir. Spallone ve ark. (25) bir çalışmalarında otonom nöropatinin tip 2 diyabetik hastalarda 24 saatlik artmış kan basıncı seviyeleri ile ilgili tek faktör olduğu vurgulanmaktadır. Diğer taraftan diyabetik hastaların noktürnal gibi nedenlerle gece boyunca sık uyandığı da bir gerçektir. Ayrıca gündüz aktivitesinin düzeyi ve süresi, uyku kalitesi, noktürnal kan basıncı düşüşünün majör belirleyicileridir. Uyku boyunca her 10 dakikada bir veya her 30 dakikada bir manşonu şişen ABPM cihazı takmak, yavaş dalga (non-REM) uykunun azalmasına ve noktürnal uyanmaların artmasına neden olur (26, 27). Bu da "dipper" olan bazı olguların yanlışlıkla "non-dipper" olarak değerlendirilmesine neden olabilir. Uykunun süresi ilerleyen yaş ile azalır, fakat noninvaziv monitorizasyon ile indüklenen, uykudaki değişiklik muhtemelen değişmez (26, 28). Genelde ABPM, ortalama gece basıncını değiştirmez, bu yüzden ölçümler genel olarak güvenilirdir. Manşon boyutu da KB ölçümlerinin doğruluğunun önemli bir belirleyicisidir (29). KB ölçümünün doğruluğunu etkileyen bir diğer önemli nokta da kolun KB alınırkenki pozisyonudur (30, 31). Ölçüm yapılırken kol kalp hizasında olmalıdır. Ambulatuvar izlem boyunca kolun pozisyonunu standardize etmek oldukça zordur. Kısa süreli KB değişiklikleri potansiyel olarak aralıklı KB izleminin doğruluğunu sınırlar (32, 33). Bu durum ancak sürekli ABPM ile saptanabilir. Gece uykudaki vücut pozisyonu da KB ölçümlerini etkilemektedir. Van der Steen ve

ark. (34) dört farklı vücut pozisyonunun KB üzerindeki etkisini araştırmış, hem vücut, hem de kol pozisyonlarının ABP ölçümlerini belirgin olarak etkileyebileceği sonucuna varmışlardır. Teorik olarak, bu durum gece-gündüz KB farkının hesaplanmasında hatalara neden olabilir. Bu nedenle tek bir ABPM ölçümü ile "dipper" veya "non-dipper" sınıflaması yapılmamalıdır.

Biz her iki grupta da "non-dipper" örneği yüksek olarak bulduk. Kontrol grubunda bunun nedeninin, cihaz takılıken bireylerin uyku düzeninin bozulmasına, gündüz iş yoğunluğuna ve ölçüm yapılırken vücut pozisyonuna gereken dikkati gösteremeleri olabileceğini düşündük. Diyabetik grupta da otonom nöropati, nokturi ve yine cihazın ilk kez kullanılıyor olması gibi nedenlerle alışma sorunu yaşamaları sebebiyle "non-dipper" örneğin diğer çalışmalarda belirtilen ortalamalardan daha yüksek çıkmış olabileceğini düşündük. Bu saptanan farklı oranları izah etmede, belirtilen tüm bu nedenlerin ve diyabetik komplikasyonların ayrıntılı değerlendirileceği geniş ölçekli çalışmalara gereksinim olduğu yadsınamaz bir gerekliliktir.

L-karnitin eksikliği primer olarak genetik defektler sonucu gelişebileceği gibi sekonder olarak bazı hastalıkların zemininde de ortaya çıkabilir. İnsanlarda L-karnitin eksikliği miyopati ve bozulmuş yağ asidi oksidasyonu ile ilişkilidir. Sonuçta enerji metabolizmasında bir defekt oluşur ve enerji üretimi azalır. Plazma L-karnitin düzeyinin hücresele enerji metabolizmasını yansıtan bir gösterge olduğuna inanılmaktadır. Diyabetin yetersiz kontrolü bir anlamda ortamdaki enerji açığını ifade etmektedir. Bu nedenle kötü kontrollü diyabetiklerde L-karnitin düzeylerinin düşük bulunması şaşırtıcı olmamalıdır. L-karnitin eksikliğini kan şekeri regülasyonunu bozan bir faktör olduğu düşünülmektedir. DM yeterli biçimde kontrol edilemediği takdirde artmış yağ asidi oksidasyonuna ve protein yıkımına bağlı olarak asetil, propiyonil gibi açıl KoA bileşiklerinin üretimi artar. Bunların ortamdaki uzaklaştırılması için L-karnitine gereksinim vardır. Bu bileşiklerin hücrelerde birikmesi deterjan benzeri etkiyle sitotoksik hasar yapabilmekte ve solunum zinciri fonksiyonlarını inhibe etmektedir. Bu bileşiklerin klirensi için L-karnitine gereksinim duyulması nedeniyle L-karnitin depoları tüketilir ve sonuçta düzeyi azalır (15). L-karnitin eksikliğinde glikoz kullanımı iyice bozulmakta ve diyabetin kontrolü de zorlaşmaktadır. Bu durum diyabetik komplikasyonların gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Mingrone ve ark. (12) tip 2 diyabetiklerde L-karnitin infüzyonunun, insülin duyarlılığını arttırdığını ve glikozun periferik dokular tarafından kullanımını düzelttiğini saptamışlardır.

Çalışmamızda, hasta grubunda literatürle uyumlu olarak L-karnitin düzeylerini kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük saptadık. Ancak HbA1C \geq 8 olan kötü kontrollü diyabetiklerin L-karnitin düzeylerini daha düşük bulmamıza rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diyabetiklerde L-karnitin eksikliği daha sıklıkla diyabetik komplikasyonları (retinopati, nöropati gibi) olan kişilerde yaygındır. Bu durum L-karnitin eksikliğini diyabetik komplikasyonların gelişmesinde bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (11). De Grandis ve ark. (35) 333 diyabetik nöropatisi olan hastaya L-karnitin tedavisi uygulamış

ve sonuçta nöropati semptomlarında önemli bir azalma saptamışlardır. Hipertansif ve normotansif ratlarda 8 hafta boyunca verilen (200 mg/kg/gün) L-karnitin endotel disfonksiyonu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, her iki grupta da L-karnitin tedavisi ile prostaglandin-2 (PG-2) ve nitrik oksit (NO) yapımının arttığı gözlenmiştir. Çalışmanın bitiminde hipertansif ratlarda L-karnitin reaktif oksijen ürünlerini düşürebileceği ve nitrik oksit yapımını arttırabileceği ve böylelikle endotel bağımlı relaksasyona katkıda bulunabileceği sonucuna varılmıştır (36). Ayrıca Henera ve ark. (16) hipertansif ve normotansif ratlarda, L-karnitin endotel bağımlı relaksasyonu nitrik oksit üretimini arttırarak indüklediğini göstermiştir. Rauchova ve ark. (17) hipertansif ratlara 6 hafta boyunca L-karnitin tedavisi uygulamışlar ve sonuçta sistolik ve ortalama KB' da belirgin bir düşüş saptarken, diyastolik KB' da ılımlı bir düşüş olduğunu saptamışlardır. Diğer taraftan bu çalışmada normotansif ratlarda KB' da değişiklik olmadığı görülmüştür.

Tüm bu veriler göz önüne alındığında diyabetik hastalarda L-karnitin eksikliğine bağlı olarak; bozulmuş yağ asidi oksidasyonu nedeniyle serbest yağ asitleri düzeyinin artacağı, glikozun aerobik yıkımının azalacağı ve hipergliseminin ağırlaşacağı, glikoz ile yağ asidi arasındaki dengenin bozulacağı, bunun da insülin direncine neden olacağı, reaktif oksijen ürünlerinin artacağı, nitrik oksit üretiminin azalacağı ve sonucunda endotel disfonksiyonuna bağlı olarak damarlarda relaksasyon kaybı gelişeceği, tüm bu olumsuz etkilerin hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabileceği veya mevcut HT' nu ağırlaşabileceği ve noktürnal kan basıncı değişikliklerine neden olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde NKB değişiklikleri ile L-karnitin düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığını gösteren çalışma yoktur. Çalışmamızda diyabetik grupta L-karnitin düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulduk. Fakat hem diyabetik hem de kontrol grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde, "non-dipper" olanlarda L-karnitin düzeylerini "dipper" olanlara göre düşük bulmamıza rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmanın kısıtlamaları

Çalışmanın majör kısıtlayıcı unsuru düşük hasta sayısıdır. Ayrıca hasta grubunun diyabetik komplikasyonlar yönüyle detaylandırılmamasıdır. Ön sonuçlarımızda; hasta grubunda L-karnitin düzeyleri anlamlı derecede düşüktü. Hasta grubu ve kontrol grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde, "non-dipper" olgularda L-karnitin düzeyleri "dipper" olgulara göre düşüktü, fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu yüzden diyabetik komplikasyonlar yönüyle detaylandırılmış, daha büyük hasta grubunda yapılacak çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç

Noktürnal kan basıncı değişikliklerini saptamada, her zaman için ABPM, ofis kan basıncı ölçümlerine göre üstün bulunmuştur.

Ambulatuvar kan basıncı izleminin klinik kullanım alanının oldukça fazla olması nedeniyle, vazgeçilemez bir teknik olduğuna düşünüyoruz. Fakat "non-dipper" örneği saptamak için kullanılan ABPM' nin hem teknik olarak hem de hasta uyumu açısından iyi standardize edilmesi ve tek bir ölçüm ile yetinilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Tip 2 diyabetiklerde "non-dipper" örneğin saptanması önemlidir. Çünkü "non-dipper" örneğin varlığı hedef organ hasarı ile ilişkili bulunmuştur. Bu yüzden standardize edilmiş bir ABPM ölçümü ile saptanacak olan "non-dipper" örnek çok önemlidir. Unutulmaması gereken bir diğer nokta da "non-dipper" olguların yaşam tarzı değişiklikleri dâhil terapötik girişimlere "dipper" olanlara nazaran daha iyi yanıt verdiği (37).

Diyabetik hastalarda, L-karnitin eksikliğinin, hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabileceği veya mevcut HT' nu ağırlaştırabileceği ve sonuçta noktürnal kan basıncı değişikliklerine neden olabileceği, akılcı bir teori gibi gözükmektedir. Bu kompleks ilişkinin daha net bir şekilde ortaya konabilmesi için daha geniş ölçekli ve detaylı araştırmalara gereksinim olduğu yadsınamaz bir gerçektir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Mancia G, Parati G, Di Rienzo M, Zanchetti A. Blood pressure variability. In: Zanchetti A, Mancia G, editors. Pathophysiology of Hypertension (Handbook of Hypertension Vol.17). Elsevier Science 1997. p. 117-69.
- O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 13: 397.
- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A. White coat hypertension: not guilty when correctly defined. *Blood Pres Monit* 1998; 3: 147-52.
- Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. *Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. Hypertension* 1996; 27: 130-5.
- Pickering TG, Kario K. Nocturnal non-dipping: what does it augur? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 611-6.
- Atasoyu ME, Ünver S, Cingözbay Y, Evrenkaya TR, Tülbek MY. Genç normotansif ve hipertansif bireylerde ayaktan kan basıncı izlemi sonuçları. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2001; 10: 115-22.
- Soylu A, Güleç H, Alihançoğlu YI, Sönmez O, Ayhan SS, Gök H. Metabolik sendromlu hastalarda nondipper kan basıncı seyri hedef organ hasarı üzerine etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009; 37: 454-60.
- Cusaro C, Zamboni G, Chiarinotti D, Cadario F, Allochis G, Fortina A, et al. 24 Hour arterial pressure in insulin-dependent diabetics and non-insulin-dependent diabetics with preserved renal function. *Minerva Urol Nefrol* 1999; 51: 143-8.
- DiPalma JR. Carnitine deficiency. *Am Fam Physician* 1998; 38: 243-51.
- Kendler BS. Carnitine: an overview of its role in preventive medicine. *Prev Med* 1986; 15: 373-90.
- Tamamoğulları N, Siliğ Y, İçaçasıoğlu S, Atalay A. Carnitine deficiency in diabetes mellitus complications. *J Diabetes Complications* 1999; 13: 251-3.
- Mingrone G, Greco AV, Capristo E, Benedetti G, Giancaterini A, De Gaetano A, et al. L-carnitine improves glucose disposal in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 77-82.
- Peluso G, Petillo O, Margarucci S, Mingrone G, Greco AV, Indiveri C, et al. Decreased mitochondrial carnitine translocase in skeletal muscles impairs utilization of fatty acids in insulin-resistant patients. *Front Biosci* 2002; 7: 109-16.
- Okuda Y, Kawai K, Murayama Y, Yamashita K. Postprandial changes in plasma ketone body and carnitine levels in normal and non-insulin dependant diabetic subjects. *Endocrinol Japan* 1987; 34: 415-22.
- Winter SC, Simon M, Zorn EM, Szabo-Aczel S, Vance WH, O'Hara T, et al. Relative carnitine insufficiency in children with type 1 diabetes mellitus. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1337-9.
- Herrera MD, Bueno R, De Sotomayor MA, Perez-Guerrero C, Vazquez CM, Marhuenda E. Endothelium-dependent vasorelaxation induced by L-carnitine in isolated aorta from normotensive and hypertensive rats. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54: 1423-7.
- Rauchova H, Dobesova Z, Drahota Z, Zicha J, Kunes J. The effect of chronic L-carnitine treatment on blood pressure and plasma lipids in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 1998; 342: 235-9.
- Zito M, Cervone C, Piersante P, Benigni DM, Parati G, Puddu GM, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in elderly subjects with isolated systolic hypertension, essential hypertension, and normotension. *High Blood Press* 1994; 3: 97-101.
- Grote L, Heitmann J, Kohler U, Penzel T, Peter JH, Wichert P. Assessment of the nocturnal blood pressure relative to sleep stages in patients with obstructive sleep apnea. *Z Kardiol* 1996; 85: 112-4.
- Imai Y, Abe K, Munakata M, Sakuma H, Hashimoto J, Imai K, et al. Circadian blood pressure variations under different pathophysiological conditions. *J Hypertens Suppl* 1990; 8: 125-32.
- Coca A. Circadian rhythm and blood pressure control: physiological and pathophysiological factors. *J Hypertens Suppl* 1994; 12: S13-21.
- Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, Lazzari P, Destro M, Corradi L. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type 2 diabetes. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns. *Am J Hypertens* 1993; 6: 1-7.
- Bauduceau B, Mayaudon H, Dupuy O, Palou M, Czerniak E, Bredin C, et al. The impact of dipper and non-dipper characteristics in the fluctuation of arterial blood pressure. A study of a population of 484 diabetic patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93: 969-73.
- Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Circadian arterial blood pressure variation in non-hypertensive type 2 diabetic patients. *Rev Invest Clin* 2000; 52: 517-23.
- Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, Pannone A, Barini A, Gambardella S, et al. Factors determining the 24-h blood pressure profile in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 239-46.
- Degaute JP, Van de Borne P, Kerkhofs M, Dramaix M, Linkowski P. Does non-invasive ambulatory blood pressure monitoring disturb sleep? *J Hypertens* 1992; 10: 879-85.
- Davies RJ, Jenkins NE, Strading JR. Effects of measuring ambulatory blood pressure on sleep and on blood pressure during sleep. *Br Med J* 1994; 308: 820-3.
- Prinze PN, Vitiello MV, Raskind MA, Thorpy MJ. Geriatrics: sleep disorders and aging. *N Eng J Med* 1990; 323: 520-5.
- Van Montfrans GA, Van Der Hoeven GMA, Karemaker JM, Wieling W, Dunning AJ. Accuracy of auscultatory blood pressure measurement with a long cuff. *Br Med J* 1987; 295: 354-5.
- Mitchell PL, Parlin RW, Blackburn H. Effect of vertical displacement of the arm on indirect blood-pressure measurement. *N Eng J Med* 1964; 271: 72-4.

31. Schwan A, Pavek K. Change in posture during sleep causes errors in non- invasive automatic blood pressure recordings. *J Hypertens* 1989; 7: S62-3.
32. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure. *Hypertension* 1983; 5: 264-9.
33. Bos WJ, van Goudoever J, van Montfrans GA, Wesseling KH. Influence of short-term blood pressure variability on blood pressure determinations. *Hypertension* 1992; 19: 606-9.
34. van der Steen MS, Pleijers AM, Lenders JW, Thien T. Influence of different supine body positions on blood pressure: consequences for night blood pressure / dipper status. *J Hypertens* 2000; 18: 1731-6.
35. De Grandis D, Minardi C. Acetyl-L-carnitine in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo- controlled study. *Drugs Drugs R D* 2002; 3: 223-31.
36. Bueno R, Alvarez de Sotomayor M, Perez-Guerrero C, Gomez-Amores L, Vazquez CM, Herrera MD. L-carnitine and propionyl-L-carnitine improve endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: different participation of NO and COX-products. *Life Sci* 2005; 77: 2082-97.
37. Prisant LM. Blunted nocturnal decline in blood pressure. *J Clin Hypertens* 2004; 6: 594-7.