

İskemik olmayan diyabetik otonomik nöropatili hastalarda treadmill egzersiz testi parametreleri ile kalp hızı değişkenlerinin değerlendirilmesi

Relationship between treadmill exercise test parameters and heart rate variability in patients with nonischemic diabetic autonomic neuropathy

Dr. Ali Vahip Temamoğulları,¹ Dr. Mehmet Murat Sucu,² Dr. Yusuf Temam,³ Dr. Talantbek Batıraliyev²

¹Şanmed Kliniği, Şanlıurfa; ²Sani Konukoğlu Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, Gaziantep;

³Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

Amaç: İskemik olmayan nöropatili diyabetik hastalarda kalp hızı değişkenliği ile treadmill egzersiz testi parametreleri arasındaki ilişki incelendi.

Çalışma planı: Çalışmaya 38 hasta (20 kadın 18 erkek; ort. yaş 50±11) alındı. Hastalara standart kardiyovasküler otonomik nöropati (KON) testleri, Bruce maksimal treadmill testi, 24 saatlik Holter-EKG monitörizasyonu, zaman ve frekansa bağlı kalp hızı değişkenliği incelemesi yapıldı. Zamana bağlı parametreler olarak SDNN, SDANN, SD, RMSSD, PNN50 alındı. SDNN için 100 msn, RMSSD için 25 msn, SDANN için 92 msn, SD için 35 msn, PNN50 için 7500 kesim değerleri olarak kabul edildi.

Bulgular: Egzersiz testinde ulaşılan MET değerleri ve egzersiz zamanı, Holter-EKG kaydındaki en düşük ve ortalama kalp hızları, başta SD ve SDNN olmak üzere çeşitli KHD parametreleriyle çeşitli derecelerde ilişki gösterdi. MET değerleri ve egzersiz zamanı ile KON derecesi arasında ilişki bulunmadı. Egzersiz parametrelerinden en yüksek hız ve hedef hız yüzdesi (kronotropik parametreler) ile basınç hız ürünü KON derecesi arasında orta derecede ilişki görüldü. Treadmill testi yetersiz bulunan hastaların Holter-EKG kayıtlarında anlamlı olarak daha yüksek minimal hız görüldü (p=0.05). Ayrıca, SDNN, SD, RMSSD ve PNN50 değerleri anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.05). 5 MET veya altında efor harcayan hastalarda SDANN değerleri anlamlı azalma gösterirken, 10 MET'in üzerinde efor harcayanlarda SDANN değerleri normalin üzerine çıktı (p<0.05).

Sonuç: İskemik olmayan tip II diyabetli hastalarda otonomik nöropati KHD parametreleriyle yakından ilişkilidir ve bu hastalarda egzersiz yanıtı bozulmuştur.

Anahtar sözcükler: Otonom sinir sistemi hastalıkları; tip 2 diyabetes mellitus; diyabetik nöropati; elektrokardiyografi, ambulator; egzersiz testi; kalp hızı.

Objectives: We investigated the relationship between heart rate variability (HRV) and treadmill variables in nonischemic neuropathic patients.

Study design: The study included 38 patients (20 men, 18 women; mean age 50±11 years). All the patients underwent standard tests for cardiovascular autonomic neuropathy (CAN), maximal exercise treadmill testing according to the Bruce protocol, 24-hour Holter ECG monitoring, and time- and frequency-domain analysis of HRV. Time-dependent parameters included SDNN, SDANN, SD, RMSSD, and PNN50, with cut-off values being 100 ms, 25 ms, 92 ms, 35 ms, and 7500, respectively.

Results: MET scores and exercise time reached in exercise test showed varying correlations with the lowest and mean heart rates recorded by Holter ECG monitoring and HRV parameters, in particular with SD and SDNN, whereas they were not correlated with CAN scores. Moderate correlations were found between chronotropic parameters of exercise test (maximal heart rate and percent maximal heart rate) and pressure-rate product associated with CAN severity. Patients with an insufficient treadmill test had significantly higher minimal rates on Holter monitoring (p=0.05) and significantly lower values for SDNN, SD, RMSSD, and PNN50 (p<0.05). Patients with an effort capacity of 5 METs or lower had significantly decreased SDANN values, while those reaching 10 METs or more had above-normal SDANN values (p<0.05).

Conclusion: Autonomic neuropathy is closely related with HRV parameters in patients with nonischemic type II diabetes and is associated with a disturbed exercise response.

Key words: Autonomic nervous system diseases; diabetes mellitus, type 2; diabetic neuropathies; electrocardiography, ambulatory; exercise test; heart rate.

Geliş tarihi: 02.05.2006 Kabul tarihi: 30.05.2006

Yazışma adresi: Dr. Murat Mehmet Sucu. Sani Konukoğlu Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, 27090 Gaziantep.
Tel: 0342 - 211 51 66 Faks: 0342 - 211 50 10 e-posta: mmuratsucu@hotmail.com

Kardiyovasküler otonomik nöropati (KON) diyabetik hastaların %20-40'ında saptanabilen, yaklaşık beş kat daha fazla ölüm riski taşıyan ciddi bir komplikasyondur. Nöropati bulgusu olmayan bir hastanın beş yıllık sağkalım oranı %99 olarak bildirilirken, klinik olarak belirgin otonomik nöropatisi olan bir hastada bu oran %60-75'e düşmektedir.^[1-3] Diyabetik hastalarda otonomik nöropati varlığının olumsuz prognostik değer taşıdığı bilinmektedir.

Nöropati seyrinin takip edilebildiği zaman bağımlı-kalp hızı değişkenliği (KHD), otonomik nöropati tanısında klasik kardiyovasküler refleks testlerinden daha duyarlı, tekrar edilebilirliği yüksek ve daha nesnel olmasına rağmen klinikte yeterince uygulanmaktadır.

Literatürde iskemik olmayan otonomik nöropatili hastalarda KHD ile tredmil egzersiz testi değişkenleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yoktur. Bu çalışmada, tip II diyabetli hastalarda Bruce protokolünden elde edilen verilerle, kardiyovasküler refleks testleri ve zaman bağımlı KHD parametreleri arasındaki ilişki incelendi.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu prospektif çalışmaya klinik takibi sürmekte olan 38 hasta (20 kadın, 18 erkek; ort. yaş 50±11) alındı. Hastalarda standart KON testleri, Bruce maksimal tredmil testi, 24 saatlik Holter-EKG monitörizasyonu, zaman ve frekansa bağlı KHD incelemesi yapıldı.

Kalp hızı değişkenliğini etkileyecek ilaç (beta-bloker, dihidropiridin grubuna girmeyen kalsiyum kanal blokleri, dijital) kullananlar, tredmil testi için kontrendikasyon taşıyanlar (kontrolsüz hipertansiyon 160/100 mmHg ve üzeri, sol dal bloku) ve daha önce iskemik kalp hastalığı tanısı konmuş olanlar çalışmaya alınmadı.

Kardiyovasküler otonomik nöropati testleri sabah saatlerinde uygulandı. Uygulama ile insülin yapılması ve/veya sabah kahvaltısı arasında en az iki saat olmasına, hastanın kahve içmemiş veya sigara kullanmamış olmasına dikkat edildi.^[4]

Soluk alıp verme testinde, monitörize edildikten sonra hastalardan beşer saniyelik sürelerle derin soluk alıp vermeleri istendi. Altı kez derin soluk alıp verme sonrasında, en yüksek kalp hızından en düşük kalp hızı çıkarılarak hesaplanan farka göre hastalar normal (>15) veya bozuk (<15) olarak değerlendirildi. Ayağa kalkma testinde, monitörize olan hastanın ayağa kalktıktan sonraki en yüksek kalp hızı, eğer dalgalanma olmadıysa, 15 saniye sonraki kalp hızı

değerinden çıkarıldı; bulunan fark >15 ise normal, <12 ise bozuk olarak kabul edildi. Bu test sırasında ayrıca ortostatik hipotansiyon varlığı araştırıldı. Hastalardan, bir manometreye yaklaşık 40 mmHg'lık bir basınçla 15 saniye üflemleri istenerek Valsalva manevrası gerçekleştirildi. Valsalva manevrası sonrasında en uzun R-R aralığının en kısa R-R aralığına oranını 1.2'den büyük ise manevra normal, bu değerden küçük ise bozuk olarak kabul edildi. Ewing ölçütlerine göre tanımlanan bu dört testten en az ikisinin bozuk olması KON lehine yorumlandı.^[5] Ayrıca, bu testlerin her birine bir puan verilerek her hasta için KON derecesi saptandı. Daha sonra, tüm hastalara standart Bruce protokolüne göre egzersiz testi (Marquette Electronics Inc., Milwaukee, WI, ABD) uygulandı.

Hedef kalp hızı 220-yaş olarak belirlendi. Hastaların inotropik MET (metabolik eşdeğer), egzersiz zamanı (EZ) ve kronotropik parametreleri basınç hız ürünü (egzersiz sırasındaki en yüksek kan basıncı X en yüksek kalp hızı/1000, double product) hesaplandı. Hastaların ulaştıkları MET değerlerinin fonksiyonel kapasite ve prognoz açısından değerlendirilmesinde AHA'nın egzersiz standartları kullanıldı;^[6] 5 MET ve altı kötü prognoz, 10 MET ve üstü iyi prognoz ölçütü olarak kabul edildi.

Yirmi dört saatlik Holter-EKG kayıtları için Del-Mar Avionics Accuplus (Irvine, California, ABD) sistemi kullanıldı. Analiz sırasında CM-V1, CM-V5, CM-DII derivasyonları kullanılarak parazitler yarı manuel olarak temizlendi, zamana bağlı KHD analizi otomatik olarak yapıldı. Zamana bağlı parametreler olarak SDNN, SDANN, SD, RMSSD, pNN50 alındı.^[7-9] SDNN için 100 msn (milisaniye), RMSSD için 25 msn, SDANN için 92 msn, SD için 35 msn, PNN50 için 7500 kesim değerleri olarak kabul edildi. Kalp hızı değişkenliğinin zamana bağlı ölçümlerinin tanımları Tablo 1'de verildi. Global bir indeks olarak SDNN, parasempatik sistem indeksi olarak RMSSD ve çalışmamızda RMSSD ile en yakın korelasyonu olan sempatik sistem indeksi SD'nin her birinin normal değerleri (kesim değerlerinin üstü) için bir puan verilerek her hasta için KHD skoru hesaplandı. Olgularda iskemi olmamasına, öyküde angina şikayetleri olmaması, tredmil testinin negatif olması, Holter-EKG analizinde iskemi bulguları saptanmaması ile karar verildi.

İstatistiksel analizde, grup karşılaştırmalarında sayısal değişkenlerde Student t-testi; non-parametrik test için uygun olanlarda Mann-Whitney U-testi; kategorik değişkenlerde ki-kare testi uygulandı. Kore-

Tablo 1. Kalp hızı değişkenliğinin zamana bağlı ölçümlerinin tanımları

Değişken	Birim	Tanım
Gece/gündüz farkı (D/N delta) (<i>Night/day difference</i>)	msn	Gece ve gündüzün ayrı ayrı tüm normal R-R aralıklarının ortalamaları arasındaki fark
SDNN (SDRR veya CLV) (<i>Standard deviation of normal cycle intervals-cycle length variability</i>)	msn	24 saat boyunca kaydedilen tüm normal R-R aralıklarının standart deviyasyonu (siklus uzunluk değişkenliği-CLV) (141±39 ms)
SDANN (<i>Standard deviation of 5 minutes average normal cycle intervals</i>)	msn	24 saatlik kayıta her bir beş dakikalık parçanın normal R-R aralıklarının aritmetik ortalaması (127±35 ms)
SDNNIDX (SDNN index) (<i>Mean of standard deviation of 5 minutes normal cycle intervals over 24 hours</i>)	msn	24 saatlik kayıta tüm beşer dakikalık parçaların normal R-R aralıklarının standart deviyasyonlarının aritmetik ortalaması
pNN50 (<i>Percent of difference between normal cycle intervals >50 msec</i>)	%	24 saatlik kayıt boyunca hesaplanan ardışık normal R-R aralıkları arasındaki 50 milisaniyeden büyük farkların yüzdesi
RMMSD (<i>Root of mean square successive differences</i>)	msn	Ardışık farkların kareleri ortalamasının karekökü. 24 saatlik kayıt boyunca ardışık normal R-R aralıkları arasındaki farkların karelerinin toplamının aritmetik ortalamasının karekökü (37±15 ms)
SDSD (<i>Standard deviation of successive differences</i>)	msn	Birbirini izleyen normal sikluslar arasındaki ardışık farklılıklar
SD (<i>Mean of interval heart rate variability</i>)	msn	Beş dakikalık kalp hızı değişkenliği epizodlarının aritmetik ortalaması
PNN50 (<i>Counts, NN50</i>)	Vuru	24 saatlik kayıt boyunca ardışık normal R-R aralıkları arasındaki 50 milisaniyeden büyük farkların sayısı

lasyonlar için Pearson analizi yapıldı, $p \leq 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 38 diyabetli hasta treadmill testi, klasik kardiyovasküler otonomik nöropati testleri ve çeşitli kalp hızı değişkenliği parametrelerine göre karşılaştırıldı. Hasta grubu yaş ve cinsiyet açısından oldukça homojen dağılım göstermekteydi (Tablo 2).

Egzersiz testinde ulaşılan MET değerleri ve egzersiz zamanı ile Holter-EKG kaydında izlenen en düşük (MET ile $r = -0.449$, $p < 0.01$; EZ ile $r = -0.446$, $p < 0.01$) ve ortalama (MET: $r = -0.470$, $p < 0.01$; EZ: $r = -0.436$, $p < 0.01$) kalp hızları, KHD parametrelerinin en kuvvetlisi SD (MET: $r = 0.529$, $p = 0.01$; EZ: $r = 0.502$, $p = 0.01$) ve sonra sırasıyla SDNN, SDANN ve RMSSD (sırasıyla MET: $r = 0.466$, $r = 0.412$, $r = 0.355$, $p < 0.05$; EZ: $r = 0.464$, $r = 0.411$, $p < 0.01$, RMSSD için anlamlı değil) arasında çeşitli derecelerde ilişki saptandı.

MET değerleri klinik değişkenler ile ilişkili bulunmadı. Egzersiz parametrelerinden en yüksek hız ve hedef hız yüzdesi (kronotropik parametreler) ile basınç hız ürünü KON derecesi arasında orta derecede ilişki vardı (sırasıyla $r = -0.452$, $p < 0.005$ ve $r = -0.355$, $p < 0.05$).

Hastalar cinsiyet ve yaşa göre belirlenen MET değerlerine ulaşip ulaşmamalarına göre iki gruba ayrıldı. Treadmill testi yetersiz bulunanların Holter-EKG kayıtlarında anlamlı olarak daha yüksek minimal hız

görüldü ($p = 0.05$). Ayrıca, SDNN, SD, RMSSD ve pNN50 değerleri anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$); KHD skoru ise sınırdan anlamlıydı ($p = 0.05$). Buna karşın, KON derecesi iki grup arasında farklı değildi.

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri (n=38)

Özellik	Ort.±SS
Yaş	50±11
Cinsiyet (Erkek/Kadın sayısı)	18/20
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	25.4±6.0
Bel/kalça oranı	0.9±0.1
Toplam diyabet süresi (yıl)	8.8±7.4
İnsülin kullanma süresi (yıl)	1.9±3.6
HbA1c (mg/dl)	6.9±2.5
Kolesterol (mg/dl)	193.6±46.5
Trigliserid (mg/dl)	154.8±64.3
En düşük kalp hızı (Holter)	62.6±10.5
En yüksek kalp hızı (Holter)	119.2±24.6
Ortalama kalp hızı (Holter)	81.3±11.0
MET	8.3±2.5
Egzersiz zamanı (dk)	7.0±2.4
En yüksek hız (treadmill)	149.2±24.6
En yüksek kan basıncı (mmHg)	136.6±28.6
Basınç-hız ürünü	247.4±69.8
SDNN (msn)	95.1±37.5
RMSSD (msn)	32.5±9.7
SD (msn)	40.4±16.9
SDANN (msn)	83.9±34.9
PNN50 (n)	9811±5678
pNN50 (%)	10.6±5.9

Tablo 3. Hastaların klinik parametrelerinin farklı MET değerlerine göre karşılaştırılması

	Yaş ve cinsiyete göre MET			MET ≤5 ile MET ≥10		
	Yetersiz (n=25)	Normal (n=13)	p	≤5 MET (n=3)	≥10 MET (n=4)	p
Yaş	48.2±11.5	54.9±8.9	AD	53.7±9.3	50.0±3.6	AD
Cinsiyet (Erkek/Kadın sayısı)	13/12	5/8	AD	0/3	3/1	AD
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	23.9±5.6	28.4±5.7	0.024	24.1±5.3	26.6±1.9	AD
Bel/kalça oranı	1.0±0.1	0.9±0.19	0.020	0.9±0.1	0.9±0.1	AD
Toplam diyabet süresi (yıl)	8.4±6.2	9.59±9.7	AD	6.7±4.7	2.0±1.4	AD
İnsülin kullanma süresi (yıl)	2.2±3.8	1.3±3.0	AD	0.7±1.2	0.0±0.0	AD
HbA1c (mg/dl)	7.3±2.5	6.0±2.4	AD	8.0±2.2	6.0±2.4	AD
Kolesterol (mg/dl)	199.5±47.8	185.3±44.0	AD	210.7±37.2	167.0±49.9	AD
KON derecesi	1.4±1.4	1.3±1.5	AD	0.7±1.2	1.5±1.9	AD
En yüksek kalp hızı (Holter)	122.4±17.7	112.8±34.4	AD	141.7±3.8	116.3±20.0	0.050
En düşük kalp hızı (Holter)	65.0±10.3	58.2±9.6	0.051	70.7±4.0	49.5±4.5	0.032
Ortalama kalp hızı (Holter)	84.2±10.1	75.6±10.7	0.019	91.3±4.7	67.8±7.9	0.034
SDNN	86.9±35.0	111.0±38.3	0.051	86.5±7.6	153.0±21.9	0.034
(r)MSSD	29.7±9.6	37.7±7.7	0.013	31.1±6.3	45.1±8.0	AD
SDANN	77.3±33.0	96.5±36.2	AD	78.7±13.8	134.0±22.8	0.034
SD	35.6±16.1	49.5±15.0	0.014	35.1±11.5	66.1±7.4	0.034
PNN50 (n)	8862±6118	11636±4365	AD	12342±6525	14557±6164	AD
pNN50 (%)	9.3±5.9	13.2±5.1	0.050	10.7±4.76	17.7±6.7	AD

KON: Kardiyovasküler otonomik nöropati; AD: Anlamlı değil.

Hastalar, kötü prognozu gösteren 5 MET veya altında efor harcayanlarla iyi prognozu gösteren 10 MET'in üstünde efor harcayanlar şeklinde karşılaştırıldığında (Tablo 3), SDANN değerleri 5 MET veya altındaki grupta anlamlı olarak azalmıştı (sırasıyla 78.7±13.8 msn ve 134.0±22.8 msn, p<0.05). 10 MET'in üzerinde efor harcayan hastalarda SDNN ortalaması normalin üstüne çıkmıştı (10 MET 153.0±21.9 msn, 5 MET 86.5±7.6 msn, p<0.05). Ayrıca, KHD skoru bu grupta anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05).

TARTIŞMA

Kardiyovasküler otonomik nöropati gelişmiş diyabetli hastalarda treadmill testi ile birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar daha çok sessiz iske mi ve otonomik nöropatinin derecesi üzerine yoğunlaşmış^[10,11] ve hiçbirinde ölçüt olarak zamana bağlı KHD parametreleri kullanılmamıştır. Çalışmamız, iskemik olmayan tip II diyabetli hastalarda zamana bağlı KHD ve kardiyovasküler refleks testlerine göre belirlenmiş KON ile efor testi verilerini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışma grubu oluşturulurken, KON'lu hastalarda hedef hıza ulaşma yüzdelerinin, ulaştıkları en yüksek hız gibi kronotropik yanıtlarının KON'suz hastalara göre daha düşük olduğunu gözledik. Yapılan analizlerde bu değişkenlerin anlamlı olarak bozuk çıkması, bu hastalarda hem parasempatik hem de sempatik bozukluk olduğunu göstermektedir.

Hastaların 24 saatlik Holter-EKG incelemelerinde en düşük kalp hızı değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olması parasempatik bozukluğun en önemli göstergesi iken, en yüksek hızın düşük seyretmesi de sempatik bozukluğu göstermektedir. Zaman bağımlı bir KHD çalışmasında, genel görüşün aksine, sempatik ve parasempatik bozukluğun birlikte seyrettiği ileri sürülmüştür.^[12] Çeşitli analizlerde en yüksek kan basıncı ile KON arasında ilişki kurulamaması, sempatik bozukluğun daha çok adrenerjik inervasyon bozukluğuna bağlı olduğu görüşüyle uyumludur.^[12] Özellikle KHD skoru kullanarak yaptığımız analizlerde, kardiyovasküler refleks testlerinde ortaya çıkmayan, EZ ve ulaşılan MET değerinin nöropati ile olan yakın ilişkisi, bu hastalarda subklinik sol ventrikül disfonksiyonu olduğu görüşüyle yakından ilgilidir. Bir başka çalışmada, sessiz iskemili hastalar analiz dışı bırakıldıktan sonra, sonuçlarımıza benzer şekilde, kardiyovasküler refleks testleri ile karar verilen KON olan ve olmayan hastalarda EZ benzer bulunmuş; KON'lu grupta basınç-hız ürünü, sistolik basınç ve nabız artış farkının KON olmayan gruba göre anlamlı olarak az olduğu, KON derecesinin kalp hızındaki ve basınç-hız ürünündeki artışla negatif ilişki gösterdiği bildirilmiştir.^[13] Aynı çalışmada, çalışmamızdan ve diğer çalışmalardan farklı olarak, KON derecesinin hiçbir klinik veriyle ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Bir başka çalışmada, otonomik nöro-

patili hastalarda kalp hızı ve kan basıncı yüksek bulunmuş, egzersiz toleransının azaldığı saptanmıştır.^[14] Anılan çalışmaya göre KON, azalmış egzersiz toleransı ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun bir göstergesidir. İzometrik ve dinamik testlerin bir arada değerlendirildiği bir çalışmada, sol ventrikül kontraktilite rezervinin normal bulunmasına rağmen egzersize inotropik yanıtın bozuk olduğu görülmüştür.^[15]

Bu çalışmaların verileri, sistolik fonksiyonun korunmasına rağmen efor kapasitesinin düşük oluşunun sempatik sistemdeki bozuklukla açıklanmasına yardımcı olabilir. Çalışmamızda, KON'lu hastalarda daha fazla komplikasyon olması, genel durumlarının göreceli olarak kötü olması (Tablo 2), düşük efor toleransından tek başına KON varlığının sorumlu tutulamayacağını göstermektedir. Ancak, farklı MET düzeyleri esas alınarak cinsiyet, diyabet süresi, insülin kullanma süresi, diyabetik retinopati ve hatta HbA1c değerleri açısından yapılan karşılaştırmalarda, klinik göstergeler ve kardiyovasküler refleks testleriyle saptanan KON varlığında çeşitli KHD parametrelerinin anlamlı olarak değiştiği görülmüştür (Tablo 3). Hastaların ulaştıkları MET değerleri ile kardiyovasküler refleks testleriyle saptanan KON arasında ilişki kurulamazken, SDNN, SDANN, SD, RMSSD ve pNN50 parametreleri arasında çeşitli derecelerde ilişki vardır. Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) cinsiyet ve yaşı esas alarak önerdiği normal değerlere^[6] ulaşım ulaşmama ölçütü olarak alındığında, yetersiz efor kapasitesi olan hastalarda SDNN, SD, RMSSD ve pNN50 değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü.

Hastaları, yine AHA'nın egzersiz standartları özel raporunda iskemik hastalar için kötü prognozu gösteren 5 MET ve iyi prognozu gösteren 10 MET değerine göre sınıflandırdığımızda da, hasta sayısı çok az olmasına karşın, 5 MET'e ulaşamayan üç hastada KHD parametrelerinin, efor kapasitesi çok iyi olan ve 10 MET'i geçen dört hastaya göre anlamlı derecede bozuk olduğu görüldü (Tablo 3). Burada öne çıkan önemli bir bulgu, efor kapasitesindeki iyileşmeye KHD parametrelerinde önemli oranda bir iyileşmenin eşlik etmesidir. Özellikle günlük ritmin göstergeleri olan parametrelerin ulaşılan daha yüksek MET değerleriyle anlamlı olarak iyileşmesi, 5 MET altındaki hastalarda sempatik bozulmayı da göstermektedir. MET'e göre yaptığımız iki değerlendirmede efor kapasitesi düşük gruplarda bulunan SDNN değerleri, NASPE/ECS'nin KHD raporuna göre orta derecede bozukluğa denk gelmektedir (50-100 msn arası).^[16]

Ayrıca, her iki değerlendirmede de, efor kapasitesi azalmış gruplarda KHD skoru anlamlı olarak düşük bulunmuştur (yaş-cinsiyet eşleştirmeli karşılaştırmada $p=0.054$, diğer grupta $p=0.038$). Bununla birlikte, önceki çalışmalarda incelenmemiş olan SD'nin 45'ten ($n=22$) küçük olduğu hastalarda kronotropik yanıtlar da, basınç-hız ürünü gibi anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca, SD değerinin, MET değeriyle en yüksek ilişki gösteren zaman bağımlı KHD parametresi olduğu görülmüştür ($r=0.529$ $p=0.001$; Tablo 3).

Sonuç olarak, diyabetik hastalarda otonomik nöropati varlığının kötü bir prognostik değer taşıdığı bilinmesine karşın, klinik uygulamalarda daha hassas, tekrar edilebilirliği yüksek, daha nesnel, nöropatinin seyrini de takip edebilecek olan zaman bağımlı KHD'den yeterince yararlanıldığı söylenemez. Çalışmamızda, SDNN<100 msn, SDANN<92 msn ve ilk olarak bu çalışmada kullanılan SD<45 msn gibi günlük parametrelerin, otonomik nöropatili hastaları ayırt etmede muhtemelen parasempatik parametrelerden daha etkili bir şekilde kullanılabilmesine; SDNN, SD ve RMSS'den oluşacak bir KHD skorlamasının daha duyarlı olabileceğine dikkat çekmek istiyoruz. İskemik olmayan tip II diyabetli hastalarda, doğrudan KON varlığı ile ilişkilendirilebilecek ve KHD parametreleriyle yakından ilişkili olan, efor toleransı ve egzersize olan kronotropik yanıtlarda azalma ve basınç-hız ürünü değerlerinde düşme gözledik. Kardiyovasküler otonomik nöropati tanısında zaman bağımlı KHD'nin ön planda düşünülmesi gereken bir yöntem olduğu ve diyabetiklerde otonomik nöropatiye azalmış efor toleransının eşlik ettiği sonucuna ulaştık.

KAYNAKLAR

1. Ziegler D, Piolot R, Strassburger K, Lambeck H, Dannehl K. Normal ranges and reproducibility of statistical, geometric, frequency domain, and non-linear measures of 24-hour heart rate variability. *Horm Metab Res* 1999;31:672-9.
2. Vinik AI, Suwanwalaikorn S. Autonomic neuropathy. In: DeFronzo RA, editor. *Current therapy of diabetes mellitus*. St. Louis: Mosby-Year Book; 1997. p. 165-75.
3. Burger AJ, Charlamb M, Weinrauch LA, D'Elia JA. Short- and long-term reproducibility of heart rate variability in patients with long-standing type I diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997;80:1198-202.
4. Spallone V, Menzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1997;46: 67-76.
5. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years

- experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:491-8.
6. Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation*. 1995; 91:580-615.
 7. Malpas SC, Maling TJ. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990; 39:1177-81.
 8. Ewing DJ, Neilson JM, Travis P. New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br Heart J* 1984;52:396-402.
 9. Osterhues HH, Grossmann G, Kochs M, Hombach V. Heart-rate variability for discrimination of different types of neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 1998;21:24-30.
 10. Muray DP, O'Brien T, Murooney R, O'Sullivan DJ. Autonomic dysfunction and silent myocardial ischaemia on exercise testing in diabetes mellitus. *Diabet Med* 1990;7:580-4.
 11. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1991;67:1073-8.
 12. Kreiner G, Wolzt M, Fasching P, Leitha T, Edlmayer A, Korn A, et al. Myocardial m-^{123I}iodobenzylguanine scintigraphy for the assessment of adrenergic cardiac innervation in patients with IDDM. Comparison with cardiovascular reflex tests and relationship to left ventricular function. *Diabetes* 1995;44:543-9.
 13. Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI. Decreased exercise heart rate and blood pressure response in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetic Care* 1986;9:389-94.
 14. Galetta F, Piaggese A, Prattichizzo FA, Ceraudo AM, Cosci S, Giusti C. Cardiovascular effects of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Cardiologia* 1995;40:769-73. [Abstract]
 15. Scognamiglio R, Fasoli G, Ferri M, Nistri S, Miorelli M, Egloff C, et al. Myocardial dysfunction and abnormal left ventricular exercise response in autonomic diabetic patients. *Clin Cardiol* 1995;18:276-82.
 16. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17:354-81.