

Kardiyovasküler Otonomik Nöropatili Diabetes Mellitus Olgularında Sol Ventrikül Fonksiyonlarının İncelenmesi

Y. Zeki Çelen*, İsmet Önderişik**, Vahap Okan**, Erkan Özbay*, Sabri Zincirkeser*

Özet: Diabetes mellituslu hastalarda kardiyovasküler otonomik nöropati (KON) ve sol ventrikül disfonksiyonu sık görülen komplikasyonlar olup mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde artırmaktadır. Çalışmamızda, KON tutulumu olan diabetes mellituslu hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarını incelemeyi amaçladık. Olgular kardiyovasküler yönden asemptomatikti. Araştırmamızı iki grup üzerinde yaptık. Birinci grup, insülin bağımlı olmayan ve otonom fonksiyon testlerinde kardiyovasküler otonom nöropati tutulumu olduğu tespit edilen 60 hastadan (ort. yaş 53.28 ± 9.56 yıl), ikinci grup (kontrol grubu) ise 30 sağlıklı kişiden (ort. yaş 51.35 ± 8.61 yıl) oluşmaktaydı. Radyonüklid ventrikülografi yöntemi ile tüm olguların sol ventrikül fonksiyonları incelendi. Sol ventrikül sistolik disfonksiyon oranı birinci grupta % 8, ikinci grupta % 3 iken, diyastolik disfonksiyon oranı birinci grupta % 62, ikinci grupta ise % 3 idi. Sistolik disfonksiyon yönünden iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Diyastolik disfonksiyon yönünden iki grup arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0.05$). Sonuç olarak, KON tutulumu olan diabetik hastaların sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu yönünden dikkatle takip edilmesi gerektiği ve sol ventrikül fonksiyonlarının incelenmesinde radyonüklid ventrikülografinin kolay uygulanabilir bir yöntem olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler : Diabetes mellitus, kardiyovasküler otonom nöropati, radyonüklid ventrikülografi, sol ventrikül fonksiyonu

Karbonhidrat metabolizmasındaki bozuklukla karakterize olan diabetes mellitus (DM), insülin salınım yokluğu, yetersizliği veya etkisizliği sonucu gelişen ve hiperglisemiye bağlı olarak organizmada çeşitli patolojilere yol açan bir hastalıktır. DM'li hastalarda birçok komplikasyon gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlardan ikisi, kardiyovasküler otonomik nöropati (KON) ve sol ventrikül fonksiyon bozukluklarıdır. Her iki patoloji de DM'li hastalıklarda morbidite ve mortalite oranını normal popülasyona göre önemli ölçüde artırmaktadır (1,2). Diabetik otonom nöropati, kardiyovasküler sistemin yanı sıra gastrointestinal, ürogenital ve solunum sistemlerinde de çeşitli patolojilere yol açmaktadır. Otonom sinir sisteminin kardiyovasküler sistem üzerine olan başlıca etkileri kalp hızını, miyokard kontraktilesini, venöz kapasiteyi ve arteriyel rezistansı düzenlemektir (2).

Otonom nöropatinin kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri sonucunda ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi, ağrısız

miyokard infarktüsü ve kardiyorespiratuar arrest oluşabilmekte ve buna bağlı olarak mortalite önemli ölçüde artmaktadır. KON, sinsi seyirli ve semptomlar ortaya çıkmadan önce ancak noninvaziv refleks testleriyle teşhis edilebilmektedir. DM'li hastalarda ortaya çıkan kardiyak rahatsızlıkların diğer bir öncüsü sol ventrikül diyastolik disfonksiyonudur. Diyastolik disfonksiyonun teşhisinde Doppler ekokardiyografi, radyonüklid ventrikülografi (RNV), kardiyak kateterizasyon ve koroner anjiyografi gibi yöntemler kullanılmakla birlikte bu yöntemlerden RNV sol ventrikül fonksiyonlarının incelenmesinde sık kullanılan kolay, güvenilir ve noninvaziv bir yöntemdir (3,4). Çalışmamızda, noninvaziv kardiyovasküler otonom fonksiyon testleriyle KON teşhisi konmuş olan DM'li hastalarda, RNV yöntemiyle sol ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonları araştırıldı ve sonuçlar sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Araştırmamız, iskemik kalp semptomları olmayan, EKG'lerinde iskemi bulguları izlenmeyen ve telegrafilerinde kardiyomegali saptanmayan normal kan basıncı iki grup üzerinde yapıldı. Birinci grup, insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) tanısı almış, 1-20 yıl arası diabet yaşı olan ve kardiyovasküler otonom fonksiyon testleri ile KON teşhisi

*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, Gaziantep

**Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar AD, Gaziantep

Yazışma adresi : Dr.Y.Zeki Çelen
Gaziantep Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD
Kolejtepe / GAZİANTEP

konmuş 60 olgudan (ort. yaş: $53,28 \pm 9,56$ yıl), ikinci grup ise aynı yaş grubundan 30 sağlıklı kontrol olgusundan (ort. yaş : $51,35 \pm 8,61$ yıl) oluşmaktaydı. Çalışma öncesi yapılan araştırmalarda olguların hiç birinde diyabet dışında başka bir hastalık saptanmadı. Daha sonra sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla olguların hepsine istirahat RNV tetkiki yapıldı.

RNV işlemi yapmak için kan havuzu in vivo yöntemle işaretlendi. İşaretlemeyi takiben hasta gama kamera (Siemens Diacam) altına alınarak 45° sol anterior oblik pozisyonda görüntüleme işlemi yapıldı. Elde edilen görüntüler gama kameraya entegre edilmiş bilgisayar ile işleme tabi tutulduktan sonra sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının rakamsal değerleri elde edildi. Bu yöntemle her kişi için ayrı ayrı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), pik boşalma hızı (PER), pik doluş hızı (PFR) ve pik doluş hızı süresi (TPFR) değerleri hesaplandı. LVEF ve PER değerleri sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının, PFR ve TPFR değerleri ise sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının göstergeleri olarak kabul edildi. $LVEF > \% 50$, $PER > 2.7$ EDV/s, $PFR > 2.5$ EDV/s ve $TPFR < 180$ ms normal değerler olarak kabul edildi.

Olguların noninvaziv kardiyovasküler otonom fonksiyon testleri Ewing ve ark. (5) tarafından uygulanan ve S.Büyükdevrim ve ark. (6) tarafından standardize edilen şekilde gerçekleştirildi. Bu amaçla tüm olgulara parasempatik ve sempatik fonksiyon testleri uygulandı. Parasempatik fonksiyon testleri olarak valsava oranı, derin inspiryumda kalp hızı değişkenliği ve 30/15 oranı testleri yapıldı. Sempatik fonksiyon testleri olarak ise postüral kan basıncı değişikliği ve handgrip (izometrik kontraksiyon) testleri yapıldı. Kardiyovasküler otonom fonksiyon testlerinin normal değer aralıkları Tablo I'de görülmektedir. Kardiyovasküler otonom fonksiyon test sonuçları normal, erken otonom tutulma, aşikar otonom tutulma ve ağır otonom tutulma şeklinde değerlendirildi. Bulgularımızın istatistikî değerlendirmesi X^2 (Ki-Kare) testiyle yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan olguların yaşı, DM yaşı, hemoglobin A1c ve açlık kan şekeri ortalamaları Tablo II'de gösterilmiştir. Kardiyovasküler otonom nöropati test sonuçlarının her iki grubdaki ortalamaları Tablo III'de gösterilmiştir.

Her iki grubun sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları istirahat RNV

yöntemiyle incelenerek değerlendirildi. Sol ventrikül sistolik fonksiyon göstergesi olarak LVEF ve PER değerleri esas alındı. $LVEF > \% 50$ ve $PER > 2.7$ EDV/s olan değerler normal olarak kabul edildi. Grup I'de 5 (% 8) olguda , grup II'de ise 1 (%3) olguda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu tespit edildi. LVEF değerlerinin ortalaması grup I'de 58.65 ± 6.52 , grup II'de 61.10 ± 5.01 bulundu. LVEF ortalamaları açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$, $t = 1.97$). PER değerlerinin ortalaması ise grup I'de 3.34 ± 0.42 , grup II'de 3.43 ± 0.40 bulundu. PER ortalamaları açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$, $t = 1.00$).

Sol ventrikül diyastolik fonksiyon göstergesi olarak PFR ve TPFR değerleri esas alındı. $PFR > 2.5$ EDV/s ve $TPFR < 180$ ms normal değerler olarak kabul edildi. Grup I'de 37 (% 62) hastada, Grup II'de 1 (% 3) hastada diyastolik disfonksiyon tespit edildi. PFR değerlerinin ortalaması grup I'de 2.88 ± 0.71 , grup II'de 3.16 ± 0.47 bulundu. PFR ortalamaları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p < 0.05$, $t = 2.24$). TPFR değerlerinin ortalaması ise grup I'de 158.98 ± 39.45 , grup II'de 143.43 ± 23.16 bulundu. TPFR ortalamaları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p < 0.05$, $t = 2.35$). Sol ventrikül fonksiyonlarının ortalamaları Tablo IV'de gösterilmektedir.

Tartışma

Otonom sinir sistemi, nörohümorale uyarılar ile kalp hızını, miyokard kontraktilesini venöz kapasiteyi ve arteriyel rezistansı düzenleyerek kardiyovasküler sistem üzerinde önemli bir etki gösterir (2). Otonom sinir sistemi disfonksiyonu, genellikle diyabetin geç komplikasyonu olmakla birlikte diyabetin ilk yıllarında da ortaya çıkabilmektedir. KON hem insüline bağımlı hem de insüline bağımlı olmayan diyabetin önemli bir komplikasyonudur (7,8) ve bazı araştırmacılara göre diyabet yaşı arttıkça KON görülme sıklığı da artmaktadır (9-12).

Diabetes mellituslu hastalarda kardiyomiyopatinin varlığı klinik ve patolojik çalışmalarla gösterilmiştir (13,14). Shehadeh ve ark. (15) ekokardiyografi ile yaptıkları bir araştırmada, kardiyak hastalığı bulunmayan diyabetik hastaların %40-50'sinde sol ventrikülün özellikle diyastolik fonksiyonlarında bozulma tespit etmişlerdir. Sintigrafik ve ekokardiyografik çalışmalar ortaya koymuştur ki konjestif kalp yetmezliğinin henüz gelişmediği erken dönemlerde, öncelikle sol ventrikül diyastolik fonksiyonları bozulmaktadır (16-18). Biz bu çalışmamızda, kardiyovasküler otonom nöropati

Tablo I. Kardiyovasküler otonomik fonksiyon testlerinin normal değer aralıkları

	NORMAL	SINIRDA	BOZULMUŞ
Valsalva Oranı	≥ 1.21	1.11 – 1.20	≤ 1.10
Derin inspiryumda max.-min. Kalp hızı farkı (vuru/dk)	≥ 15	11 – 14	≤ 10
30/15 Oranı	≥ 1.04	1.01 – 1.03	≤ 1.00
Postüral sistolik kan basıncı düşüklüğü (mmHg)	≤ 10	11 – 29	≥ 30
Handgrip testi ile diyastolik kan basıncı artışı (mmHg)	≥ 16	11 – 15	≤ 10

Tablo II. Çalışmaya alınan grupların klinik özellikleri

	Yaş (yıl)	DM yaşı (yıl)	AKŞ (mg/dl)	Hb A1c (%)
Grup I (n:60)	53.28 $\pm$ 9.56	9.92 $\pm$ 4.87	211.42 $\pm$ 89.74	8.46 $\pm$ 1.98
Grup II (n:30)	51.35 $\pm$ 8.61	----	81.53 $\pm$ 7.31	5.14 $\pm$ 0.98

Tablo III. Kardiyovasküler otonomik nöropati test sonuçlarının ortalamaları.

	SEMPATİK TESTLER		PARASEMPATİK TESTLER		
	Postüral sistol. kan basıncı değiş.	Handgrip testi ile diyast. kan basıncı değiş.	Valsalva oranı	Derin insp. ile min kalp hızı farkı	Max- 30/15 oranı
Grup I (n:60)	26.63 $\pm$ 9.72	9.64 $\pm$ 7.12	0.96 $\pm$ 0.16	10.13 $\pm$ 2.64	0.93 $\pm$ 0.08
Grup II (n:30)	9.04 $\pm$ 5.41	23.26 $\pm$ 5.37	1.38 $\pm$ 0.26	19.20 $\pm$ 3.29	1.16 $\pm$ 0.12

Tablo IV. RNV yöntemi ile elde edilen sol ventrikül fonksiyonlarının ortalamaları

	SİSTOLİK PARAMETRELER		DİYASTOLİK PARAMETRELER	
	LVEF (%)	PER (EDV/s)	PFR (EDV/s)	TPFR (ms)
Grup I (n:60)	58.65 $\pm$ 6.52	3.34 $\pm$ 0.42	2.88 $\pm$ 0.71	158.98 $\pm$ 39.45
Grup II (n:30)	61.10 $\pm$ 5.01	3.43 $\pm$ 0.40	3.16 $\pm$ 0.47	143.43 $\pm$ 23.16

testleriyle çeşitli derecelerde KON tutulumu tespit edilen ancak kardiyovasküler yönden asemptomatik olan diabetik hastaların sol ventrikül fonksiyonlarını, istirahat RNV yöntemi ile araştırdık. RNV yöntemi ile yapılan bazı çalışmalarda asemptomatik diabetik hastaların sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının normal olduğu bildirilirken (19,20) bazı araştırmacılar %5-17 arasında sistolik disfonksiyon tespit etmişlerdir (21-23).

Biz çalışmamızda, diabetik grupta (grup I) 60 hastanın 5'inde (%8), kontrol grubunda (grup II) ise 30 hastadan 1'inde (%3) sistolik disfonksiyon

tespit ettik. Grup I ve II arasında sistolik disfonksiyon yönünden anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Bu sonuçlar, literatürdeki bir çok çalışmanın sonuçlarıyla uyum göstermektedir. Kardiyovasküler yönden asemptomatik diabetik hastalarda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının aksine, diyastolik fonksiyonlarda bozulma olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (18,19,22,24). Kahn ve ark. (18) RNV yöntemi ile 28 asemptomatik diabetik olgunun 6'sında (%21) diyastolik disfonksiyon olduğunu göstermişlerdir. Zola ve ark. (25) klinik, elektrokardiyografik ve talyumlu

sintigrafi ile kalp hastalığı olmadığı bilinen 30 diabetik hastanın 11'inde (%37) sol ventrikül diyastolik disfonksiyon tespit etmişlerdir. Berkalp ve ark.(22) 23 diabetik olgunun 11'inde (%48), Erbaş ve ark.(26) 20 diabetik olgunun 10'unda (%50) istirahat esnasında sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olduğunu göstermişlerdir. Yöner ve ark. (23) 24 diabetik hastanın 10'unda (%42) istirahat halinde diyastolik disfonksiyon tespit etmişlerdir. Literatür taramamızda, KON tutulumu olan diabetik hastaların sol ventrikül fonksiyonlarının incelendiği bir çalışma tespit edebildik. Vinik ve Zola (2) anormal sol ventrikül fonksiyonları olan diabetik hastaların %91'inde KON saptamışlardır. Ayrıca KON'lu hastaların %59'unda sol ventrikül disfonksiyonu tespit etmişlerdir. Biz çalışmamızda KON tutulumu olan 60 diabetik hastanın 37'sinde (%62) sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu tespit ettik.

Çalışmamızın sonucunda, KON tutulumu olan DM'lu hastalardaki sol ventrikül diyastolik disfonksiyon oranının önemli ölçüde artmış olduğu görüldü. Bu nedenle KON tutulumu olan DM'lu hastalarda sol ventrikül fonksiyon bozukluklarının dikkatle değerlendirilmesi gerektiği düşünüldü. Ayrıca, KON tutulumu noninvaziv refleks testleriyle değerlendirilirken, sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde RNV yönteminin noninvaziv ve kolay uygulanabilir bir tetkik olduğu kanısına varıldı.

Evaluation of the Left Ventricle Functions in Diabetic Patients with Cardiovascular Autonomic System Neuropathy

Abstract: *Cardiovascular autonomic system neuropathy (CAN) and left ventricular dysfunction are often seen complications in diabetic patients, and increase mortality and morbidity. The aim of this study was to observe the functions of the left ventricular in diabetes mellitus patients with CAN. The subjects did not have cardiovascular symptoms, and there were not myocardial ischemia and infarction signs in their electrocardiograms. There were two groups in our study. In the first group there were 60 (mean age 53.28 ± 9.56) diabetes mellitus patients with CAN. In the second group (control group) there were 30 (mean age 51.35 ± 8.61) healthy people. In the all subjects, the functions of left ventricle are investigated by radionuclide ventriculography (RNV). The ratio of the patients with left ventricular systolic dysfunction is % 8 in the first group and % 3 in the second group. There was no significant difference between group I and group II in regard to systolic dysfunction ($p>0.05$). The ratio of the patients with left ventricular diastolic*

dysfunction is % 62 in the first group and % 3 in the second group. There was significant difference between group I and group II in regard to diastolic dysfunction ($p<0.05$).

As a result it was concluded that diabetes mellitus patients with CAN should be carefully investigated in regard to left ventricular diastolic dysfunction and RNV is a suitable method to evaluate left ventricular functions.

Key words: *Diabetes mellitus, cardiovascular autonomic system neuropathy, radionuclide ventriculography, left ventricular function*

Kaynaklar

1. Yenigün M: Diabetes Mellitus Geç Komplikasyonları, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, İstanbul, s: 551-582, 1995.
2. Vinik IA, Zola BE: The Effects of Diabetic Autonomic Neuropathy on the Cardiovascular System, Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease, London, Current Science , pp:159-171, 1995.
3. Early PJ, Sodee DB: Principles and practice of nuclear medicine. St Louis, Mosby, pp: 383-405, 1995.
4. Sharp PF, Gemmell HG, Smith FW: Practical nuclear medicine. IRL Press, Oxford, pp: 150-157, 1989.
5. Ewing DJ, Martyn CN, Clark BF: The Value of Cardiovascular Autonomic Function Tests. Diabetes Care, 8: 491-498, 1985.
6. Büyükdevrim S, Yılmaz T, Satman İ: Diabetolojide tanıyı, takibi ve prognozu belirleyen, tedaviyi yönlendiren kriterlerin standardizasyonu, İstanbul, Fatih Ofset Matbaası, 2. Baskı, s: 32-36, 1993.
7. Harris M, Eastman R, Cowie C : Symptoms of Sensory Neuropathy in Adults with NIDDM in the U.S. Population. Diabetes Care, 16: 1446-1452, 1993.
8. Boulton A. et al.: The Prevalance of Symptomatic Diabetic Neuropathy. Diabetes Care, 8: 125-128, 1985.
9. Ewing D, Campbell I, Clark B: The Value of Cardiovascular Autonomic Function Tests. 10 Years Experience in Diabetes. Diabetes Care, 8: 491-498, 1985.
10. Berk M: Diabetes Mellitusta Kardiyovasküler Otonom Nöropati Sıklığı. Türk Diabet Yıllığı, s: 93-96, 1994-95
11. Karabacak M: Diabetes Mellitus da ve Kardiyovasküler Otonom Nöropati Sıklığı, Türk Diabet Yıllığı, s: 277, 1989
12. Gündoğdu S, Hatemi H: Diabetic Nöropati, İstanbul, s: 187, 1988
13. Van Hoeven K H, Factor S M: A Comparison of the Patological Spectrum of Hipertansive Diabetic and Hipertansive-diabetic Heart Disease. Circulation, 82: 848-855, 1990.

14. Galderisi M, Anderson KM: Wilson P.W. Ecocardiographic Evidence for Existence of a Distinct Diabetic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 68: 85-89, 1991.
15. Shehadeh A, Regan TJ: Cardiac Consequences of Diabetes Mellitus. *Clin Cardiol*, 18: 301-305, 1995.
16. Raev DC: Which Left Ventricular Function is Impaired Earlier in the Evalution of Diabetic Cardiomyopathy . *Diabetes Care*, 17: 633-639, 1994.
17. Zariche SW et al.: Diastolic Abnormalities in Young Asymptomatic Diabetic Patients Assessed by Pulsed Doppler Echocardiography *J.Am. Col Cardiol*, 12: 114-120, 1988.
18. Kahn JK, Zola B: Radionuclide Assessment of Left Ventricular Diastolic Filling in Diabetes Mellitus with and without Cardiac Autonomic Neuropathy, *J Am Coll Cardiol*, 7: 1303-1309, 1986.
19. Ferraro S. et al.: Comparison of Left Ventricular Function in Diabetes Mellitus *Am J Cardiol*, 71: 9-14, 1993.
20. Tei H.: Abnormal Left Ventricular Function in Diabetic Patients. (Abstr.) *Nippon Ika Daigoku Zasshi*, 58: 518-527, 1991.
21. Mustonen J et al: Impaired Left Ventricular Systolic Functions During Exercise in Middle Aget Diabetic Subject without Evidence of Cardiac Disease *Am J Cardiol*, 62: 1273-1279, 1988.
22. Berkalp B ve ark.: The Left Ventricular Systolic and Diastolic Functions Asymtomatic Diabetic Patients. *Turk J Med Res*, 11: 179-182, 1993.
23. Yösem A ve ark.: Kalp Hastalığı Yönünden Aseptomatik Hastalarda Sol Ventrikül Fonksiyonların MUGA ile Değerlendirilmesi. *Türk Diabet Yıllığı*, s:198-204, 1995-96
24. Spiroto P, Maron BJ: Reproducibility of Echocardiographic Measurements of of Left Ventricular Diastolic Function. *Eur Heart J*, 9: 879-886, 1988.
25. Zola B, Kahn J, Juni J: Vinite A. Abnormal Cardiac Function in Diabetic Patients with Autonomic Neuropathy in the Absence of İschemic Heart Disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 63: 208-214, 1986.
26. Erbaş T, Erbaş B, Gedik O et al.: Scintigrapic Evaluation of Left Ventricular Functions and Correlation with Autonomic Neuropathy in Diabetic Patients. *Cardiology*, 81: 14-24, 1992.