

## Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Kardiyak Otonomik Nöropati ve Plasma Homosistein Seviyesi Arasındaki İlişki



Anıl Avcı, Mehmet Mustafa Tabakcı, Cüneyt Toprak, Elnur Alizade, Göksel Açar, Uğur Arslantaş, Ramazan Kargın

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

**Giriş:** Kardiyak otonomik nöropati (KON) diyabetik hastalarda artmış morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Bu çalışmadaki amacımız diyabetik hastalarda plasma homosistein seviyesi ve anormal kalp hızı toparlanma indeksiyle belirlenen KON arasındaki ilişkiyi incelemektir.

**Hastalar ve Yöntem:** Bu çalışmaya koroner arter hastalığı şüphesiyle efor testi istenen 35 diabetes mellitus (DB) hastası alındı. KON tanısı için kalp hızı toparlanma indeksinin  $\leq 21$  olması kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen tip 2 diyabetik hastalar normal kalp hızı toparlanma indeksi olanlar ( $> 21$ ,  $n= 19$ ) ve anormal kalp hızı toparlanma indeksi olanlar ( $\leq 21$ ,  $n= 16$ ) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gruplar arasında klinik değişkenler, laboratuvar verileriyle yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara gibi risk faktörleri açısından farklılık yoktu. Ancak anormal kalp hızı toparlanma indeksi olan hasta grubunda homosistein seviyesi ve diyabet süresi normal kalp hızı toparlanma indeksi olan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $17.94 \pm 5.91$  umol/L'e karşı  $13.27 \pm 2.75$  umol/L,  $p= 0.009$  ve  $10.06 \pm 6.20$ 'ye karşı  $6.21 \pm 4.87$ ,  $p= 0.048$ , sırasıyla). Homosistein seviyesi ve anormal kalp hızı toparlanma indeksi arasındaki ilişki diğer değişkenlerden bağımsızdı [Odds oranı 1.319 (95% CI: 1.011-1.721),  $p= 0.041$ ]. Homosistein seviyesi ve kalp hızı toparlanma indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlendi ( $r= -0.382$ ,  $p= 0.024$ ).  $\geq 15.02$  umol/L homosistein değerinin anormal kalp hızı toparlanma indeksini belirlemede sensitivitesi %75, spesifitesi ise %63.2 olarak bulundu.

**Sonuç:** Tip 2 diyabetik hastalarda plasma homosistein seviyesi ve kalp hızı toparlanma indeksi arasında negatif korelasyon gösteren anlamlı bir ilişki mevcuttur. Diyabetik hastalarda KON'un gelişimi ve takibinde homosistein seviyesinin değerlendirilmesi yardımcı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Tip 2 diabetes mellitus; kardiyak otonomik nöropati; kalp hızı toparlanma indeksi

### Association between Cardiac Autonomic Neuropathy and Homocysteine Level in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

#### ABSTRACT

**Introduction:** Cardiac autonomic neuropathy is an important cause of increased morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus. The aim of this study was to investigate the association between plasma homocysteine level and cardiac autonomic neuropathy assessed using the abnormal heart rate recovery index in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Patients and Methods:** Thirty-five patients with type 2 diabetes mellitus who underwent an exercise stress test were included in the study. Abnormal heart rate recovery index was defined as  $\leq 21$  beat/min, which indicated cardiac autonomic neuropathy.

**Results:** Patients with type 2 diabetes mellitus were divided into two groups, that is, patients with a heart rate recovery index of  $> 21$  beat/min and those with a heart rate recovery index of  $\leq 21$  beat/min. Clinical variables, laboratory variables and risk factors, such as age, hypertension, hyperlipidemia and smoking, were not different between the groups. However, the homocysteine level and duration of type 2 diabetes mellitus were significantly higher in patients with  $\leq 21$  beat/min than in those with  $> 21$  beat/min ( $17.94 \pm 5.91$  umol/L vs  $13.27 \pm 2.75$  umol/L,  $p= 0.009$  and  $10.06 \pm 6.20$  umol/L vs  $6.21 \pm 4.87$  umol/L,  $p= 0.048$ , respectively). The homocysteine level was independently associated with the abnormal heart rate recovery index [odds ratio, 1.319 (95% CI, 1.011-1.721);  $p= 0.041$ ]. The homocysteine level was negatively correlated with the heart rate recovery index ( $r= -0.382$ ,  $p= 0.024$ ). The homocysteine cut-off value, indicating an abnormal heart rate recovery, was  $\geq 15.02$  umol/L, with 75% sensitivity and 63.2% specificity.

**Conclusion:** There was an independent association with a negative correlation between the plasma homocysteine level and abnormal heart rate recovery index in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Key Words:** Type 2 diabetes mellitus; cardiac autonomic neuropathy; heart rate recovery index

#### Yazışma Adresi

Anıl Avcı

E-posta: dr\_kouyolu@yahoo.com

Geliş Tarihi: 05.02.2016

Kabul Tarihi: 28.02.2016

@Telif Hakkı 2016 Koşuyolu Heart Journal metnine www.kosuyoluheartjournal.com web adresinden ulaşılabilir.

## GİRİŞ

Kardiyak otonomik nöropati (KON) diyabetik hastalarda artmış morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir<sup>(1)</sup>. KON, kardiyak hastalığı olmayan asemptomatik tip 2 diyabetik hastalarda olumsuz kardiyak olaylar için risk faktörü olarak bulunmuştur<sup>(2)</sup>. Yetersiz kan şekeri kontrolü, diyabetin süresi, ileri yaş, sigara, hipertansiyon, kadın cinsiyet ve vücut kitle indeksi gibi faktörler KON gelişimi ile ilişkilidir<sup>(1,3)</sup>. Ancak, risk faktörlerinin sıkı kontrolüne rağmen KON riskinde azalma olmayışı farklı mekanizmaların etken olabileceğini düşündürmektedir<sup>(3)</sup>. Diyabetik hastalarda KON gelişimine yol açan patofizyolojik mekanizmaları anlamak ve tedavi yöntemleri geliştirmek olumsuz kardiyak olayları azaltmada yardımcı olabilir.

Kalp hızı toparlanma indeksi (KHTİ), KON'u tespit etmede kullanılan klinik testlerden bir tanesidir<sup>(4)</sup>. KHTİ, egzersiz esnasında en yüksek kalp hızı ile dinlenme dönemindeki kalp hızının farkı olarak belirlenir<sup>(4)</sup>. Egzersiz sonrası izlenen anormal KHTİ bozulmuş parasempatik sistem aktivasyonunun bir göstergesidir<sup>(5)</sup>. Anormal KHTİ, diyabetik hastalarda miyokart infarktüsü, revaskülarizasyon, ölüm ve azalmış sağkalım ile ilişkili bulunmuştur<sup>(5,6)</sup>.

Homosistein, metionin metabolizması sonucu oluşan sülfür içeren aminoasit yapısında bir ara üründür<sup>(7)</sup>. Diyabetik hastalarda artmış homosistein seviyesi insülin direnci, endotel disfonksiyonu, tromboz, koroner olay riski, makroanjyopati, nefropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur<sup>(7,8)</sup>. Ancak diğer bir mikrovasküler komplikasyon olan KON ve homosistein seviyesi arasındaki ilişki yeterince çalışılmamıştır. Artmış homosistein seviyesinin nitrik oksit (NO) ilişkili endonöronal kan akımını azalttığı ve sinir lifi iskemisi sonucu otonomik nöropatiye yol açabileceği iddia edilmiştir<sup>(9)</sup>.

Bu çalışmadaki amacımız diyabetik hastalarda plazma homosistein seviyesi ve anormal KHTİ ile belirlenen KON arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmaya koroner arter hastalığı şüphesi ile efor testi istenen ve dışlama kriterlerini taşımayan 35 diabetes mellitus hastası dahil edilmiştir. Çalışmamız için lokal etik komite izni alınmış olup katılımcılar yazılı hasta bilgilendirme formunu imzalamışlardır. Kronik kalp yetersizliği, kardiyomiopati, koroner arter hastalığı ve hafif dereceden fazla kalp kapak hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kronik karaciğer hastalığı, son dönem kronik böbrek yetersizliği (glomerüler filtrasyon hızı < 30 mL/dakika) veya hemodiyaliz tedavisi, tiroid fonksiyon bozukluğu, kanser öyküsü, otoimmün ve bağ dokusu hastalığı olan ve homosistein seviyesini etkileyebilecek vitamin kullanım öyküsü olan hastalar çalışmadan dışlandı. Ayrıca elektrokardiyografi veya öyküsünde bradi veya taşiaritmi, preeksitasyon, atrioventriküler blok, sol veya sağ dal bloğu, sinus nod disfonksiyonu, atrial fibrilas-

yon, flutter ve pacemaker bulunan hastalar da çalışmaya kabul edilmedi. Antiaritmik ilaçlardan ivabradin, digoksin veya amiodaron kullanımları bulunan hastalar çalışmaya alınmaz iken beta bloker veya kalsiyum kanal blokeri kullanan hastalardan en az 12 saat öncesinden ilaç kullanımının bırakılması istendi. Efor testini tamamlayamayan, hedef kalp hızına ulaşamayan, efor testi semptom veya iskemik açıdan pozitif olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Efor testi (Siemens Quinton q Stress TM 55) semptom sınırlı Bruce protokolü temelinde uygulandı. Yaşa göre öngörülen maksimum kalp hızı hesaplandı (220-yaş). Hedef kalp hızının %85'ine ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kalp hızı, kan basıncı ve elektrokardiyografi örnekleri efor testi öncesi, sırası ve sonrasında devamlı olarak kayıt edildi. KHTİ efor testi sırasında ulaşılan en yüksek kalp hızından istirahat 1. dakika kalp hızı çıkarılarak tespit edildi. KON tanısı daha önce tanımlandığı şekilde KHTİ'nin ≤ 21 bulunması ile konuldu<sup>(10)</sup>.

Hastaların hematolojik parametreleri ile üre, kreatinin, açlık kan şekeri, hemoglobin A1c ve kolesterol gibi biyokimyasal analizleri 12 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinden hastanemiz merkezi laboratuvarında çalışılmıştır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), Cockcroft-Gault formülü kullanılarak hesaplandı. (erkekler için: [(140-yaş) x vücut ağırlığı (kg)]/[72 x serum kreatinini], kadınlar için: GFR x 0.85). Homosistein seviyesi için aynı gün efor testi öncesinde alınan kan örneği 30 dakika bekletildikten sonra 5000g'de 6 dakika santirifüj edildi. Elde edilen plazma örneği Eppendorf tüplerine aktararak -20°C'de donduruldu. Birinci ay sonunda plazma total homosistein seviyesi yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi ile ölçüldü. Plazma homosistein seviyesinin normal değerleri 5.0-15.0 umol/L olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların diabetes mellitus tanısı özgeçmişlerinde ilgili branş hekimi tarafından konulmuş olup bir dahiliye uzmanı tarafından doğrulanmıştır. Tüm hastaların diyabet süreleri verdikleri anamnez doğrultusunda yıl cinsinden kaydedilmiştir. Hipertansiyon, kan basıncının en az iki kere ölçülmesi sonucu, sistolik kan basıncı için > 140 mmHg veya diastolik kan basıncı için > 90 mmHg olması veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlanmıştır. Hiperlipidemi, diyabetik hastalar için LDL > 100 mg/dL olması veya antihiperlipidemik tedavi alması olarak tanımlanmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler ise sıklık olarak verilmiştir. Hastalar anormal KHTİ değerine göre 2 gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanılmıştır. Anormal KHTİ'nin bağımsız belirleyici-

cileri için Multivariate Binary lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Korelasyon analizi değerlendirmesinde normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Spearman korelasyon testi kullanıldı. Homosisteinin anormal KHTİ'ni göstermedeki kesim değeri ROC analizi ile belirlendi. Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Tüm testler için p değeri < 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

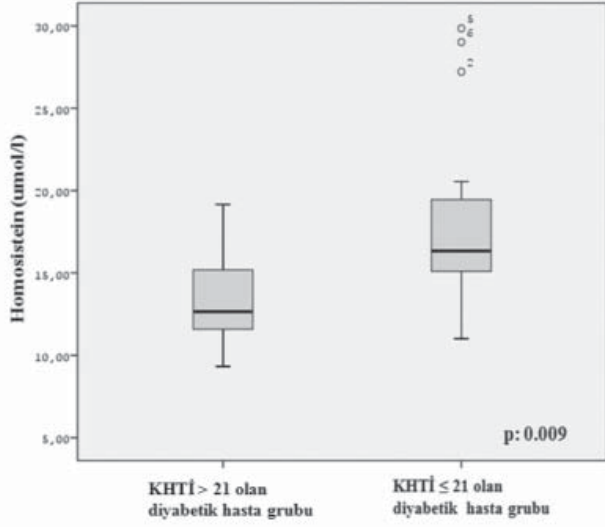
Çalışmaya dahil edilen tip 2 diyabetik hastalar normal KHTİ olanlar (> 21, n= 19) ve anormal KHTİ olanlar (≤ 21, n= 16) olmak üzere 2 gruba ayırdı. Gruplar arasında klinik değişkenler, laboratuvar verileri ile yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi ve

sigara gibi risk faktörleri açısından farklılık yoktu (Tablo 1). Ancak anormal KHTİ olan hasta grubunda homosistein seviyesi ve diyabet süresi normal KHTİ olan hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (17.94 ± 5.91 umol/L'e karşı 13.27 ± 2.75 umol/L, p= 0.009 ve 10.06 ± 6.20'e karşı 6.21 ± 4.87, p= 0.048 sırasıyla) (Şekil 1) (Tablo 1). Gruplar arası karşılaştırılan efor testi parametreleri Tablo 2'de verilmiştir. Homosistein seviyesi ve anormal KHTİ arasındaki ilişki diğer değişkenlerden bağımsızdı (Odds oranı 1.319 (%95 CI: 1.011-1.721), p= 0.041), (Tablo 3). Homosistein seviyesi ve KHTİ arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlendi (r= -0.382, p= 0.024) (Şekil 2). ≥ 15.02 umol/L homosistein değerinin anormal KHTİ'ni belirlemede sensitivitesi %75, spesifitesi ise %63.2 olarak bulundu (AUC: 0.773, %95 CI: 0.608-0.938, p= 0.006) (Şekil 3).

**Table 1. Çalışma gruplarının klinik ve biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması**

	Tip 2 DM (n= 19) KHTİ > 21	Tip 2 DM (n= 16) KHTİ ≤ 21	p
<b>Demografik veriler</b>			
Yaş (yıl)	48.94 ± 9.86	52.93 ± 11.82	0.284
Kadın, n (%)	11, (%58)	9, (%56)	0.596
Boy (mm)	166 ± 8	163 ± 6	0.282
Kilo (kg)	81.84 ± 12.91	76.87 ± 13.79	0.280
VKİ (kg/cm <sup>2</sup> )	29.70 ± 5.35	28.85 ± 6.01	0.661
Hipertansiyon, n (%)	10, (%53)	9, (%56)	0.551
Hiperlipidemi, n (%)	16, (%84)	15, (%94)	0.375
Sigara, n (%)	4, (%21)	2, (%13)	0.418
Diyabet süresi (yıl)	6.21 ± 4.87	10.06 ± 6.20	0.048
<b>İlaç kullanımı</b>			
Beta bloker, n (%)	3, (%16)	1, (%6)	0.370
Kalsiyum kanal blokeri, n (%)	4, (%21)	2, (%13)	0.418
ACEI/ARB, n (%)	8, (%42)	8, (%50)	0.449
Oral antidiyabetik, n (%)	14, (%74)	9, (%56)	0.234
İnsülin, n (%)	3, (%16)	7, (%44)	0.074
<b>Laboratuvar verileri</b>			
WBC x 10 <sup>9</sup> /L	7.49 ± 2.24	8.11 ± 1.82	0.381
Hemoglobin, g/dL	14.21 ± 1.87	13.90 ± 1.26	0.699
Trombosit x 10 <sup>9</sup>	249.45 ± 88.75	285.68 ± 75.39	0.207
Glukoz mg/dL	152.36 ± 100.86	157.43 ± 60.43	0.861
Hemoglobin A1c, %	7.42 ± 1.96	7.98 ± 1.71	0.377
Üre, mg/dL	28.65 ± 9.59	29.61 ± 16.48	0.832
Kreatinin, mg/dL	0.75 ± 0.14	0.96 ± 0.47	0.074
GFR, mL/dakika	129.03 ± 30.85	108.19 ± 31.27	0.056
Homosistein, umol/L	13.27 ± 2.75	17.94 ± 5.91	0.009

ACEI/ARB: Angiotensin converting enzyme inhibitör/Angiotensin receptor blocker, DM: Diabetes mellitus, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, KHTİ: Kalp hızı toparlanma indeksi, VKİ: Vücut kitle indeksi, WBC: White blood cell.



Şekil 1. Gruplar arasında plazma homosistein seviyesinin karşılaştırılması (KHTİ: Kalp hızı toparlanma indeksi).

Tablo 2. Çalışma gruplarının efor testi verilerinin karşılaştırılması

	Tip 2 DM (n= 19) KHTİ > 21	Tip 2 DM (n= 16) KHTİ ≤ 21	p
Sistolik kan basıncı	131.68 ± 18.27	145.25 ± 28.92	0.101
Diastolik kan basıncı	76.05 ± 15.54	77.37 ± 16.81	0.811
Başlangıç kalp hızı	93.31 ± 20.98	97.43 ± 17.23	0.535
En yüksek kalp hızı	163.15 ± 14.72	156 ± 16.58	0.185
İstirahat 1. dakika kalp hızı	128.57 ± 22.68	143.12 ± 18.03	0.046
KHTİ	34.57 ± 15.27	12.87 ± 6.08	< 0.001

DM: Diabetes mellitus, KHTİ: Kalp hızı toparlanma indeksi.

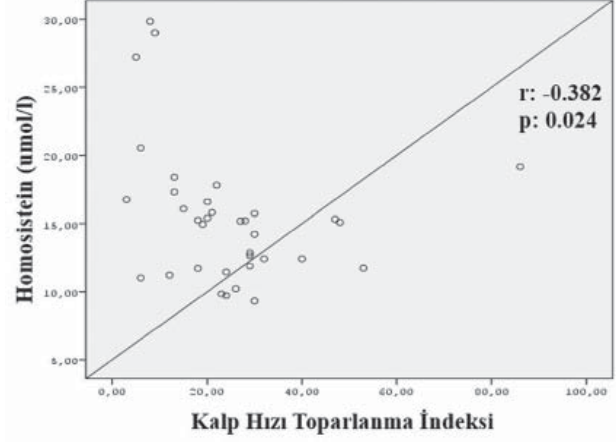
Tablo 3. Anormal kalp hızı toparlanma indeksinin bağımsız belirleyicileri

	Odds oranı	%95 CI	p
Diyabet süresi, yıl	1.078	0.939-1.237	0.286
Homosistein, umol/L	1.319	1.011-1.721	0.041

DM: Diabetes mellitus, KHTİ: Kalp hızı toparlanma indeksi.

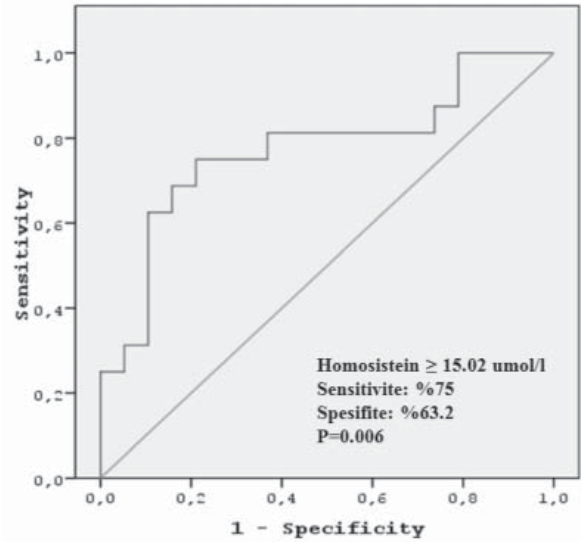
## TARTIŞMA

Çalışmamızda KON'u olan tip 2 diyabetik hastalarda plazma homosistein seviyesine diyabet süresi KON'u olmayan tip 2 diyabet hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti. Gruplar arasında incelenen değişkenlerden sadece homosistein seviyesi anormal KHTİ'nin bağımsız belirleyicisi olarak bulundu. Ayrıca KHTİ ile homosistein seviyesi arasında negatif korelasyon izlenmesi diyabetik hastalarda artmış plazma homosistein seviyesinin KON patofizyolojisinde yer alan faktörlerden biri olduğuna işaret edebilir.



Şekil 2. Plazma homosistein seviyesi ve kalp hızı toparlanma indeksi arasındaki korelasyon.

ROC Curve



Şekil 3. Homosistein değerinin anormal kalp hızı toparlanma indeksini göstermede sensitivite/spesifite grafiği.

KON, diyabetik hastalarda perioperatif kardiyovasküler instabilite, anormal kan basıncı profili, ortostatik hipotansiyon, sessiz miyokart iskemisi, aritmiler, diyabetik kardiyomyopati ve inme ile ilişkili olup artmış mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebidir<sup>(1)</sup>. Normal şartlarda egzersiz esnasında kalp hızı artışından parasempatik sistemin geri çekilmesi ve sempatik sistemin aktivasyonu birlikte sorumlu iken egzersiz sonrası kalp hızının başlangıç seviyesine gerilemesi parasempatik sistemin reaktivasyonu ile gerçekleşir<sup>(5)</sup>. Kalp hızının düzenlenmesinde ki bu fizyolojinin bozulması KON'un bir bulgusu olup klinikte KHTİ ile belirlenebilir<sup>(4)</sup>. Egzersiz esnasında en yüksek kalp hızı ile dinlenme döneminin belirli bir süresindeki kalp hızının farkı KHTİ'yi gösterir<sup>(4)</sup>. Diyabetik hastalarda egzersiz sonrası kalp hızının beklendiği oranda azalmaması (anormal KHTİ)

azalmış vagal aktivitenin dolayısıyla KON'un bir göstergesi olup artmış kardiyovasküler mortaliteye işaret eder<sup>(5,6)</sup>. Ancak anormal KHTİ ile artmış mortalite arasındaki nedensellik ilişkisi tam olarak açıklanamamıştır. Yüksek açlık kan şekeri, egzersiz sonrası kalp hızının azalmasından sorumlu vagal tonusta ilerleyici düşüş ile ilişkili görülmektedir<sup>(5)</sup>. Yüksek kan şekeri seviyesi parasempatik sistem kontrolünü azaltıp sempatik aktiviteyi arttıracak şekilde periferik sinir lif hasarı ile sonuçlanabilir<sup>(5)</sup>. Parasempatik aktivitenin azalması ani kardiyak ölümü engelleyebilecek anti-aritmik özelliklerin de azalmasına ve artmış mortaliteye sebep olabilir<sup>(4)</sup>. Bizim çalışmamızda KON olan grupta açlık kan şekeri ve hemoglobin A1c düzeyleri KON olmayan gruba göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi. Bunun dışında hipertansiyon ve sigara gibi kardiyovasküler risk faktörleri de KON gelişimi ve ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>(3)</sup>. Ancak bu risk faktörlerinin sıkı kontrolü KON gelişimini önlemekte ve KON gelişiminde başka faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir<sup>(3)</sup>.

Homosistein, metionin metabolizması sonucu ortaya çıkan ve yapısında sülfür içeren bir aminoasittir<sup>(7)</sup>. Homosisteinin, koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay ve derin ven trombozu gibi tkayıcı vasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu bilinmektedir<sup>(8)</sup>. Yüksek homosistein seviyesi damar endoteline toksik etki yapan serbest radikallerin oluşumuna sebep olur<sup>(8)</sup>. Bu serbest radikaller damar endotelinin bütünlüğünü bozarak endotel altı matriks ve düz kas hücrelerinin açığa çıkmasını sağlar<sup>(8)</sup>. Neticede plateletlerin aktivasyonu ve trombüs oluşumu ile sonuçlanacak hiperkoagulabl bir durum ortaya çıkar<sup>(8)</sup>. Diyabetik hastalarda artmış homosistein seviyesi insülin direnci, endotel disfonksiyonu, tromboz, koroner olay riski, makroanjyopati, nefropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ve artmış mortalite ile ilişkilidir<sup>(7,8)</sup>. Ancak diyabetik hastalarda homosistein seviyesinin diğer bir mikrovasküler komplikasyon olan KON ile olan ilişkisi çok iyi bilinmemektedir. Homosistein ve KON arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar çok az sayıdadır. Kaya ve arkadaşları, polikistik over sendromu olan hastalarda homosistein seviyesi ile anormal KHTİ arasında anlamlı bir ilişki göstermişlerdir<sup>(11)</sup>. Bu hasta grubunda homosistein seviyesi anormal KHTİ'nin bağımsız bir belirteci olarak bulunmuş, KHTİ ile homosistein seviyesi arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir<sup>(11)</sup>. Kohen ve arkadaşları, diyabetik hastalarda homosistein yüksekliğinin KON'un önemli bir risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir<sup>(9)</sup>. Bizim çalışmamızda homosistein seviyesi, anormal KHTİ olan KON'lu diyabetik hastalarda KON'u olmayan diyabetik hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Ayrıca, homosistein seviyesi ve anormal KHTİ arasında diğer değişkenlerden bağımsız bir ilişki bulunması artmış plasma homosistein seviyesinin KON gelişiminde önemli bir rolü olabileceğine işaret etmektedir. Çalışmamızda KHTİ ile homosistein seviyesi arasında negatif korelasyon izlenmesi bu hipotezimizi desteklemektedir. Diyabetik periferik nöropati patogenezinde görülen polyol yolağında meydana gelen değişiklikler sonucu NADPH üretiminin azalması, önemli bir vazodila-

tatör ve nöromodulator olan NO azalması ile sonuçlanabilir. NO azalması vasküler düz kas tonusunu etkiler, vazokonstriksiyona ve endonöronal kan akımının azalmasına sebep olur. Endonöronal kan akımının azalması sinir lif iskemisi ve sinir lif kaybıyla sonuçlanır<sup>(9)</sup>. Benzer bir mekanizma otonom nöropati içinde geçerli olabilir. NO sentaz enzimi endonöronal endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, perisitlerde ve sempatik ganglionlarda L-argininden sitrülün ve NO oluşumunu katalizler<sup>(9)</sup>. Ancak, homosistein, NO oluşumu için gerekli olan L-arginin transportunu inhibe ederek NO oluşumunu azaltabilir<sup>(12,13)</sup>. NO azalması endotel disfonksiyonuna, endotel kan akımında azalma ve KON'a yol açan sinir lifi iskemisi ile sonuçlanabilecek vazomotor tonus bozukluğuna sebep olabilir<sup>(9)</sup>. Hiperhomosisteinemi olan tip 2 diyabetik hastalarda endotelden bağımsız vazodilatasyonun hiperhomosisteinemi olmayan diyabetiklere göre daha fazla azaldığı gösterilmiştir<sup>(14)</sup>. Ancak, homosistein aracılı NO azalması sonucu gelişen sinir lifi iskemisi ve KON gelişimi arasındaki nedensellik ilişkisinin yeterince aydınlatılması için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda plasma homosistein seviyesinin anormal KHTİ'ni gösterme değeri %75 sensitivite ve %63.2 spesifite ile  $\geq 15.02$  umol/L olarak bulundu.

Bu çalışmada bulduğumuz plasma homosistein seviyesi ve anormal KHTİ arasındaki bağımsız ilişki, artmış homosistein seviyesinin diyabetik hastalarda KON gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, artmış homosistein seviyesinin arteriyel ve venöz tromboz ile ilişkili olması, KON gelişmiş diyabetik hastalardaki artmış kardiyovasküler komplikasyonları da açıklayabilir<sup>(8)</sup>.

#### Kısıtlılıklar

Çalışmamız göreceli olarak küçük bir hasta grubunda yapılmıştır. Bu durum sonuçların genelleştirilmesini engellemektedir. Çalışmaya Tip 1 diyabetik hastalar dahil edilmediği için çalışma sonuçları bu hasta grubunu kapsamamaktadır.

#### SONUÇ

Tip 2 diyabetik hastalarda plasma homosistein seviyesi ve KHTİ arasında negatif korelasyon gösteren anlamlı bir ilişki mevcuttur. Diyabetik hastalarda kardiyak otonomik nöropatinin gelişimi ve takibinde homosistein seviyesinin değerlendirilmesi yardımcı olabilir.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: AA

Analiz/Yorum: MMT

Veri Sağlama: MMT

Yazım: AA, CT

Gözden Geçirme ve Düzeltme: AA, EA, UA

Onaylama: Tüm yazarlar

**KAYNAKLAR**

1. Balcıoğlu AS, Müderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes* 2015;6:80-91.
2. Chyun DA, Wackers FJ, Inzucchi SE, Jose P, Weiss C, Davey JA, et al. Autonomic dysfunction independently predicts poor cardiovascular outcomes in asymptomatic individuals with type 2 diabetes in the DIAD study. *SAGE Open Med* 2015;3:2050312114568476.
3. Jung CH, Jung SH, Kim BY, Kim CH, Kang SK, Mok JO. Association of serum omentin levels with cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a hospital-based study. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:140.
4. Lauer MS. Autonomic function and prognosis. *Cleve Clin J Med* 2009;76 (Suppl 2):S18-S22.
5. Georgoulas P, Demakopoulos N, Valotassiou V, Orfanakis A, Zaganides A, Tsougos I, et al. Long-term prognostic value of heart-rate recovery after treadmill testing in patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2009;134:67-74.
6. Sydó N, Sydó T, Merkely B, Carta KG, Murphy JG, Lopez-Jimenez F, et al. Impaired heart rate response to exercise in diabetes and its long-term significance. *Mayo Clin Proc* 2016; doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.028.
7. Ndrepepa G, Kastrati A, Braun S, Koch W, Kölling K, Mehilli J, et al. Circulating homocysteine levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:66-73.
8. Goldstein M, Leibovitch I, Yeffimov I, Gavendo S, Sela BA, Loewenstein A. Hyperhomocysteinemia in patients with diabetes mellitus with and without diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2004;18:460-5.
9. Cohen JA, Jeffers BW, Stabler S, Schrier RW, Estacio R. Increasing homocysteine levels and diabetic autonomic neuropathy. *Auton Neurosci* 2001;87:268-73.
10. Akyüz A, Alpsoy S, Akkoyun DC, Değirmenci H, Güler N. Heart rate recovery may predict the presence of coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014;14:351-6.
11. Kaya C, Akgül E, Pabuccu R. C-reactive protein and homocysteine levels are associated with abnormal heart rate recovery in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010;94:230-5.
12. Leoncini G, Bruzzese D, Signorello MG. Activation of p38 MAPKinase/cPLA2 pathway in homocysteine-treated platelets. *J Thromb Haemost* 2006;4:209-16.
13. Leoncini G, Pascale R, Signorello MG. Modulation of L-arginine transport and nitric oxide production by gabexate mesylate. *Biochem Pharmacol* 2002;64:277-83.
14. Signorello MG, Viviani GL, Armani U, Cerone R, Minniti G, Piana A, et al. Homocysteine, reactive oxygen species and nitric oxide in type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res* 2007;120:607-13.