

Diyabetik Kardiyak Otonom Nöropatide QTc Uzaması

QTc PROLONGATION IN DIABETIC CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY

Yard.Doç.Dr.Mehmet METİN, Dr.Melek t JltJÇAM, Uz.Dr.Aydın AKSOY,
Yard.Doç.Dr.Nuri ÇAKIR, Doç.Dr.Atiye ÇENGEL, Prof.Dr.Övsev DÖRTLEMEZ,
Prof.Dr.Halis DÖRTLEMEZ, Prof.Dr.Metin ASLAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD-Endokrinoloji Bilim Dalı. ANKARA

ÖZET

26 Diabetes Mellituslu hastada kardiyak otonom nöropatiyi (KON) ortaya çıkarmak amacıyla non-in-vazif testler uygulandı. En az 2'sinin pozitif olduğu 16 hastada KON tanısı kondu. KON olmayan 10 diyabetik hasta kontrol gurubunu oluşturdu. Her 2 gurubun KON'a bağlı repolarizasyon kuşum olup olmadığını değerlendirmek amacıyla istirahat ve stres testi esnasında QTc süreleri ölçüldü. KON olan diyabetiklerde istirahat QTc değeri 447 ± 26 milisaniye (ms) iken, kontrol gurubunda 402 ± 18 ms. idi ($p < 0.01$). Dobutamin infüzyonu ile yapılan stres testinde ise KON gurubunda QTc 466 ± 28 ms. kontrol gurubunda ise 407 ± 12 ms. olarak ölçüldü ($p < 0.001$). Sonuç olarak, diyabetik KON'de QTc süresi hem istirahat, hem de stres testinde uzamaktadır, QTc uzaması KON tanısı koymada kullanılabilir ve QTc uzaması diyabetik hastaların prognozlarının iyi olmadığını bir işaretidir diyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: QTc süresi, Diabetes Mellitus, Kardiyak otonom nöropati

TKlin Kardiyoloji 1991,4:246-250

SUMMARY

To determine the cardiac autonomic neuropathy (CAN) non-invasive tests were applied to 26 diabetic patients. If two of these tests were positive CAN was diagnosed. 10 diabetic patients without CAN consisted the control group. To understand if there is repolarization abnormality or not, QTc intervals were measured in resting and stress test electrocardiograms. In the patients with CAN QTc interval for resting was 447 ± 26 miliseconds (ms) while in control group this was 402 ± 18 ms ($p < 0.01$). In the stress test electrocardiograms (stress test were done with dobutamine infusion) QTc interval was 466 ± 28 ms and 407 ± 12 ms for CAN group and control group respectively ($p < 0.001$). We concluded that QTc interval is prolonged in diabetic CAN both in resting and stress test, this can be used for CAN diagnosis and may be a predictor for poor prognosis.

KeyWords: QTc interval, Diabetes Mellitus, Cardiac autonomic neuropathy

Turk J Cardiol 1991,4:246-250

Otonom sinir sisteminin bozuklukları, diabetes mellitus'un sık rastlanan komplikasyonlarından biridir (1). Konjenital ya da farmakolojik olarak otonom sinir sisteminde bir anormallik oluşursa bu kendini

EKG'de QT intervali uzaması biçiminde gösterebilir (2,3). Diyabetik hastalarda QT intervali uzaması ise otonom nöropatinin bir sonucudur denilmektedir (4,5). Gerçekten de iskemik kalp hastalığı olmayan diyabetik otonom nöropalili hastalarda QT intervalinin süresinin uzunluğu ile kardiyak otonom nöropatinin (KON) şiddeti arasında ilişkinin varlığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (6,7). QT intervalinin uzaması çeşitli aritmilere ve ani ölüme predispozisyon yaratmaktadır (3,8).

Geliş Tarihi: 12.1.1991

Kabul Tarihi: 21.3.1991

Y a a ş m a Adresi: Dr.Mehmet METİN
Ümitköy 217 ANKARA

Kardiyak otonom nöropatili diyabetik hastalarda prognoz iyi olmayıp 2,5 yıllık mortalite hızı %45 civarındadır (9). Diyabetik hastalarda kardiyovasküler sistemin otonomik regülasyonunda bozukluk olup olmadığı noninvasif refleks testlerle gösterilebilir (10,11). Biz bu çalışmamızda, noninvazif refleks testleri kullanarak diyabetik hastalarda KON olanları saptadık ve onların gerek istirahatte, gerekse dobutamin-stres testi esnasında düzeltilmiş QT sürelerini ölçtük. Amacımız, diyabetik otonom nöropatili hastalarda QT interval uzamasının olup olmadığı ve bunun dobutamin-stres testine verdiği yanıtı araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Yaş ortalaması 42,6 (16-75) ve 14 erkek, 12 kadın toplam 26 hasta üzerinde çalışıldı. Hastaların 11'i tip I DM, 15'i tip II DM idi. İskemik kalp hastalığı semptom ve bulgusu olanlar çalışma gurubuna alınmadı. Ayrıca konjenital uzun QT sendromunu ekarte etmek amacıyla tüm hastalarda sağırılık ve aile öyküsünde ani ölüm araştırıldı, hiç bir hastada bu özelliklere rastlanmadı. Kardiyak otonom nöropatiyi belirlemede kullandığımız testlerden 48 saat önce insülin dışındaki tüm ilaçlar kesildi. Ayrıca QT uzamasına neden olabilecek elektrolit anormalliği ve ilaçları kullanıp kullanmadıkları araştırıldı. QT uzaması yapabilecek olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Diyabetik hastalarda KON'ı ortaya çıkarmak için 5 noninvazif test uygulandı. Her bir teste cevap normal ya da anormal olarak değerlendirildi. Bu testlerden en az 2'si anormal olanlar ise KON olarak kabul edildi (6,10). Uyguladığımız 5 non-invazif test şunlardı:

a) İstirahat Nabızı: Hasta en az 15 dakika yatar pozisyonda kaldıktan sonra monitörden kalbin dakika atım sayısı hesaplandı. Kalp hızı dakikada 100 ya da daha fazla olanlar anormal kabul edildi.

b) Vurudan vuruya kalp hızı değişiklikleri: Hastaya yatar pozisyonda, dakikada 6 solunum olacak biçimde yavaş ve derin solunum yaptırıldı. 1 dakika süreyle kaydedilen EKG trasesinden minimum ve maksimum kalp hızları arasındaki fark ölçüldü. Bu fark 10/dak. ya da altında ise anormal kabul edildi.

c) Valsalva Manevrası: Hastaya Valsalva manevrası yaptırırken kaydedilen EKG trasesinden en uzun RR intervalinin, en kısa RR intervaline oranı hesaplandı. 1,10 ya da daha küçük olanlar anormal kabul edildi.

d) Ayakta durmaya kalp hızı cevabı: Sürekli monitörizasyon esnasında, hasta ayağa kaldırıldıktan sonra 30. vurudaki RR intervalinin, 15. vurudaki RR intervaline oranı hesaplandı. 1 ya da daha düşük değerler anormal olarak değerlendirildi.

e) Ayakta durmaya kan basıncı cevabı: Sfigmomanometre kullanılarak ayağa kalktıktan 1 dakika sonra sistolik kan basıncı ölçüldü. 30 mmHg ya da daha fazla düşüş anormal olarak değerlendirildi.

Bu kriterleri kullanarak 26 hastanın 16'sı 2 ya da 2'den fazla anormallik gösterdiğinden kardiyak otonom nöropatili olarak kabul edildi. Kardiyak otonom nöropatili olmayan 10 hasta ise kontrol gurubunu oluşturdu.

QT intervali, 50 mm/s hızıyla çekilen EKG'de birbirini izleyen 5 vurunun QT sürelerinin ortalaması alınarak ölçüldü. Bazett formülü ($QTc = QT / \sqrt{VRR}$) uygulayarak düzeltilmiş QT (QTc) hesaplandı. 440 milisaniyenin üstündeki değerler uzamış QTc değeri olarak kabul edildi (12).

Hastalarımızın çoğunda diyabetin diğer komplikasyonları da mevcut olduğundan bisiklet ergometresi ile efor testi uygulamasında güçlüklerle karşılaşıldı. Bu yüzden dobutamin infüzyonu ile stres testi uygulandı. 5 rr.ikrogram/kg/dak. dozuyula i.v. dobutamin infüzyonu ile başlandı. Her 5 dakikada bir doz arttırılarak sırasıyla 10, 15 ve 20 mikrogram/kg/dak. dozu verildi. Bu dozlarda tüm hastalarda yeterli kalp hızına ulaşıldı. Hiçbir hasta da angina pectoris ve ST segment değişikliği oluşmadı. Hedeflenen kalp hızının %85'ine ulaşıldığında dobutamin infüzyonu kesildi, bu esnada QTc süreleri hesaplandı.

İstatistik analizinde student-t testi kullanıldı, $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

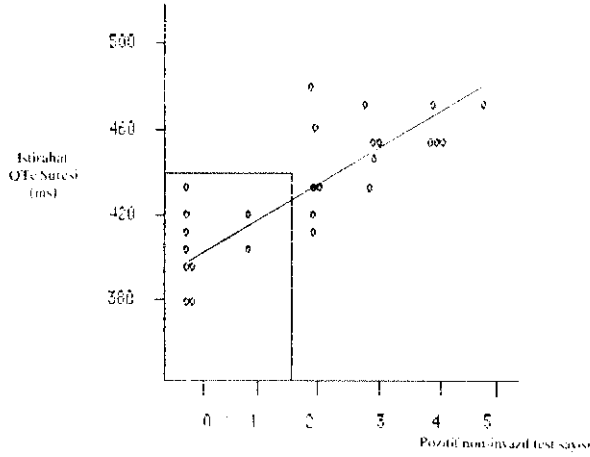
Kardiyak otonom nöropatili diyabetlilerle, otonom nöropatili olmayan diyabetlilerin QTc süreleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1'den de anlaşıldığı gibi otonom nöropatili diyabetlilerde QTc intervali kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında gerek istirahatte, gerekse dobutamin-infüzyonu sonrasında anlamlı olarak uzamış bulunmuştur ($p < 0.01$ ve $p < 0.001$).

Tüm hastaların istirahat ve dobutamin-stres testi QTc süreleri Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo.1 Diyabetik Kardiyak Otonom Nöropatisi Olan ve Olmayan Hastalarda Ortalama QTc Süreleri

	Kardiyak otonom nöropatili diyabetliler (n = 16)	Kardiyak otonom nöropatisi olmayan diyabetliler (n = 10)	
İstirahat QTc (ms)	447 ± 26	402 ± 18	p<0.01
Dobutamin-stres QTc (ms)	466 ± 28	407 ± 12	p< 0.001



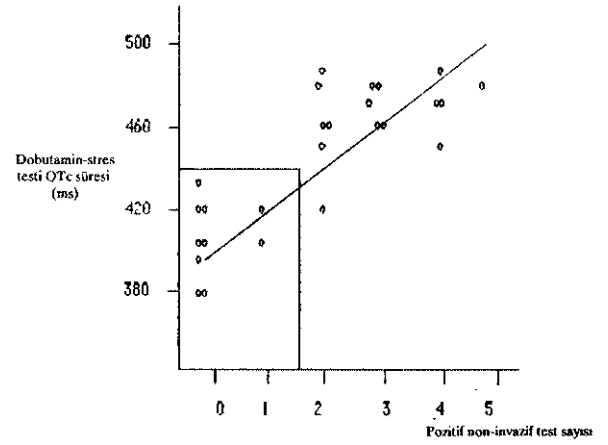
Şekil 1. Tüm olguların istirahat QTc Süreleri

Şekil 1 incelendiğinde dikdörtgen içerisinde kalanların kontrol gurubu oldukları ve hiçbirisinin QTc değerlerinin uzun olmadığı görülmektedir. Ancak hasta gurubundaki 16 olgunun 6'sı 440 ms ve altında, 10'u 440 ms'den uzun olarak ölçülmüştür. Şekil 2'deki dobutamin testi sonuçlarına bakıldığında yine kontrol gurubunda QTc süresinde uzama olmadığı, hasta gurubunda ise sadece 1 olgunun QTc değerinin normal sınırlarda kaldığı, diğer 15'inin QTc değerlerinin 440 ms'den daha uzun olduğu görülmektedir. Her 2 şekilde de görüldüğü gibi pozitif non-invazif test sayısı ile QTc süreleri arasında lineer bir ilişki mevcuttur. Otonom nöropalinin şiddeti arttıkça QT süresi uzamaktadır.

Tip I ve Tip II diyabetli hastalar arasında kardiyak otonom nöropati sıklığı yönünden fark bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Kahn ve arkadaşları 1987 yılında, diyabetik otonom kardiyak nöropatili hastalarda QTc süresinin



Şekil 2. Tüm olguların dobutamin-stres testi QTc süreleri

uzadığını göstermişler (6), daha sonra bu görüş, başka yazarlarca da desteklenmiştir (7,13). Gonin ve arkadaşları, diyabetik hastalarda istirahatte QTc uzamasının kardiyak otonom nöropatiyi göstermede duysuz olduğunu, ancak özgüllüğünün yüksek olduğunu bildirmişlerdir (13). Bizim çalışmamızda da gerek istirahatte, gerekse dobutamin-stres testinde QTc süresi diyabetik kardiyak otonom nöropatilerde belirgin uzun olarak bulunmuştur.

OT süresindeki uzamanın nedeni muhtemelen kardiyak sempatik innervasyon dengesindeki bozulmalardır. Ani kardiyak ölüm ve sık senkop atakları ile seyreden konjenital uzun QT sendromunda otonom sinir sisteminin rolü açıkça gösterilmiştir (2). Burada sağ stellat gangliyonun aktivite azalması, sol stellat gangliyonun aktivite artışı ile birlikte olmakta, sonuçta kalbin sempatik innervasyonunda dengesizlik söz konusu olmaktadır (2,14). QT intervalinin uzaması kalp siklusunda vulncrabil periyodun artmasına ve prematüre atımları takiben ciddi ventriküler aritmi gelişme olasılığının çoğalmasına neden ola-

çaktır (15). Uzun QT süresinin nedeni olarak adrenerjik dengesizlik hipotezi, sağ stellat gangliyonun ablasyonu ya da sol stellat gangliyonun uyarılması ile QT süresinde uzama elde edilerek kanıtlanmıştır (6)

Diyabetin stellat gangliyon düzeyinde sempatik dengesizlik oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir. Ancak norepinefrin analogu olan MIBG ile yapılan sintigrafik incelemede kardiyak otonom nöropati diyabetiklerde kardiyak adrenerjik dengenin bozulduğu gösterilmiştir (16). Ayrıca ciddi KON'u olan ve QT interval uzaması gösteren bir hastada, kalbin adrenerjik innervasyonunda uniform olmayan bir hasarın varlığı kanıtlanmıştır (17). Diyabetiklerde kardiyak sempatik innervasyonun bozulması, diyabetik hastaların egzersize verdiği cevabın anormal olmasından da sorumlu tutulmaktadır (18). Diyabette parasempatik sisteminde hasara uğradığı bildirilmişse de (10,11) OT uzamasından adrenerjik sistemin hasan sorumlu tutulmaktadır.

Diyabette görülen ani ölümlerin nedeni, sık olarak görülen koroner arter hastalığı, otonom nöropatiye bağlı solunum reflekslerindeki bozukluklar (19) olabileceği gibi OT uzamasına bağlı ventriküler aritmiler de olabilir.

Biz hastalarımızda bisiklet ergometresi ile efor testi uygulamasında güçlükle karşılaştığımızdan yeterli eforu sağlayamadığımızı/dan dobutamin infüzyonu ile stres testi yaptık. Prognostik önemi dinamik egzersiz testi kadar değerli olmasa da, diagnostik yönden dinamik egzersizin uygun bir alternatif olduğundan (20) ve duyarlılık ve özgüllük radionuklid anjiyogramla eşdeğer bulunduğundan (21) iskemik kalp hastalığını ekarte etmede dobutamin stres testini uyguladık. Koroner arter hastalığını ekarte etmede daha güvenilir yöntem olan koroner anjiyografi yerine güvenilirliği daha az da olsa non-invazif olduğundan ve uygulama kolaylığı açısından dobutamin infüzyonunu yeğledik. Dobutamin stress testine QT cevabı, kontrol gurubunda değişmedi. Kardiyak otonom nöropatisi olanlarda QTc'nin daha da uzadığını gözledik. Buda kalbin adrenerjik innervasyonundaki dengesizliğinin, anormalliğinin, stres halinde daha da belirginleştiğini gösteriyordu. Sonuçlarımız Kahn ve arkadaşlarının çalışması ile uyum sağlamaktadır (6).

Sonuç olarak, diyabetik kardiyak otonom nöropatinin tanınmasında QTc süresinin uzunluğu yararlı bir göstergedir. QTc uzunluğu olanlarda gerek kulla-

nılacak ilaçlar, gerekse stres gibi (efor, dobutamin testi) OTc'yi uzatan durumlardan, oluşabilecek hayatı tehdit edici nitelikteki aritmi komplikasyonları nedeniyle kaçınmak gerekmektedir, denilebilir.

KAYNAKLAR

1. Ewing DJ, Clarke BF: Diabetic otonom neuropathy: Present insights and future prospects. *Diabetes Care* 1986, 9:648.
2. Schwartz PJ, Periti M, Malliani A: The long QT syndrome. *Am Heart.T* 1975, 89:378.
3. Ahnvc S, Vallin II: Influence of heart rate and inhibition of autonomic tone on the QT interval. *Circulation* 1982, 65:435.
4. Flugelman MY, Kanler Y, Abinader IX i, Bar/ilai D: Rest electrocardiographic patterns in diabetics without evidence of ischemic heart disease. (Abstr) *Diabetes* 1980, 29(Suppl 2):76A.
5. Merdler A, Abinader CO, Flugelman MY, Ranter Y: Beta blockade in asymptomatic diabetics with abnormal rest electrocardiograms. *J Electrocardiol* 1983,16:87.
6. Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI: QT interval prolongation and sudden cardiac death in autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987,64:751.
7. Bellavere F, Ferri M, Gvarini L, Bax G, Piccoli A, Cordone C: Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death. *Br Heart* .1 1988, 59:379.
8. Schwartz PJ, Wolf S: QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978,57:1074.
9. Ewing DJ, Compbell IW, Clorke BF: The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q* .1 Med 1980, 193:95.
10. 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.
11. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, Recnan A, Holler JB: Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984, 7:447.
12. Goldman MT: Principles of Clinical Electrocardiography. Lange Medical Publications. Los Altos, California 1979, p27.
13. Gonin JM, Kadrofske MM, Schmaltz S, Bastyr EI, Vinik AI: Corrected QT interval prolongation as diagnostic tool for assesment of cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1990, 13:68.
14. Crampton R: Preeminence of the left stellate ganglion in 'die long QT syndrome. *Circulation* 1979,59:769.

15. Vlay SC, Mallis G1, Bro«n EJ, Cohn PF: Documented sudden cardiac death in prolonged QT syndrome. Arch Intern Med 1984, 144:833.
16. Sisson JC, Shapico B, Meyers L, Mallette S, Mangner TJ: Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. J Nucl Med 1987, 28:1625.
17. Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI: Prediction of sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. J Nucl Med 1988, 29:1605.
18. Kahn JK, Zxila B, Juni JE, Vinik AI: Decreased exercise heart rate and blood pressure response in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. Diabetes Care 1986, 9:389.
19. Sobotka PA, Eiss HP, Vinik AI: Impaired hypoxic ventilatory drive with autonomic neuropathy. J Clin Endocrinol Metab 1982, 62:658.
20. Mannering D, Cripps T, Leech G: The dobutamine stress test as an alternative, to exercise testing after acute myocardial infarction. Br Heart J 1988, 59:521.
21. Freeman ML, Palac R, Mason J: A comparison of dobutamine infusion and supine bicycle exercise for radionuclide cardiac stress testing. Clin Nuc Med 1984, 9:251.