

## Tip II Diyabetes Mellituslu Kardiyak Otonom Nöropatili Olgularda Arteriyel Sertlik\*

Aysel AYDIN KADERLİ, Sinem ÖZBAY, Mesut KEÇEBAŞ, İbrahim BARAN, Ali AYDINLAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Çalışmada kardiyak otonom nöropati (KON) pozitif diyabetes mellitus (DM)'li olgular ile sağlıklı kontrol grubunda arteriyel sertlik ölçülerek karşılaştırıldı. Çalışmaya 26 tip II DM'li hasta ve 12 sağlıklı gönüllü alındı. Tip II DM'li olgulara Ewing testi uygulanarak  $\geq 1$  puan alanlar KON pozitif kabul edildi. Radyal arter nabız dalga hızı (NDH) "Pulse Wave Sensor HDI system" ile ölçüldü. Büyük arter (BAEİ) ve küçük arter elastisite indeksleri (KAEİ) nabız dalgasının otomatik analizi ile hesaplandı. KON tip II DM'li olguların 21'inde pozitifliği. KON pozitif tip II DM'li olgularda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem BAEİ (sırasıyla  $7.72 \pm 2.77$ ,  $14.8 \pm 3.31$  ml/mmHg $\times 10$ ,  $p < 0.001$ ) ve hem de KAEİ ( $3.4 \pm 1.55$ ,  $5.9 \pm 2.99$  ml/mmHg $\times 100$ ,  $p = 0.033$ ) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü. Bu bulgular girişimsel olmayan ve kolay uygulanabilir bir tetkik yöntemi olan NDH ölçülmesinin, DM seyirindeki kardiyovasküler olayların ön görülmesinde faydalı bir yöntem olabileceğine işaret etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Arteriyel sertlik. Diyabetes mellitus. Kardiyak otonom nöropati.

### Arterial Stiffness in Patients with Type II Diabetes Mellitus and Cardiac Autonomic Neuropathy

#### ABSTRACT

Introduction: In this study, arterial stiffness was measured and the levels of cases with Cardiac Autonomic Neuropathy (CON) positive type II diabetes mellitus (DM) patients were compared with healthy controls. Method: In the study, 26 type II DM patients and 12 healthy volunteers were controlled. By performing Ewing test in type II diabetes mellitus patients, the cases with  $\geq 1$  scores were regarded as being CON (+). Radial artery pulse wave rate was measured using "Pulse Wave Sensor HDI system". Great Artery Elasticity index (GAEI) and small artery Elasticity Index (SAEI) was calculated with automatic analysis of pulse wave. Results: CON was positive in 21 of type II patients. When CON positive type II DM patients were compared to healthy controls, both GAEI ( $7.72 \pm 2.77$  vs  $14.8 \pm 3.31$  ml/mmHg $\times 10$ ,  $p < 0.001$ ) and SAEI ( $3.4 \pm 1.55$  vs  $5.9 \pm 2.99$  ml/mmHg $\times 100$ ,  $p = 0.033$ ) were found to be significantly lower. Conclusion: These findings suggest that the pulse wave measurement (a noninvasive, easily applicable test) may be useful method for prediction cardiovascular events in the course of DM.

**Key Words:** Arterial stiffness. Diabetes mellitus. Cardiac autonomic neuropathy.

Diyabetes mellitus (DM) tüm dünyada en sık rastlanan endokrin hastalıktır. Tip II DM toplumdaki görülme sıklığı %3.5-5 arasındadır. Bu hastaların çoğunda olan obezite ve yetersiz fiziksel aktivite ile birlikte yetersiz insülin salınımı, hedef hücrelerde insülin etkisine direnç DM görülme sıklığında artışa neden olmaktadır.

Bu artış komplikasyonlardan daha fazla sayıda kişinin etkilenmesini de beraberinde getirmektedir. Diyabetik otonom nöropati, kardiyovasküler sistemin yanı sıra gastrointestinal, ürogenital ve solunum sistemlerinde de çeşitli patolojilere yol açmaktadır. Diyabetik nöropati sensoriyel, motor veya otonom sinir sistemlerinin tümünü etkileyebilir<sup>3</sup>. Otonom sinir sisteminin kardiyovasküler sistem üzerine olan başlıca etkileri kalp hızını, miyokard kontraktilesini, venöz kapasiteyi ve arteriyel rezistansı düzenlemektir<sup>2</sup>. Otonom nöropatinin kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri sonucunda ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi, ağrısız miyokard infarktüsü ve kardiorespiratuar arrest oluşabilmekte ve hem morbiditeyi hem de mortaliteyi belirgin olarak arttırmaktadır<sup>3</sup>. DM tanımlı asemptomatik bireylerden gelişigüzel seçilen kohort çalışmalarında, diyabete bağlı kardiyovasküler otonom fonksiyon bozukluğunun %20 sıklık-

\* Bu çalışma 26. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 22.03.2012  
Kabul Tarihi: 24.05.2012

Dr Aysel AYDIN KADERLİ  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.  
Tel.: 0224 295 16 40  
e-posta: ayselkaderli@yahoo.com

ta bulunduğu saptanmıştır. Semptomatik otonom nöropatili diyabet hastalarının %25'inden fazlasında ise tanıyı takip eden 5 yıl içinde kardiyovasküler nedenli ölümlerin olduğu görülmüştür<sup>4</sup>. Artan kardiyovasküler mortalitenin sebebi bilinmemekle birlikte, ölümcül aritmiler ve subklinik aterosklerozla ilişkili olabileceği düşünülmektedir<sup>3</sup>. Kardiyak otonom nöropatide (KON) parasempatik işlev bozukluğu sempatik işlev bozukluğundan önce saptanır. KON, sinsiyel ve semptomlar ortaya çıkmadan önce ancak noninvaziv refleks testleriyle teşhis edilebilmektedir<sup>5</sup>. Ewing ve ark. tarafından hem sempatik hem de parasempatik otonom fonksiyon bozukluğunu birlikte değerlendiren bir değerlendirme skalası geliştirilmiştir<sup>6</sup>. Bu skala, KON'un değerlendirilmesinde önemli bir prosedür olarak kabul edilmektedir.

Arteriyel sertlik, azalmış arteriyel elastisite ve damar duvarındaki hasara işaret eden duyarlı bir göstergedir. Kardiyovasküler hastalık riski yüksek toplumlarda arteriyel sertlik oranının yüksek olduğu nabız dalga hızı (NDH) ile gösterilmiştir<sup>7</sup>. Çalışmada aşikar kardiyak hastalık bulguları olmayan diyabetik hastalarda KON ile subklinik aterosklerozun bir göstergesi olan arteriyel sertliğin ilişkisinin araştırılması planlandı.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine kontrol amaçlı başvuran tip 2 DM tanısı olan 26 hasta ve hastane personelinden yaş uyumlu 12 sağlıklı gönüllü dâhil edildi. Çalışma için üniversite etik kurulundan onay alındı ve olguların tümünden aydınlatılmış onam formu alındı.

Tüm hastalara ayrıntılı sorgulama ve fizik muayene yapıldı, kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Hastaların boy, kilo ölçümleri yapılarak kg/boy<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) formülüyle beden kitle indeksleri hesaplandı. Diyabetik olgularda, diyabetin süresi ve alınan antidiyabetik tedavi kaydedildi. Olguların hiçbirinde angina ve koroner arter hastalığının klinik belirtileri yoktu. İskemiye neden olan koroner arter hastalığı varlığı Bruce protokolüne göre yapılan egzersiz testi ile değerlendirildi. Test sonucu negatif saptanan hastalar çalışmaya alındı. JNC7 kriterlerine<sup>8</sup> göre evre II hipertansiyonu bulunan; kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, atriyal fibrilasyonu olan hastalar ile diyabetik nöropati nedeniyle medikal tedavi alan veya bilinen diğer nörolojik hastalığı bulunan; PR mesafesini uzattığı bilinen digoksin ve diğer antiaritmik ilaç kullanım öyküsü bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalar, diyabetik KON tanısında kullanılan Ewing testi ile değerlendirildi (Tablo I). Ewing testinde derin nefes almaya kalp hızı cevabı (atımlar arasında kalp hızı farkının olmaması ya da 10 atımdan az olması), valsalva manevrasına yanıt (en uzun RR

mesafesinin en kısa RR mesafesine oranı 1 ya da altında olması), ayağa kalkmaya kalp hızı cevabı (ayağa kalktıktan hemen sonra alınan elektrokardiyografi(EKG)'deki 30.atımdaki RR süresinin 15.atımdaki RR süresine oranı 1 ya da altında olması), bir dakikalık ayakta durmayı takiben alınan (30 mmHg veya üstünde düşme) ve izometrik egzersize sistolik kan basıncı cevabı (el dinamometresi ile kan basıncında >10mmHg artış olması) değerlendirildi.<sup>6</sup> Ewing ve ark. tarafından tanımlandığı şekilde her test için normal, sınırdaki ve anormal şeklinde 3 değerlendirme yapıldı<sup>6</sup>. Sonuçların her birine karşılık gelen puanlar toplanarak her hasta için bir toplam skor elde edildi. Hastaların elektrokardiyografik kayıtları, digital monitörlü EKG cihazı ile sakin bir odada yatağa uzanmış halde dinlenirken ve ayağa kalktıktan 2 dakika sonra alındı. Sporcu modeli el sıkma (hand-grip) aleti ile hastaların sıkma aletine uygulayabildikleri en fazla gücü kullanacak şekilde 5 dakika boyunca efor sarf etmeleri sağlandı. Manevra sonrasında da tekrar hastaların tansiyon arteriyel değerleri ölçülerek kayıt edildi<sup>9</sup>. Tip 2 DM'li otonom nöropati pozitif saptanan 21 hasta (Ewing skoru  $\geq 1$ ) grup 1, sağlıklı gönüllüler grup 2 olarak kabul edildi. KON (-) saptanan olgu sayısı (n=5) yetersiz olduğu için değerlendirmeye dâhil edilmedi.

**Tablo I-** Ewing testi kriterleri

Testin adı	Normal	Sınırdaki	Anormal
<b>Parasempatik sistem</b>			
Valsalva Oranı (maksimum RR/minimum RR)	>1.21	1.11-1.20	<1.10
Ayağa kalkmaya kalp hızı cevabı (atım/dk)	>1.04	1.01-1.03	<1.00
Derin nefes almaya kalp hızı yanıtı (atım/dk)	>15	11-14	<10
<b>Sempatik sistem</b>			
Ayağa kalkmaya sistolik kan basıncı yanıtı (mmHg)	<10	11-29	>30
İzometrik kontraksiyon testi (mmHg)	>16	11-15	<10
<b>SKOR</b>	<b>0</b>	<b>0.5</b>	<b>1</b>

Radiyal arter NDH noninvaziv olarak "Nabız Dalga Sensör HDI sistem (Hypertension Diagnostics, Eagan, MN)" ile ölçüldü. Bu yöntem çalışan damarların ortalama sertliği hakkında bilgi veren NDH ölçümüne dayanır. Arteriyel nabız, kalbin kontraksiyonundan kaynaklanan bir fluktuasyon göstergesidir. Kanın sol

## Tip II DM ve KON'lu Olgularda Arteriyel Sertlik

ventrikülden aortaya geçmesi akım, basınç ve arteriyel ağaç boyunca çap pulsasyonunu oluşturur. Bu fluktuasyonların çoğu nabız olarak adlandırılabilirlerse de klinikte daha ziyade arteriyel basıncın oluşturduğu dalga alınır. NDH değeri, bu yöntem ile nabız dalgasının damarın bir ucundan diğer ucuna yayılırken kat ettiği mesafenin geçen zamana oranı ile hesaplanır  $[NDH(m/s)=mesafe(m)/geçen\ süre\ (s)]^7$ . Ölçümler hasta 10 dakika supin pozisyonda istirahat ettikten sonra; gündüz vakti, sessiz ve oda sıcaklığı  $22\pm 1^\circ C$  olan bir ortamda alındı. Hastaların işlemden iki saat öncesi dönemde kahve ve sigara içmemiş olmalarına dikkat edildi. Uygun boyda kaf olguların koluna bra-kiyal arterin palpe edildiği noktanın 2-3 cm üzerine yerleştirildikten sonra sensör radyal arterin üzerine yerleştirildi<sup>18,19</sup>. Bu ölçümlerden elde edilen parametreler şunlardır: Hesaplanan atım hacmi (AH) (ml/vuru), kardiyak debi (KD) (L/dk), büyük arter elastisite indeksi (BAEİ) (ml/mmHg $\times$ 10), küçük arter elastisite indeksi (KAEİ) (ml/mmHg $\times$ 100), sistemik vasküler rezistans (SVR) (dyne/sn/cm-5), toplam vasküler empedans (TVE) (dyne/sn/cm-5). Bu parametrelerden BAEİ ve KAEİ değerleri kullanıldı.

**İstatistiksel Değerlendirme:** Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 13.0 programı kullanıldı. Nicel veriler ortalama $\pm$ standart sapma, nitel veriler frekans olarak verildi. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmasında t-testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Yates düzeltmeli ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak belirlendi.

## Bulgular

KON tip II DM'li olguların 21'inde pozitif. Çalışmaya alınan olguların sadece 5'inde KON negatif saptandığından bu grup istatistiksel değerlendirmeye dahil edilmedi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi açısından farklılık yoktu (sırasıyla p değerleri 0.523; 1.00; 0.070). KON tip II DM'li olguların yaş ortalaması  $59.10\pm 10.30$ , sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması  $61.90\pm 11.70$  idi. KON (+) tip II DM'li olguların %52'sini ve sağlıklı kontrol grubunun %50'sini kadınlar oluşturmaktaydı. Açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c tip II DM'li KON (+) olgularda daha yüksek idi. Ortalama DM süresi  $10.40\pm 8.40$  yıl idi. KON pozitif tip II DM'li olgularda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NDH değerleri (sırasıyla  $1624\pm 102$ ;  $1057\pm 51$  cm/sn,  $p=0.001$ ) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. KON pozitif tip II DM'li olgularda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem büyük arterlerin elastisite indeksi (BAEİ) (sırasıyla  $7.72\pm 2.77$ ,  $14.8\pm 3.31$  ml/mmHg $\times$ 10,  $p<0.001$ ) ve hem de küçük arterlerin elastisite indeksi (KAEİ) (sırasıyla  $3.4\pm 1.55$ ,  $5.9\pm 2.99$  ml/mmHg $\times$ 100,  $p=0.033$ ) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü (Tablo II).

**Tablo II-** Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özelliklerinin ve arter elastisite indeksi değerlerinin karşılaştırılması

	KON (+) (n=21)	Kontrol (n=12)	P Değeri
Yaş (yıl)	$59.00\pm 10.30$	$61.90\pm 11.70$	0.523
Cinsiyet (K/E)	11/10	6/6	1.000
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	$34.70\pm 6.40$	$26.60\pm 5.20$	0.070
AKŞ (mg/dl)	$181.10\pm 56.40$	$101.00\pm 15.50$	<0.001
BAEİ (ml/mmHg $\times$ 10)	$7.72\pm 2.77$	$14.8\pm 3.31$	<0.001
KAEİ (ml/mmHg $\times$ 100)	$3.4\pm 1.55$	$5.9\pm 2.99$	0.033

KON: Kardiyak otonom nöropati, VKİ: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, BAEİ: Büyük arterlerin elastisite indeksi, KAEİ: Küçük arterlerin elastisite indeksi.

## Tartışma

Kardiyovasküler hastalıklarla DM arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır. Diyabetik olmayan hastalara göre, diyabetik hastalarda sadece kardiyovasküler hastalıklar değil diğer komplikasyonların da daha sık olduğu bilinmektedir. Diyabetik kalplerde damar duvar işlevinin bozulmasında, kardiyak sempatik fonksiyon bozukluğu önemli bir problemdir. Kardiyovasküler otonomik fonksiyon bozukluğunun, sessiz miyokard iskemisi ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>1</sup>. Hastaların yaşam süresi ve hayat kalitesini kötü etkilemesine rağmen, diyabetin komplikasyonları içinde en az anlaşılan ve tanınan diyabetik otonom nöropatidir<sup>10,11</sup>. Diyabet, periferik sinirler ve küçük damarlarda diffüz ve yaygın hasara neden olmaktadır. KON, diyabetin en çok gözden kaçırılan ve sık komplikasyonlarından biridir<sup>12</sup>. KON, kalbi ve kan damarlarını innerve eden nörofiberlerin zarar görmesiyle ortaya çıkan bir durumdur. Bu da, kalp hızında ve vasküler dinamizmde anormal durumlara sebep olmaktadır. Kalp hızındaki değişim KON'un en erken bulgusu olarak bilinmektedir<sup>13</sup>. Birçok çalışmada KON (+) diyabetik hastada KON (-) olan diyabetik hastaya göre yükselmiş mortalite riski olduğu gösterilmiştir<sup>14,15</sup>. Ewing ve arkadaşlarının yayınladığı raporda anormal otonom fonksiyon testleri olan olgularda 2.5 yıllık mortalite oranı %27.5 iken 5 yıl sonra bu değer %53'e yükselmiştir. Fakat normal otonom testleri olan olgularda bu değer 5 yıl sonrasında %15'tir<sup>6</sup>. O'Brien ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise otonom nöropatisi olan asemptomatik diyabetik hastalarda 5 yıl sonrasında mortalite oranı %27 iken normal otonom fonksiyon testi olan hastalarda bu değer %8'dir<sup>16</sup>. Hiperinsülinemi ve insülin direncinin otonom fonksiyon bozulduğundan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Hiperinsülinemi ve insülin direnci, nitrik oksit sentezinin bozulmasını ve plazma serbest yağ asitlerinin artışı tetiklediği, bu artışın ise insülin direncinin daha fazla artmasına ve hipotalamus üzerindeki insülin reseptör-

lerini etkileyerek sempatik aktivasyona neden olarak, KON'u ortaya çıkardığı ileri sürülmektedir<sup>1</sup>.

Arteriyel sertlik, sağlıklı bireylerde kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin bağımsız belirleyicisi ve koroner arter hastalığı için klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden daha iyi bir belirleyicidir<sup>17,18</sup>. Fibrozis, elastin fiberlerin kırılması, kollajenin toplanması, inflamasyon, mediyal düz kas nekrozu, arteriyel duvar içine makromoleküllerin difüzyonu ve kalsifikasyonu, genetik nedenler, kardiyovasküler risk faktörlerinin eşlik etmesi ile meydana gelmektedir<sup>18</sup>.

NDH arteriyel sertliği ölçme işlemi girişimsel olmayan, göreceli olarak ucuz, kolay uygulanabilir ve kabul edilebilir yöntemdir. Bu yöntem, arteriyel sertliği kaliteli bir şekilde belirlemek açısından güvenilir test olarak kabul edilmektedir<sup>18</sup>. Diyabetik hastalarda arterler sağlıklı kontrol grubuna göre daha tortüyo yapıdadır. Bu hastalarda klasik semptom ve bulgularından daha erken olarak, diffüz aterosklerozu gösteren NDH değerleri daha yüksek saptanmaktadır. Seri çalışmalarda, NDH kullanımı ile erken aterosklerozu saptamanın mümkün olduğu gösterilmiştir<sup>19</sup>.

Nam ve ark.'nın brakiyal arterden yapılan NDH ölçümlerinin ortalama 1426 cm/sn ve üzerinde olduğunda ciddi koroner arter stenozunu saptamada sensitivitesi %77, spesifitesi %63 olarak bulunmuştur<sup>20</sup>. Kim ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada, NDH değeri ortalama 1635 cm/sn ve üzeri olan hastalarda genisi skoru ile yakın ilişki gösterdiği ve multiple oklusiv koroner arter hastalığı ile önemli ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>21</sup>. Bizim çalışmamızda, literatür bilgilerine benzer şekilde, NDH değeri ortalama 1630 cm/sn olarak bulunmuştur. Hung ve ark. yaptığı çalışmada ise NDH ölçümlerinin erken aterosklerozu belirlemede önemli bir risk faktörü olduğunu ve uzun dönem kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede gösterge olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir<sup>22</sup>.

Bizim çalışmamızda kullandığımız parametreler olan BAEİ ve KAEİ arteriyel sertliğin göstergesi olarak kullanılan parametrelerden yalnızca ikisidir. BAEİ ve KAEİ endotel fonksiyon bozukluğunun indirekt bir hemodinamik göstergesidir. Bu parametrelerin endotel fonksiyon bozukluğunu göstermedeki değeri daha önce yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Duprez ve ark. endotel fonksiyon bozukluğunun indirekt bir göstergesi olan karotis intima-media kalınlığı ile KAEİ arasındaki ters orantılı ilişkiyi göstermişlerdir<sup>23</sup>. McVeigh ve ark. diyabetin varlığı ile BAEİ ve KAEİ arasında anlamlı ters orantılı ilişkiyi tespit ettiler<sup>24</sup>. Grey ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 7 yıllık takiplerde kardiyovasküler olay gelişim riski ile KAEİ arasında negatif korelasyon varlığı gösterilmiştir<sup>25</sup>.

Yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi, NDH değerinin koroner arter hastalığını göstermede çok etkili, ucuz, kolay uygulanabilir, girişimsel olmayan bir yöntem olduğu görülmektedir. Bu çalışmada, NDH değeri KON(+) hastalarda kontrol grubuna göre (sırasıyla

1624±102; 1057±51 cm/sn, p=0.001) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Buna bağlı olarak hesaplanan BAEİ ve KAEİ KON(+) hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde bulunmuştur. Literatürde KON ile NDH arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma olmaması nedeniyle elde edilen anlamlı sonuçların daha geniş hasta serilerinde değerlendirmesine ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; hem BAEİ hem de KAEİ KON(+) hastalarda sağlıklı olgulara göre daha düşük olarak ölçüldü. Bu bulgular girişimsel olmayan, kolay uygulanabilir bir tetkik yöntemi olan NDH ölçülmesinin diyabetik KON(+) hastalarda kardiyovasküler olayların ön görülmesinde faydalı bir yöntem olabileceğine işaret etmektedir.

## Kaynaklar

- 1- Manzella D, Paolisso G. Cardiac autonomic activity and Type II diabetes mellitus. *Clin Sci* 2005;108:93-9.
- 2- Vinik IA, Zola BE: The Effects of Diabetic Autonomic Neuropathy on the Cardiovascular System, Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease, London, Current Science 1995;159-71.
- 3- Güçlü S, Aydınlar A, Aydın Kaderli A, et al. The Relationship Between Cardiac Autonomic Neuropathy and Diastolic Heart Function in Patients with Type II Diabetes Mellitus. *UÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2007;33:55-9
- 4- Vinik AI, Erbas T, Pfeifer MA, et al. Diabetic autonomic neuropathy. In: Porte D, Sherwin RS, Baron A, eds. *Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus*. 6th ed. New York: Mc Graw Hill; 2002;789-804.
- 5- Çelen YZ, Önderişik I, Okan V, Özbay E, Zincirkeser S. Evaluation of the Left Ventricle Functions in Diabetic Patients with Cardiovascular Autonomic System Neuropathy. *Van Tıp Dergisi* 1999;6:20-24.
- 6- Ewing, DJ, Campbell IW, Clark BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980;49:95-108.
- 7- Shen L, Wu W, You B, et al. Relationship between Pulse Wave Velocity and Carotid Atherosclerosis in Geriatric People. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:16-20.
- 8- Mancía G, Grassi G. Hipertansiyonun Tanımı ve Sınıflaması. Kozan Ö. Hipertansiyon Temelleri ve Uygulama. 1. Baskı, İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd Şti, 2009;15-22.
- 9- Turan S, Tamer İ. Glisemik kontrolün Diyabetik kardiyovasküler Otonom Nöropati Üzerine Etkisi. *KEAH Tıp Dergisi* 2008;19:2:73-9.
- 10- Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Clin J Med* 2001;68:928-44.
- 11- Freeman R. The peripheral nervous system and diabetes. In *Joslin's Diabetes Mellitus* (Weir, G., Kahn, R. and King, G. L., eds.), Lippincott, Philadelphia. 2002:794-816.
- 12- Maser RE, Lenhard MJ, DeCherney GS. Cardiovascular autonomic neuropathy: the clinical significance of its determination. *Endocrinologist* 2000;10:27-33.
- 13- Zeigler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994;10:339-83.
- 14- Ewing DJ, Campbell IW, Clark BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980;49:95-108.

## Tip II DM ve KON'lu Olgularda Arteriyel Sertlik

- 15- Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Med* 1993;10:820–24.
- 16- O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991;79:495–502.
- 17- Savvidou MD, Kaihura C, Anderson JM, Nicolaides KH. Maternal Arterial Stiffness in Women Who Subsequently Develop Pre-eclampsia. *PLoS One* 2011;6:1-6.
- 18- Song HG, Kim EJ, Seo HS, et al Relative contributions of different cardiovascular risk factors to significant arterial stiffness. *Int J Cardiol* 2010;139:263-8.
- 19- Woolam GL, Schnur PL, Wallbona C, Hoff HE. The Pulse Wave as an Early Indicator of Atherosclerosis in Diabetic Subjects. *Circulation* 1962;25:533-9.
- 20- Nam HJ, Jung IH, Kim J, et al. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and occult coronary artery disease detected by multi-detector computed tomography. *Int J Cardiol* 2011;2:1-6.
- 21- Kim HJ, Nam JS, Park JS, et al. Usefulness of brachial-ankle pulse wave velocity as a predictive marker of multiple coronary artery occlusive disease in Korean type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;85:30-4.
- 22- Hung CS, Lin JW, Hsu CN, et al. Using brachial-ankle pulse wave velocity to associate arterial stiffness with cardiovascular risks. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:241-6.
- 23- Duprez DA, De Buyzere ML, De Backer TL, Clement DL, Cohn JN. Relationship between arterial elasticity indices and carotid arterial elasticity intima-media thickness. *Am J Hypertens* 2000;13:1226-32.
- 24- McVeigh GE, Lemay L, Morgan D, Cohn JN. Effects of long-term cigarette smoking on endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol* 1996;78:668-72.
- 25- Grey E, Brattel C, Glasser SP, et al. Reduced small artery but not large artery elasticity is an independent risk marker for cardiovascular events. *Am J Hypertens* 2003;16:265-9.

