

T.C.  
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PREDİYABETİK BİREYLERDE SUBKLİNİK SOL VENTRİKÜL  
SİSTOLİK DİSFONKSİYONUNUN YENİ BİR EKOKARDİYOĞRAFİK  
MODALİTE OLAN “AUTOMATED FUNCTION IMAGING” METODU  
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ”**

DR. İLKGÜL DEMİRBAŞ YALÇIN  
KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2013

T.C.  
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PREDİYABETİK BİREYLERDE SUBKLİNİK SOL VENTRİKÜL  
SİSTOLİK DİSFONKSİYONUNUN YENİ BİR EKOKARDİYOĞRAFİK  
MODALİTE OLAN “AUTOMATED FUNCTION IMAGING” METODU  
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ”**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ  
DR. İLKGÜL DEMİRBAŞ YALÇIN

TEZ YÜRÜTMENİ  
DOÇ. DR. NİLÜFER EKŞİ DURAN

İSTANBUL 2013

## TEŞEKKÜR

Engin bilgi birikimi ve tecrübelerinden her an faydalandığım ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyeceğini bildiğim, birlikte çalışmış olmaktan her zaman gurur duyacağım Sayın Dr. Bahadır DAĞDEVİREN'e

Zor anımda, her koşulda yetişen, bilgi ve desteğini esirgemeyen Sayın Dr. Tayfun GÜROL'a,

Mesleğine olan bağlılığını ve çalışkanlığını örnek aldığım, uzmanlık eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim Sayın Dr.Serdar YILMAZER'e,

Birlikte çalıştığımız sürece yardım ve desteklerini esirgemeyen Dr. Alper AYDIN'a,

Uzmanlık eğitimimde birlikte çalıştığımız sürece her konuda yakınlık ve desteğini esirgemeyen, özellikle uzmanlık tezime olan katkılarından dolayı Sayın Dr. Bekir Yılmaz CİNGÖZBAY'a

Doğru olanı arayıştaki kararlılığını her zaman örnek alacağım, birlikte çalıştığımız sürece özellikle de tez çalışmam süresince ilgi ve desteklerini esirgemeyen, Sayın Dr. Nilüfer EKŞİ DURAN'a ,

Eğitimim süresince deneyim ve tecrübelerini benimle paylaşan birlikte ekip olmaktan mutluluk duyduğum Sayın Dr. Harun ARBATLI, Sayın Dr. Uğur FİLİZCAN, Sayın Dr. Ahmet ÖZSOY'a,

Mesleki bilgilerini aktarmanın yanı sıra etik ve paramedikal tecrübelerini de benimle paylaşan Sayın Dr. Attila SAYGI'ya,

Rotasyonlarım sırasında engin klinik tecrübelerini benimle sabırla paylaşan Sayın Dr. Yaşar TULBEK'e, Sayın Dr. Selim NALBANT'a, Sayın Dr. Melih ÖZEL'e, Sayın Dr. Oya UYGUR BAYRAMIÇLI'ye, Sayın Dr. Eşref ÖZER'e, Sayın Dr. Nesrin SARIMAN ve Sayın Ender LEVENT'e,

Birlikte çalıştığımız süre boyunca acı tatlı bir çok anı paylaştığımız Sayın Dr. Umutay SARIGÜL'e, Sayın Dr. Yusuf Selçuk YILDIZ'a, Sayın Dr. Adem YILMAZ'a, Sayın Dr.Feyza KURT'a, Sayın Dr. Çağatay ONAR'a, Sayın Dr. Yetkin KORKMAZ'a ve diğer uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, özellikle tezime olan katkılarından ve gösterdikleri sabırdan dolayı sevgili Ayten YAĞCIOĞLU'na, Sevilay YANMIŞ'a, Songül SAYGI'ya , Emine TANRIKULU'na ve tüm laboratuvar çalışanları başta olmak üzere tüm kardiyojji servisi, anjiyojji laboratuvarı, yoğun bakım servisi, acil servis ve diğjer klinik servislerdeki sağlık personeline,

Hak ve emekleri asla ödenmeyecek olan rahmetli anneme, sevgili teyzeme, varlıklarından güç bulduğum kız kardeşime, babama ve diğjer aile bireyelerine,

En büyük destekçim ve moral kaynağım sevgili eşim Mustafa YALÇIN ve biricik oğlumuz Demir YALÇIN'a hayatımda yer aldıkları için,

Sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. İlkül DEMİRBAŞ YALÇIN

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. PREDİYABET .....	3
2.1.1. Prediyabet Prevelansı .....	3
2.1.2. Prediyabet Tanı .....	4
2.1.3. Prediyabet ve Kardiyovasküler Hastalık Riski .....	6
2.2. DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİ (DİYABETİK KMP) .....	7
2.2.1. İnsanlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar .....	7
2.2.2. Hayvanlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar .....	8
2.2.3. Diyabetik Kardiyomiyopati Patogenezi .....	10
2.2.3.1. Bozulmuş Kalsiyum Hemostazı .....	11
2.2.3.2. Renin-Anjiyotensin Sistem Aktivasyonu (RAA) .....	12
2.2.3.3. Artmış Oksidatif Stres .....	12
2.2.3.4. Bozulmuş Substrat Metabolizması (Metabolik Kardiyomiyopati) .....	13
2.2.3.5. Mitokondriyal Disfonksiyon .....	16
2.2.4. Diyabetik Kardiyomiyopatinin Klinik Özellikleri .....	18
2.2.4.1. Diyabetik Kardiyomiyopati ve Diyastolik Disfonksiyon .....	18
2.2.4.2. Artmış Sol Ventrikül Kitlesi .....	19
2.2.5. Diyabetli Hastalarda Kalp Yetersizliğinin Tedavisi .....	20
2.2.6. Diyabetik Kardiyomiyopatinin Tanısal Değerlendirmesi .....	22
2.2.6.1. Ekokardiyografi .....	22
2.2.6.2. Kardiyak Manyetik Rezonan Görüntüleme (KMRG) .....	23
2.3. SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	23
2.3.1. Diyastolik Fonksiyonda Temel Prensipler .....	24
2.3.2. Diyastolik Doluş Parametrelerinin Değerlendirilmesi .....	26
2.3.2.1. Mitral İleri Akımları (Inflow) .....	26
2.3.2.2. Pulmoner Ven Akımları .....	28
2.3.2.3. Renkli M-Mod Akım Propagasyon Velositesi (Vp) .....	30
2.3.2.4. Doku Doppler Anuler Erken ve Geç Diyastolik Velositeleri .....	30
2.3.3. Diyastolik Disfonksiyonun Evrelendirilmesi .....	31
2.4. SOL VENTRİKÜL FONKSİYONUNU DEĞERLENDİRMEK İÇİN KULLANILAN YENİ EKOKARDİYOĞRAFİK MODALİTELER .....	32
2.4.1. Temel kavramlar .....	33

2.4.2.	Doku Doppler Görüntüleme (DTI) .....	34
2.4.2.1.	Miyokardiyal Fonksiyonunun Renkli Doppler ile Ölçümleri .....	36
2.4.3.	Two-Dimensional (2D) Speckle-Tracking Echocardiography (STE).....	39
2.4.3.1.	Speckle Tracking Ekokardiyografinin Klinik Kullanımı.....	42
3.	MATERYAL VE METOD.....	45
4.	BULGULAR.....	49
5.	TARTIŞMA.....	53
6.	SONUÇ .....	57
7.	ÖZET.....	58
8.	SUMMARY.....	59
9.	KAYNAKÇA .....	61
10.	ETİK KURUL ONAYI .....	81

## **KISALTMALAR**

ACC/AHA: American College of Cardiology & American Heart Association

ADA: Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association)

AFI: Automated Functional Imaging

AGEs: Gelişmiş glikolizlenme son ürünleri

AKş: Açlık kan şekeri

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

DM: Diyabetes mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DTI: Doku Doppler görüntüleme

DZ: Deselerasyon zamanı

EKG: Elektrokardiyografi

GLS: Global longitudinal strain

HbA1c : Glikolize hemoglobin (HemoglobinA1c)

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)

IVGZ: Interventriküler gevşeme zamanı

KAH: Koroner arter hastalığı

KV: Kardiyovasküler

KY: Kalp yetmezliği

LVEDP: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı

MI: Miyokard infarktüsü

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PCWP: Pulmoner kapiller kama basıncı

RAA: Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi

ROS: Serbest oksijen radikalleri

SV : Sol ventrikül

YA: Yağ asidi

SERCA-2: Sarkoplazmik retikulum adenzin trifosfataz

STE: Speckle tracking ekokardiyografi

SV EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

LVEDP: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı

VKI: Vücut kitle indeksi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 Diabetes Mellitusun görülme sıklığı dünya genelinde ve Türkiye’de giderek artmaktadır ve çözülmesi gereken bir kitle sağlığı sorunu haline gelmiştir. Diyabete bağlı komplikasyonların bireye ve topluma getirdiği maliyetin çok fazla olduğu, çeşitli ülkelerde toplam sağlık harcamalarının %3-12’sini diyabet giderlerinin oluşturduğu bildirilmektedir [1].

Prediyabet, diyabet gelişmesini ön gördüren güçlü bir risk faktörü olarak görülmektedir. Prediyabette, erken metabolik değişiklikleri oluşturan “Bozulmuş Açlık Glukozu” ve “Bozulmuş Glukoz Toleransı” dönemlerinden diyabete geçiş çoğu kez yıllar sürebilmektedir ve prediyabetik süreçte kardiyovasküler hastalık riski orta derecede artmıştır. Diyabet gelişimi ile birlikte bu risk 2 ila 4 kat yükselmektedir [3]. Buna karşılık basit yaşam tarzı değişiklikleri ile tip 2 diyabet riskinin % 58’e varan oranlarda önlenebileceği veya ortaya çıkışının geciktirilebileceği gösterilmiştir [1, 2].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, diyabetin kişiye ve topluma yükünü azaltmak için hastalığın olabildiğince erken dönemde tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesi önerilmiş ve bu amaçla yakın zamanda dünya çapında bir eylem planı başlatılmıştır [1].

Koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, retinopati, diyabetik nefropati ve diyabetik kardiyomiyopati diyabetin kardiyovasküler komplikasyonları olarak bilinmektedir. Diyabetik kardiyomiyopati, diyabetin morbidite ve mortalitesini arttıran ciddi komplikasyonlarından biridir [3]. Literatürde, prediyabetik dönemde sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendiren çok az sayıda çalışma mevcuttur [ 4, 5].

Diyabet, miyokardiyal kontraktıl proteinlerinde ve kollajen bileşiminde yapısal değişiklikler oluşturarak, miyokardiyal fibrozis ve miyokardiyal sertliğe katkıda bulunmaktadır [6, 7]. Sol ventrikül longitudinal kontraksiyon, hipoperfüzyon ve miyokardiyal fibroze daha duyarlı olan subendokardiyal liflerin kontraksiyonu sonucu gelişir [8, 9]. Bu nedenle SV longitudinal disfonksiyonu, diyabetik kardiyomiyopatinin en erken dönemlerinde gelişmektedir [10, 11]. Prediyabetik hastalarda bozulmuş longitudinal kontraksiyonun saptanması, erken miyokardiyal hastalığın tanınmasında önemli rol alabilir [12]. Yeni ekokardiyografik modalitelerden speckle tracking ekokardiyografi (STE)’den türetilmiş “Automated Functional Imaging (AFI)” yöntemi ile global longitudinal strain (GLS) değerlendirmenin sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede etkin bir yöntem olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir [13 14, 15, 16, 17, 18] .



Bu çalışmanın amacı, geleneksel ekokardiyografik yöntemlerle korunmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonu olan prediyabetik bireylerde, yeni bir ekokardiyografik modalite olan speckle tracking ekokardiyografi (STE) yöntemi kullanılarak, sol ventrikül longitudinal strain (GLS) değerlendirmesi ile subklinik sol ventrikül disfonksiyonunun araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. PREDİYABET

Prediyabet, 1979 yılında ilk defa Ulusal Diyabet Veri Grubu tarafından normal glukoz hemostazisi ile diyabet arasındaki ara metabolik durumu tanımlayan, “glukoz intoleransı“ olarak adlandırılmıştır. 1997 yılında Diabetes Mellitus Tanı ve Sınıflandırması üzerine Uzman Komite ve 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından genişletilmiş, “Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)” ve Oral Glukoz Tolerans testi (OGTT) 2. Saat sonuçlarına göre “Glukoz tolerans bozukluğu (GTB)” tanımlanarak hiperglisemik ara metabolik durum iki dönemde incelenmiştir [19] (Şekil 1). 2010 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından bu tanıma HgA1c kriteri de eklenmiştir [20] (Tablo 2).

#### 2.1.1. Prediyabet Prevelansı

Tahminlere göre, 2010 yılı itibarı ile tüm dünyada erişkin (20-79 yaş) nüfusta diyabetes mellitus (DM) prevelansı %6,6 olup 2030 yılında %18 artış ile bu değer %7,8 olacağı öngörülmektedir. Halen tüm dünyada ise 285 milyon olan diyabetli nüfusun yirmi yıl sonra 438 milyona ulaşması beklenmektedir [21].

Diyabet Atlası’nda dünyanın Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) prevelansı hesaplanmıştır. Buna göre halen %7,9 olduğu varsayılan BGT prevelansının yaklaşık olarak %37 artış göstererek %8,4’e ulaşacağı sanılmaktadır. Sayısal olarak ise halen 344 milyon olduğu tahmin edilen BGT’li prediyabetik nüfusun 2030 yılında 472 milyona ulaşması beklenmektedir [21]. Bu durum diyabet epidemisinin ilerideki yıllarda da devam edeceğinin kanıtı olarak görülmektedir.

Türkiye’ de ise; 1997-1998 yıllarında Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I)’nın sonuçlarına göre, tip 2 diyabet prevelansı %7,2, BGT prevelansı ise % 6.7 bulunmuştur [22]. Bu oranlara dayanarak Türkiye İstatistik Kurumu 2007 yılı nüfus rakamlarına göre ülkemizde, 2.85 milyonun üzerinde tip 2 diyabetli ve 2.6 milyon civarında BGT olan bireyin yaşadığı bildirilmiştir. TURDEP-I sonuçları, DSÖ ve Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF) tahminleri ile birlikte değerlendirildiğinde ülkemizde de diyabet prevelansının artacağı düşünülmektedir [21, 23].

TURDEP-II Çalışması, Ocak 2010 - Haziran 2010 tarihleri arasında yapılmış olup TURDEP-I verileri ile karşılaştırıldığında; Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının

%13.7'ye ulaştığı görülmüştür. Bilinen diyabet oranı %55 ve yeni diyabet oranı %45 ile oranlar birbirine yakın bulunmuştur ve) [1, 21, 23, 24].

Türkiye İstatistik Kurumu'nun Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi (ADNKS) 2008 yılı verilerine göre ve Türkiye TEKHARF Çalışmasının 1997/1998 taramasından 2004/2005 yıllarına kadar izlenen kohortuna dair 2009'da yayınlanan verilerine göre, Türkiye'de 35 yaş üstü nüfusta diyabet prevalansı %11,3 olarak tahmin edilmiş ve bunun 3,3 milyon kişiye karşılık geldiği hesaplanmıştır. Aynı çalışma, ülkemizde 4,1 milyon prediyabetli (bozulmuş açlık glukozu ve/veya glukoz intoleransı) birey olduğunu öne sürmektedir [22, 23].

TEKHARF Çalışması 2009'a göre ülkemizde diyabetin artış hızı %6,7 dir. Bu da, diyabetli popülasyonun 10-11 yılda ikiye katlanması ve yılda 350 bin yeni diyabetli anlamına gelmektedir. BAG insidansı erkek için % 8, kadın için % 11,9; yılda 340 bin kişi olarak hesaplanmıştır. Diyabetin ilk gelişme ortalama yaşı olarak ise  $52,8 \pm 11$  yıl bulunmuştur [22]. TEKHARF kohortunda glukoz metabolizması başlangıçta normaldir. Metabolik sendromu bulunanlarda sonradan yeni diyabet/BAG gelişme oranı erkekler için %9, kadınlar için % 15,5 olarak bulunmuştur. 2003/2004 kohortunda kadın diyabetlilerin %98'inin metabolik sendromlu olduğu, erkeklerde ise bu oranın %58 olduğu saptanmıştır. Yeni diyabet gelişiminde anlamlı etken olarak tespit edilen risk faktörleri, her iki cins için abdominal obezite ve yaş olmuştur. Sadece erkekler için hipertansiyon ve HDL-kolesterol düşüklüğü de anlamlı bulunmuştur. Bel çevresinde 6 cm'lik bir artışın diyabet gelişme riskini erkekte %43 oranında yükselttiği saptanmıştır. Diyabetin gelecekte koroner kalp hastalığı gelişimini, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak %81 oranında yükselttiği belirtilmiştir [22 ].

### **2.1.2. Prediyabet Tanı**

Tablo 1. 1979-2010 yılları arasında diyabetten prediyabet tanımına geçiş kriterlerindeki değişiklikler gösterilmiştir [19].

	NDDG (1979)		DSÖ (1980)		Uzman Komite (1997)		ADA (2003)		ADA (2010)	
	H	D	H	D	H	D	H	D	H	D
<b>Glisemi</b>										
Açlık	<140 <sup>f</sup> (7.8)	≥140 (7.8)	<140 <sup>f</sup> (7.8)	≥140 <sup>f</sup> (8.0)	110-125 <sup>f</sup> (6.1-6.9)	≥126 (7.0)	100-125 <sup>f</sup> (5.6-6.9)	≥126 (7.0)	100-125 <sup>f</sup> (5.6-6.9)	≥126 (7.0)
Genel	—	—	—	>200 (11.0)	—	>200 (11.1)	—	>200 (11.1)	—	>200 (11.1)
Semptomlar	—	+	—	+	—	+	—	+	—	+
<b>OGTT (75 g)</b>										
30 dk	1 değer ≥200 (11.1)	1 değer ≥200 (11.1)	—	—	—	—	—	—	—	—
60 dk	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
90 dk	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
120 dk	140-199 <sup>f</sup> (7.8-11.1)	≥200 (11.1)	140-199 <sup>f</sup> (8.0-11.0)	≥200 (11.0)	140-199 <sup>f</sup> (7.8-11.1)	≥200 (11.1)	140-199 <sup>f</sup> (7.8-11.1)	≥200 (11.1)	140-199 <sup>f</sup> (7.8-11.1)	>200 (11.1)
HbA <sub>1c</sub> (%)	—	—	—	—	—	—	—	—	5.7-6.4	≥6.5

Değerlerin birimi mg/dL (mmol/L). D: Diyabet, H: Hiperglisemi (prediyabetik durum). NDDG: Ulusal Diyabet Veri Grubu (National Diabetes Data Group), DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, ADA: Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association)

BAG ve BGT birlikte olabilir veya olmayabilir [26]. ADA, Açlık Kan Şekeri (AKŞ)'ni uygulaması kolay, hasta tarafından kabul edebilir ve ucuz olması nedeni ile diyabet ve prediyabet teşhisinde ilk tercih edilecek test olarak kabul etmektedir [27]. BAG varlığında ise BGT'yi ve diyabeti dışlamak için ve AKŞ normal olmasına rağmen halen diyabet şüphesi olanlarda OGTT yapılması gerektiğine dikkat çekmiştir [28].

Tablo 2 de güncel prediyabet teşhisi için, ADA'nın klinik pratik önerileri özetlenmiştir [29].

Tablo 2. Prediyabet Tanı Kriterleri (Diyabet İçin Artmış Risk Kategorisi)

BAG	AKŞ: 100 - 125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L)
BGT	AKŞ: 100 mg/dL den daha az (5.6 mmol/L) 75 gr OGTT testinden sonra 2. saat plazma glukoz seviyesi: 140 mg/dL'den – 199 mg/dL'ye kadar (7.8–11.0 mmol/L) HbA <sub>1c</sub> : 5.7% to 6.4%

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

2010 yılında, ADA tarafından diyabet ve prediyabet tanımı için gerekli kriterlere HbA<sub>1c</sub> düzeyi de dahil edilmiştir. HbA<sub>1c</sub> düzeyi %5.7 - 6.4 arasında olan bireylerde, diyabet

için riskin arttığını belirtmiştir. HbA1c seviyeleri %6- 6.5 arasında olanların ise diyabete ilerleme açısından en büyük risk grubunu oluşturduğunu ve koruma önlemleri alınmasının gerekli olduğunu bildirmiştir [3, 30].

HbA1c, diyabet ve diyabet gelişme riskini değerlendirmek için kullanılabilir, bununla birlikte bazı tıbbi durumlar, ortalama glisemi ve HbA1c seviyeleri arasındaki ilişkiyi bozabilir. Spesifik hemoglobinopatiler HbA1c'nin ölçümünü yanıltır. Hemoliz, siroz, kan kayıpları, transfüzyonlar kırmızı kan hücrelerinin yapım-yıkım hızını değiştirir ve prediyabet ve diyabet tanısının atlanmasına (yanlış negatif) neden olur. Aksine, yaşlılar arasında, demir eksikliği olanlarda, yüksek seviyelerde glikolizasyon olan bireylerde HbA1c düzeyi artarak, fazladan diyabet tanısı konulmasına neden olur [31, 32]. Orak hücre anemisi gibi hemoglobinopatisi olan, ancak eritrosit yapım-yıkım hızı normal hastalarda, anormal hemoglobinlerle etkileşim göstermeyen bir essay yöntemi kullanılmalıdır. Demir eksikliği veya hemolitik anemiler gibi anormal eritrosit yapım-yıkım hızı durumlarında ise, diyabet tanısında glukoz kriteri kullanılması önerilmektedir [32, 33].

DSÖ, 28-30 Mart 2009 tarihleri arasında yapılan Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi Toplantısı'nda alınan kararlara dayanarak 2011 yılında yayımladığı Konsültasyon Raporu'nda, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak sabitlenmesi koşulu ile, HbA1c'nin tanı testi olarak kullanılabileceğini önermektedir [33].

Ulusal ve uluslararası yapılmış toplumsal bazlı çalışmalar, HbA1c'ye göre diyabet tanısı alan kişilerin, AKŞ veya OGTT ile tanı alan kişilere göre metabolik açıdan daha olumsuz durumda olduklarını göstermiştir. Bu durum göz önüne alındığında, testin tanı amaçlı kullanılmasının, komplikasyonlara daha yatkın kişilerin tanınmasında ve tedavi edilmesinde, ayrıca komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi açısından da yarar sağlayacağı düşünülmektedir. Ancak ülkemizde standardizasyon çalışmaları olmadığı için HbA1c henüz tanı kriteri olarak kullanılmamaktadır [23].

### **2.1.3. Prediyabet ve Kardiyovasküler Hastalık Riski**

Prediyabet (BAG ve/veya BGT) klinik geçici bir durumdan çok, bozulmuş glukoz metabolizmasının doğal seyrinde bir dönem olarak görülmelidir. Çünkü, kan glukoz seviyeleri ile kardiyovasküler (KV) ve muhtemel mikrovasküler komplikasyonlar arasında devam eden bir ilişki vardır [2].

Prediyabetten diyabete geçiş uzun yıllar alabildiği gibi, hızlı da olabilir [34, 35]. Yakın zamandaki tahminler, prediyabetli bireylerde % 50-70'e kadar diyabet geliştiğini göstermiştir.

Diyabet gelişme sıklığı, BAG ve BGT'nin birlikte olduğu bireylerde çok yüksektir [34]. Ortalama diyabet geliştirme riski karşılaştırıldığında normoglisemik bireylerde yılda yaklaşık % 0.7 iken, BGT veya BAG olan bireylerde yılda % 5 -% 10 civarındadır [36]. Daha da önemlisi, diyabete ilerleme bir devamlılık izleyebilir [37]. Shaw ve ark. ile daha yakın zamanda Nichols ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda, AKŞ, güncel kabul edilen normal sınırlarda olsa dahi diyabet riskinin arttığı gösterilmiştir [38, 39]. AKŞ seviyesi 90-94 mg/dl (5.0-5.2 mmol/L) olanlar, AKŞ seviyesi 85 mg/dl (4.7 mmol/L) nin altında olanlarla kıyaslandığında, diyabet geliştirme riski % 49 bulunmuştur. Glukoz seviyesi 95-99 mg/dl olan bireylerde ise, diyabet için risk oranı 2.33 (%95 güven aralığı, 1.95-2.79) saptanmıştır [40].

Çok sayıda çalışma ile ilişkili olarak, prediyabet (BAG ve/veya BGT) aynı zamanda artmış kardiyovasküler riskle ilişkilidir. BGT, BAG'ye göre KV olay gelişimi için hafifçe daha güçlü bir risk prediktörüdür [8, 27, 41, 42]. BAG ve BGT sıklıkla, obesite gibi, özellikle abdominal (bel çevresi) ve visseral obesite (vücut kitle indeksi), dislipidemi, yüksek trigliserid seviyesi ve/veya düşük HDL kolesterol seviyeleri ve hipertansiyon gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili bulunmuştur (19, 41, 43). Bu ilişki tip 2 diyabet gelişme riski ile benzerdir. Hoogwerf ve ark., AKŞ düzeyleri, Selvin ve ark. ise HbA1c seviyeleri ile koroner kalp hastalığı riski arasındaki ilişkinin devamlı olduğunu ve glukoz seviyesinin arttıkça kardiyovasküler riskin artarak devam ettiğini göstermişlerdir [37, 44].

Sonuç olarak, prediyabet tanısı konulmasının, potansiyel diyabet ve kardiyovasküler komplikasyonların (muhtemelen mikroanjyopati) gelişme riskinin belirlenmesi ve gerekli önlem ve tedavilerin erken dönemde yapılabilmesi açısından önemli etkileri vardır [2, 19].

## **2.2. DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİ (DİYABETİK KMP)**

Bir çok çalışmada diyabetin, koroner arter hastalığı veya kan basıncında değişiklik olmaksızın kardiyak yapı ve fonksiyonunu etkilediği gösterilmiştir [3, 30]. 1972 yılında Rubler ve ark. tarafından tanımlandığı gibi koroner arter hastalığı veya hipertansiyondan bağımsız olarak ortaya çıkan ventriküler disfonksiyona “diyabetik kardiyomiyopati” denilmektedir. Ayrıca, diyabetik kardiyomiyopati, daha çok hipertansiyon veya miyokardiyal iskemi oluştuğunda görülen diyastolik disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur [45].

### **2.2.1. İnsanlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar**

Çok sayıda epidemiyolojik ve klinik çalışmada, insanlarda diyabetik KMP varlığı gösterilmiştir [46- 50]. Diyabetes mellitus (DM) da kalp yetmezliği gelişmesinde iyi bilinen

bir risk faktörüdür. Framingham Hearth Study tarafından bu durum, yaş karşılaştırmalı kontrol grubuna göre kalp yetmezliği sıklığı diyabetli kadınlarda iki kat, diyabetli erkeklerde beş kat fazla bulunarak desteklenmiştir [51]. Diyabetik hastalarda kalp yetersizliğindeki bu artış yaş, hipertansiyon, obezite, hiperkolesterolemi ve koroner arter hastalığının düzeltilmesine rağmen devam etmektedir [52, 53, 54]. Sol ventriküler hipertrofi ve sistolik disfonksiyonunu içeren ekokardiyografik değişiklikler, diyabetik popülasyonla yapılan bir çok çalışmada tanımlanmıştır [55, 56, 57, 58, 59]. İnsanlarda diyabetik KMP aynı zamanda sistolik disfonksiyon gelişiminden önce gelen diyastolik disfonksiyonla da ilişkili bulunmuştur [60-61]. Ekokardiyografi ile, bilinen koroner arter hastalığı olmayan 87 tip 1 DM olan hastada diyastolik disfonksiyon saptanmıştır [62]. Carugo ve ark., klinik olarak mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların henüz saptanmadığı tip 1 DM olan benzer vakalarda SV duvar kalınlığı ve SV kitle indeksinde artma, ejeksiyon fraksiyonunda azalma, diyastolik çaplarda artma gibi erken yapısal ve fonksiyonel kardiyak değişimler olduğunu saptamışlardır [63]. Tip 2 DM olan vakalarda konvansiyonel ekokardiyografik inceleme ile yapılan çalışmalarda, diyastolik disfonksiyon oranının %30'a kadar ulaştığı saptanmış, koroner arter hastalığı olmayan diyabetli hastalarda doku Doppler ekokardiyografi tekniği kullanılarak yapılan çalışmalarda ise diyastolik disfonksiyon prevalansının %60'a kadar yükseldiği ileri sürülmüştür [22, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70].

### **2.2.2. Hayvanlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar**

Diyabetin hayvan modellerinde kalp kasında veya kalpte çeşitli fonksiyonel ve yapısal değişiklikler saptanmıştır. Tablo 3'te çeşitli tip1 ve tip 2 diyabetik kemirgen (rodent) modelleri üzerinde in vivo ve ex vivo ölçüm teknikleri kullanılarak saptanmış kardiyak fonksiyonlarla ilgili bulgular özetlenmiştir [30].

**Tablo 3.** Tip 1 ve Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hayvan Modellerinde Kardiyak Disfonksiyon için In Vivo ve Ex Vivo Verileri

	Tip 1 Diyabetes Mellitus					Tip 2 Diyabetes Mellitus			
	OVE 26	NOD	BB Fareleri	STZ	Alloxan	ob/ob	db/db	ZF/ZDF	GK
Kalp Hızı			↓						
Sistolik fonksiyon	↓	↓		↓	↓		↓	↓	
Diyastolik fonksiyon	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
LV Hipertrofisi						↑		↑	↑
dP/dt		↓	↓	↓		↑	↑		
Inotropik cevap					↓	↓			
İskemaya tolerans			↓	↓	↑		↓	↑	↓

↑: Artma, ↓: Azalma, OVE 26: Aşırı kalmodulinli beta hücre, NOD: Obez olmayan diyabetik, STZ: Streptozosin, ZF / ZDF: Zucker yağlı / Zucker diyabetik şişman fareleri, GK: Goto-Kakizaki faresi [30].

Bu sonuçlar, incelenen hayvan modellerindeki farklılıklar düşünülerek yorumlanmıştır. En çok tip 1 diabetes mellitus çalışması pankreatik beta hücre toksini streptozosin uygulanmasından sonra gelişen diyabet ile yapılmıştır. Tip 2 diyabetes mellitus çalışması ise en çok obesite ve insülin rezistansının genetik modelleri olan Zucker yağlı sıçan veya db/db fareleri üzerine yapılmıştır. Ayrıca, bu modellerde diabetes mellitusun çeşitli hızlarda gelişmesi ve çalışmaların diyabetin ortaya çıkmasından önceki dönemlerde başlaması nedeni ile altta yatan obezite ve insülin direncine sekonder gelişebilen değişiklikler ile hipergliseminin çeşitli dönemlerinde başlamış patolojilerin etkileri saptanabilmektedir. Kardiyak fonksiyonun baskılanması en çok izole edilmiş perfüze kalp üzerinde gösterilmiştir [3, 30, 71].

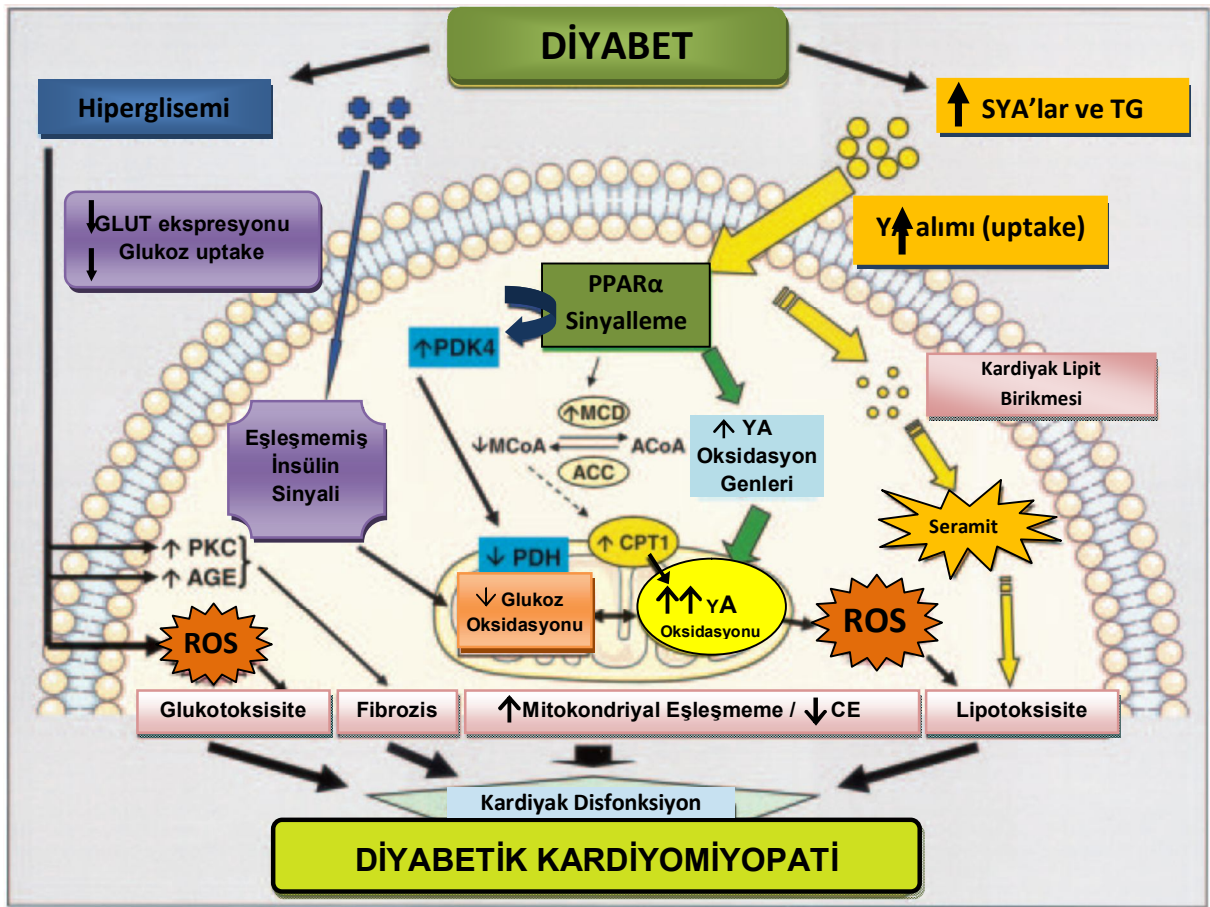
Kemirgen modellerinde diyabetes mellitusun iskemi ve reperfüzyon hasarı üzerine etkisi, in vitro ve in vivo olarak incelenmiştir [30]. Diyabetle ilişkili değişikliklerin kalbi iskemik hasar sonrasında disfonksiyona daha duyarlı hale getirdiği gözlemlenmiştir [30]. Tip 2 diyabet ve insülin direnci olan modellerdeki çalışmalarda, insülin direncinin iskemiden sonra iyileşmeyi azalttığı ileri sürülmüştür. [72]. Saptanan değişikliklerin, miyokarda nekroz boyutundan bağımsız olabileceği bildirilmiştir [73]. Zucker sıçanlarının, tiazolidinedion gibi insülin duyarlaştırıcı ilaçlarla tedavi edilmesine in vivo ve in vitro iskemi sonrasında iyileşmeyi arttırdığı, bozulmuş fonksiyonel iyileşmenin yeniden düzeldiği saptanmıştır [74, 75, 76]. Bu bilgiler birlikte değerlendirildiğinde insülin direnci, kemirgen kalplerini iskemi/reperfüzyon hasarına karşı duyarlılaştırırken beraberinde hipergliseminin olması ise durumu daha da kötüleştirmektedir [30].



Diyabetin hayvan modellerinden elde edilen veriler değerlendirilirken, insanlara uyarlanırken kalp hızı gibi kardiyak fizyolojideki değişiklikler, hormonal yapı ve lipid konsantrasyonlarında önemli farklılıklar, kemirgen modellerde koroner arterlerde aterosklerotik hastalık ve spontan iskemi gelişiminin daha nadir olması durumları dikkate alınmalıdır. Hayvan çalışmaları çoğunlukla iyi kontrol altına alınmamış diyabetli hayvanlarda yapıldığı halde, çalışmalara katılan insanlar ise genellikle tedavi altındadırlar [30].

### 2.2.3. Diyabetik Kardiyomiopati Patogenezi

Diyabetik KMP patogenezinde bir çok faktör yer alır. Otonomik disfonksiyon, metabolik bozukluklar, iyon hemostazisinde anormallikler, yapısal proteinlerde değişiklikler, ve interstisyel fibrozisi içeren çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür [77, 78]. Sürekli hiperglisemi kollajen gibi interstisyel proteinlerin glikasyonu, miyokardiyal sertlik ve kontraktilesinin bozulmasına neden olmaktadır [79-81]. Miyokardiyal kontraktileti azaltan mekanizmalar; 1) bozulmuş kalsiyum hemostazisi, renin–anjyotensin sisteminde upregülasyon, 3) artmış oksidatif stres, 4) değişmiş sübstrat metabolizması, 5) mitokondriyal disfonksiyondur.



Şekil 1. Diyabetik Kardiyomiopati Patofizyolojisi [30].

### 2.2.3.1. Bozulmuş Kalsiyum Hemostazi

Kardiyomiyositlerde  $Ca^{2+}$  akımı tarafından uyarılan hücre içi kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ), kardiyak kontraktilitenin major düzenleyicisidir. Kardiyak siklusta, sarkolemma üzerindeki depolarizasyon ilerlerken, buradaki voltaj bağımlı L tipi  $Ca^{2+}$  kanalları aktive olur ve hücre içine kalsiyum girer.  $Ca^{2+}$  sitozolik boşluğa diffüze olur. Kalsiyum iyonlarının girişi, sarkoplazmik retikulumdan (SR) ryanodin reseptör kanalları aracılığı ile bir kalsiyuma bağımlı kalsiyum salınımı mekanizması ile daha fazla kalsiyum iyonunun serbestleşmesini sağlar. Böylece sitozole diffüze olan  $Ca^{2+}$  kontraktıl proteinlere ulaşır ve Troponin C'ye bağlanır, Troponin I tarafından uyarılan inhibisyon ile de ayrılır.  $Ca^{2+}$ ' un Troponin C'ye bağlanması, ince ve kalın filamentlerin kaymasını tetikler bu da kardiyak kontraktiliteyle sonuçlanır. Daha sonra  $Ca^{2+}$ , SR  $Ca^{2+}$  pompasının (SERCA2a), Sarkolemmal  $Na^+$  - $Ca^{2+}$  değiştirici ve Sarkolemmal  $Ca^{2+}$  -ATPase pompalarının aktivasyonları ile diyastolik seviyelerine döner. Kardiyak kontraksiyon ve gevşemesinin normal döngüsünün sürdürülebilmesi için kalsiyum iyonunun hücre içi konsantrasyonunun geçici olarak artması ve azalmasının zamanında olması gerekmektedir. Cessario ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, diyabetik KMP sürecinde kalsiyum ve diğer iyon dengelerinin bozulduğu gösterilmiştir [82]. Diyabette kardiyak fonksiyonları değiştiren kalsiyum dengesindeki bozulmanın mekanizması; ATPase'nin aktivitesinin azalması, SR'un  $Ca^{2+}$  geri alımında azalma ve diğer iyon değiştiricilerin  $Na^+$ - $Ca^{2+}$  ve sarkolemmal  $Ca^{2+}$  -ATPase gibi aktivitelerinde azalmayı içermektedir. Tip 1 diyabetik sıçan miyositlerinde, SR içine  $Ca^{2+}$  geri alımı ve depolanma oranlarının baskılandığı görülmüştür. Aynı zamanda sarkolemmal  $Na^+$ - $Ca^{2+}$  değiştiriciler yoluyla kalsiyum akışı baskılanmış ancak SR'dan  $Ca^{2+}$  salınımını uyarıcı voltaj bağımlı L tipi  $Ca^{2+}$  kanal akımında değişiklik olmamıştır. SR fonksiyonunda baskılanma, SR  $Ca^{2+}$ -ATPase ve ryanodin reseptör (SR kalsiyum salınma kanalları) proteinlerinde azalma ve fosforlanmamış fosfolamban proteinlerin artması ile ilişkili bulunmuştur. Tip 2 DM'li db/db farelerinde, kardiyomiyosit içinde  $Ca^{2+}$  akışının azaldığı, SR  $Ca^{2+}$  yüklenmesinin baskılandığı, ryanodin reseptör ekspresyonunun azaldığı ve  $Ca^{2+}$  un sitozolde arttığı görülmüştür. Ayrıca tip 1 ve tip 2 diyabette, SERCA2a veya  $Na^+$ -  $Ca^{2+}$  değiştiricinin kardiyak ekspresyonunun azaldığı gözlenmiştir [30]. Trost ve ark., transgenik farenin, SERCA2a'nın overekspresyonu ile streptozotosinle indüklenmiş kalbin disfonksiyondan korunduğunu gözlemlemiş ve bozulmuş kalsiyum taşınmasının diyabetes mellitusta kalp fonksiyonlarının bozulmasına katkı sağladığını belirtmişlerdir [83]. İnsanlarda benzer çalışmaların yapılması teknik zorluklar içermektedir. Kalp yetmezliği olan insanlarla yapılan çalışmalarda, kalsiyum sinyali ile ilgili proteinlerin veya gen ekspresyonundaki değişimlerin veya kalp transplantı yapılan bireylerde,

cerrahi sırasında kalbin yetersiz izolasyonundan sonra kalsiyum konsantrasyonu ölçümü ve kardiyomiyositlere SR  $Ca^{2+}$  alımında değişimin araştırılması üzerine odaklanılmıştır. Bu analizlerin diyabetik kardiyomiyopati hastalarda yapılmaya devam edeceği bildirilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada koroner baypas cerrahisi sırasında diyabetik hastalardan elde edilen skinned liflerde  $Ca^{2+}$  duyarlılığında azalmanın sonucu olarak miyoflaman fonksiyonlarında baskılanma tanımlanmıştır [84, 30]. Bu sınırlı klinik çalışma hayvanlardaki daha önce yapılan çalışmaları desteklemektedir. Bununla birlikte, diyabetik KMP'li hastalarda kalsiyum taşınmasındaki değişikliklerden sorumlu mekanizmaların anlaşılması için daha fazla çalışmanın gerektiği bildirilmiştir [30].

### **2.2.3.2. Renin-Anjiyotensin Sistem Aktivasyonu (RAA)**

Diyabetik KMP'de, renin- anjiyotensin sisteminin aktivasyonunun rolü iyi anlaşılmıştır [85, 86]. Diyabetik kalpte Anjiyotensin 2 reseptör yoğunluğu ve RNA ekspresyonu artmıştır. Diyabetik kalpte DM sırasında RAA sistem aktivasyonunun artmış oksidatif hasar ve interstisyel fibroze katkıda bulunan kardiyomiyosit ve endotel hücre apoptozu ve nekrozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [87]. Streptozosin tedavisi altındaki sıçanlarda RAA sistem blokajı ile kısmen SR  $Ca^{2+}$  taşınmasının yeniden düzenlendiği ve bu sayede kardiyak disfonksiyonunun yavaşlatıldığı görülmüş, benzer çalışmalarla desteklenmiştir [88, 89]. Ayrıca antioksidan tedavi ile gözlenen etkiye benzer şekilde serbest oksijen radikallerinin (ROS) üretimini azalttığı gösterilmiştir [90].

### **2.2.3.3. Artmış Oksidatif Stres**

Diyabetik kalpte ROS yapımının artışı, diyabetik KMP'nin gelişmesinde ve ilerlemesine katkıda bulunan önemli bir faktördür. ROS oluşturulması ile indirgenmesi yolunda oluşan bir dengesizlik, süperoksit aracılı hasar ve hücrel disfonksiyonla sonuçlanmaktadır [91, 92] (Şekil 2). ROS'nin aşırı üretimi, hem tip1 hem de tip 2 diyabette gösterilmiştir. Fizyolojik stres altında, hücreler arasında ROS üretiminin çoğunluğu mitokondriden kaynaklanmaktadır. Bir çok dokuda, örneğin hiperglisemiye maruz kalan endotel hücrelerde, diyabetik kalplerden elde edilen direkt olarak ölçülen mitokondriyal ROS üretiminin arttığı gösterilmiştir [93]. Tip 1 diabetes mellitusun sıçan modeli kalbinde mitokondri kaynaklı süperoksit dismutazın (Sod2) aşırı üretiminin yanısıra, mitokondri morfoloji ve fonksiyonunun tersine değiştiği ancak kardiyomiyosit fonksiyonunun devam ettiği görülmüştür [94]. Mitokondri dışı kaynaklardan, örneğin NADPH oksidaz veya indirgenmiş nöronal nitrik oksit sentaz (NOS1) aktivitesinin, ksantin oksidoreduktazın

aktivitesinin artmasıyla bir araya geldiğinde, yükseltgenmiş ROS üretimine neden olduğuna dair kanıtlar bildirilmiştir [30].

Diabetes mellitusta ROS üretiminin artmış olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar olsa da kalpte antioksidan savunma üzerine diyabetin etkisi halen tartışmalı bir konudur. Glutasyon peroksidaz, bakır/çinko superoksid dismutaz veya katalazın ekspresyon /aktivite seviyelerinin arttığı veya azaldığı saptanmıştır. Artan ROS üretimi hücre ölümüne yol açan, diyabetik kardiyomiyopati patogenezinde katkıda bulunabilecek uyumsuz sinyal yollarını aktive edebilmektedir. Ayrıca ROS düzeylerinde bu artış, in situ ob/ob ve db/db kalplerinde kaspaz 3 aktivasyonu ve çentik etiketlenme (TUNEL) sonu boyanmada artışla gösterildiği gibi artan apoptoz ile ilişkili bulunmuştur [95]. Aynı çalışmada artan ROS aynı zamanda artan DNA hasarı ve diyabetiklerde kontrol grubuna karşı yaşla daha hızlı düşen DNA tamir yolunun aktivasyonunda bozulma ile ilişkili bulunmuştur. Artan ROS aracılı hücre ölümü, sonuçta diyabetik KMP ile ilişkili morfolojik ve fonksiyonel özelliklere katkıda bulunan anormal kardiyak yeniden yapılanmasına öncülük edebilmekte ve kardiyak disfonksiyona neden olmaktadır. Örneğin, artan ROS'un protein kinaz c isoformunun hiperglisemiye bağlı aktivasyonuna, glukoz türevlerinin gelişmiş glikasyon son ürünlerinin oluşumunun artmasına ve aldoz redüktaz yoluna glukoz akımını arttırdığı ileri sürülmüştür [93]. ROS artışı aynı zamanda, diyabetlilerde miyokardiyal enerjiye zarar verecek mitokondriyal eşleşmemeye de katkıda bulunur. Mitokondriyal ROS eliminasyon sistemlerini geliştirme stratejilerinin diyabete bağlı kardiyak disfonksiyonun azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir [30]. Metalloteinin, katalaz ve mangan süperoksit dismutazın fazla üretiminin, kalpte tip 1 ve tip 2 diyabetik hayvan modellerinde diyabetik KMP'yi tersine döndürdüğü görülmüştür [91, 96, 97]. Sonuçta, ROS'u azaltmak veya miyokardiyal antioksidan savunma mekanizmalarını artıran stratejilerin geliştirilmesiyle diyabetes mellitusta miyokardiyal fonksiyonunu iyileştirici etkinlik sağlanabileceği düşünülmektedir [30].

#### **2.2.3.4.Bozulmuş Substrat Metabolizması (Metabolik Kardiyomiyopati)**

Bozulmuş miyokardiyal substrat ve enerji metabolizması, diyabetik kardiyomiyopati gelişiminde oldukça önemlidir. Diyabetes mellitusta yağ asidi (YA) metabolizması artarken, laktat ve glukoz metabolizması azalmaktadır. Diyabetik kalplerde YA kullanımının artışına rağmen YA alımı, kalpteki oksidasyon oranını aşar. Böylece miyokard içindeki lipid birikimi, lipotoksisteyi kolaylaştırılabilir. Seramid gibi lipid ara ürünleri de bir yandan kardiyomiyositin apoptozunu kolaylaştıran bir başka mekanizma ile kalp yetmezliğine yol açabilir [98, 99].

Birden fazla mekanizma diyabetik kalp oluşumunda substrat değişimine yardım eder. Bu mekanizmalar YA'ların alımını arttırmak, insulin sinyalizasyonunu azaltmak ve peroksizom proliferator-aktif reseptör- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ )/PGC-1 sinyalizasyon ağları gibi miyokardiyal substrat kullanımını düzenleyen transkripsiyonel yolları aktive etmektedir. Sonuçta PPAR- $\alpha$  aktivasyonu, glukoz oksidasyonunu azaltan piruvat dehidrogenaz kinaz 4 ekspresyonunu arttırmaktadır. Beraberinde PPAR- $\alpha$  aktivasyonu, CD36 gibi hücresele YA alımını düzenleyen, malonil CoA dekarboksilaz gibi malonil CoA degradasyonunu yapan, böylece palmitoil karnitin transferaz-1'i baskılayan ve mitokondriyal YA alımını uyararak genlerin ekspresyon seviyelerini artırır [30].

Ayrıca beta oksidasyon genleri, orta ve uzun zincir KoA dehidrogenaz ve hidroksi açıl KoA dehidrogenaz ve PPAR- $\alpha$ 'nın transkripsiyonel hedefleri olmaktadır (Şekil 2). Obezitenin erken dönemlerinde YA'ları ve trigliseridlerin miyokardiyal alımında artış olmaktadır. Glukoz kullanımındaki azalma, muhtemelen YA kullanımındaki bir artış nedeniyle, glukoz kullanımının alosterik inhibisyonunu yansıtmaktadır (Randle fenomeni) [30]. Aynı zamanda insülin sinyalizasyonunun bozulması ile miyokardiyal glukoz kullanımı azalmaktadır. Kalori fazlalığı ve/veya obezite varlığında, PPAR- $\alpha$ /PGC-1 aracılı sinyalizasyon gibi transkripsiyonal yolağın aktivasyonu ile, YA oksidasyon ve YA getiren karnitin palmitoil transferaz-1, orta- ve uzun zincir açıl KoA dehidrogenaz gibi ve bu kalplerdeki metabolik değişime katkı yapan FATP1 ve CD36 gibi YA taşıyıcıları içeren genlerin ekspresyonunu arttırmaktadır (Şekil 2). İkinci mekanizma, tip 2 diyabetik kemirgenlerde artan miyokardiyal YA alımı, CD36'nın plasma membranına redistribüsyonuna katkı sağlamasıdır [100].

Bir çok çalışmada olduğu gibi, YA ve glukoz ek olarak ketonlar ve laktatların kullanıldığı çoklu substratla yapılan çalışmalarda, laktat ve glukozun daha az kullanıldığını ve düşük YA konsantrasyonlarında bile YA kullanımının arttığı gösterilirken, yeni bir analizde artmış YA konsantrasyonu tarafından yönlendirildiği ileri sürülmüştür. Bu durum açlık durumları altında çalışılmamıştır [30].

Diyabetik kalpte substrat kullanımında gerçekte değişme olup olmadığı önemli bir konudur. Kısa dönem diyabetes mellitus çalışmaları substrat akışındaki değişimlerin, bozulan miyokardiyal fonksiyonlar ile koinsidental ortaya çıktığını göstermektedir [101]. Ayrıca, uzun süren tip 1 diyabetes mellitusta, insülinin yerine konulması glukoz kullanımını arttırmaktadır, hatta diyabet ile bağlantılı bir çok metabolik anormallığı ve miyokardiyal disfonksiyonu düzeltmektedir [102]. Tip 2 diyabetes mellitus modellerinde, kardiyak metabolizma ve fonksiyon üzerine, tedavi edici girişimlerin sonuçları model üzerinde değişken ve bağımlı olmuştur. Zucker diyabet farelerinin, PPAR- $\gamma$  agonistleri ile tedavisinin, lipotoksiteyi

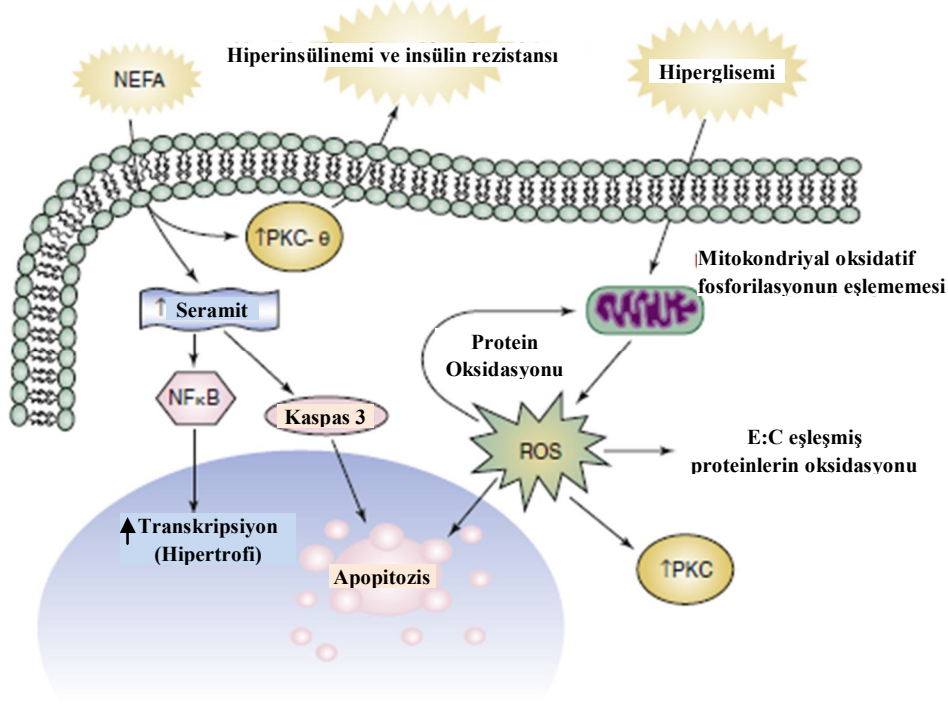
düzeltiltiği, glukoz metabolizmasını arttırdığı ve kardiyak fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir. Glukoz geçişinde artış ile lipotoksisitede azalma durumlarından her ikisinin de bağımsız olarak bu modeldeki PPAR- $\gamma$  agonist tedavisinin faydalı etkilerine katkıda bulunduğu düşünülmüştür [71]. Aksine, farklı yaşlardaki db/db farelerinde, PPAR- $\alpha$  veya PPAR- $\gamma$  agonistler ile tedavinin, YA oksidasyonunda azalma ve glukoz kullanımında artışa rağmen kardiyak fonksiyonun iyileşmesinde başarısız olduğu bildirilmiştir. GLUT4 glukoz taşıyıcısının perinatal overekspresyonu ile bu farelerdeki bozulmuş substrat metabolizması düzelmiş ve db/db farelerinde kardiyak disfonksiyonun önlenildiği gösterilmiştir [103]. Bu durum üzerine, şiddetli tip 2 diyabetes mellitus modelinde glukoz kullanımını devam ettiren metabolik düzeltme önerilmiştir. Sonuçta, şiddetli diyabetin bu modelinde etkili olmak için, metabolik düzelmenin ya erken diyabet döneminde başlatılması veya uzun süreli olması gerektiği düşünülmektedir [104].

Diyabetes mellitus ile bağlantılı metabolik bozukluğa katkıda bulunan bir başka mekanizma ise artmış miyokardiyal YA kullanımının, artmış miyokardiyal oksijen tüketimi ile ilişkilendirilmesidir. Enerji çıkışının (kardiyak iş), enerji girişine (MVO<sub>2</sub>) oranı olan kardiyak verimliliğin, diyabetik kalplerde azaldığı saptanmıştır. Kardiyak verimlilikte bu azalmanın, diyabetik kardiyomiyopati gelişimi üzerine olan katkısı halen bilinmemektedir. Fakat oksijen tüketimi ve ATP üretiminin eşleşmesinin çok önemli olduğu iskemi/reperfüzyon sürecince gelişen hemodinamik stresslere karşı kalp daha kolay hasarlanmaktadır. Fonksiyonel iyileşmede bozulma, db/db farelerinde, iskemi/reperfüzyon sonrası, perfusattaki yüksek oranda glukoz ve insülin konsantrasyonu ile glukoz kullanımının artırılması ve daha uygun kardiyak verimlilik ile düzeltilebilmektedir. Mitokondriyal ve sitozolik tiyoesteraz ekspresyonu, YA siklusunda artış ile kardiyak verimlilikte azalmaya neden olmaktadır. Tüm araştırmacılar tarafından, mitokondriyal uncoupling olayı üzerinde odaklanılmaktadır, uncoupling protein ekspresyonu ve/veya aktivasyonundaki artışla diyabetiklerde kardiyak verimlilikte azalma olduğu ileri sürülmektedir [105-109].

Son zamanlarda insanlar üzerinde yapılan araştırmalar, hayvanlar üzerinde yapılan araştırmaların sonuçlarını desteklemiştir. Tip 1 diyabetik denekler üzerinde yapılan Pozitron Emisyon Tomografi çalışmaları ile ve invaziv koroner sinüs ve arteriyel örnekleme kullanılan önceki çalışmalarda artmış miyokardiyal YA kullanımı ve düşük glukoz oksidasyonu gösterilmiştir [110, 111].

Tip 1 diyabetik hastalarda değişmiş substrat metabolizması, artmış miyokardiyal oksijen tüketimi (MVO<sub>2</sub>) ve serum serbest yağ asidi (SYA)'nin artmış konsantrasyonları ile ilişkilendirilmektedir. Peterson ve ark., benzer bir teknik kullanarak yaptıkları çalışmada,

obez, insülin direnci olan kadınlarda artmış YA oksidasyonu ve kardiyak verimlilikte azalma olduğunu gösterdiler [112]. Kardiyak verimlilik ile insülin direnci, glukoz intoleransı ve obezite zıt olarak ilişkilendirilmektedir, kardiyak performansın düşmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Tip 2 diyabetes mellituslu olguların PPAR- $\gamma$  agonisti rosiglitazon ile tedavi edilmesinin, koroner arter hastalığı olanlarda miyokardiyal glukoz alımını arttırdığı görülmüş ve başka bir grup diyabetik denek kohortunda miyokardiyal glukoz alımı, SV fonksiyonu ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur [113].



**Şekil 2.** Diyabetin, hiperglisemi ile esterleşmemiş yağ asitlerinde artış ve insülin direnci gelişmesine ve dolayısıyla miyokardiyal hasara etkisi gösterilmiştir [30].

NEFA: Esterleşmemiş ( nonesterifiye) yağ asitleri, PKC: protein kinase C, MMPs: Matriks metalloproteinaz, TIMPs: MMPs doku inhibitörü

### 2.2.3.5.Mitokondriyal Disfonksiyon

Mitokondri ile ilgili son dönemlerdeki çalışmalar, mitokondriyal disfonksiyonun diyabetik KMP patogenezindeki rolü üzerine olan ilgiyi artırmıştır [114, 115, 116]. Diyabetes mellitus, mitokondride, yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olmaktadır. İlk kez Kuo ve ark. tarafından, db/db farelerinin kalp mitokondrisinde baskılanmış state 3 solunum gösterilerek mitokondriyal fonksiyon bozukluğu olduğu bildirilmiştir [117]. Bu çalışmayı tip1 diyabetlilerde düşük mitokondriyal oksidatif kapasiteyi gösteren diğer çalışmalar izlemiştir. Son zamanlarda Tip 2 diyabetik obez farelerde, mitokondriyal solunum ve oksidatif

fosforilasyon bileşenlerinin protein sentezinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu değişiklikler yüksek enerjili miyokard fosfat rezervlerini düşürüp ATP üretimini azaltır ve böylece kardiyak disfonksiyona katkı sağlar ve miyokardiyal kontraksiyonun bozulmasına neden olur. Ayrıca oksidatif fosforilasyon kapasitesinde azalmaya ek olarak tip 1 diyabetik kalplerdeki mitokondride daha düşük bir kreatin fosfat aktivitesi, daha düşük ATP sentez aktivitesi ve daha düşük kreatin ile uyarılmış solunum görülmektedir. Diyabetlilerde kalsiyum permeabilitesinde artışa ve mitokondrial alımında azalmaya neden olan ilave mitokondriyal defektler de kardiyak disfonksiyon gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır [30].

Diyabette mitokondriyal disfonksiyon, YA oksidasyonunda değil, oksidatif fosforilasyon bileşenleri içinde yer alan genlerin transkripsiyonel baskılanmasının bir sonucu olarak görülmektedir. Bu nedenle streptozosinle uyarılmış diyabet kalplerinde, mitokondride kodlanmış genler den sitokrom b ve ATP sentaz alt birimi 6'nın mRNA seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir [118, 119]. Bu durum, mitokondriyal transkripsiyon faktör A'nın, mitokondriyal DNA'ya bağlanma kapasitesindeki azalma ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca diyabetik kalbin proteomik analizinde elektron taşıma zinciri, kreatin kinaz ve voltaj-bağımlı anyon kanalı 1 proteinlerin ekspresyonunun azaldığı saptanırken, beta oksidasyon protein ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir [120]. Bu değişikliklerin, bir kaç yolla mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği düşünülmektedir. Artan beta oksidasyonun azalan eşleniklerinin elektron taşıma zincirine dağıtılmasının artacağı düşünülmektedir. Fakat oksidatif fosforilasyon bileşenlerindeki bir sınırlama, artan süperoksit üretimine ve eşleşmemiş mitokondriyaya ve ATP üretiminde veriminin düşmesine neden olabilir. Mitokondriyal eşleşmemenin, diyabetik kalplerde membran potansiyeli ve ROS azaltmak için olası adaptif bir mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür [30].

Mitokondriyal protein nitrasyonu oksidatif zararın bir göstergesidir ve alloxanla indüklenen kalplerde arttığı gösterilmiştir [121]. Diyabetik kalplerde mitokondriyal hidrojen peroksit üretiminin arttığı, glutatyon seviyesinin ise düştüğü ve bu değişikliklerin rotenone ile azaldığı, sonuçta ROS için mitokondriyal kaynak olduğu öne sürülmektedir [118]. Oksidatif stres yüklenmesi, mitokondriyal proteinlerin değişmesine ve mitokondriyal disfonksiyona neden olabilmektedir. ROS-detoksifiye eden proteinlerin (metallotienin, katalaz, ve manganaz süperoksit dismutaz) overekspresyonu ile diyabetin indüklediği kardiyomiyopati ve mitokondriyal disfonksiyonun düzelterbildiği gösterilmiştir [96, 97, 122]. İnsanlar üzerindeki son çalışmalar, diyabetik kardiyomiyopatideki mitokondriyal disfonksiyonu desteklemiştir. ATP için kreatinfosfat oranındaki azalma, klinik açıdan önemli koroner arter hastalığı olmayan tip 1 ve tip 2 DM olanlarda araştırılmış ve serum serbest yağ asitlerinin seviyesi ve



diyastolik disfonksiyon indeksleri ile bağlantılı olduğu görülmüştür [123 124]. Ancak diyabet hastalarında miyokardiyal enerjetikler ve çeşitli tedavi edici etkilerinin kardiyovasüler sistem üzerine olan uzun dönem sonuçları henüz sonuçlanmamıştır [30].

Tip1 ve Tip 2 diyabetes mellitus ve metabolik sendromlu fare modellerinde, mitokondriyal çoğalmanın artışı, hücre altyapısı analizi ile açığa kavuşturulmuştur. Bu mitokondriyal değişiklikler, kısmen PGC1- $\alpha$ /PPAR- $\alpha$  gen düzenleyici yollarının aktivasyonu ile yönlendirilmekle birlikte, PGC1- $\alpha$  sinyalizasyonunun artışının da önemli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca mitokondriyal genlerin biyogenezinde artmanın yanı sıra, oksidatif fosforilasyon bileşen kapasitesini artırma, diyabet şartlarında yeterli olmayabilir. Adenine nükleotid translokaz ve mitokondriyal transkripsiyon faktör gibi kritik mitokondriyal protein gen yıkım ürünleri, artmış mitokondriyal biyogeneze ve kardiyak miyopatiye neden olmaktadır. Diyabetes mellitusta, mitokondriyal biyogenezi artıran potansiyel ek mekanizmaları açıklamak için başka çalışmaların yapılması gerektiği, diyabette kardiyak mitokondri sayısal artışın, miyokardiyal enerjetiklerde artış anlamına gelmediğinin araştırılmaya açık olduğu bildirilmiştir [31, 32].

#### **2.2.4. Diyabetik Kardiyomiyopatinin Klinik Özellikleri**

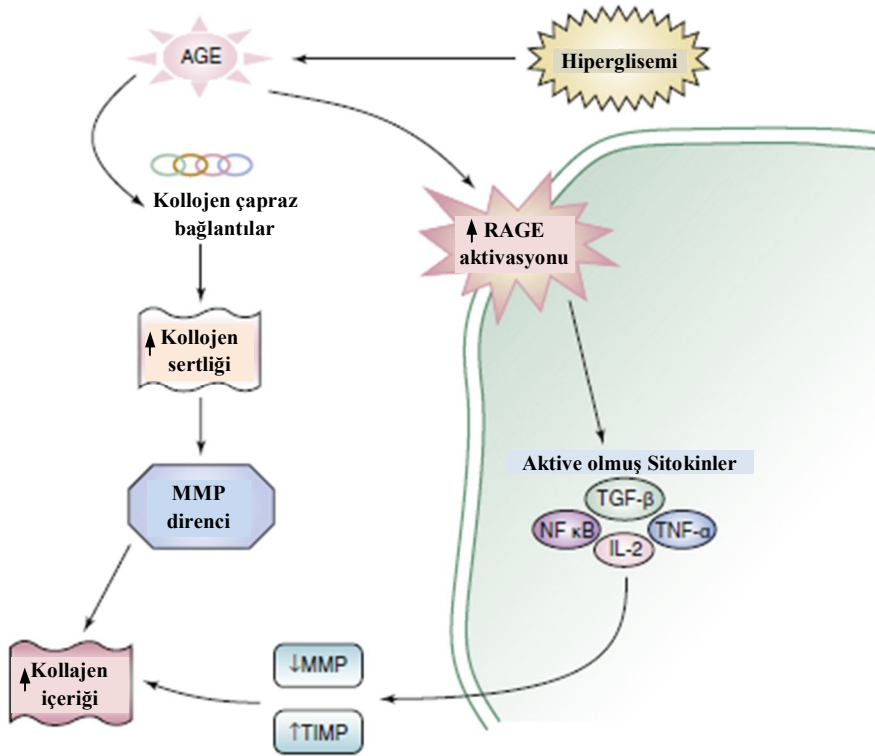
DM olan hastalarda kalp yetersizliği gelişme riski iyi kanıtlanmış olmasına karşın, diyabetin klinik görünümüne katkısı çok iyi bilinmemektedir. Kalp yetmezliği ve normal veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonu (EF) olan hastalarda genellikle hipertansiyon ya da koroner arter hastalığı (KAH) gibi kalp yetmezliği için başka bir ortak neden vardır. DM olan akut veya kronik miyokard infarktüsü (Mİ) geçiren hastalarda yüksek oranda kalp yetmezliği gelişmesinin nedeni olarak varolan diyabetik kardiyomiyopati görülmekle birlikte, bireysel faktörlerin de katkısının olduğu düşünülmektedir [3].

Son zamanlarda, obezite ve metabolik sendrom ve ilişkili durumlar ile diyastolik kalp yetmezliği (sıklıkla restiktif hemodinamik paternle) arasındaki ilişki ve epikardiyal yağ miktarı ile ilişki olduğu vurgulanmıştır. Diyabette daha önce bildirildiği gibi, miyokardiyal biyopside, bu hastalarda kardiyak miyositler içinde lipid damlacıkları saptanmıştır [3].

##### **2.2.4.1. Diyabetik Kardiyomiyopati ve Diyastolik Disfonksiyon**

Bireysel olgularda diyabetin kalp yetmezliğine katkısı bilinmemesine rağmen, hipertansiyonu, bilenen KAH veya KAH'ın diğer kanıtları olmayan DM olan hastaların %40'ından fazla bir kısmında, invazive olmayan değerlendirmelere dayalı olarak diyastolik bozukluğun varlığını gösteren kanıtlar olduğu bildirilmiştir [93, 126, 127]. Bunlar bir kaç

ekokardiyografik-Doppler raporlarında anormal mitral giriş profilleri olarak bildirilmiş ve daha yakın zamanda anormal doku Doppler velosite paternleri, normal EF'ye sahip DM hastalarında diyastolik disfonksiyonun bir göstergesi olarak belirtilmiştir [93, 94, 125, 127, 128]. Bu anormallikler HgbA1c seviyeleri, insülin direnci ölçümleri, DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarının varlığı ve plazma glikasyon son ürünleri (AGE, RAGE) düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur [81]. Hiperglisemide izlenen glikasyon, direkt olarak protein fonksiyonunu etkilemekte ve myokardiyal sertliğe neden olmaktadır. Bu nedenle, asemptomatik diyastolik disfonksiyonun, hastalarda diyabetik kardiyomiyopatinin en yaygın ve en erken tespit edilebilir belirtisi olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir [3].



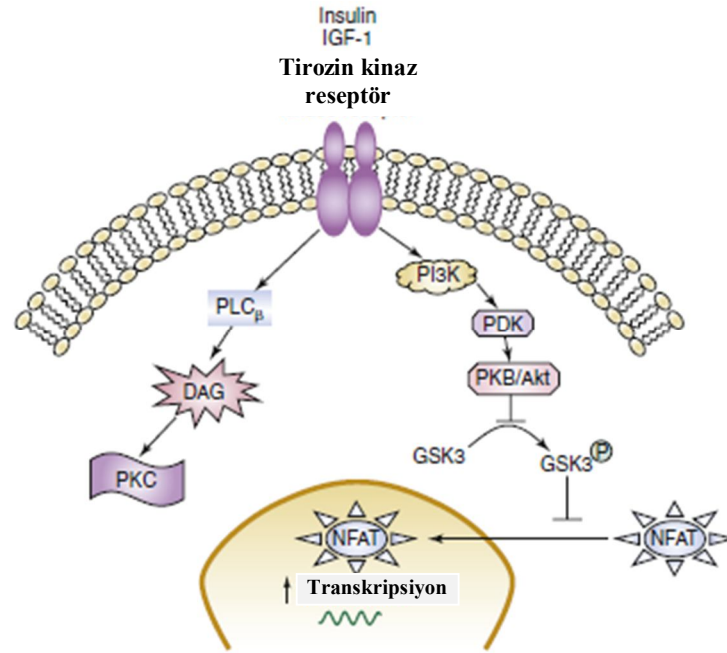
**Şekil 3.** AGE formasyonunun, kollojenin çapraz bağlanma ve kollajen içeriği üzerine etkilerini gösteren şema [3].

TG: trigliserid, GLUTs: Glukoz taşıyıcıları, PDK4: Piruvat dehidrojenaz kinaz 4, MCD: Malonil-koenzim A dekarboksilazı, McoA: malonil-koenzim A, AcoA: Asetil-koenzim A, ACC: Asetil koenzim A karboksilaz, CPT1: Karnitin transferaz palmitoil-1, PDH: Piruvat dehidrojenaz, CE: Kardiyak verimlilik, PKC: Protein kinaz C, AGE: Glikasyon son ürünleri.

#### 2.2.4.2. Artmış Sol Ventrikül Kitlesi

DM'li hastalarda, ortalama sol ventrikül (SV) kitesinde artış gösterilmiştir [129]. Diyabette, hipertrofi gelişmesinde bir çok faktörün sorumlu olduğu bilinmekle birlikte sıklıkla hiperinsülinemi suçlanmıştır. Hiperinsülinemi tip 1 diyabette görülmez, sadece tip 2 diyabette

görülmektedir. Hiperinsülinemi ile protein kinaz c (PKC) sinyalizasyonu artar ve direkt olarak hipertrofi cevabını oluşturur. Akt-1 aracılı yol üzerinden Tirozin kinaz reseptör aktivasyonu ile insülin akut olarak glukoz alımını artırır. Akt-1, glikojen sentez kinaz -3 beta'yı inaktive eder, aktive lenfositteki bir nükleer faktör inhibitörü (NFAT-3), hipertrofinin anahtar medyatörüdür. Hiperinsülinemi aracılı artmış sempatik aktivasyon, Akt-1 aktivitesinin artmasında rol oynamaktadır. Tirozin kinaz yolu aynı zamanda PKC aktivasyonuna katkıda bulunmaktadır. Sonuç olarak insülin, hipertrofiye giden yolda bir mitojen tarafından aktive edilen protein kinaz ailesinin bir aktivatörüdür [31]. Klinik kardiyovasküler hastalığı olmayan hastaların Ateroskleroz Grubunun Multi-Etnik Çalışmasında (MESA), kalp yapısı ve fonksiyonunu ölçmek için kardiyak manyetik rezonan görüntüleme kullanılarak, DM olan Afrikalı, Amerikalı ve İspanyollarda SV kitle büyüklüğününün, beyazlar ve Asyalılara göre daha fazla arttığı gösterilmiştir (130).



**Şekil 4.** İnsülin tarafından aktive edilen tirozin kinaz aracılı sinyal yolunun, kardiyak hipertrofiye ve PKC aktivasyonuna katkısı [31].

PKC: Protein Kinaz C, NFAT: Nükleer faktör inhibitörü ,

### 2.2.5. Diyabetli Hastalarda Kalp Yetersizliğinin Tedavisi

Diyabetik kardiyomyopatinin gelişiminde bir çok faktör rol almaktadır. Bozulmuş glikoliz ve glukoz oksidasyonu gibi metabolik bozukluklar, miyokardiyal fibrozis, küçük

damar hastalığı ve otonomik disfonksiyon ile kalsiyum kullanımındaki anormallikler varsayılan mekanizmalardır (6).

Kötü glisemik kontrolün, HgA1c seviyelerinde her bir %1 'lik artış için kardiyovasküler morbiditede %11'lik artışla ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca daha önceki çalışmalarda, diyastolik disfonksiyonun derecesi, HgA1c ve insülin seviyeleri ile bağlantılı bulunmuştur. Daha iyi metabolik kontrol, daha yeterli miyokardiyal enerji substratı ve düzelmiş mikrovasküler perfüzyonla, miyokardiyal kontraktilite parametrelerinde düzelme gözlenmiştir [131].

Az sayıda çalışma olmasına rağmen DM olan hastalarda, diyabetik olmayan hastalara göre, kalp yetmezliği tedavisinin farklı bir şekilde ele alınması gerektiği ile ilgili veri yoktur. Bu nedenle Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Derneği (ACC / AHA)' ne göre, iskemik ve iskemik olmayan sistolik kalp yetersizliğinin tıbbi tedavisi ile ilgili yayınlanmış kılavuzlar genel tedavi ilkesi olarak, beta adrenerjik bloker ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi blokajını önermektedir [132]. Kanıta dayalı daha kesin veriler elde edilene kadar, diyastolik kalp yetersizliği tedavisi ampirik kalmaktadır, ancak katkıda bulunan komorbid faktörlerin en iyi şekilde kontrol edilmesi hedeflenmektedir (6, 133).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), diyabetik hastalarda komplikasyonların patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Bir anjiyotensin reseptör blokeri olan kandesartanın, diyastolik disfonksiyonda ekokardiyografik parametreleri düzelttiği, kollajen sentezini azalttığı ve asemptomatik diyabetik hastalarda kollajen salınımını arttırdığı ileri sürülmüştür [134]. Bütün diyabetik hastalarda, RAAS blokerlerinin kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı bilinmektedir [135]. "Eplerenone Akut Miyokard İnfarktüsü Kalp Yetmezliği Etkinlik ve Hayatta Kalma Çalışması"nda (EPHESUS), kalp yetmezliği olan hastalarda eplerenon kullanımı ile DM olan hastalarda MI sonrası iyileşme DM olmayan hastalardaki ile benzer bulunmuştur [136].

Beta blokerler, ventrikül fonksiyonunun ve hastanın yaşam kalitesini artırır, dekompanse kalp yetmezliğine bağlı hastaneye başvuruları azaltır ve sağ kalımı artırır [137]. 6 temel kalp yetmezliği çalışmasının meta analizinde, CIBIS-II (Cardiac insufficiency Bisoprolol Study II), BEST ( $\beta$ -Blokler Evaluation of Survival Trial), ANZ (Australia and New Zealand) Carvedilol, Carvedilol US Treals, COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival), MERİT-HF (Metoprolol Controlled Release Randomized Intervention Trial in Hearth Failure), diyabetik kohort analizini sağlayan subgroup verileri mevcuttur. Diyabetes mellitus ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda mortalitenin birleşik rölatif riski  $\beta$ -blokerler ile tedavi edilen grupta plasebo ile karşılaştırıldığında

istatistiksel olarak çok anlamlı saptanmıştır [138 ]. Sonuç olarak  $\beta$ -blokerler, LVEF< % 40, tolere edilebildiği sürece verilmelidir [137].

Statinlerin kardiyovasküler iskemik olayları azalttığı bilinmekle birlikte, Diyabetik KMP'yi önlediği veya iyileştirdiğine dair yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır [131].

KMP gelişimine oksidatif stresin katkıda bulunmasına rağmen, E ve C vitaminleri gibi geleneksel antioksidanlarla yapılan çalışma sonuçlarından beklenen yarar elde edilememiştir [139]. Güncel tedaviler, Diyabetik KMP'nin önlenmesi ve progresyonu üzerine yoğunlaşmıştır. İlerlemiş glikasyon son ürün inhibitörleri (ör, aminoguanidin, alanin aminotransferaz 946 ve pridoksamin), ilerlemiş glikasyon son ürün çapraz bağ kesicileri (ör, alanin transferaz 711) ve bakır şelatörler (trientin) yeni araştırılan ilaçlardır [140]. Trimetazidin gibi serbest yağ asidi metabolizmasının modülatörlerinin, anjınının tedavisinde kullanımı kanıtlanmıştır, fakat diyabetik KMP üzerinde etkileri bilinmemektedir [131].

## **2.2.6. Diyabetik Kardiyomiyopatinin Tanısal Değerlendirmesi**

Diyabetik kardiyomiyopatinin klinik teşhisinde iki bileşen vardır: miyokardiyal disfonksiyonunun saptanması ve benzer miyokardiyal anormalliklere neden olan diğer eşlik eden durumların dışlanmasıdır.

### **2.2.6.1. Ekokardiyografi**

Ekokardiyografi, diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Kullanımda olan birçok metod mevcuttur. Bu metodlardan volüm bağımlı olanlar, transmitral ve pulmoner venöz kan akımları iken volüm bağımsız metodlara örnek olarak sol ventrikül kavitesine renkli akım propagasyonu, doku Doppler ve speckle tracking sayılabilir. Ayrıca sol atriyum volümünün ve boyutunun ölçümü de atriyal fibrilasyon, inme ve kalp yetersizliği gelişimi için prognoz bilgisi vermektedir [130].

Diyabetik kardiyomiyopatide SV gevşemesi bozulur, erken diyastolik dolum azalır, SV erken doluş deselerasyon zamanı (DZ) ve izovolumetrik gevşeme zamanı (IVGZ) artar. Sistolik disfonksiyon patolojik değişiklikleri takip eden yıllar içinde ortaya çıkabilmektedir. Preejeksiyon performansı uzar ve ejeksiyon periyodu kısalır, bunlar istirahatte SV EF'de azalma ve diyabetik hastalarda belirgin yetmezlik olmaksızın sistolik fonksiyonlarda bozulma ile ilişkilidir. Diyabetik hastalar egzersize, kardiyak rezervde bir azalma ile düşük SVEF ile cevap verebilmektedir. Sistolik fonksiyonları değerlendiren daha duyarlı teknikler, strain, strain rate ve miyokardiyal doku Doppler velositeleri diyabetik hastalarda subklinik anormallikleri saptayabilmektedir.

Birçok ekokardiyografik formülle sol ventrikül kütleinde artış saptanabilmektedir [141]. Gerçek zamanlı 3 boyutlu ekokardiyografinin gelişimi ile ekokardiyografi ile sol ventrikül hacim ve kütle ölçümünün doğruluğu artmıştır. Kardiyak MR ile 3 boyutlu ekokardiyografi sonuçlarının uyumluluğunun iyi olduğu bildirilmiştir [142].

### **2.2.6.2.Kardiyak Manyetik Rezonan Görüntüleme (KMRG)**

KMRG, sol ventrikül hacim ve kütle ölçümü için altın standarttır. Yüksek uzaysal ve temporal çözünürlük sağlar. Anatomik sınırlama, iyotlu kontrast ve radyasyona bağlı sorun yoktur.

Hedeflenmiş miyokarda deformasyon analizi ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonlar hakkında bilgi verir [143]. Ayrıca ekokardiyografi ile elde edilemeyen, yeni çıkan morfolojik (yağ veya fibrozis infiltratları) ve fonksiyonel parametreleri değerlendirebilir. MRG'nin daha sık kullanımı ile diyabetik KMP ile ilgili bilgiler artmıştır (131).

## **2.3. SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

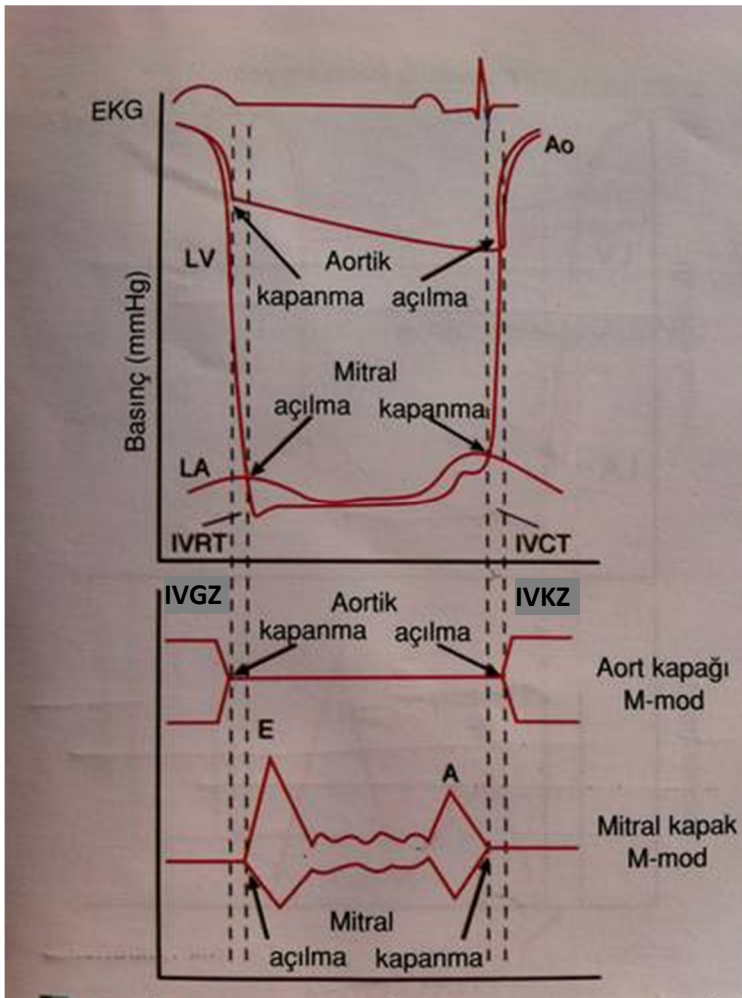
Diyastolik kalp yetmezliği, normal sol ventrikül sistolik fonksiyonu olan hastalarda kalp yetmezliği semptom ve bulguları varsa göz önüne alınması gereken bir durumdur [ 144]. Kalp yetersizliği olan hastaların %30-40'ında neden diyastolik disfonksiyondur. Asemptomatik diyastolik disfonksiyon sık görülür ve kötü prognoz göstergesidir [145].

Diyastolik disfonksiyon (DD) izole olabilir veya sistolik disfonksiyonla (SD) birlikte olabilir. İzole diyastolik disfonksiyonun en sık nedeni yaşlılık, sol ventrikül hipertrofisi olsun ya da olmasın hipertansiyon ve koroner arter hastalığıdır. Ayrıca sol ventrikül SD'ye neden olan bir hastalık ventrikül dilatasyonunun kompliyans üzerindeki etkilerine bağlı olarak değişik derecelerde DD'ye sebep olabilir. Hipertansiyon ve KAH en sık kardiyomiyopati nedenleri arasındadır [146].

Diyastolik kalp yetmezliği, miyokardiyal gevşemenin bozulması ve doluş basınçlarının artması ile gelişir. Ekokardiyografik inceleme, Doppler ekokardiyografi gibi tekniklerle sol atrial ve sol ventrikül diyastolik doluş paternleri değerlendirilebilir. Ayrıca Doku Doppler kaynaklı ve 2D speckle tracking yöntemleri ile deformasyonun ölçülmesi, miyokardın bölgesel kontraksiyonun niceliksel olarak değerlendirilmesini, dolayısıyla hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyon hakkında önemli bilgi elde edilmesini sağlar [147].

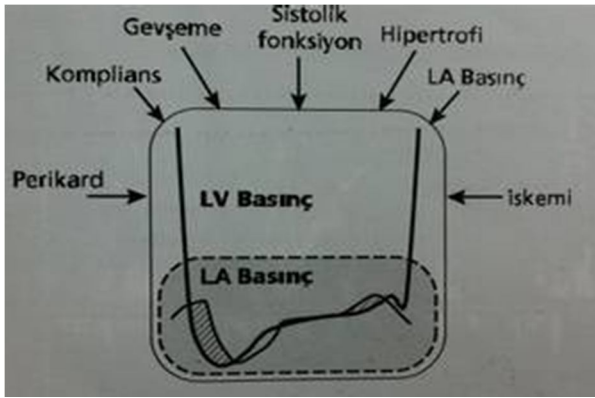
### 2.3.1. Diyastolik Fonksiyonda Temel Prensipler

İlk diyastolik olay miyokardiyal gevşemedir, eş hacimli gevşeme zamanı (IVGZ) ile belirlenir. IVGZ, aort kapak kapanmasından mitral kapak açılmasına dek geçen süredir. Bu sürede sol ventrikül basıncı hızla düşer, sol atriyum basıncının altına düştüğü noktada mitral kapak açılır. Sol atriumdan sol ventriküle kan dolar. Ventrikül doldukça atrium ve ventriküller arasındaki basınç eşitlenir, odacıklardaki kanın çok az hareket ettiği ve mitral yaprakcıkların yarı açık pozisyonda kaldığı diyastaz dönemi ile sonuçlanır. Atriyal kontraksiyon ile birlikte sol atriyum basıncı sol ventrikül basıncını aşar ve mitral yaprak açılır, sol ventrikül doluşunda ikinci bir nabız ile sonuçlanır ve mitral kapak kapanır. Mitral kapağın kapanması ile diyastol sona erer, eş hacimli kontraksiyon ile sistol başlar [146].



**Şekil 5.** Sol ventrikül (SV), sol atrium (SA) ve aort (Ao) basınçları arasındaki ilişkiler ve aort ve mitral kapağın M- mod traseleri gösterilmektedir [146].

Ventriküler doluş (diyastolik fonksiyon) elastik recoil, enerji bağımlı ventriküler gevşeme, kompliyans ve atrial basınca bağılıdır. Ventriküler doluş volüm durumu (preload), diyastolik doluş zamanı, duvar basıncı ve kontraktileden etkilenir. Artmış sol veya sağı ventrikül doluş basınçları azalmış kontraktilite (SD), artmış sertlik (DD) ile ilişkilidir. DD normal atrial basınçta ventriküllerin yeterli doluşunu etkileyen artmış ventriküler sertliğı (stiffness) yansıtan bir durumdur. Bozulmuş gevşeme azalmış kompliyans veya her ikisine de bağılıdır. Bu anormallikler ardışık olarak gelişir. Sol ventrikül doluş paterni transmitral basınç gradiyentinin sonucudur [148] (Şekil 6).



**Şekil 6.** Diyastol sırasında sol ventrikül ve sol atriyum arasındaki basınç ilişkisi ve bu ilişkiye etki eden faktörleri göstermektedir [148].

Transmitral basınç gradiyentlerinin değışimi, mitral giriş doppler velositeleri ile doğru bir şekilde gösterilir. Bu velositeler, diyastol esnasındaki SV ve sol atrium arasındaki basınçların ilişkisini yansıtmaktadır. Üç tip miyokardiyal lif bulunmaktadır. Bunlar longitudinal, radyal, dairesel liflerdir. Normal miyokardiyal gevşeme bu liflerin iyi koordine edilmiş hareketi ile olmaktadır. Bu hareket ile, kalp bükülür (twisting) veya tersini (untwisting) yapar. Ekokardiyografik olarak en pratik olanı myokardın longitudinal hareketinin kaydedilmesidir. Myokardiyal gevşeme ile SV kavitesi uzar ve lateral olarak genişler. Mitral anulusun longitudinal hareketi miyokardiyal gevşemenin hızını yansıtır. Mitral anulus hızı, doku doppler görüntüleme ile kayıt edilebilir. Bu diyastolik fonksiyonun ekokardiyografik olarak değerlendirilmesinde temel unsur olarak görülmektedir [148].

Ayrıca diyastolik doluş ve doluş basınçlarının saptanması için iki boyutlu ekokardiyografi, mitral ileri akımları, pulmoner ven, hepatik ven Doppler'leri ve mitral ileri akım renkli M mod görüntülemenin yapılması ve doluş durumunun değerlendirilmesi gereklidir.



## 2.3.2. Diyastolik Doluş Parametrelerinin Değerlendirilmesi

### 2.3.2.1.Mitral İleri Akımları (Inflow)

Mitral ileri akımları, “pulsed wave” (PW) Doppler ile apikal 4 boşluk görüntü üzerinde yaprakçık uçlarına yerleştirilen 1-3 mm’lik örnek hacim ile velosite kaydı alınarak incelenir. Spektral mitral akım velosite kayıtları önce, 25-50mm/s hızla alınmalı, solunumsal değişimler denetlenmelidir. Eğer değişkenlik yoksa hız 100mm/s düzeyine çıkartılır ve ekspiryum sonunda üç kardiyak siklustaki değerlerin ortalaması alınır [145].

Primer mitral ileri akım ölçümleri; pik erken doluş (E dalgası) ve geç diyastolik doluş (A dalgası) velositeleri, E/A oranı, erken doluşun deselerasyon zamanı (DZ), IVGZ’ den oluşur. IVGZ belirlenmesi için, sol ventrikül çıkım yoluna “continious wave” (CW) Doppler imleci konularak görüntü alınır. Sekonder ölçümler ise yine mitral anulus seviyesinde ölçülen mitral A dalga süresi, diyastolik doluş zamanı, A dalgası hız zaman integrali, total mitral ileri akımı ( dolayısı ile atriyal dolum fraksiyonu) içermektedir [149].

Küçük middiyastolik akımlar önem taşımazken, artması halinde, gecikmiş sol ventrikül gevşemesi ve artmış sol ventrikül doluş basınçlarını gösterebilmektedir [150].

Yaşın ilerlemesi ile birlikte, mitral ileri akımlar değişir, E dalga amplitüdü ve E/A oranı azalırken DZ ve A dalga amplitüdü artar.

Diyastolojik parametrelere ait normal değerler aşığıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 3).

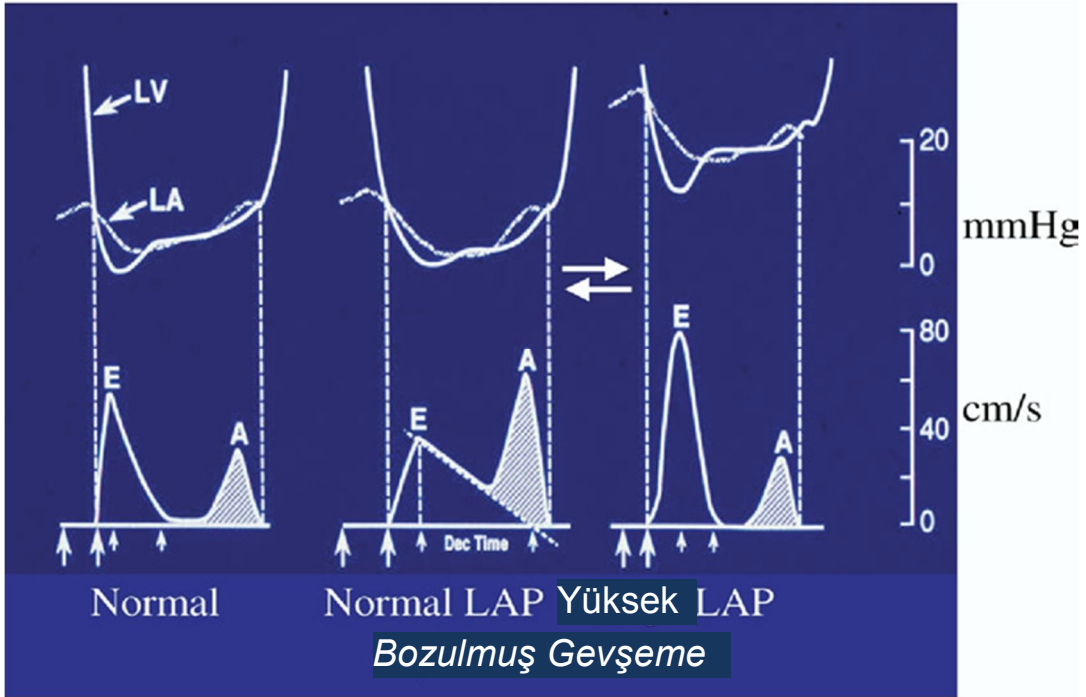
**Tablo 3**

Ölçüm	Yaş Grupları (y)			
	16-20	21-40	41-60	>60
IVGZ (ms)	50 ± 9 (32-68)	67 ± 8 (51-83)	74 ± 7 (60-88)	87 ± 7 (73-101)
E/A oranı	1.88 ± 0.45 (0.98-2.78)	1.53 ± 0.40 (0.73-2.33)	1.28 ± 0.25 (0.78-1.78)	0.96 ± 0.18 (0.6-1.32)
DT (ms)	142 ± 19 (104-180)	166 ± 14 (138-194)	181 ± 19 (143-219)	200 ± 29 (142-258)
A Süresi (ms)	113 ± 17 (79-147)	127 ± 13 (101-153)	133 ± 13 (107-159)	138 ± 19 (100-176)
PV S/D oranı	0.82 ± 0.18 (0.46-1.18)	0.98 ± 0.32 (0.34-1.62)	1.21 ± 0.2 (0.81-1.61)	1.39 ± 0.47 (0.45-2.33)
PV Ar (cm/s)	16 ± 10 (1-36)	21 ± 8 (5-37)	23 ± 3 (17-29)	25 ± 9 (11-39)
PV Ar oranı (ms)	66 ± 39 (1-144)	96 ± 33 (30-162)	112 ± 15 (82-142)	113 ± 30 (53-173)
Septal e’ (cm/s)	14.9 ± 2.4 (10.1-19.7)	15.5 ± 2.7 (10.1-20.9)	12.2 ± 2.3 (7.6-16.8)	10.4 ± 2.1 (6.2-14.6)
Septal e’/a’ oranı	2.4*	1.6 ± 0.5 (0.6-2.6)	1.1 ± 0.3 (0.5-1.7)	0.85 ± 0.2 (0.45-1.25)
Lateral e’ (cm/s)	20.6 ± 3.8 (13-28.2)	19.8 ± 2.9 (14-25.6)	16.1 ± 2.3 (11.5-20.7)	12.9 ± 3.5 (5.9-19.9)
Lateral e’/a’ oranı	3.1*	1.9 ± 0.6 (0.7-3.1)	1.5 ± 0.5 (0.5-2.5)	0.9 ± 0.4 (0.1-1.7)

Mitral ileri akımı, sol ventrikül diyastolik fonksiyon ve doluş basınçları dışında, kalp hızı ve ritmi, PR aralığı, kardiyak output, mitral anulus boyutu ve sol atrium fonksiyonundan da etkilenmektedir.

Mitral ileri akım paternleri temel olarak mitral E/A oranı ve DZ tarafından belirlenir. Mitral E dalga velositesi, sol ventrikül gevşemesi ve önyükten etkilenir ve erken diyastol

periyodundaki sol atriyum ve sol ventrikül arasındaki basınç gradyentini yansıtır [151]. Mitral A dalga velositesi, geç diyastolde sol atriyum- sol ventrikül basınç gradyentini yansıtır ve sol ventrikül kompliyansı ve sol atrium kontraktıl fonksiyonundan etkilenir. E dalga DZ sol ventrikül gevşemesinden, mitral kapak açılmasını takip eden sol ventrikül diyastolik basınçlarından ve sol ventrikül kompliyansından (SV basınç ve volumu ile ilişkili olan) etkilenir. SV sistol sonu ve/veya diyastol sonu vülümlerinde değişme, SV elastik recoil, ve/veya SV diyastolik basınçlar direkt olarak mitral ileri akım velositelerini (E dalgası vs) ve zaman intervallerini (IVGZ, DZ) etkiler.



Şekil 7. Mitral ileri akımının transmitral basınç gradyentine göre değişimini göstermektedir [ 147].

Miyokardiyal gevşeme bozulduğunda izovolümetrik gevşeme periyodunda sol ventrikül basıncı sol atriyum basınç seviyesinin altına düşmekte gecikir. Bu da mitral kapak açılmasında gecikme ve IVGZ uzama ile sonuçlanır. IVGZ ön yük artışına bağlı yanıtıcı sonuçlar verebilmektedir.

Sinüs taşikardisi, ileti sistemi bozuklukları ve diğer aritmiler de mitral ileri akımlarını etkilemektedir. Sinüs taşikardisi veya birinci derece AV blokta mitral E ve A dalgaları füzyona uğrar, DZ ve IVGZ ölçülemez. Yine atrial fibrilasyon ve flutterda sol atrium doluşu ağır şekilde etkilenir ve E velositesi, E/A oranı ve DZ ölçülemez. Akciğer hastalığı olmadığı bilinen bireylerde, bu gibi durumlarda artmış sol ventrikül doluş basınçları en iyi, triküspid yetersizliği ve pulmoner yetersizlik akımlarından ölçülen pulmoner arter basınçları ile belirlenebilir.

Valsalva manevrası ile mitral ileri akımlarında oluşan değişiklikler incelenerek normal diyastoloji ve psödonormal patern ayırt edilir. Restriktif paterni olmayanlarda, pik mitral E velositesinde 20 cm/sn düşüş olması genellikle hasta tarafından uygun intratorasik basınç artışı yapıldığını yansıtır.

Psödonormal mitral akım paterni gecikmiş miyokardiyal gevşemenin sol atriyum basıncında hafif-orta derecelerde artışa neden olması sonucu izlenir. Valsalva manevrası strain fazında (faz II) önyük azalır, bu da bozulmuş miyokardiyal gevşemenin psödonormal mitral akım paternini değiştirir. Sonuçta, mitral E velositesi DZ'de uzama ile birlikte azalır, A velositesi artar veya değişmez, E/A oranı azalır [152]. Normal doluş basınçlarında ise hem E hem de A velositeleri azalır ve E/A oranı değişmez. E/A oranında %50 ve üzerinde azalma olması artmış sol ventrikül doluş basınçlarını göstermede spesifitesi yüksektir. Ancak daha düşük düzeylerdeki değişiklikler her zaman normal diyastolik fonksiyonu göstermez [152].

Doku Doppler ile sol ventrikül gevşemesi ve doluş basınçlarının daha niceliksel ve kolay incelenebilmesi olanağı ile Valsalva manevrasının klinikte kullanımı azalmıştır.

### **2.3.2.2.Pulmoner Ven Akımları**

PW Doppler ve renkli Doppler kullanılarak apikal 4 boşluk görüntüde pulmoner venöz akım görüntülenir. İki - üç mmlik örnek hacim sağ üst pulmoner venin >0.5 cm içine doğru yerleştirilir. Atriyal geri akımın (Ar) başlangıç ve sonlanmasını gösterecek şekilde duvar filtresi ayarları yapılır.

Pulmoner venöz dalga formları pik sistolik (S) velosite, pik antegrad diyastolik (D) velosite, S/D oranı, sistolik doluş fraksiyonu ( $\frac{\text{Stime-velocity integral}}{\text{Stime-velocity integral} + \text{Dtime-velocity integral}}$ ), ve geç diyastolde pik Ar velositesinden oluşur. Diğer ölçümler Ar velositesinin süresini, Ar velositesinin süresi ile mitral A dalgasının süresinin farkını (Ar-A) ve D velositesinin DZ'yi içerir. Pulmoner venlerde iki sistolik velosite vardır (S1 ve S2), S1 atriyal gevşeme ile ilgilidir ve çoğunlukla PR intervali uzadığında fark edilir. Pik sistolik diyastolik oran için S2 kullanılmalıdır. S1 velositesi sol atriyum basıncından, kontraksiyonunda ve relaksasyonundaki değişikliklerden, S2 ise pulmoner arteriyel yataktaki atım hacminden ve pulse-wave propagasyonundan, D velositesi sol ventrikül doluş ve kompliyansından (mitral E dalgasına paralel olarak) etkilenir. Ar velositesi ve süresi sol ventrikül geç diyastolik basınçlarından, atriyal önyükten ve sol atriyum kontraktilitesinden etkilenir [153-156]. Sol atriyum kompliyansında azalma ve sol atriyum basınçlarında artış S velositesini azaltıp D velositesini arttırır. Sonuç olarak S/D oranı < 1, sistolik doluş

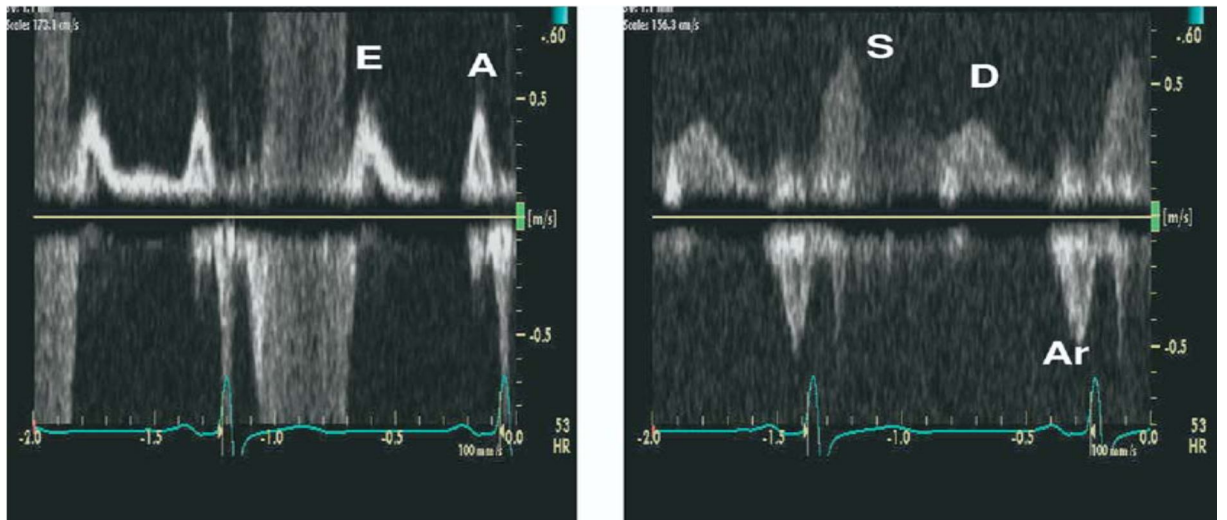
fraksiyonu < 40% ve D velositesinin DZ'si kısalıp genellikle <150 ms seviyesinde olur [157, 158].

Artmış sol ventrikül diyastol sonu basınçlarında, Ar velosite ve süresi, Ar süresi ve mitral A dalga süresi arasındaki fark artar [159, 160, 161]. Atriyal fibrilasyonda S dalgası küntleşir, Ar velositesi kaybolur. Normal genç bireylerde(<40 yaş) D velositesi belirgin olup, yaşlanma ile beraber S/D oranı artar. Normal bireylerde Ar velositesi artar ancak genellikle 35 cm/sn'yi geçmez. Yüksek Ar velositeleri artmış sol ventrikül diyastol sonu basınçlarını yansıtır [162].

Ar-A süresi farkı sol ventrikül gevşemesinde, yaştan bağımsız bir faktördür. Normal doluş basınçlı ancak sol ventrikül gevşemesi anormal olan ya da LVEDP'si artmış olan hastaları birbirinden ayırmada yardımcı olur. LVEDP'de izole artış olması diyastolik disfonksiyonun ilk belirtisidir.

Diyastolik disfonksiyonun ilerlemesi ile diğer ekokardiyografik değişkenler olan en yüksek sol atriyum boyutu, mitral DZ ve psödonormal doluş ile ortalama sol atriyum basıncında artış gösterilebilir. Korunmuş EF' li hastalarda Ar-A velositesi süresi farkının 30 msn üzerinde olması LVEDP arttığını gösterir. Mitral akım velositesi ile ilgili çalışmaların aksine pulmoner ven akımının prognostik rolünü gösteren az sayıda çalışma vardır [163, 164, 165].

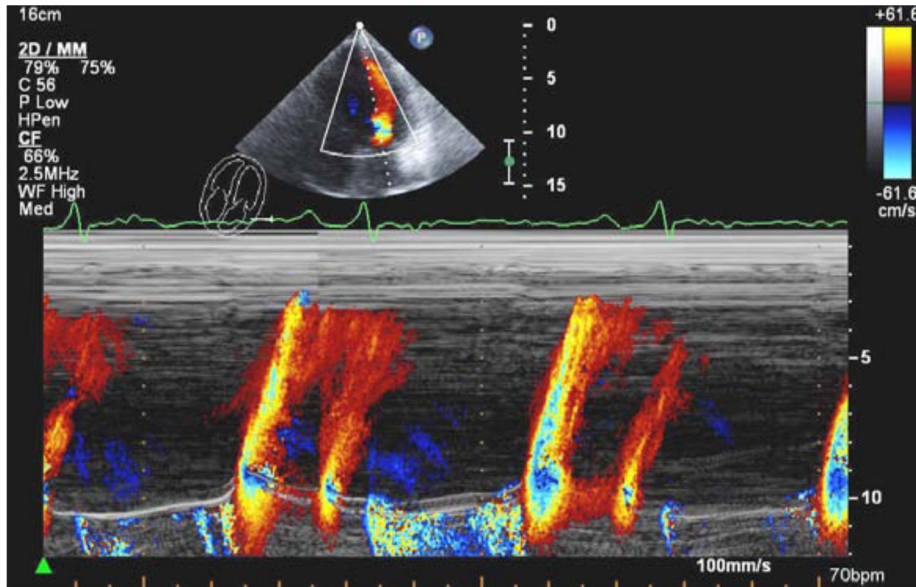
Pulmoner venöz akımın kullanımını, yüksek kaliteli görüntü kayıt etmenin güçlüğü nedeni ile sınırlıdır. Özellikle Ar velositesi, atriyal kontraksiyonların neden olduğu düşük velositeli duvar hareketi artefaktları nedeni ile bozulmaktadır. Ayrıca sinüs taşikardisi ve AV blokta diyastolik mitral ve pulmoner venöz velositelerinin ölçümünü güçleştirir.



Şekil 8. Artmış LVEDP durumunda mitral ileri akım ve pulmoner akım paterni gösterilmiştir [147].

### 2.3.2.3. Renkli M-Mod Akım Propagasyon Velositesi (Vp)

Sıklıkla slope metodu ile incelenir. Slop metodunun değişkenliği azdır. Mitral akımının renkli M-mod görüntüsünde mitral anülüsten apekse kadar renkle kodlanan ortalama velositeler izlenir [166-169] Renkli M-mod kursor hattı mitral giriş akımının merkezinden geçecek şekilde yerleştirilerek ölçülür. Renkli akım bazal çizgisi, “Nyquist” sınırının altında olacak şekilde ayarlanmalıdır. Böylece merkezden geçen en yüksek velosite jeti mavi olarak izlenir. Mitral-apikal akım propagasyonunun ölçümü için en yaygın yaklaşım eğim metodudur [170, 171]. Eğim metodunun değişkenliği çok düşüktür [172]. Mitral kapak düzleminden sol ventriküle doğru 4 cm distalde elde edilen ilk “aliasing” velositenin eğimi taranır. Vp, miyokardiyal gevşemeyi gösterir, normal değeri 50 cm/sn’dir [173]. Vp, ön yük ve kalp büyüklüğünden etkilenir. Pulmoner kama basıncı (PCWP) tahmininde de kullanılabilir.  $E/V_p > 2.5$  olduğunda PCWP’nin 15 mmHg’nın üstü ile uyumludur [169, 174, 175].



Şekil 9. Deprese sol ventrikül EF ve bozulmuş SV gevşemesi olan hastanın Renkli M-mode Vp görüntüsü gösterilmiştir. Vp değeri 39 cm/sn’dir [147].

### 2.3.2.4. Doku Doppler Anuler Erken ve Geç Diyastolik Velositeleri

PW doku Doppler görüntüleme (DTI) ile mitral anulusun longitudinal velositeleri ölçülür [176]. Bu velositeler, apikal dört boşluk görüntüsünde mitral anulusun lateral ve septal kısımlarına 2-5 mm örnek hacim yerleştirilerek ölçülür. Bu örnek hacimler mitral yaprakcıkların lateral ve septum bağlantısının 1 cm’lik kısmına yerleştirilir. Birçok ultrason sisteminde anular velosite kayıtları için uygun velosite ölçeği ve Doppler duvar filtresini sağlayan doku Doppler ayarları mevcuttur. Genellikle velosite ölçeği taban çizgisinden

(baseline) 20 cm/sn yukarıda olmalıdır. Ancak ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda anular velositeler düştüğü için daha düşük ayarlar kullanılabilir. Kalbin hareket planı ile ultrason hüzmesi arasında açılanmanın minimal ( $<20^\circ$ ) olması gerekir. Spektral kayıtların en az üç kardiyak siklusta 50-100 mm/sn hızında alınması önerilir.

Temel ölçümler; sistolik (S), erken diyastolik (E'), geç diyastolik (A') velositelerdir [177]. Global sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için mitral anulusun septal ve lateral taraflarından alınan doku Doppler ölçümlerinin ortalaması alınır [178, 179]. E' velositesi SV gevşemesi, ön yük, sistolik fonksiyon ve SV minimal basıncı ile ilişkilidir. A' velositesi ise sol atriyum sistolik fonksiyonları ile LVEDP ile ilişkilidir [180]. Sol atrium kontraksiyonu artarsa A' artar, LVEDP artarsa A' azalır. Normalde lateral anulus E' velositesi, medial anulus E' velositesinden yüksektir. Transmitral gradyentin arttığı durumlarda egzersiz veya önyükün artışı gibi E' dalgasında normalde artış olur. Bu artış, miyokard gevşemesi bozulmuş olan hastalarda izlenmez ve E' velositesi de normalde azalmış olduğundan önyük artışında olması gereken kadar artış görülmez [181]. E' velositesindeki azalma diyastolik disfonksiyonun en erken belirteçlerinden biridir. E/E' oranı, sol ventrikül doluş basıncı ve PKWP hakkında bilgi verir. E/E' oranı  $<8$  ise normal,  $>15$  ise artmış doluş basınçlarından bahsedilir. 8-15 arası gri zon olup değerlendirme için diğer ekokardiyografik yöntemlerin de kullanılması gerekir. Yaşla beraber E' azalır ve E/E' oranı artar. E/E' oranı doluş basınçlarını değerlendirmek için kullanılır [182].

Bozulmuş SV gevşemesi varlığında SV doluş basınçları E' üzerinde minimal etkili iken, normal veya artmış SV gevşemesi durumunda önyük E' velositesini arttırır. Bu nedenle normal bireylerde doluş basınçları ile ilgili sağlıklı sonuç vermez. Ciddi anular kalsifikasyon, cerrahi ringler, mitral stenoz ve protez mitral kapakların varlığında genellikle E' velositesi azalır. Orta-ileri mitral yetersizliğinde, kapağa doğru artmış kaçak akım yüzünden gevşemesi normal olsa da E' velositesi arttır. Konstriktif perikarditte lateral ve anteroposterior diyastolik genişleme kısıtlanmış ve longitudinal genişleme korunmuş olduğu için septal E' dalgası sıklıkla artmıştır [183].

### **2.3.3. Diyastolik Disfonksiyonun Evrelendirilmesi**

Diyastolik disfonksiyon değerlendirmesinde 4 evre bulunmaktadır.

1. evre diyastolik disfonksiyon; diyastolik doluşun başlangıç anormalliği ile birlikte yavaşlamış veya bozulmuş miyokardiyal gevşeme şeklindedir.

2. evre diyastolik disfonksiyon; psödonormal patterndir. Diyastolik disfonksiyonda kötüye gidiş sürerken mitral giriş akım paterni normal diyastolik doluş paternine benzemeye

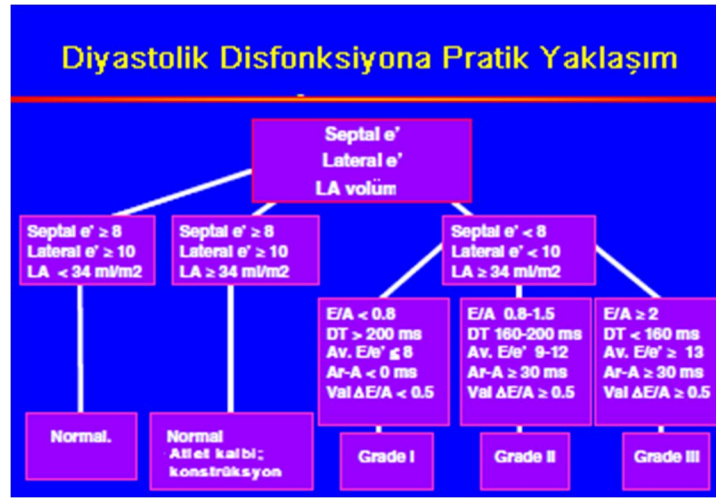


başlar. Bu orta derecede artmış sol atriyum basıncının relaksasyon anormalliğinin üstüne ilave olması ile gerçekleşmektedir. Hastanın oturtulması, valsalva manevrası yaptırılması veya dilaltı nitrogliserin verilmesi sonucunda ön yükün azalması ile sol ventrikülün bozulmuş gevşemesi açığa çıkartılabilir

3. ve 4. evre diyastolik disfonksiyon ise; restriktif doluşu tanımlar. Restriktif diyastolik doluş ifadesi veya restriktif fizyoloji restriktif kardiyomiyopatiden ayırt edilmelidir. Restriktif fizyoloji herhangi bir kardiyak anormallik veya sol ventrikül kompliyansının azalıp sol atrium basıncının belirgin olarak arttığı durumlarda izlenebilir. Restriktif doluş paterni valsalva ile 1. veya 2. paterne dönerse, yüksek doluş basıncının geri dönüşümlü olduğuna işaret eder ve bu durum 3. derece diyastolik doluş paternidir. Normal doluş basınçlarında bile kalıcı restriktif patern saptanırsa, diyastolik doluş “geri dönüşümsüz restriktif” (4. derece) olarak sınıflanır.

Diyastolik fonksiyonların derecelendirilmesinde kullanılan parametreler ve değerleri aşağıdaki algoritma ile özetlemiştir [184].

**Tablo 4:** Diyastolik Disfonksiyon Sınıflamasına Pratik Yaklaşım

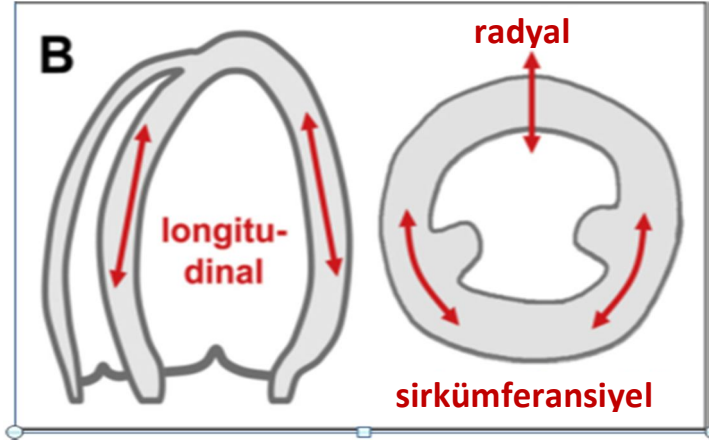


## 2.4. SOL VENTRİKÜL FONKSİYONUNU DEĞERLENDİRMEK İÇİN KULLANILAN YENİ EKOKARDİYOĞRAFİK MODALİTELER

Sol ventrikül fonksiyonu kısmen ejeksiyon fraksiyonunun klinik ölçümleri, bölgesel duvar hareketinde niteliksel değişiklikler ve diyastolik dolum ölçümleri ile açıklanan karmaşık bir olaydır. Sol ventrikül miyokardı, kardiyak siklus boyunca üç boyutlu deformasyona uğrar (Şekil 10) . Ventriküler kontraksiyon, longitudinal yönde bazalden apekse doğru hareket eder, radyal doğrultuda duvarlar kalınlaşır ve sirküferansiyel doğrultuda ventrikül boyutu boşluğun uzun eksenine dik olarak küçülür. Ayrıca, kontraksiyon

sırasında SV apeksi ve bazali ters yönde döner. Bu dönme “torsiyon” olarak adlandırılan bir çevirme hareketi ile sonuçlanır [185] .

Yeni geliştirilen deformasyon ölçüm yöntemlerinden Doku Doppler Görüntüleme (DTI) ve Speckle Tracking Ekokardiyografi (STE) ile miyokard fonksiyonu, gerçeğe daha yakın ve nicel olarak tanımlanabilmektedir [186].



Şekil 10. Doppler teknikleri ile ölçülebilen hareket ve deformasyon bileşenleri [187].

#### 2.4.1. Temel kavramlar

**Displacement (d):** yer değiştirmedir. Üst üste iki kare arasında hareket eden bir benek ya da kalp yapısı gibi belli bir mesafeyi tanımlamaktadır. Birimi cm'dir.

**Velocity (v):** hızı tanımlar. Birim zamanda yer değiştirmeyi yansıtır. Birimi cm/sn'dir.

**Strain,** miyokardiyal deformasyonu, daha açıklayıcı şekilde, bir miyokardiyal segmentin uzunluğundaki fraksiyonel değişiklikleri tanımlar. Strain birimi yoktur ve genellikle yüzde olarak ifade edilir. Pozitif strain değerleri uzama ve incelmeyi, negatif değerler ise kısalma ve kalınlaşmayı yansıtır. Miyokardiyal deformasyonun en basit şekilde, tek boyuta (one – dimensional) indirgenmesi ile 10 cm'lik yapı 12 cm gerildiğinde %20 pozitif strain elde edilir.

**Strain rate (SR):** gerilmedeki değişikliğin oranıdır ve genellikle 1/sn olarak ifade edilir.

Yer değiştirme ve hızlar vektörleri temsil eder. Büyüklükleri ve yönleri vardır. X, y ve z yönleri boyunca farklı boyutsal bileşenler izlenebilir, ya da alternatif olarak kardiyak boşlukların anatomik koordinatları boyunca, özellikle miyokardiyal dinamiklerle ilişkili olan radyal, longitudinal ve sirküferansiyel bileşenler izlenebilir. Miyokardiyal deformasyonda bölgesel bilgiler sağlayan, strain ve strain rate için de benzer mantık uygulanmaktadır. Yer değiştirmenin ötesinde strain ve strain rate'in önemli avantajı rotasyon hareketinden bağımsız bölgesel işlevi yansıtmasıdır. Bununla birlikte, deformasyon görüntüleme aktif deformasyonu



pasif deformasyondan ayırt edemez. Strain terimi, miyokardın kısalma veya uzama yönü ile lokal büyüklüğünü tanımlar. Global strain ya da, daha tanımlayıcı olan, **global longitudinal strain** veya **global sirküferansiyel strain**, miyokard duvar segmentinde ortalama segmental strain bileşenleri ile yaklaşık olarak hesaplanan tüm miyokarddaki ortalama longitudinal ve sirküferansiyel bileşenlerinin strain değerini ifade eder. Strain değerleri (segmental strain) her bir segment için, tüm segmentlerin ortalama değeri (global strain) olarak veya teorikte her bir vasküler dağılım alanı (bölgesel strain) için ifade edilir.

Sol ventrikül (SV) **rotasyonu**, sol ventrikülün uzun eksenini etrafında miyokardiyal dönüş olarak tanımlanır. Bu rotasyonel yer değiştirilmedir ve derece olarak ifade edilir. Normalde, sol ventrikülün basal ve apeksi farklı yönlerde rotasyon yapar. SV rotasyonunda, apeksten bazala mutlak fark net SV **twist açısı** (derecesi) olarak ifade edilir. Torsiyon terimi, sol ventrikülün uzun eksenini boyunca, tabandan apekse rotasyon açısının gradiyentini tanımlar ve her bir cm'deki derece değişimini ifade eder ve derece/cm veya radyan/m olarak tanımlanır. Rotasyon, twist ya da torsiyon terimleri sol ventrikülün sirküferansiyel-longitudinal kayma deformasyonunu tanımlamak için sıklıkla birbirinin alternatifi olarak kullanılır [187].

#### **2.4.2. Doku Doppler Görüntüleme (DTI)**

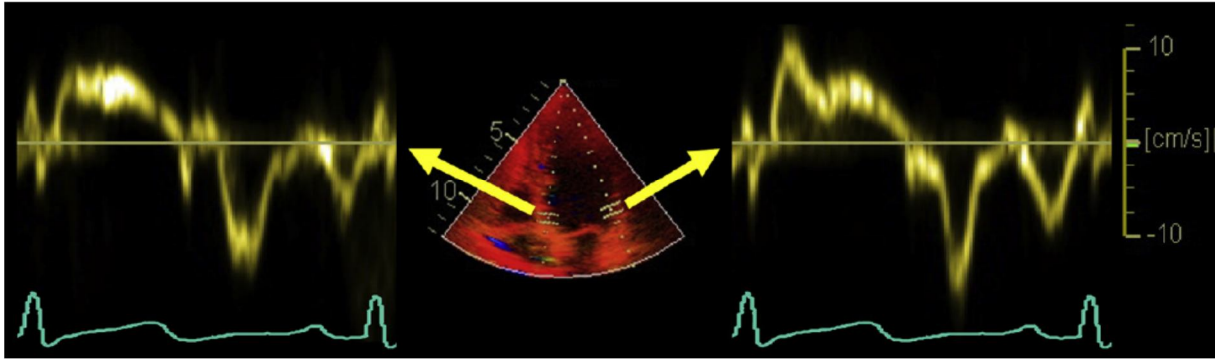
Doku Doppler hız (velosite) değerlendirmesi, kan akışı için pulsed wave (PW) ve renkli Doppler ekokardiyografi ile aynı ilkelere dayanmaktadır [187]. Doppler kan akış hızı ölçümleri, hareketli kan hücrelerinden yüksek hızlı sinyallere düşük genlikli yansımalara dayanırken, Doppler doku hız ölçümleri miyokarddan yansıyan yüksek genlikli ve düşük hızlı sinyallere dayanmaktadır. Bu nedenle, bu sinyaller, kazancın (gain) ayarlanması, duvar filtreleri ve Doppler spektral veya renkli ekran arasında hız ölçeği ayarlanması ile kolayca ayrılır. Doku Doppler hızı, pulsed Doppler kan akım hızlarına benzer yönde belirli bir kardiyak taraftan kayıt edilir [185].

DTI, spektral doppler ve renkli doppler verileri ile elde edilir.

Spektral Doppler, kalp döngüsü boyunca miyokardiyumda ilgilenilen bölge içinde kalacak şekilde örnek hacim boyut ve konumunu ayarlama gerektirir. Skala (ölçek) ve baseline, sinyalin ekranın büyük bir çoğunluğunu dolduracak şekilde ayarlanır. Tarama hızı, açıları ve zaman aralıklarını ölçmek için uygulamaya göre ayarlanır. Birkaç atımda tepe değerlerini ölçmek için düşük tarama hızı ve açıları ölçmek için yüksek tarama hızı ayarlanmalıdır. Bazı görüntüleme sistemleri veri kalitesi kaybı olmadan kaydedilen veri tarama hızının geriye dönük düzeltilmesini sağlar.

Gain (Kazanç), veri kaybını engellemek için, sadece bazı zayıf gürültü benekleri ile siyaha yakın arka plan oluşturan bir değere ayarlanmalıdır. Pik hızının yüksek tahmin edilmesini ve spektral genişlemenin neden olduğu aşırı kazancı önlemek için uygun şekilde ayarlanır. Doppler yöntemleri, kardiyak hareketin üç boyutlu ve karmaşık yapıda olmasına karşın, tarama hattı boyunca bölgesel hız vektörünün sadece tek bir bileşenini ölçebilir. Bu nedenle hareket yönü ile ultrason ışınlarının aynı doğrultuda olduğundan emin olunmalıdır.

Hız değerinin doğruya yakın hesaplanabilmesi için ultrason ışınlarının geliş açısının 15 dereceyi geçmemesi gerekmektedir. Sadece belirli hareket yönleri Doppler teknikleri ile araştırılabilir. Hız örnekleri genellikle, SV apikal pencerelerden, farklı duvarların anulusa komşu kısmı, bazalin son kısmı ile orta kısımdan ve daha az sıklıkla da apikal segmentlerden elde edilir [188].



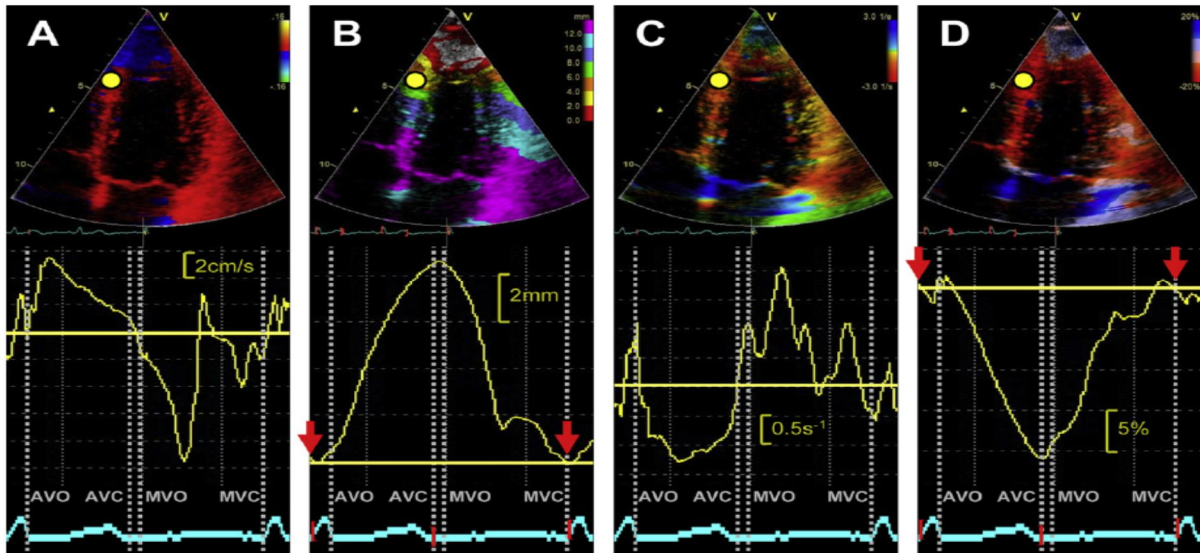
Şekil 11. Spectral doku Doppler ile SV bazal septum (sol) ve lateral duvardan (sağ) elde edilen normal hız-zaman eğrileri gösterilmiştir. Eğrilerin amplitüd ve şekilleri farklıdır [189].

Renkli Dopplerde veri elde etmek için, yüksek kare hızı (frame rate) tercih edilir. Kare hızı, 100 frame/sn üzerinde ve ideali 140 frame / sn olmalıdır [190]. DTI verileri, derinlik (depth) ve sektör genişliğinin azaltılması ve temporal çözünürlüğün ötesinde en iyi uzaysal çözünürlüğü sağlayan ayarları seçerek elde edilebilir. Genellikle, görüntü, renk moduna geçişten ve görüntüleri almadan önce gri skala görüntüsünde optimize edilir. Yansıma (reverberasyon) artefaktlarından kaçınılması için transducer pozisyonu ve görüntü açısı değiştirilmelidir. Hız ölçeği (skalası) aralığı, miyokardın herhangi bir bölgesinde örtüşmeyi (aliasing) önleyecek şekilde ayarlanmalıdır. Spektral Doppler de olduğu gibi, hareket yönü ile ultrason ışınları aynı doğrultuda olmalıdır. Gerekirse, transducer pozisyonları değiştirilerek her bir duvar için farklı görüntüler alınmalıdır. Veriler dört QRS kompleksini içeren ve en az üç atımda elde edilmelidir ve ham veri olarak kayıt edilmelidir. İncelenen ventrikülün giriş ve çıkış kapaklarından kan akımının Doppler spektrumu görüntülenir, kapak açılması ve kapanma zamanı konusunda bilgi verir ve çeşitli parametrelerin zaman eğrilerinden elde

edilen ölçümlerin hemodinamik zamanlamasının yapılmasını sağlar. Yeterli zamansal eşleşme için, tüm görüntülemeler benzer kalp hızına sahip olmalı ve aynı elektrokardiyografik lead üzerinde gösterilmelidir [187].

Spektral Doppler verilerinde ileri incelemeler yapılamaz. Pik hızları, açılar ve zaman aralıkları spektral ekranda doğrudan ölçülür. Renkli Doppler verileri görüntülenebilir ve farklı yollarla işlem sonrası incelenebilir. Çeşitli fonksiyon parametreleri hız, yer değiştirme, SR ve strain dahil olmak üzere, aynı renkli Doppler veri seti içinde önceden tanımlanmış ilgilenilen bir bölgeden elde edilebilir.

Kullanılan iki görüntüleme yöntemi, düz yada curve M-mod kaydı olan veya olmayan renk kodlaması ile bölgesel fonksiyonun yeniden şekillendirilmiş eğrileridir. Renk kodlu veriler, özellikle M-mod görüntülerde en iyi şekilde tek kare olarak yorumlanır. Bu yolla, duvar içinde belirli bir parametrenin bölgesel ve zamansal dağılımı kolay izlenir. Kayıtlı bir görüntü seti içinde eğrilerin yeniden oluşturulması mümkündür (Şekil 12). Ayrıca, bölgesel hızların ve diğer parametrelerin tam olarak zamanlamasını gösterir. Pulsed wave Doppler üzerinde renkli Doppler işlemenin bir avantajı, işlem sonrası inceleme ile, örnek hacim, miyokardın hareketini izlemek için ayarlanabilir, böylece örnek hacim tüm kalp döngüsü boyunca aynı bölgede kalır. Bir diğer avantajı da farklı miyokard bölgelerinin aynı zamanda incelenebilmesidir [187, 188].



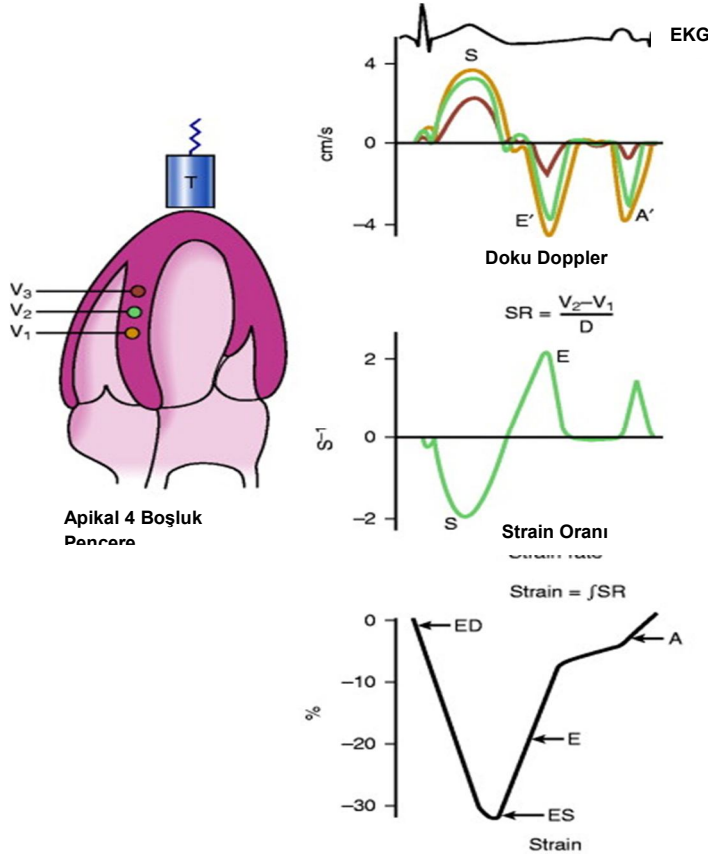
Şekil 12. A: Hız (velosite), B: Yer Değiştirme, C: Strain rate, D: Strain [188]

#### 2.4.2.1. Miyokardiyal Fonksiyonunun Renkli Doppler ile Ölçümleri

Displacement (d), doku hızının (velosite, v) integralidir ( $d = \int v$ ).

Doppler görüntülemenin doğası nedeni ile d, örnek hacim içinde transducera yaklaşan ve uzaklaşan dokunun hareket bileşenini tanımlar, bu bileşenler ışına dik ise hesaplanamaz. Renkli Doppler ile elde edilen mitral anulusun hareket eğrileri, aynı konumdan elde edilen mitral anulus M-mod kaydında olduğu gibi aynı şekil ve büyüklükte olmalıdır [187].

Şekilde 13 de strain ve strain rate hesaplaması gösterilmiştir.



**Şekil 13.** Miyokard doku hızlarından elde edilen strain rate ve strain şematik diyagramı. Apikal pencereden en az üç Doppler örnek hacimleri 12 mm kadar miyokarda konumlandırılmıştır. Sağdaki üç grafik, en üstte EKG ile uyumlu olarak bir kalp döngüsünü göstermektedir. Doku Doppler traseleri, her bir örnek hacim pozisyonuna karşılık gelen çizgi renkleri ile ortalama hızın zamana göre değişimini gösterir. Strain rate (deformasyon hızı), her bir zaman noktası için, iki örnek hacmi pozisyonu arasındaki hız (V) değişiminin, aralarındaki mesafeye (D) bölünmesi ile hesaplanmıştır. Strain, ejeksiyon sırasında (sistol sonundan, diyastol sonuna doğru) strain de hızlı bir düşüş ile bir SV hacim eğrisine benzer bir eğri oluşturmak için strain rate entegrasyonu ile belirlenir ve atriyal kontraksiyon (A) sonrasında geç diyastolde başka bir artışla erken diyastol (E) deki strain değerinde hızlı bir artış ile belirlenir.  $SR=(V_2 - V_1)/D$  [185].

Doku Doppler hızları, komşu yapıların hareketinden, kan akışından, global kalp hareketinden (yer değiştirme, torsiyon ve rotasyon) etkilenir. Bu etkiler tamamen ortadan kaldırılamaz, ancak daha küçük bir örnek büyüklüğü (ancak, gürültü eğrilerine neden olabilir) kullanılması ve segmentin dikkatli takibi ile en aza indirilebilir. Solunuma bağlı değişikliklerin etkilerini en aza indirmek için, hastanın birkaç kalp atışı kadar nefesini tutması istenmelidir. Doku Doppler sinyali mümkün olduğu kadar dar bir görüntüleme ışını genişliği sağlanarak optimize edilebilir. M-mod ve spektral doku Doppler ile temporal çözünürlük iyi olmakla birlikte, daha düşük kare hızı nedeniyle renkli doku Doppler ile sağlanan çözünürlük kadar iyi değildir [186].

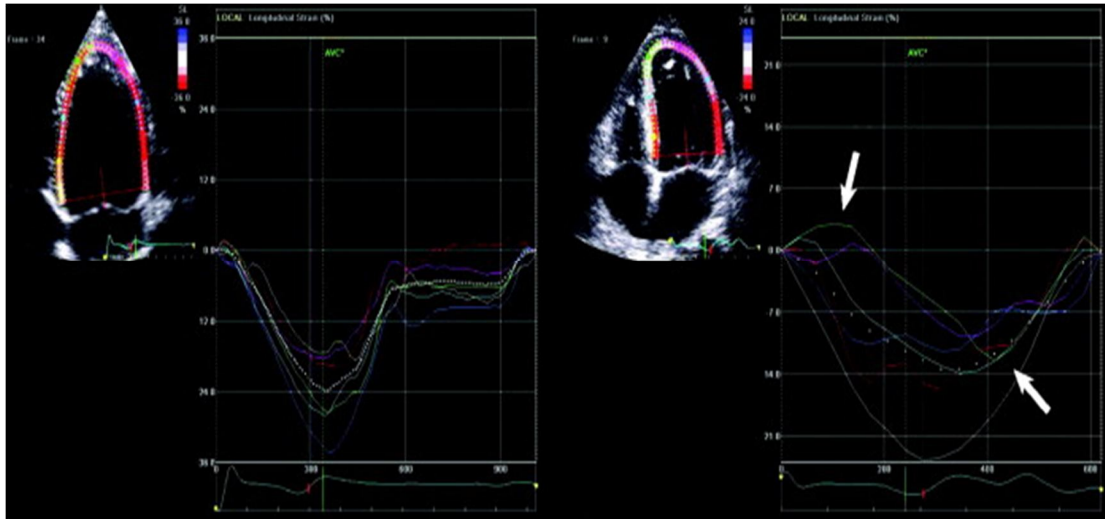
Harekete paralel şekilde sol ventrikül, sağ ventrikül ve atriyal segmentlerin büyük bir kısmını en iyi ölçmek için apikal pencereler kullanılır. Buna rağmen proksimal çözünürlük problemleri ve artefakt sıklığı nedeniyle apekse yakın bölgelerde bazı alanlar izlenemez. Parasternal uzun eksen ve kısa eksen pencerelerde, ultrason ışını duvar hareketi ile aynı doğrultuya düşürülemediğinden doku Doppler değerlendirme, lateral duvar ve inferior interventriküler septum gibi bazı segmentlerde yapılamaz. Gerektiğinde, modifiye pencereler optimal görüntü açısını elde etmek için kullanılabilir.

Miyokardın yer değiştirmesi ve deformasyonu başlangıcı ya da sonu olmayan döngüsel süreçlerdir. Sıfır çizgisi keyfi başlatılır. Birçok analiz paketinde QRS kompleksinin başlangıç değeri otomatik olarak sıfır noktası olarak tanımlar ve gerçek konum ya da bu değere göre uzunluk değişimi raporlanır. Çeşitli uygulamalar için faydalı olmasına rağmen, dal blokları, EKG de yanlış QRS işaretlenmesi, atriyal fibrilasyon gibi bazı koşullar altında kullanılamaz [188].

DTI'nın en önemli avantajı, kolay erişilebilir olması ve lokal miyokard dinamiklerinin nicel değerlendirmesine izin vermesidir. Spektral pulsed DTI, iskemi ve diyastolik disfonksiyonun değerlendirmesi için önemli olan en uygun temporal çözünürlükle hız ve zaman intervallerlerinin online ölçülmesi avantajına sahiptir. DTI incelemenin en önemli kısıtlılığı ise açı bağımlı olmasıdır. Herhangi bir Doppler-tabanlı bir metodoloji tanımı gereği sadece ultrason ışını boyunca hızları ölçer, ışına dik olan hız bileşenlerini tespit edemez. Ayrıca, renkli Doppler kaynaklı strain ve strain rate gürültü artefaktlarına neden olmaktadır. Bu nedenle artefaktların uygun yorumlanması ve tanınması için tecrübe ve eğitim gereklidir [187].

### 2.4.3. Two-Dimensional (2D) Speckle-Tracking Echocardiography (STE)

STE, kalp döngüsü sırasında hareket eden, miyokarda gri ölçekli görüntü (gray-scale image) üzerinde küçük parlak noktaların (benekler, speckles) hareketini izlemeye dayanmaktadır. Benekler, miyokarda küçük yapılardan (bir dalga boyundan daha az) geri saçılmış sinyallerin neden olduğu girişim desenlerine bağlı doğal akustik belirteçlerdir. Ultrason sistemi benekleri izler ve tanımlanmış bir miyokard bölgesinde iki işaretlenmiş nokta arasındaki mesafeyi belirler ve sonra kalp döngüsü boyunca (Şekil 14) bu mesafeyi çizer. Bu şekilde, speckle tracking, strainin doğrudan ölçümünü sağlar, orijinal uzunluğuna göre miyokard uzunluğunda değişimi ölçer. Ayrıca, kısa eksen görüntülerde sirküferansiyel strain, radyal strain ve uzun eksen görüntülerde longitudinal strain ölçülebilir. Strain rate, kalp döngüsü üzerindeki strain grafiğinin, ilk türevi veya eğimidir. STE ile strain görüntülemenin klinik yararı halen araştırma aşamasındadır [185].



Şekil 14. STE uzun eksen strain değerlerini göstermektedir [185].

Yukarıdaki şekilde, sol panelde, normal sol ventrikülden oluşan tipik strain paterni, sağ panel, ön duvar miyokard infarktüsü geçirmiş bir hastanın kayıtlarını göstermektedir. Apikal SV segmentlerinde (bkz: oklar) erken sistol sırasında uzama ve sistol sonrasında kılalma (post-systolic shortening) (bkz: oklar) vardır.

STE’de benek çekirdekleri ve blokları, blok eşleştirme yöntemi kullanılarak bir görüntü düzlemi içinde aynı anda birçok bölgede kare-kare takip edilir ve hız, strain ve strain rate gibi miyokardiyal fonksiyon parametrelerinden elde edilebilen lokal yerdeğiştirme bilgileri hesaplanır. Ayrıca, anlık hız vektörleri, dinamik görüntülerde hesaplanır ve

birleştirilir. DTI görüntülemenin aksine, bu hız vektörlerinin analizi, görüntü düzlemi içinde herhangi bir yönde strain ve SR ölçümünü sağlar. Uzaysal çözünürlüğe bağlı olarak, epikardiyal, orta miyokardiyal duvar ve endokardiyal fonksiyonun seçici analizi de mümkün olabilir [191-193]. STE, klinik DTI ve sonomikrometri ile karşılaştırılmıştır, miyokardiyal deformasyon değerlendirilmesi için uygunluğu gösterilmiştir [194, 195].

Benek takibi, önceden kayıtlı olan 2D görüntülere uygulanır ve çevrimdışı bir tekniktir. Düşük kare hızı (frame rate) kullanılması beneklerin kaybına neden olabilir ve ardışık kareler düzlemin dışına veya inceleme alanının dışına çıkabilir. Öte yandan, yüksek kare hızı, uzaysal çözünürlük ve görüntü kalitesini düşürür ve her kare içinde ultrason ışın sayısı azaltılarak görüntü elde edilir. Bu nedenle, 40 ile 80 kare/sn kare hızları, normal kalp hızı içeren çeşitli uygulamalarda kullanılmasına rağmen, daha yüksek kare hızları, taşikardi halinde yetersiz örneklemeden kaçınmak için tercih edilmelidir [196, 197].

2D STE'de görüntüleri optimize etmek için bir orta derinlikte bir odaklanma yapılmalıdır, sektör derinliği ve genişliği ilgilenilen bölgenin dışında kalan alanları mümkün olduğunca en az içerecek şekilde ayarlanmalıdır. Benek desenine benzer artefaktlar benek izleme kalitesini etkileyebilir.

Tek bir kalp atımını işleyen yazılım paketlerinde, QRS kompleksinin doğru tanımlanması için, veri örnekleme, ilk QRS kompleksinin pik R dalgasından 100 msn önce başlamalı ve son QRS kompleksinden 200 msn sonra sonlanmalıdır.

Apikal pencerenin normalden kısa görüntülenmesi 2D STE'nin sonuçlarını ciddi şekilde etkiler ve bu nedenle en aza indirilmelidir. Benzer şekilde, sol ventrikülün kısa eksen kesimi, deformasyonun anatomik olarak doğru sirküferansiyel ve radyal yönde değerlendirilmesi için dairesel şekilde olmalıdır [187].

İki boyutlu STE, miyokard yapısına ait beneklerin izleme grupları (d veya v) veya görüntüleme düzleminde miyokardiyal deformasyon (strain veya SR) ile miyokardiyal mekaniklerin ölçümünü sağlar (Şekil 13). Bu parametrelerin STE ile elde edilmiş ölçümleri, sonomikrometri ve manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan çalışmalarla karşılaştırılarak onaylanmıştır [198, 199, 200]. STE ile 2D strain değerlendirmesi, yarı otomatik bir yöntemdir. Miyokard manuel belirlenir, örneklenen bölge, perikardiyumu dışarıda bırakacak ve duvar kalınlığının büyük bir kısmını içerecek şekilde ayarlanmalıdır.

Otomatik olarak tarandığında endokard sınırı tam olarak belirlenemeyebilir, manuel olarak ayarlanmalıdır. İlk olarak sol ventrikül için apikal uzun eksen pencereden aort kapağın kapanması ile sistol sonu belirlenir. Kapağın kapanmasının belirlenmesi zor olduğunda

(örneğin aortik skleroz varlığında) sol ventrikül çıkışının spektral doppler ile gösterilmesi yardımcı olabilir. STE ile 2D strain değerlendirme ventrikül ve atriyumların her ikisi için de kullanılabilir. Ancak, sağ atriyum ve sağ ventrikülün ince duvarlı olması nedeniyle sinyal kalitesi suboptimal olabilirken tüm sol ventrikül segmentleri bir çok hastada başarılı bir şekilde analiz edilebilmektedir. Bu yöntem, longitudinal ve sirküferansiyel strain için uygunken, radyal strain için daha zor uygulanabilmektedir [186].

Hangi pik strain değerinin ölçüleceğinin zamanlaması yayınlarda farklılık göstermektedir. Pik strain, pik sistolik strain (pozitif veya negatif), sistol sonunda pik strain (aortik kapak kapandığı anda) ya da zamandan bağımsız pik strain (sistolde veya erken diyastolde) olarak ölçülebilir [187].

Endokardiyal sınırın suboptimal izlenmesi bir problem olabilir. Önemli sınırlılığı, akustik gölgelenme veya yankılara duyarlı olması nedeni ile deformasyonun beklenenin altında tahmin edilebilmesidir. Sinyal kalitesine bağlı olarak ve suboptimal izleme durumunda, strain trasesi fizyolojik olmayan şekilde görünebilir [187].

SV twist hareketini ölçmek için STE kullanıldığında, kısa eksen kayıtlarında bazal SV görüntü kalitesi sınırlı olabilir. Bu, tüm sol ventrikül bazalini görüntülemek için gerekli olan geniş sektör açısı ve ventrikül bazal kısmının derinliği ile ilişkili akustik sorundan kaynaklanmaktadır. Ayrıca, bazal apekse doğru yer değiştirdiğinde, ölçümler düzlem dışının hareketi nedeniyle karmaşık hale gelir. Çünkü sol ventrikül rotasyonu apekse doğru artar. Parasternal kısa eksen görünümünden, apikal yönde probun hareketinden ziyade apikal dört boşluk görünümünden probun tilt yapılarak, en uygun dairesel apikal kısa eksen görünümünü bulmak genellikle en kolay yöntemdir. Bu yöntemle, endokard sistol sonunda neredeyse kapanmışken dairesel bir apikal kısa aks görüntü yakalama şansı artar [201].

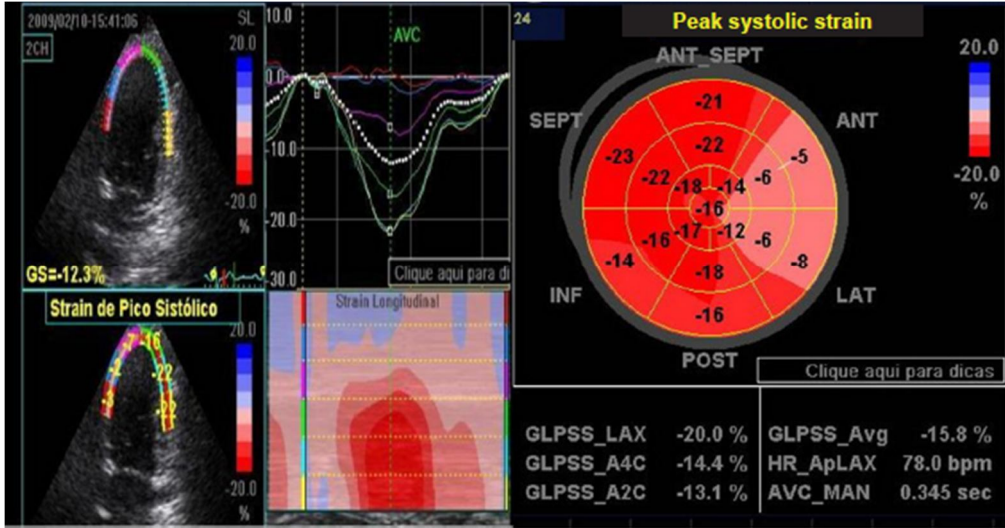
Suboptimal tarama, çok fazla segmental strain değerinin ihmal edilmesine yol açabilir ve global strain hatalı olabilir. Bu durumla, özellikle, strain değerlerinin düzensiz dağıldığı lokalize miyokard hastalıklarında karşılaşılmaktadır.

Hem DTI hem de STE, sabit bir dış noktaya (transducer'a) karşı uzayda hareketi ölçer. Bununla birlikte, STE, görüntü düzlemi içinde herhangi bir yönde ölçme avantajına sahipken DTI proba doğru yada probtan uzak olan hız bileşeni ile sınırlıdır. STE bu özelliği ile, sirküferansiyel ve radyal bileşenlerin ışın yönüne bakılmaksızın ölçülmesini sağlar. Bununla birlikte, ultrason görüntüleri, ultrason ışınları doğrultusunda olduğunda, dik yön ile karşılaştırıldığında çözünürlüğün daha iyi olması, STE'nin tamamen açıdan bağımsız olmadığını göstermektedir. Diğer 2D görüntüleme teknikleri ile benzer olarak STE, iyi görüntü kalitesine ve aynı zamanda morfolojik ayrıntıların bir kareden diğerine takip



edilebildiği varsayımına dayanır. Bu varsayım, speckle tracking incelemenin, yeterli yüksek temporal çözünürlüğe dayanması nedeni ile düzlem dışında hareket olduğunda geçerli olmayabilir.

DTI, yüksek kalp hızı olan hastaların (örneğin, stres ekokardiyografi sırasında) değerlendirilmesinde veya kısa süreli olayların taranması gerektiğinde (izovolümetrik faz, diyastol) STE'nin avantajlı olduğunu gösterir. 2D STE'nin en önemli sınırlaması değerlendirme için özel bir yazılım gerektirmesidir [187].



**Şekil 15.** 2D strain yöntemiyle Takotsubo kardiyomiyopatili bir hastada sol ventrikül segmentleri değerlendirilmiş. Sağ üst tarafta Bull's eye üzerinde segmental pik sistolik strain değerleri olup anterior ve lateral duvar segmentlerinde strain değerleri düşük saptanmış. Sağ altta global longitudinal strain değerinin -15.8% olduğu gösterilmiştir [202].

#### 2.4.3.1. Speckle Tracking Ekokardiyografinin Klinik Kullanımı

Yeni ekokardiyografik yöntemler miyokard strain değerlendirmesini sağlar. Strain miyokarda özgü bir mekanik özellik olan miyokardiyal deformasyonu ölçebilir. Miyokardiyal sistolik fonksiyon hakkında strain değerlendirmesi geleneksel kavite tabanlı ekokardiyografik parametrelere göre doğrudan bilgi vermektedir. Geleneksel volum ölçümlerine dayanan ekokardiyografik parametreler de miyokardiyal fonksiyonu indirekt olarak yansıtır ve miyokardiyal fonksiyonlardaki erken değişimler için duyarlı olmadıkları bilinmektedir [203].

2D STE ile elde edilen sol ventrikül global longitudinal strain (GLS) ve rotasyon ölçümleri ile SV sistolik fonksiyonları değerlendirilmektedir. Bir segmentte subendokardiyal bölgeden subepikardiyuma göre, daha yüksek velosite ve strainler kaydedilir. Bu nedenle, sol ventrikül dinamikleri longitudinal sol ventrikül global straini ile temsil edilir. Miyokardı ilgilendiren hastalıkların ancak geç dönemlerinde midmiyokard ve epikard fonksiyonları

etkilenir. Hatta başlangıçta sol ventrikül sistolik performansının korunabilmesi için sirkumferansiyel strain ve twist hareketi ya normal olarak kalır ya da abartılı bir artış gösterir. Miyokardiyal hastalıklara bağlı gelişen sertleşme, sol ventrikülün gevşemesinde (untwisting hareketinde) gecikmeye neden olur. Bu da erken diyastolik longitudinal gevşemenin kaybına ve untwisting hareketinde ilerleyici şekilde gecikmeye neden olarak sol ventrikül doluş basınçlarında artışla sonuçlanır. Sonrasında, normal ejeksiyon fraksiyonuna rağmen belirgin derecede bozulmuş diyastolik disfonksiyon gelişir. Akut olarak transmural bozulma gelişirse midmiyokardiyal ve subepikardiyal disfonksiyona neden olur. Bu da sol ventrikül sirkumferansiyel ve twist mekaniğini bozarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşmeyle sonuçlanır. [186]. Velosite ve deformasyon parametreleri yaş ve yüklenme durumlarından etkilenir [187].

Sağlıklı bireylerde, speckle tracking yöntemi ile sırasıyla ortalama pik sistolik SV longitudinal strain oranı -18 ile -20% aralığında, sistolik sirkumferansiyel strain 20-22 % ve radyal strain > +40% olarak bildirilmiştir [204].

Hatta bozulmuş longitudinal mekaniklerin saptanması kardiyomiyopati, amiloidoz, hipertansiyon gibi miyokardiyal hastalıkların sublinik dönemde gösterilebilmesi için oldukça duyarlıdır. Kardiyomiyopatide GLS değerlerindeki değişiklikler ile hastalığın ilerleyişi ve tedaviye verilen cevap takip edilebilir [205]. Yine strain değerlendirme ile kanser tedavisinden sonra SV fonksiyonundaki değişiklikler saptanabilir ve tedavinin yönlendirilmesini sağlar. Daha ayrıntılı strain değerlendirme (radyal, sirkumferansiyel strain ve torsiyon mekaniklerinin ileri incelenmesi) ile de transmural hastalığın büyüklüğü ve sol ventrikül disfonksiyonuna neden olan patofizyolojik mekanizmalar açıklanabilir [203].

Koroner arter hastalığında, istirahatte sol ventrikül longitudinal mekaniklerinde bozulma saptanabildiği gibi STE'den türetilmiş longitudinal strain ile koroner arter hastalığının yaygınlığı öngörülebilir. Ciddi üç damar hastalığı veya sol ana koroner hastalığı olanlarla yapılan bir araştırma sonucunda, daha az ciddi koroner arter hastalığı olanların ayırt edilmesi için mid ve bazal segmentlerin pik longitudinal strain cut off değeri % -17,9 olarak bildirilmiştir [206].

Miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda, DTI ile uyumlu olarak longitudinal strain değerlerinin enfarktüs alanına uygun şekilde azaldığı görülmüştür [207, 208, 209]. Enfarkt alanı ve ejeksiyon fraksiyonu ile uyumlu olarak longitudinal strainde azalma olduğu bildirilmiştir [209-211]. Küçük enfarkt alanları ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olanlarda radyal ve longitudinal strain azalırken sirkumferansiyel strain ve twist mekaniklerinin korunduğu saptanmıştır [210]. Daha geniş enfarktlerde ise sirkumferansiyel strainlerin de

azaldığı görülmüştür [211]. Yapılan bir araştırmada, %-15'in altındaki longitudinal strain değeri ile segmental düzeyde %76 sensitivite ve %95 spesifite ile, global düzeyde %83 sensitivite ve %93 spesifite ile enfarktüs segmentlerinin belirlendiği gösterilmiştir [212].

SV rotasyonu veya twist hareketi SV sistolik ve diyastolik fonksiyonda önemli bir rol oynamaktadır. STE ile twist açısının hesaplanması da bize sol ventrikül fonksiyonları hakkında bilgi verebilmektedir [213, 214]. Yine SV sistolü sırasında yapılan sol atriyum strain incelemesi de gevşeme ve kompliyansı gösteren erken ve geç diyastolik olayları değerlendirilebilir [215].

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma; Nisan 2012- Ekim 2012 tarihleri arasında, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 78 kişide ( 41 hasta prediyabetik, 37 sağlıklı kontrol grubu) yapıldı. Çalışma tarihleri arasında OGTT testi yapılmış bireyler ve kardiyoloji polikliniğine başvuran bireyler çalışmaya alındı.

#### **Çalışmaya Alınma Kriterleri:**

Normal sol ventrikül sistolik fonksiyonu olan, OGTT 'ye göre prediyabetik kabul edilen 35-65 yaş arası bireyler ve 35-65 yaş arası sağlıklı bireyler çalışmaya alındı.

#### **Çalışmaya Alınmama Kriterleri:**

- 1) Diyabetes Mellitus
- 2) Kalp yetmezliği (SVEF < 50)
- 3) Ekokardiyografik incelemede; segmenter duvar hareket kusuru, hafiften fazla kapak anormalliği olması, LV hipertrofisi olması
- 4) Hipertansiyon (>140/90 mmHg)
- 5) Koroner arter hastalığı öyküsü veya klinik koroner arter hastalığı bulguları varlığı
- 6) İskemik açıdan pozitif stres testi
- 7) Aritmi veya ileti anormalliği (Atriyal fibrilasyon, sık ekstra atım, kalp bloğu vs)
- 8) 35 yaşın altında veya 65 yaş üzerinde olmak
- 9) Kronik Böbrek Yetersizliği (GFR< 90 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>)
- 10) Gebelik
- 11) Klinik veya subklinik hipotiroidi
- 12) Morbid obezite (VKI>40 kg/m<sup>2</sup>)
- 13) Yeterli ekokardiyografik görüntü elde etmek için yeterli ekojenitenin olmaması

Bu çalışmada, çalışma tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalar ile laboratuvar kayıtları taranarak OGTT testi yapılmış, dahil edilme kriterlerine uyan bireylerden gönüllü olanlar çalışmaya dahil edildi. OGTT test sonuçları ADA kriterlerine göre yorumlandı ve prediyabetik bireyler tanımlandı [216]. Çalışmaya 41 prediyabetik hasta (20 erkek, 21 kadın) ve 37sağlıklı birey (12 erkek, 25 kadın) dahil edildi. Kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalara egzersiz stres test yapıldı. Pozitif test sonucu olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Hastalar en az 10 dakika istirahat ettikten sonra kan basınçları her iki koldan uygun manşonla, civalı tansiyon aletiyle aynı kişi tarafından Korotkoff faz I ve faz V sesleri baz alınarak ölçüldü. Hastaların kan basınçları üç ayrı vizitte ölçülerek ortalama kan basıncı değerleri kayıt edildi.

Tüm hastalara ekokardiyografi öncesi 12 lead elektrokardiyografi çekildi.

Obesite açısından boy ve kilo ölçüleri alındı.

Vücut kitle indeksi [(VKI): (ağırlık (kg) / boy<sup>2</sup> (cm<sup>2</sup>))] formülünden hesaplandı.

Bel ve kalça ölçümleri WHO protokolüne göre yapıldı [216]. NCEP ATP III (The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) önerisi üzerine abdominal obesite ile ilişkili bel çevresi ölçümü, WHO protokolüne göre son kosta ile kalça kemiğinin en üst noktası arasındaki bölgeden alındı. EUROASPIRE III önerisi ile erkeklerde bel çevresi 94 cm üzerinde ve kadınlarda 80 cm üzerinde ise anormal kabul edildi. Bel/kalça oranı erkeklerde 1'in üzeri, kadınlarda 0,85'in üzeri abdominal obesite olarak kabul edildi [217, 218].

Biyokimyasal analiz için açlık venöz kan örnekleri alındı. Kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid, BUN, kreatinin, Hs-CRP, Tiroid Stimüle Edici Hormon standart laboratuvar teknikleri kullanılarak ölçüldü.

10 saat açlıktan sonra yapılan standart 75 gr OGTT testi sonuçları değerlendirmeye alındı. American Diyabet Birliği (ADA) kriterlerine göre sonuçlar yorumlandı ve BAG (Bozulmuş Açlık Glukozu) ve/veya BGT (Bozulmuş Glukoz Toleransı) prediyabet olarak sınıflandırıldı.

ADA kriterleri:

- 1) BAG için APG 100-125 mg/dl (5.6–6.9 mmol/L) ve 2. saat tokluk plazma glukozu <140 mg/dl (17.8 mmol/L),
- 2) BGT için, APG <100 mg/dl (5.6 mmol/L) ve 2. saat tokluk plazma glukozu 140 - 199 mg/dl (17.8–11 mmol/L),
- 3) BAG+BGT için, APG 100-125 mg/dl (5.6–6.9 mmol/L) ve 2. saat tokluk plazma glukozu 140 - 199 mg/dl (17.8–11 mmol/L),
- 4) diyabet için, APG ≥126 mg/dl (7 mmol/L), ve/veya 2. saat tokluk plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) [216].

**Ekokardiyografik İnceleme:** Standart ekokardiyografik incelemede hastalar, supin pozisyonda sol yana 30° yatırılarak Vivid 7 (GE Systems, Oslo, Norway) ekokardiyografi cihazı ile incelendi. Parasternal uzun, kısa aks, apikal dört boşluk, iki boşluk, beş boşluk 2D görüntüleri eşliğinde iki boyutlu, M-Mode, CW ve PW Doppler, doku Doppler teknikleri kullanılarak tüm ölçümler, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin (the American Society of

Echocardiography, ASE) önerileri doğrultusunda yapıldı [219, 147]. Tüm ekokardiyografik incelemeler aynı kişi tarafından ve sirkadyen değişikliklerin diyastolik disfonksiyona olan etkisini ortadan kaldırmak için gün ortasında yapıldı. Tüm ekokardiyografik görüntüler hard diske kayıt edildi ve inceleme sonrasında yapıldı.

Ejeksiyon fraksiyonu (EF), Teichholz ve Modifiye Simpson yöntemleri ile ayrı ayrı hesaplandı [184].

Sol ventrikül kütle indeksi (SVKI) ASE'nin önerdiği formüle göre hesaplandı [219].  
“SVKI ( $g/m^2$ )=  $0.8 \times (1.04[(IVST+LVID+PWT)^3 - LVID^3]+0.6)/$  vücut yüzey alanı” formülünden hesaplandı [161].

Kadında SVKI  $\geq 95$   $g/m^2$  ve erkekte  $\geq 115$   $g/m^2$  olması sol ventrikül hipertrofisi olarak kabul edildi ve SV hipertrofisi olanlar çalışmadan çıkarıldı.

Sol atriyum ölçümü için parasternal uzun aks görüntüsünde sistol sonunda anteroposterior çap ölçümü yapıldı. Sol atriyum volümünün hesaplanması için Sumation of Discs (Simson's) modeli kullanıldı. Ventriküler sistol sonunda; sol atrium tamamen görüntü alanına alınarak, apikal pencereden dört boşluk ve iki boşluk görüntü alındı. Formül ile entegre bir bilgisayarın yardımı ile hesaplanan hacim, online yazılım paketi tarafından görüntülendi (219).

### **Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi:**

Apikal 4 boşluk görüntüsünden mitral inflow hızları “pulsed wave” (PW) Doppler ile mitral yaprakçık uçlarına yerleştirilen 1-3 mm'lik örnek hacim ile velosite kayıtları alındı. Pik erken doluş (E dalgası) ve geç diyastolik doluş (A dalgası) velositeleri, E/A oranı, erken doluşun deselerasyon zamanı (DZ) kayıt edildi. Apikal beş boşluk görüntüde, mitral anulustan üç ayrı PW Doppler kaydı alındı. Kayıtlarda aort kapağının kapanışından mitral kapağının açılışına kadar olan süre izovolümetrik gevşeme zamanı olarak belirlendi ve ortalama değerleri alındı.

Sağ üst pulmoner venden uygun 2 - 3 mm'lik örnek hacim, optimal spektral dalga formu kaydı için pulmoner venin  $>0.5$  cm içine doğru yerleştirilip duvar filtresi ayarları atrial geri akımın (Ar) başlangıç ve sonlanmasını gösterecek şekilde ayarlandı. Pulmoner venöz dalga formları: pik sistolik (S) velosite, pik antegrad diyastolik (D) velosite, S/D oranı ve geç diyastolde pik Ar velositesinden kayıt edildi. S/D oranı ve A-Ar duration için Ar süresi belirlendi.

Mitral-apikal akım propagasyonunun ölçümü için apikal dört boşluk pencerede örnek volüm sol atriyumun ortasından sol ventrikülün apeksine kadar olan bölümü kapsayacak şekilde yerleştirildi. Her hasta için en uygun Nyquist sınırı ayarlandıktan sonra, sol ventrikül

içerisindeki erken diyastolik akıma ait ilk aliasing sınırının eğiminden ardışık 3 ölçüm yapılarak ortalaması alındı (Vp: propagasyon hızı). Eğim ölçülürken renkli akıma ultrason ışınının mümkün olduğunca dik olmasına dikkat edildi ve böylece açı düzeltmeye gerek kalmadı.

Mitral anulusun doku Doppler velositeleri apikal dört boşluk görüntüsünde mitral anulusun lateral ve septal kısımlarına 2-5 mm örnek hacim yerleştirilerek ölçüldü. Kalbin hareket planı ile ultrason huzmesi arasında açılanmanın minimal ( $<20^\circ$ ) olmasına dikkat edildi. Kayıtlar en az üç kardiyak siklusta 50-100 mm/sn hızında alındı. Frame rate 120-180 Hz olacak şekilde ayarlamalar yapıldı. Temel ölçümler mitral anulusun septal ve lateral taraflarından sistolik (S), erken diyastolik (E'), geç diyastolik (A') velositeleri olarak üç farklı kez alındı ve ortalama değerleri kullanıldı. Lateral ve septumdan alınan E' velositelerinin ortalama değerleri, E/E' oranını hesaplamak için kullanıldı.

**Global Longitudinal Strain Analizi:** Global longitudinal strain analizi için apikal beş, dört ve iki boşluk görüntüleri, sol ventriküle odaklanacak şekilde ayarlanarak en az üç siklus olacak şekilde alındı. Frame rate 40-80 Hz olacak şekilde ayarlandı [51]. Global longitudinal strain (GLS) analizi hem hasta başında Vivid 7 ekokardiyografi cihazında hem de EchoPac programı ile offline olarak değerlendirildi.

Çalışma protokolü etik kurul tarafından onaylandı. Tüm hastalara çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş olur formu imzalatıldı.

**İstatistiksel Analiz:** Bu çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.0 programı kullanılmıştır. İstatistiksel Analiz Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, sürekli olmayan değişkenler oran olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırma, sürekli değişkenler için student-t testi ile, sürekli olmayan değişkenler için ki-kare testi ile yapıldı. Bağımsız değişkenleri belirlemek için multivariate logistik regresyon analizi yapıldı.  $P < 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışma, prediyabeti olan 41 hasta ve 38 sağlıklı bireyde yapılmıştır. Her iki grup arasında cinsiyet, sigara kullanım oranları ile kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları, bel/kalça oranları, vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yokken, ortalama bel çevresi ve ortalama yaş değerleri prediyabetik grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,005$ ).

Tablo 5: Çalışma Grubuna Ait Bireylerin Demografik Bilgileri

Gruplar	Prediyabetik	Kontrol	P
Erkek	21 (%51,2)	12 (%37,4)	0,146
Kadın	20 (%48,8)	25 (% 67,6)	0,145
Yaş	45,34 ±7,31	41,35±6,49	0,005
Sigara kullananlar	27 (%39,02)	11 (% 27,5)	0,435
Kalp hızı (kalp hızı/dk)	72,51 ± 14,21	76,24 ± 9,76	0,185
Sistolik kan basıncı (mmHg)	114,90±11,63	114,24±12,33	0,809
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	71,22±8,67	72,70±9,11	0,464
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	27,31±4,05	26,43±4,26	0,352
Bel çevresi (cm)	90,50±9,70	84,70±10,08	0,012
Kalça çevresi (cm)	105,95±11,46	102,19±7,04	0,089
Bel/ kalça oranı	0,85± 0,07	0,82 ± 0,07	0,080

Tablo 6: Çalışma Grubuna Ait Bireylerin Laboratuvar Bilgileri

Gruplar	Prediyabetik	Kontrol	P
KOLESTEROL (mg/dl)	220,22±47,23	191,41±38,83	0,005
HDL (mg/dl)	46,49±13,40	52,84±14,58	0,049
LDL (mg/dl)	147,06±40,43	119,93±32,76	0,002
TG (mg/dl)	155,20 ±107,06	88,11 ± 59,53	0,001



BUN (mg/dl)	13,54± 5,09	12,59± 5,67	0,442
KREATİNİN (mg/dl)	0,93±0,18	0,87± 0,21	0,178
HG (mg/dl)	14,12± 1,49	13,53± 2,02	0,148
hsCRP (mg/dl)	0,413±0,28	0,403±,032	0,897

OGTT testine göre, prediyabetik grubu oluşturan 41(% 100) kişiden 39 (% 95,12)'unda BAG, 1 (% 2,43)' inde BGT, 1 (% 2,43 )'inde de BAG+BGT birlikteydi.

Prediyabetik grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; prediyabetik grupta kontrol grubuna göre kolesterol, LDL kolesterol ve TG düzeyleri anlamlı derecede yüksek, HDL düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük seviyelerde saptandı ( $p < 0.005$ ).

EKG bulguları her iki grupta normal sinüs ritmindeydi.

### Ekokardiyografik Bulgular

Her iki grupta Modifiye Simpson ve Teichholz yöntemleriyle hesaplanan ejeksiyon fraksiyonları, fraksiyonel kısalma, sol ventrikülün enddiastolik ve endsistolik çapları, posterior ve interventriküler septum kalınlıkları, sol atrium anteroposterior çapı ve sol atrium end sistolik volum indeksi arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 7.** İki Boyutlu Ekokardiyografik Bulgular

Gruplar	Prediyabetik	Kontrol grubu	P
LVIDd (cm)	5,38 ± 0,72	4,44 ± 0,38	0,321
LVIDs (cm)	2,94± 0,36	3,00 ± 0 ,30	0,401
IVS (cm)	0,95 ± 0,29	0,88 ± 0,10	0,217
PW (cm)	2,63 ± 11,10	0,96 ± 0,60	0,364
EF (Simpson) (%)	59,88 ± 5,510	60,00 ± 5,74	0,924
EF (Teichholz) (%)	61,73 ± 6,98	6,51 ± 62,86	0,462
FS (%)	32,17 ± 5,75	4,57 ± 33,92	0,145
LVEDVI (ml/m <sup>2</sup> )	72,26 ± 17,23	60,09 ±21,57	<b>0,007</b>
LVESVI (ml/m <sup>2</sup> )	28,91 ± 8,03	28,90 ±12,87	0,995
LA AP çap (cm)	3,35 ± 0,47	3,34 ± 0,35	0,881

LA ESVI (ml/m <sup>2</sup> )	21,34 ± 8,20	23,28 ±10,05	0,354
SVkitle indeksi(SVKI)(g/m <sup>2</sup> )	88,22 ± 19,86	90,44 ± 20,81	0,631

**Tablo 8.** Sol Ventrikül Diyastoloji Değerlendirmesi

Gruplar	Prediyabetik	Kontrol	P
DZ (msn)	192,10 ± 35,62	195,24 ± 30,78	0,679
Vp (cm/sn)	45,14 ±9,43	46,81 ±11,34	0,490
IVGZ(sn)	87,65 ± 11,45	83,35 ± 9,42	0,076
E/A (cm/sn)	1,03 ± 0,22	1,29 ± 0,44	0,002
E/E'(cm/sn)	9,53 ± 2,30	7,61 ±2,59	0,001
PvS(cm/sn)/PvD (cm/sn)	0,35 ± 0,48	0,50 ± 0,508	0,211
A –Ar süresi (sn)	32,53 ± 20,08	28,50 ± 20,75	0,409

Sol ventrikül volüm yüklenmesini gösteren parametrelerden LVEDVI, E/A ve E/E' oran dağılımları prediyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0,005$ ). Diğer diyastolik fonksiyon parametrelerinde ve sol ventrikül kütle indeksi (LVMI) oranlarında ise her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 9:** Prediyabetik Grup ile Normal Grup Arasındaki Global Longitudinal Strain Değerleri

	Global Longitudinal Strain Değeri GLS (% - )	
Prediyabetik	19,22 ± 2,68	P= 0,037-0,034
Normal	20,37 ± 2,02	

Prediyabetik grupta global longitudinal strain değeri normal gruba göre yaş, cinsiyet, sigara, sistolik-diyastolik tansiyon değerleri, bel/kalça oranı, bel çevresi, vücut kitle indeksi değişkenlerinden bağımsız olarak düşük saptandı ( $p<0,005$ ).

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, prediyabetik grupta global longitudinal strain (GLS) değerleri yeni ekokardiyografik modalite olan AFI (Automated Functional İmaging) yöntemi ile değerlendirildi. Çalışmanın sonucunda; 1) Prediyabetik grupta global longitudinal strain değerleri sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Bu sonuç, prediyabetik dönemde de subklinik sol ventrikül (SV) disfonksiyonunun oluşabileceğini göstermektedir. Literatürde prediyabetik grupta, subklinik SV disfonksiyonunu değerlendiren sadece iki çalışmaya rastlanılmıştır (38, 13) ve bu çalışmaların sonuçları çalışmamızın sonucu ile benzerdir. 2) Prediyabetik grupta, diyastolik disfonksiyon göstergeleri olan LVEDVI, E/A ve E/E' oranları normal gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. 3) Prediyabetik grupta, kontrol grubuna göre bel çevresi, kolesterol, TG, LDL seviyeleri yüksek, HDL seviyesi anlamlı derecede düşük saptanmıştır.

Diyabetiklerde, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon dışlandığında saptanan sol ventrikül disfonksiyonu “diyabetik kardiyomiyopati” olarak tanımlanmıştır, bu fonksiyon bozukluğunun, sistolik ve hatta daha öncesinde diyastolik disfonksiyonla karakterize bir gelişim sergilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (13, 147, 220, 226- 228). Schannwell ve ark., tip 1 DM olan bilinen koroner arter hastalığı olmayan 87 hastada yaptıkları çalışmada; erken diyastolik dolumda azalma, atrial dolumda artma, izovolümetrik gevşeme zamanında uzama ve supraventriküler erken atımlarda artış olması ile diyastolik disfonksiyon saptamışlardır [229]. Carugo ve ark tarafından ise, klinik olarak mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları olmayan tip 1 DM olan benzer vakalarla yapılan çalışmada, SV duvar kalınlığı ve SV kitle indeksinde artma, ejeksiyon fraksiyonunda azalma, diyastolik çaplarda artma gibi erken yapısal ve fonksiyonel kardiyak disfonksiyon bulguları gösterilmiştir [230]. Tip 2 DM olan vakalarla, konvansiyonel ekokardiyografik inceleme ile yapılan çalışmalarda, diyastolik disfonksiyon oranının %30'a kadar ulaştığı saptanmakla birlikte, koroner arter hastalığı olmayan, diyabetli hastaların, doku Doppler ekokardiyografi tekniği kullanılarak yapılan çalışmalarında diyastolik disfonksiyon prevalansının %60'a kadar yükseldiği ileri sürülmüştür [3]. Konvansiyonel yöntemlerle korunmuş EF'lu diyabetik hastalarda, yakın zamanda Laura ve ark. tarafından, yeni ekokardiyografik modalite olan speckle tracking (STE) yöntemiyle global longitudinal strain analizi yapılmış ve SV subklinik sistolik fonksiyonlarda azalma olduğu saptanmıştır [227].

Doku Doppler kaynaklı strain ve strain rate [10, 221-224] ve miyokardiyal velositeler [11, 221, 222, 224, 231, 232] ile ve son zamanlarda yapılan çalışmalarda, yeni bir modalite olan Speckle tracking ekokardiyografi yöntemi kullanılarak, longitudinal sol ventrikül disfonksiyonu değerlendirilebilmektedir [4, 11, 13, 220, 227, 147, 228].

Doku Dopplerden türetilmiş strain ve strain rate görüntüleme uzun yıllar önce miyokardın mekanik fonksiyonlarının ölçülmesi için geliştirilmiş yöntemlerdir [233]. Ancak doku Dopplerden türetilmiş strain; açısal bağımlılık, gürültü paraziti, gözlemciler arası ve gözlemcinin kendisi ile ilgili değişkenliğin fazla olması gibi birçok eleştiriye maruz kalmıştır [234]. STI yöntemi ise kalp döngüsü sırasında, miyokarda gri ölçekli görüntü üzerinde küçük parlak noktaların hareketini izlemeye dayanmaktadır [235]. Ultrason sistemi bu parlak noktaları (speckles) izler ve tanımlanmış bir miyokardiyal bölgede iki işaretlenmiş nokta arasındaki mesafeyi belirler ve sonrasında kalp döngüsü boyunca bu mesafeyi çizer. Böylece speckle tracking, strainin direk ölçümünü sağlar ve orijinal uzunluğuna göre miyokard uzunluğunda değişimi ölçer. Speckle tracking yönteminin Doppler doku hızlarına göre avantajları; basit bir veri elde etme, açı bağımlılığı olmaması, straini doğrudan ölçme, görüntü düzleminde aynı anda birden fazla ölçümler ve görüntü elde etme sonrası analiz yapma yeteneğidir [185].

Dolayısıyla güvenilirliği doku Doppler strain analize göre daha yüksek ve kullanımı da daha pratiktir. Bu çalışmada, standart ekokardiyografik ölçümlerde (SVEF, FS, duvar kalınlığı, çapları vs) gruplar arası fark bulunmamıştır, fakat STI yöntemi ile GLS değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır, böylece prediyabetiklerde subklinik sol ventrikül disfonksiyonu gösterilmiştir.

Literatürde diyabetin kalp fonksiyonları üzerine etkisini gösteren bir çok çalışma varken prediyabetik dönemde kalp fonksiyonlarını değerlendiren çok az sayıda çalışmaya rastlanılmıştır. Stahrenberg ve ark., bozulmuş glukoz metabolizması olan (BAG ve/veya HgA1C 5,7-6,4 arasında olan) ve hiperinsülinemisi (sıklıkla aşikar DM gelişmeden önce ortaya çıkan durum) olan bireyler, konvansiyonel ekokardiyografi ile taranmış, SV sistolik fonksiyonlarda normal gruba göre fark saptanmazken, diyabetten bağımsız olarak hiperinsülineminin diyastolik fonksiyonlarda bozulma ile ilişkisi olduğunu göstermişlerdir [236]. Yakın zamanda Gülmez ve ark., doku Doppler ekokardiyografi ile yaptıkları çalışmada prediyabetiklerde diyastolik fonksiyonlarda anlamlı derecede bozulma saptamıştır [5]. Çalışmamızda da benzer olarak sol ventrikül diyastolik dolum basınçlarında istatistiksel

olarak anlamlı artma (LVEDVI, E/E', E/A oranı ile) vardır, prediyabetik dönemde sublinik diyastolik disfonksiyon geliştiği gözlenmiştir.

Yine yakın zamanda Köksal ve ark ise, çalışmamızın sonucuna benzer şekilde prediyabetiklerde SV fonksiyonlarını doku Doppler görüntüleme ile değerlendirmiş, strain ve strain rate değerlerinde düşme saptamış, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozulmanın prediyabetik dönemde başladığını vurgulamışlardır [2].

Diyabetik kardiyomyopatinin gelişiminde bir çok faktör rol almaktadır. Diyabette, mikroanjiopati, otonomik sinir disfonksiyonu, defektif hücrel kalsiyum transportu, defektif glikolizis ve glukoz oksidasyonu gibi miyokardiyal enerji metabolizmasındaki değişiklikler [21, 237] ile, miyokardiyal kontraktıl proteinlerinde ve kollajen birikiminde yapısal değişiklikler gibi bir çok mekanizma, SV longitudinal disfonksiyonuna neden olabilir [8]. Ekstraselüler matriks bileşenlerindeki ileri glikasyon (aşırı glukozun proteinle nonenzimatik yolla birleşmesi) son ürünlerinin oluşumu, kollajen çapraz bağlanmada hızlanmış artışa neden olur, bu da miyokardiyal fibrozis ile myokardiyal sertliğe katkıda bulunur. Bu değişiklikler, miyokardiyumda kontraktıl fonksiyonda azalmaya yol açar [6, 7]. SV longitudinal disfonksiyonunun, diyabetik kardiyomyopatinin en erken dönemlerinde geliştiği bildirilmiştir [10, 11]. Çünkü longitudinal kontraksiyon, hipoperfüzyon ve miyokardiyal fibrozise daha duyarlı olan subendokardiyal liflerin kontraksiyonu sonucu gelişir [9]. Kullanılan AFI yöntemi de longitudinal fonksiyonu erken dönemde değerlendirmede önemli derecede katkı sağlayan yöntem olmuştur.

Çok sayıda çalışma ile ilişkili olarak, prediyabet (BGT ve/veya BAG) aynı zamanda artmış kardiyovasküler riskle ilişkilidir. BGT'de BAG'ye göre, KV olay gelişimi için hafifçe daha güçlü bir risk prediktörüdür [41]. BAG ve BGT sıklıkla obesite gibi, özellikle abdominal (bel çevresi) ve visseral obesite (VKI), dislipidemi, yüksek trigliserid seviyesi ve/veya düşük HDL kolesterol seviyeleri ve hipertansiyon gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir [5, 19, 41, 43]. Türk toplumunda yapılan bir çalışmada bel çevresi ve bel/kalça oranı kardiyovasküler risk faktörlerinde artış ile bağıntılı bulunmuştur [238]. Çalışmamızda prediyabetik grupta bel çevresi dağılımı sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur, VKI ve LVKI değerlerinde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Glukoz tolerans bozukluğuna dislipideminin eşlik etmesi iyi bilinmekte olup çalışmamızda da benzer olarak prediyabetik grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; kolesterol, LDL

kolesterol ve TG düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, HDL düzeyleri ise anlamlı derecede düşük seviyelerde bulunmuştur.

Diyabet, yaşam süresini beş ile onbeş yıl arasında kısaltmaktadır [239]. Bir çok ülkede yapılan çalışmalar (Da Qing, DPP, DPS), diyabetin yalnızca sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri ile %44-58 oranında risk azalması sağlanarak önlenilebileceğini veya en kötümser tahminle geciktirilebileceğini göstermiştir [23]. Dünya Sağlık Örgütü tarafından, diyabet ve komplikasyonlarının önlenmesi için, Türkiye'nin de dahil olduğu uluslararası düzeyde bir eylem planı oluşturmuştur. Bu kapsamda diyabet ve komplikasyonlarının kontrol altına alınmasının yanında daha diyabet gelişmeden önce, prediyabet gibi öncü risk faktörlerinin erken teşhis, takip ve tedavisi ile hedefe ulaşmanın mümkün olacağı açıktır.

Hoogwerf ve ark., açlık kan şekeri ve Selvin ve ark, HbA1c seviyeleri ve koroner kalp hastalığı riski arasındaki ilişkinin devamlı olduğunu ve normal sınırlarda dahi glukoz seviyesinin arttıkça kardiyovasküler riskin artarak devam ettiğini göstermişlerdir [240, 241]. Çalışmamızda OGTT testine göre, prediyabetik grubun % 95,12' sinde BAG varken, GTB ve her ikisinin birlikte olduğu (BAG+BGT) bireyler % 2,43'tü. Çalışmanın en büyük kısıtlılığı hasta sayısının yetersiz oluşudur. Bu nedenle, APG seviyesi ve SV disfonksiyonu arasındaki ilişki AFI yöntemi ile değerlendirilememiştir. Ülkemizde HbA1c için standardizasyon çalışmaları da bulunmadığından tanı kriteri olarak kullanılması önerilmemektedir. Dolayısı ile HbA1C düzeyleri çalışmamızda prediyabetik tanı kriteri olarak kullanılmamıştır. Prediyabetik grupta bel çevresi normal gruba göre yüksek saptanmıştır. Bel çevresi artışı ile insülin rezistansı arasında pozitif korelasyon bilinmektedir. Bu çalışmada insülin direncine göre GLS değerleri karşılaştırılamamıştır. Buna yönelik bir araştırma prediyabetik grup içerisinde, yüksek risk grubunu belirlemede önemli olabilir. Prediyabetik grupta GLS değerleri düşük saptanmış olmasına rağmen prediktif değer açısından, bu hastaların uzun dönemde sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak bu çalışmada; diyabet gelişiminden önce prediyabetik dönemde de subklinik LV sistolik disfonksiyonu gelişebileceği gösterilmiştir. Prediyabetik bireylerde subklinik LV sistolik disfonksiyonunun saptanması; diyabet ve komplikasyonlarının gelişmesi açısından yüksek risk gruplarının belirlenmesine ve böylece çok önceden önleyici tedbirlerin alınması için ilgili sağlık politikalarının belirlenmesi ve yönlendirilmesine katkıda bulunacaktır.

## 6. SONUÇ

Diyabetik kardiyomyopati, koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının bozulması ile gelişen kalp yetersizliği olarak kendini göstermektedir. Prediyabet, diyabet öncesi dönemi kapsayarak kardiyovasküler risk oranında artışa neden olmaktadır ve bu dönemde sol ventrikül fonksiyonlarında subklinik bozulma olabileceği düşünülmektedir. Yeni ekokardiyografik modalite olan STE yöntemi ile korunmuş sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda subklinik sol ventrikül sistolik disfonksiyonlarını değerlendirmek mümkündür.

Bu çalışmada, prediyabetik grupta, sağlıklı gruba göre sol ventrikül longitudinal kontraksiyonda bozulmayı gösteren, global longitudinal strain değerlerinin anlamlı derecede düşük saptanması, diyastolik disfonksiyon göstergeleri olan LVEDVI, E/A ve E/E' oranlarının ise anlamlı derecede yüksek bulunması ile sol ventrikül disfonksiyonunun prediyabetik dönemde başladığı gösterilmiştir.

Ayrıca, prediyabetik grupta normal gruba göre bel çevresi, kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein seviyeleri yüksek, yüksek dansiteli lipoprotein seviyesi ise düşük bulunmuştur ve prediyabetik grupta metabolik parametrelerde bozulma saptanmıştır.

Prediyabetik dönemde, subklinik sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun tespit edilmesi ile risk altındaki grupların belirlenip, takip ve tedavi planlarının düzenlenmesi prognoz üzerine önemli katkı sağlayabilir.



## 7. ÖZET

### **Prediyabetik Bireylerde Subklinik Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyonunun Yeni Bir Ekokardiyografik Modalite Olan “Automated Function Imaging” Metodu İle Değerlendirilmesi”**

**AMAÇ:** Diyabetik kardiyomiyopati, diyabetin mortalite ve morbiditesi yüksek olan önemli bir komplikasyonudur. Diyabetik kardiyomiyopati; koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi diğer faktörlerden bağımsız olarak sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının bozulması ile gelişen kalp yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Prediyabet, diyabet gelişimini ön gördüren güçlü bir risk faktörü olarak değerlendirilir ve diyabet öncesi uzun bir süreci kapsamaktadır. Prediyabetik bireylerde kardiyak fonksiyonların erken dönemde değerlendirilmesi hedef organ hasarının engellenmesi açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı; konvansiyonel ekokardiyografik yöntemler ile korunmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonu olan prediyabetik hastalarda yeni ekokardiyografik modalitelerden olan speckle tracking ekokardiyografi yöntemi ile sol ventrikül global longitudinal strain değerlendirilerek subklinik miyokard disfonksiyonunun saptanmasıdır.

**ÇALIŞMA PLANI:** Çalışmaya 41’i prediyabetik, 37’si kontrol olmak üzere toplam 78 birey alındı. Çalışmaya katılan tüm bireylerin konvansiyonel, doku Doppler ve speckle tracking ekokardiyografiye dayalı (AFI) global longitudinal strain verileri ekokardiyografik olarak değerlendirildi.

**SONUÇLAR:** Yaş, cinsiyet, sigara, BMI, kan basıncı açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken, prediyabetik bireylerde sol ventrikül longitudinal sistolik strain değerleri ( $19\% \pm 2\%$  ye  $20\% \pm 2$ ,  $P=,034$ ) ve E/A oranı ( $1,03 \pm 0,22$  ye  $1,29 \pm 0,44$ ,  $P=,002$ ) kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, E/E’ oranı ise anlamlı derecede yüksek ( $9,53 \pm 2,3$ ’e  $7,61 \pm 2,59$ ,  $P=,001$ ) bulundu. Kolesterol ( $220,22 \pm 47,23$ ’e  $191,41 \pm 38,83$ ,  $P=,005$ ), LDL( $147,06 \pm 40,43$ ’e  $119,93 \pm 32,76$ ,  $P=,002$ ) ve TG ( $155,20 \pm 107,06$ ’e  $88,11 \pm 59,53$ ,  $P=,001$ ) düzeyleri ile boy ( $169,00 \pm 8,66$ ’ ya  $165,11 \pm 7,38$ ,  $p=,037$ ), kilo ( $78,07 \pm 13,31$ ’ e  $71,92 \pm 13,77$ ,  $P=,048$ ) ve bel çevresi ( $90,50 \pm 9,70$ ’e  $84,70 \pm 10,08$ ,  $P=,012$ ) ölçümleri de prediyabetiklerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

**TARTIŞMA:** Çalışmanın sonucunda; diyabet gelişiminden önce prediyabetik dönemde bile subklinik LV sistolik disfonksiyonu gelişebileceği gösterilmiştir. Prediyabetik bireylerde subklinik LV sistolik disfonksiyonunun saptanması; diyabet ve komplikasyonlarının gelişmesi

açısından yüksek risk gruplarının belirlenmesi ve önleyici tedbirlerin alınması ile ilgili sağlık politikalarının belirlenmesine katkıda bulunacaktır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Diyabetik kardiyomiyopati, Prediyabet, Speckle-tracking imaging, LV longitudinal strain

## 8. SUMMARY

### **The Evaluation Of Subclinical Left Ventricular Systolic Dysfunction In Prediabetic Patients With A New Echocardiographic Modality (AFI, Automated Function Imaging) Method**

**OBJECTIVE:** Diabetic cardiomyopathy is a major complication of diabetes which has high morbidity and mortality. Diabetic cardiomyopathy is defined as the heart failure resulting from left ventricular systolic and diastolic dysfunction which is independent from factors such as coronary artery disease and hypertension. Prediabetes is known as a strong risk factor for the development of diabetes which needs a long time before formation of diabetes. Early evaluation of cardiac function is important for the prevention of target organ damage in prediabetic individuals. The aim of this study is to evaluate subclinical myocardial dysfunction with a new echocardiographic modalities method, namely speckle tracking echocardiographic method (AFI), in prediabetic patients who has preserved left ventricular systolic function which is evaluated by using conventional echocardiographic method.

**METHODS:** 78 subjects (41 with prediabetes and 37 as control) were included in this study. All subjects' conventional, tissue Doppler and longitudinal strain based on speckle tracking imaging (AFI) data were evaluated by echocardiographic methods.

**RESULTS:** There were no significant differences between the two groups from the aspects of age, gender, smoking, BMI and blood pressure. The mean longitudinal systolic strain values ( $19,22 \% \pm 2,68 \%$  vs  $20,37 \% \pm 2,02$ ,  $P= ,034$ ) and the ratio of E/A ( $1,03 \pm 0,22$  vs  $1,29 \pm 0,44$ ,  $P= ,002$ ) were found significantly lower in prediabetic patients than those in controls, whereas the ratio of E/E' ( $9,53 \pm 2,3$  vs  $7,61 \pm 2,59$ ,  $P= ,001$ ) was significantly higher. The mean total cholesterol ( $220,22 \pm 47,23$  vs  $191,41 \pm 38,83$ ,  $P= ,005$ ), LDL ( $147,06 \pm 40,43$  vs  $119,93 \pm 32,76$ ,  $P= ,002$ ) and trigliserid ( $155,20 \pm 107,06$  vs  $88,11 \pm 59,53$ ,  $P= ,001$ ) levels and the measures of mean height ( $169,00 \pm 8,66$  vs  $165,11 \pm 7,38$ ,  $P= ,037$ ), weight ( $78,07 \pm$

13,31 vs 71,92 ± 13,77, P= ,048) and waist circumference (90,50 ± 9,70 vs 84,70 ± 10,08, P= ,012) were statistically higher in prediabetic patients compared with the ones in control group.

**CONCLUSION:** The results of this study revealed that the subclinical LV systolic dysfunction may develop also in the period of prediabetes before the development of diabetes. Detection of subclinical LV systolic dysfunction in prediabetic individuals will contribute to determine high-risk groups for the development of diabetes and its complications, and also to specify health policies regarding to take preventive eactions.

**KEYWORDS:** Diabetic cardiomyopathy, Prediabetes, Speckle-tracking imaging, LV longitudinal strain

## 9. KAYNAKÇA

- 1- Sekikawa A, LaPorte RE. Epidemiology of insulin dependent diabetes mellitus. Eds: KGMM Alberti, Zimmet P., RA DeFronzo, Keen H. International Textbook of Diabetes Mellitus, 2nd Ed., Volume I, New York, John Wiley & Sons Ltd, 1997: 89-96.
- 2- Shaw J. Diagnosis of Prediabetes Medical Clinics of NA, 2011; Chapter 95: 341-52. doi:10.1016/j.mcna.2010.11.012
- 3- Buren PV, LeWinter MM. Hearth Failure as a Consequence of Diabetic Cardiomyopathy, Second Edition (2011); Chapter 26: 408-16
- 4- Ceyhan K, ve ark. LV longitudinal systolic and diastolic function was impaired in both normotensive diabetic and prediabetic patients. J Am Soc Echocardiogr 2012; 25: 349-56.
- 5- Gülmez O, Parıldar H, Ciğerli O, ve ark. Tissue Doppler Myocardial Imaging Assasing Impact Of Prediabetes On Left Ventricular Myocardial Function, Poster Discussions / International Journal of Cardiology 155S1 (2012) :99–127
- 6- Mugo MN, Link D, Stump CS, Sowers JR. Insulin Resistance and Diabetes in Hypertension, . Chapter 55, section 3, Comprehensive Hypertension; 2007: 681-92
- 7- Vaitkevicius PV, Lane M, Spurgeon H, et al. A cross-link breaker has sustained effects on arterial and ventricular properties in older rhesus monkeys. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98: 1171-5.
- 8- Mizushige K, Yao L, Noma T, et al. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. Circulation 2000;101:899-907.
- 9- Hansen A, Johansson B, Wahren J, Von Bibra H. C-peptide exerts beneficial effects on myocardial blood flow and function in patients with type 1diabetes. Diabetes 2002;51:3077-82.
- 10- Fang ZY, Yuda S, Anderson V, et al. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. J Am Coll Cardiol: 2003;41:611-7.
- 11- D'Andrea A, Nistri S, Castaldo F, et al. The relationship between early left ventricular myocardial alterations and reduced coronary flow reserve in non-insulin-dependent diabetic patients with microvascular angina. International Journal of Cardiology, 2012-02-09; 154(3): 250-55

- 12- Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Apr;23(4):351-69
- 13- Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T. et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: Validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 789–93.
- 14- Kepez A, Akdogan A, Sade LE, et al. Detection of subclinical cardiac involvement in systemic sclerosis by echocardiographic strain imaging. *Echocardiography* 2008; 25: 191–7.
- 15- Marciniak A, Eroglu E, Marciniak M, Sirbu C, Herbots L, Droogne W, et al. The potential clinical role of strain and strain rate imaging in diagnosing acute rejection after heart transplantation. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8: 213–21.
- 16- Migrino RQ, Aggarwal D, Konorev E, et al. Early detection of doxorubicin cardiomyopathy using two-dimensional strain echocardiography. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34: 208 – 214.
- 17- Mori K, Hayabuchi Y, Inoue M, et al. Myocardial strain imaging for early detection of cardiac involvement in patients with Duchenne’s progressive muscular dystrophy. *Echocardiography* 2007;24:598 – 608.
- 18- Cho GY, Marwick TH, Kim HS, et al. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:618–624
- 19- Buysschaert M., Michael B. *Medical Clinics of North America*, Definition of Prediabetes, 2011-03-01, Volume 95, issue 2, 289-297.
- 20- American Diabetes Association: National Diabetes Fact Sheet, Diabetes Statistics. Available at:<http://www.diabetes.org/diabetes-basics/prevention/pre-diabetes/> Accessed June 1
- 21-** International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 4th Edition, Brussels, 2009.
- 22-** Onat A, Uğur M, Çiçek G, et al. TEKHARF 2009 taraması: Kırsal kesim ve kentlerde benzer kardiyovasküler ölüm riski. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2010;38(3):159-63
- 23- T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Türkiye Diyabeti Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı (2011-2014) Ankara, yayın no 816, 2011, Available at: <http://www.tkd-online.org/turkiye-diyabet-onleme-ve-kontrol-programi.pdf>

- 24- Satman İ, TURDEP Çalışma Grubu. TURDEP-II Çalışması ilk sonuçlar, 32. TEMH Kongresi, 13-17 Ekim 2010, Antalya.
- 25- EURODIAB-ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000;355:873-6.
- 26- Borch-Johnsen K. IGT and IFG. Time for revision? *Diabet Med* 2002;19:707.
- 27- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- 28- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15(7):539-53.
- 29- International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
- 30- Boudina S, Abel ED. Diabetic Cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007;115:3213-23.
- 31- Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, et al. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1C levels. *Ann Intern Med* 2010;152:770-7.
- 32- Herman WH, Cohen RM. Hemoglobin A1C: teaching a new dog old tricks. *Ann Intern Med* 2010;152:815-7.
- 20- Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2013.
- 33- American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2011 Jan;34 Suppl 1:S62-9. DOI: 10.2337/dc11-S062 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC21193628/?tool=pubmed>
- 34- Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2007;30:753-9.
- 35- Ferrannini E, Nannipieri M, Williams K, et al. Mode of onset of type 2 diabetes from normal or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2004;53:160-5.
- 36- Aroda VR, Ratner R. Approach to the patient with prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3259-65.
- 37- Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.
- 38- Shaw JE, Zimmet PZ, Hodge AM, et al. Impaired fasting glucose: how low should it go? *Diabetes Care* 2000;23:34-9.

- 39- Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes diagnosis. *Am J Med* 2008;121:519–24.
- 40- Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010;33:562–8
- 41- Executive summary at the third report of the national Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19):2486-97.
- 42- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. *Diabetes Care* 1999;22:233–40.
- 43- Kamalesh M. Indiana Heart Failure in Diabetes and Related Conditions. *Journal of Cardiac Failure* Vol. 13 No. 10 2007
- 44- Hoogwerf BJ, Spreche DL, Pearce GL, et al. Blood glucose concentrations  $\geq$ 125 mg/dl and coronary heart disease risk. *Am J Cardiol* 2002;89:556–9.
- 45- Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 1972;30:595–602.
- 46- Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen year follow-up study. *Diabetes.* 1974;23:105–11.
- 47- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974;34:29–34.
- 48- Fein FS, Sonnenblick EH. Diabetic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985;27:255–70.
- 49- Fein FS, Sonnenblick EH. Diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1994;8:65–73.
- 50- Zarich SW, Nesto RW. Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1989; 118:1000 –12.
- 51-- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA.* 1979;241:2035–8.
- 52- Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. *Diabetes Care.* 2003;26:2791–5.
- 53- Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care.* 2001;24:1614 –9.
- 54- Aronow WS, Ahn C. Incidence of heart failure in 2,737 older persons with and without diabetes mellitus. *Chest.* 1999;115:867– 8.

- 55- Bella JN, Devereux RB, Roman MJ, et al. Separate and joint effects of systemic hypertension and diabetes mellitus on left ventricular structure and function in American Indians (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol.* 2001;87:1260–5.
- 56- Ilercil A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Relationship of impaired glucose tolerance to left ventricular structure and function: the Strong Heart Study. *Am Heart J.* 2001;141:992–8.
- 57- Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. *Circulation.* 2000;101:2271–6.
- 58- Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1991;68:85– 89.
- 59- Struthers AD, Morris AD. Screening for and treating left-ventricular abnormalities in diabetes mellitus: a new way of reducing cardiac deaths. *Lancet.* 2002;359:1430–32.
- 60- Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, et al. Devereux RB. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1943–9.
- 61- Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care.* 2003;26:2949 –51.
- 62- Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology.* 2002;98:33–39.
- 63- Carugo S, Giannattasio C, Calchera I, et al. Progression of functional and structural cardiac alterations in young normotensive uncomplicated patients with type 1 diabetes mellitus. *J Hypertens.* 2001;19:1675–80.
- 64- Di Bonito P, Cuomo S, Moio N , et al. Diastolic dysfunction in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration. *Diabet Med.* 1996;13:321–4.
- 65- Beljic T, Miric M. Improved metabolic control does not reverse left ventricular filling abnormalities in newly diagnosed non-insulindependent diabetes patients. *Acta Diabetol.* 1994;31:147–50.
- 66- Nicolino A, Longobardi G, Furgi G, et al. Left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without hypertension. *Am J Hypertens.* 1995;8:382–9.
- 67- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003;289:194 –202.



- 68- Poirier P, Bogaty P, Garneau C, et al. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*. 2001;24:5–10.
- 69- Shivalkar B, Dhondt D, Goovaerts I, et al. Flow mediated dilatation and cardiac function in type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2006;97:77– 82.
- 70- Di Bonito P, Moio N, Cavuto L, et al. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. *Diabet Med*. 2005;22:1720 –25.
- 71- Golfman LS, Wilson CR, Sharma S, et al. Activation of PPARgamma enhances myocardial glucose oxidation and improves contractile function in isolated working hearts of ZDF rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;289:328–36.
- 72- Greer JJ, Ware DP, Lefer DJ. Myocardial infarction and heart failure in the db/db diabetic mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:146–53.
- 73- Thim T, Bentzon JF, Kristiansen SB, et al. Size of myocardial infarction induced by ischaemia/reperfusion is unaltered in rats with metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110:665– 71.
- 74- Sidell RJ, Cole MA, Draper NJ, et al. Thiazolidinedione treatment normalizes insulin resistance and ischemic injury in the Zucker fatty rat heart. *Diabetes*. 2002;51:1110 –7.
- 75- Yue TL, Bao W, Gu JL, et al. Rosiglitazone treatment in Zucker diabetic fatty rats is associated with ameliorated cardiac insulin resistance and protection from ischemia/reperfusion-induced myocardial injury. *Diabetes*. 2005;54:554 –62.
- 76- Johns DG, Ao Z, Eybye M, et al. Rosiglitazone protects against ischemia/reperfusion-induced leukocyte adhesion in the Zucker diabetic fatty rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315:1020–27.
- 77- Spector KS. Diabetic cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 1998;21:885– 7.
- 78- Tziakas DN, Chalikias GK, Kaski JC. Epidemiology of the diabetic heart. *Coron Artery Dis*. 2005;16(suppl 1):3–10.
- 79- Avendano GF, Agarwal RK, Bashey RI, et al. Effects of glucose intolerance on myocardial function and collagen-linked glycation. *Diabetes*. 1999;48:1443–7.
- 80- Capasso JM, Robinson TF, Anversa P. Alterations in collagen crosslinking impair myocardial contractility in the mouse heart. *Circ Res*. 1989;65:1657–64.
- 81- Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, et al. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1186–90.

- 82- Cesario DA, Brar R, Shivkumar K. Alterations in ion channel physiology in diabetic cardiomyopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35:601–10.
- 83- Trost SU, Belke DD, Bluhm WF, et al. Dillmann WH. Overexpression of the sarcoplasmic reticulum Ca(2<sub>+</sub>)-ATPase improves myocardial contractility in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*. 2002;51:1166–71.
- 84- Jweied EE, McKinney RD, Walker LA, Brodsky I, Geha AS, Massad MG, Buttrick PM, de Tombe PP. Depressed cardiac myofilament function in human diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:2478–83.
- 85- Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2004;25:543–67.
- 86- Dhalla NS, Liu X, Panagia V, Takeda N. Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes. *Cardiovasc Res*. 1998;40:239–47.
- 87- Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res*. 2000;87:1123–32.
- 88- Liu X, Suzuki H, Sethi R, et al. Blockade of the renin-angiotensin system attenuates sarcolemma and sarcoplasmic reticulum remodeling in chronic diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1084:141–54.
- 89- Yaras N, Bilginoglu A, Vassort G, Turan B. Restoration of diabetes-induced abnormal local Ca<sub>2+</sub> release in cardiomyocytes by angiotensin II receptor blockade. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:912–20.
- 90- Rosen R, Rump AF, Rosen P. The ACE-inhibitor captopril improves myocardial perfusion in spontaneously diabetic (BB) rats. *Diabetologia*. 1995;38:509–17.
- 91- Cai L, Wang Y, Zhou G, et al. Attenuation by metallothionein of early cardiac cell death via suppression of mitochondrial oxidative stress results in a prevention of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1688–97.
- 92- Cai L. Suppression of nitrate damage by metallothionein in diabetic heart contributes to the prevention of cardiomyopathy. *Free Radic Biol Med*. 2006;41:851–61.
- 93- Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med*. 1995;46:223–34.
- 94- Minhas KM, Zheng M, Pitz E, et al. Reduced neuronal nitric oxide synthase expression contributes to cardiac oxidative stress and nitroso-redox imbalance in ob/ob mice. *Nitric Oxide*. 2006;16: 331–8.

- 95- Barouch LA, Berkowitz DE, Harrison RW, et al. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. *Circulation*. 2003;108:754–9.
- 96- Shen X, Zheng S, Metreveli NS, Epstein PN. Protection of cardiac mitochondria by overexpression of MnSOD reduces diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*. 2006;55:798–805.
- 97- Ye G, Metreveli NS, Donthi RV, et al. Catalase protects cardiomyocyte function in models of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53:1336–43.
- 98- Lopaschuk GD. Metabolic abnormalities in the diabetic heart. *Heart Fail Rev*. 2002;7:149–59.
- 99- Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes, part I: general concepts. *Circulation*. 2002;105:1727–33.
- 100- Coort SL, Hasselbaink DM, Koonen DP, et al. Enhanced sarcolemmal FAT/CD36 content and triacylglycerol storage in cardiac myocytes from obese Zucker rats. *Diabetes*. 2004;53:1655–63.
- 101- Chatham JC, Gao ZP, Forder JR. Impact of 1 wk of diabetes on the regulation of myocardial carbohydrate and fatty acid oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1999;277:342–51.
- 102- Lopaschuk GD, Lakey JR, Barr R, et al. Islet transplantation improves glucose oxidation and mechanical function in diabetic rat hearts. *Can J Physiol Pharmacol*. 1993;71:896–903.
- 103- Semeniuk LM, Kryski AJ, Severson DL. Echocardiographic assessment of cardiac function in diabetic db/db and transgenic db/db-hGLUT4 mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283:976–82.
- 104- Belke DD, Larsen TS, Gibbs EM, Severson DL. Altered metabolism causes cardiac dysfunction in perfused hearts from diabetic (db/db) mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279:1104–13.
- 105- Buchanan J, Mazumder PK, Hu P, et al. Reduced cardiac efficiency and altered substrate metabolism precedes the onset of hyperglycemia and contractile dysfunction in two mouse models of insulin resistance and obesity. *Endocrinology*. 2005;146:5341–49.
- 106- Boudina S, Sena S, O'Neill BT, et al. Reduced mitochondrial oxidative capacity and increased mitochondrial uncoupling impair myocardial energetics in obesity. *Circulation*. 2005;112:2686–95.
- 107- Mazumder PK, O'Neill BT, Roberts MW, et al. Impaired cardiac efficiency and increased fatty acid oxidation in insulin-resistant ob/ob mouse hearts. *Diabetes*. 2004;53:2366–74.

- 108- How OJ, Aasum E, Severson DL, et al. Increased myocardial oxygen consumption reduces cardiac efficiency in diabetic mice. *Diabetes*. 2006;55:466–73.
- 109- Dragoy Hafstad A, Khalid AM, How OJ, et al. Glucose and insulin improve cardiac efficiency and post-ischemic functional recovery in perfused hearts from type 2 diabetic (db/db) mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292:E1288–94.
- 110- Herrero P, Peterson LR, McGill JB, et al. Increased myocardial fatty acid metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:598–604.
- 111- Doria A, Nosadini R, Avogaro A, et al. Myocardial metabolism in type 1 diabetic patients without coronary artery disease. *Diabet Med*. 1991;8:104–7.
- 112- Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation*. 2004;109:2191–6.
- 113- Iozzo P, Chareonthaitawee P, Dutka D, et al. Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance. *Diabetes*. 2002;51: 3020–4.
- 114- Boudina S, Abel ED. Mitochondrial uncoupling: a key contributor to reduced cardiac efficiency in diabetes. *Physiology (Bethesda)*. 2006;21:250–8.
- 115- Russell LK, Mansfield CM, Lehman JJ, et al. Cardiac-specific induction of the transcriptional coactivator peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha promotes mitochondrial biogenesis and reversible cardiomyopathy in a developmental stage-dependent manner. *Circ Res*. 2004;94:525–33.
- 116- An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:H1489–506.
- 117- Kuo TH, Moore KH, Giacomelli F, Wiener J. Defective oxidative metabolism of heart mitochondria from genetically diabetic mice. *Diabetes*. 1983;32:781–7.
- 118- Nishio Y, Kanazawa A, Nagai Y, Inagaki H, Kashiwagi A. Regulation and role of the mitochondrial transcription factor in the diabetic rat heart. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1011:78–85.
- 119- Kanazawa A, Nishio Y, Kashiwagi A, et al. Reduced activity of mtTFA decreases the transcription in mitochondria isolated from diabetic rat heart. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282:778–85.
- 120- Turko IV, Murad F. Quantitative protein profiling in heart mitochondria from diabetic rats. *J Biol Chem*. 2003; 278:35844–49.

- 121- Turko IV, Li L, Aulak KS, et al. Protein tyrosine nitration in the mitochondria from diabetic mouse heart: implications to dysfunctional mitochondria in diabetes. *J Biol Chem.* 2003;278:33972–7.
- 122- Cai L, Wang Y, Zhou G, et al. Attenuation by metallothionein of early cardiac cell death via suppression of mitochondrial oxidative stress results in a prevention of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1688 –97.
- 123- Metzler B, Schocke MF, Steinboeck P, et al. Decreased high-energy phosphate ratios in the myocardium of men with diabetes mellitus type I. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2002;4:493–502.
- 124- Scheuermann-Freestone M, Madsen PL, Manners D, et al. Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 diabetes. *Circulation.* 2003;107:3040 –6.
- 125- Zhao XY, Hu SJ, Li J, et al. Decreased cardiac sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase activity contributes to cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Physiol Biochem.* 2006;62:1– 8.
- 126- Cai L, Li W, Wang G, et al. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway. *Diabetes.* 2002;51: 1938–48.
- 127- Endoh M. Signal transduction and Ca<sup>2+</sup> signaling in intact myocardium. *J Pharmacol Sci.* 2006;100:525–37.
- 128- Li SY, Yang X, Ceylan-Isik AF, et al. Cardiac contractile dysfunction in Lep/Lep obesity is accompanied by NADPH oxidase activation, oxidative modification of sarco(endo)plasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase and myosin heavy chain isozyme switch. *Diabetologia.* 2006;49:1434 –46.
- 129- Bertoni AG, Goff DC, D’Agostino RB, et al. (2006). Diabetic cardiomyopathy and subclinical cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care,* 29, 588.
- 130- Wohaieb SA, Godin DV. Alterations in free radical tissue-defense mechanisms in streptozocin-induced diabetes in rat: effects of insulin treatment. *Diabetes.* 1987;36:1014 –8.
- 131- Acar E, ve ark. Diabetic cardiomyopathy, Department of cardiology, Faculty of Medicine, Kocaeli University, Kocaeli –Turkey. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2011; 11:732-7
- 132- Wohaieb SA, Godin DV. Alterations in tissue antioxidant systems in the spontaneously diabetic (BB Wistar) rat. *Can J Physiol Pharmacol.* 1987;65:2191–5

- 133- The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–34.
- 134- Aneja A, Tang WH, Bansilal S, et al. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *Am J Med* 2008; 121: 748-57.
- 135- Kawasaki D, Kosugi K, Waki H, et al. Role of activated rennin-angiotensin system in myocardial fibrosis and left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients-reversal by chronic angiotensin II type 1A receptor blockade. *Circ J* 2007; 71: 524-9.
- 136- Aliciguzel Y, Ozen I, Aslan M, Karayalcin U. Activities of xanthine oxidoreductase and antioxidant enzymes in different tissues of diabetic rats. *J Lab Clin Med.* 2003;142:172–7.
- 137- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442
- 138- Murarka S, Movahed MR. Diabetic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2010; 16:971-9.
- 139- Khullar M, Al-Shudiefat AA, Ludke A, et al. Oxidative stress: a key contributor to diabetic cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol* 2010; 88: 233-40.
- 140- Rubler S, Dlugash J, Yüceoğlu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595-602.
- 141- Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, Khandheria BK. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:366-76.
- 142- Korinek J, Wang J, Sengupta PP, et al. Two-dimensional strain—a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1247-53.
- 143- Toyoda T, Baba H, Akasaka T, et al. Assessment of regional myocardial strain by a novel automated tracking system from digital image files. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1234-8.
- 144- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, available at: <http://www.cardiosource.org/Science-And-Quality/Journal-Scan/2013/06/2013-ACCF-AHA-Guideline-for-the-Management-of-Heart-Failure.aspx>
- 145- Taylor A.R. Ventriküler Diyastolik Disfonksiyon. Roldan C.A. Güncel Eko Kılavuzu. 2008 1. Baskıdan çeviri. Çeviri editörü Filiz ÖZERKAN, İzmir Güven Kitabevi; 51-64

146- Otto C.M, Ventriküler Diyastolik Dolum Ve Fonksiyon, Texbook of Clinical Echocardiography, Third Edition, Çeviri editörü:Prof. Dr. Nurgül Keser, 2009 Nobel tıp Kitapevleri, 166-96.

147- Nagueh Sherif F, Christopher P. A, Thierry C. G et al. Guidelines And Standards, Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography, \*Writing group Committee of the European Association of Echocardiography and the American Society of Echocardiography, Journal of the American Society of Echocardiography, February 2009; 22(2):107-33

148- OH J.K, Seward B.J, Tajik J.A. Diyastolik Fonksiyonun Değerlendirilmesi ve Diyastolik Kalp Yetmezliği, The Echo Manual, 3. Basım, Çeviri editörü Ömer Kozan. İzmir Güven Kitabevi, 2009: 120-43

149- Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. J Am Soc Echocardiography, 1997;10:271-91.

150- Ha JW, Oh JK, Redfield MM, Ujino K, Seward JB, Tajik AJ. Triphasic mitral inflow velocity with middiastolic filling: clinical implications and associated echocardiographic findings. J Am Soc Echocardiogr 2004;17: 428-31.

151-Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1988;12:426-40.

152- Hurrell D, Nishimura RA, Ilstrup DM, Appleton CP. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1997;30:459-67.

153- Appleton CP. Hemodynamic determinants of Doppler pulmonary venous flow velocity components: new insights from studies in lightly sedated normal dogs. J Am Coll Cardiol 1997;30:1562-74.

154- Smiseth OA, Thompson CR, Lohavanichbutr K, et al. The pulmonary venous systolic flow pulseits origin and relationship to left atrial pressure. J Am Coll Cardiol 1999;34:802-9.

155- Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography. Effect of different loading conditions. Circulation 1990;81:1488-97.

- 156- Keren G, Bier A, Sherez J, et al. Atrial contraction is an important determinant of pulmonary venous flow. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:693-5.
- 157- Kuecherer HF, Muhiudeen IA, Kusumoto FM, et al. Estimation of mean left atrial pressure from transesophageal pulsed Doppler echocardiography of pulmonary venous flow. *Circulation* 1990;82:1127-39.
- 158- Yamamuro A, Yoshida K, Hozumi T, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary capillary wedge pressure in patients with acute myocardial infarction by deceleration time of pulmonary venous flow velocity in diastole. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:90-4.
- 159- Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, et al. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1819-26.
- 160- Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1687-96.
- 161- Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, et al. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1972-82.
- 162- Klein AL, Tajik AJ. Doppler assessment of pulmonary venous flow in healthy subjects and in patients with heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:379-92
- 163- Poulsen SH, Jensen SE, Gotzsche O, Egstrup K. Evaluation and prognostic significance of left ventricular diastolic function assessed by Doppler echocardiography in the early phase of a first acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997;18:1882-9.
- 164- Dini F, Michelassi C, Micheli G, Rovai D. Prognostic value of pulmonary venous flow Doppler signal in left ventricular dysfunction: contribution of the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1295-302.
- 165- Dini FL, Dell'Anna R, Micheli A, et al. Impact of blunted pulmonary venous flow on the outcome of patients with left ventricular systolic dysfunction secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;85:1455-60.
- 166- Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 1992;20:420-32



- 167- Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, et al. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *Journal of the American College of Cardiology*,2000;35:201-8
- 168- Takatsuji H, Mikami T, Urasawa K, et al. A new approach for evaluation of left ventricular diastolic function: spatial and temporal analysis of left ventricular filling flow propagation by color M-mode Doppler echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*,1996;27:365-71
- 169- De Boeck BW, Oh JK, Vandervoort PM, et al. Colour M-mode velocity propagation: a glance at intra-ventricular pressure gradients and early diastolic ventricular performance. *the european journal of heart failure*, 2005;7:19-28.
- 170- Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20: 420-32.
- 171- Garcia MJ, Ares MA, Asher C, et al. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:448-54.
- 172- Sessoms MW, Lisauskas J, Kovács SJ. The left ventricular color M-mode Doppler flow propagation velocity V(p): in vivo comparison of alternative methods including physiologic implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:339-48.
- 173- Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, et al. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *Journal of the American College of Cardiology*,2000;35:201-8.
- 174- Møller JE, Poulsen SH, Søndergaard E, Egstrup K. Preload dependence of color M-mode Doppler flow propagation velocity in controls and in patients with left ventricular dysfunction *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:902-9.
- 175- Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2003;91:780-4.
- 176- Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1143-52.
- 177- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33.

- 178- Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2003;91:780-92.
- 179- Nagueh SF, Rao L, Soto J, et al. Haemodynamic insights into the effects of ischaemia and cycle length on tissue Doppler derived mitral annulus diastolic velocities. *Clin Sci (Lond)* 2004;106: 147-54.
- 180- Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B, et al. Peak atrial systolic mitral annular velocity by Doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function *journal of american society of echocardiography*, 2004;17:353-60.
- 181- Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *Journal of the American College of Cardiology*, 2001;37:278-85.
- 182- Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, et al. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1664-9.
- 183- Diwan A, McCulloch M, Lawrie GM, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease. *Circulation* 2005;111:3281-9.
- 184- Devereux RB, Roman MJ (1995) Evaluation of cardiac and vascular structure by echocardiography and other noninvasive techniques. In: Laragh JH, Brenner BM (eds) *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, treatment*. Raven Pres, New York:1969–85
- 185- Catherine M. Otto, *Advanced Echocardiographic Modalities*, *Textbook of Clinical Echocardiography*, Fourth Edition Copyright, 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc Chapter 4, 88-107.
- 186- Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation* 2007;116: 2597-609.
- 187- Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications, Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography *Am Soc Echocardiogr* 2011;24:277-313.

- 188- Voigt JU. Quantification of left ventricular function and synchrony using tissue Doppler, strain imaging, and speckle tracking. In: Galiuto L, Badano LP, Fox K, Sicari R, Zamorano JL, editors. *EAR textbook of echocardiography*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2010.
- 189- Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW. *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2009. 99-147
- 190- Sutherland GR, Hatle L, Claus P, et al. *Doppler Myocardial imaging a textbook*. Hasselt, Belgium: BSWK; 2006.
- 191- Alharthi MS, Jiamsripong P, Calleja A, et al. Selective echocardiographic analysis of epicardial and endocardial left ventricular rotational mechanics in an animal model of pericardial adhesions. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:357-62.
- 192- Jiamsripong P, Alharthi MS, Calleja AM, et al. Quantification of left ventricular twisting mechanics by velocity vector imaging in an animal model of pericardial adhesions. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:1963-72.
- 193- Kim DH, Kim HK, Kim MK, et al. Velocity vector imaging in the measurement of left ventricular twist mechanics: head-to-head one way comparison between speckle tracking echocardiography and velocity vector imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1344-52.
- 194- Pirat B, Khoury DS, Hartley CJ, et al. A novel feature-tracking echocardiographic method for the quantitation of regional myocardial function: validation in an animal model of ischemia-reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:651-9.
- 195- Chen J, Cao T, Duan Y, et al. Velocity vector imaging in assessing the regional systolic function of patients with post myocardial infarction. *Echocardiography* 2007;24:940-5.
- 196- Marwick TH, Leano RL, Brown J, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:80-4.
- 197- Teske AJ, De Boeck BW, Melman PG, et al. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:27.
- 198- Korinek J, Wang J, Sengupta PP, et al. Two-dimensional strain—a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1247-53.
- 199- Korinek J, Kjaergaard J, Sengupta PP, et al. High spatial resolution speckle tracking improves accuracy of 2-dimensional strain measurements: an update on a new method in functional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:165-70.

- 200- Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:789-93.
- 201- Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, et al. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2007;113:287-96.
- 202- Gomes CB, Veras GJ. Two-dimensional strain in Takotsubo cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*.2010 Aug;95(2):35-7.
- 203- Ho E, Brown A, Barrett P, et al. Murphy RT. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart* 2010;96(9):701-7.
- 204- [http://www.wikiecho.org/wiki/Clinical\\_applications\\_of\\_speckle\\_tracking](http://www.wikiecho.org/wiki/Clinical_applications_of_speckle_tracking), 29 Temmuz 2013
- 205- Tsai HR, Gjesdal O, Wethal T, et al. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am J Cardiol* 2011;107(3):472-7.
- 206- Choi JO, Cho SW, Song YB, et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:695-701.
- 207- Helle-Valle T, Remme EW, Lyseggen E, et al. Clinical assessment of left ventricular rotation and strain: a novel approach for quantification of function in infarcted myocardium and its border zones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:257-67.
- 208- Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, et al. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2007;113:287-96.
- 209- Chan J, Hanekom L, Wong C, et al. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2026-33.
- 210- Delgado V, Mollema SA, Ypenburg C, et al. Relation between global left ventricular longitudinal strain assessed with novel automated function imaging and biplane left

ventricular ejection fraction in patients with coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1244-50.

211- Takeuchi M, Nishikage T, Nakai H, et al. The assessment of left ventricular twist in anterior wall myocardial infarction using two-dimensional speckle tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:36-44.

212- Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, et al. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2007;113:287-96.

213- Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, et al. Measurement of ventricular torsion by twodimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2034-41.

214- Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2005;112:3149-56.

215- Wakami K, Ohte N, Asada K, et al. Correlation between left ventricular end-diastolic pressure and peak left atrial wall strain during left ventricular systole. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:847-51.

216- World Health Organization, International Diabetes Federation. *Diabetes Action Now*. An initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation. WHO, Switzerland, 2004.

217- World Health Organization. *Obesity: Preventing and managing the global Epidemic*. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization, 2000.

218- Avrupa Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Klavuzu. (versiyon 2012) *Türk Kardiyol Dern Arş* 2012, Ekim, 40 (Suppl. 3).

219- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18: 1440–63.

220- Langeland S, D'hooge J, Wouters PF, et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation* 2005;112:2157-62.

- 221- Andersen NH, Poulsen SH, Eiskjaer H, et al. Decreased left ventricular longitudinal contraction in normotensive and normoalbuminuric patients with type II diabetes mellitus: a Doppler tissue tracking and strain rate echocardiography study. *Clin Sci* 2003;105:59-66.
- 222- Fang ZY, Leano R, Marwick TH. Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease. *Clin Sci* 2004;106:53-60.
- 223- Shim CY, Park S, Choi E, et al. Is albuminuria an indicator of myocardial dysfunction in diabetic patients without overt heart disease? A study with Doppler strain and strain rate imaging. *Metab Clin Exp* 2008;57:448-52.
- 224- Stefanidis A, Bousboulas S, Kalafatis J, et al. Left ventricular anatomical and functional changes with ageing in type 2 diabetic adults. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:647-53.
- 225- Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1943–49.
- 226- Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*. 2003;26:2949 –2951.
- 227- Ernande L., Rietzschel R. E., Bergerot C. et al, Impaired Myocardial Radial Function in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Speckle-Tracking Imaging Study, *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1266-72
- 228- Ng ACT, Delgado V, Bertini M, et al. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009;104: 1398-401.
- 229- Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology*. 2002;98:33–9.
- 230- Carugo S, Giannattasio C, Calchera I, et al. Progression of functional and structural cardiac alterations in young normotensive uncomplicated patients with type 1 diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2001;19:1675–80.
- 231- Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, et al. subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin. *Clin Sci* 2003;105:591-9.
- 232- Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA, et al. Tissue Doppler echocardiography in persons with hypertension, diabetes, or ischaemic heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2009;30:731-9.
- 233- Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, et al. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106:50-6.

- 234- Castro PL, Greenberg NL, Drinko J, et al. Potential pitfalls of strain rate imaging: angle dependency. *Biomed Sci Instrum* 2000; 36:197-202
- 235- Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, et al. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:630-3.
- 236- Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 2010;53:1331-40.
- 237- Rodrigues B, CamMC, McNeill JH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998;180:53-7.
- 238- Tanyolaç S, Sertkaya Çıkım A, Azezli AD, Orhan Y. The Alarm and action levels of waist circumference in overweight and obese Turkish women. *Obesity research and Clinical Practice* (2007) 1; 253-9.
- 239- Marco Roffi; Michael Braendle *Textbook of Interventional Cardiology*, 3 – Diabetes, Sixth Edition (2012) 30-49. doi:10.1016/B978-1-4377-2358-8.00003-6.
- 240- Hoogwerf BJ, Spreche DL, Pearce GL, et al. Blood glucose concentrations  $\leq 125$  mg/dl and coronary heart disease risk. *Am J Cardiol* 2002;89:556–9.
- 241- Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800–11.

## 10. ETİK KURUL ONAYI



**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi  
Başhekimliği



KOD NO : FR/4.2-  
REV. NO : 18  
REV. TAR. : 00  
: --

Sayı : B.101.THK.4.34.52.00.53838792.903.05.05/ 12855  
Konu : Etik Kurul Kararı

Tarih 04/09/2012

Dr. İlgül DEMİRTAŞ YALÇIN  
Kardiyoloji Asistanı

Hastanemiz Başhekimliğine sunmuş olduğunuz 11.07.2012 tarihli “ Prediyabetik hastalarda Subklinik Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyonunun yeni Ekokardiyografik Modalite olan Automed Function İmaging Metodu ile değerlendirmesi” konulu çalışmanız 11.07.2012 tarihli etik kurul toplantısında görüşülmüş olup, Hastanemiz Etik Kurulunun tanımladığı ve uyguladığı formata uygun olduğuna 2012.3/31(#) karar numarası ile karar verilmiştir.  
Bilgilerinize ve gereğini rica ederim.

Doç.Dr.Ali Metin ESEN  
Başhekim