

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**1.KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA CİNSİYET FARKININ**  
**KARDİYAK FONKSİYONLAR ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN DOKU**  
**DOPPLER İLE GÖSTERİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI:**

**Prof. Dr. Mehmet BİLGE**

**Dr. Göktürk İPEK**

**1. KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**ANKARA-2009**

## **TEŞEKKÜR**

## **İÇİNDEKİLER**

## **KISALTMALAR**

## **TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ**

## **1.GİRİŞ**

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Metabolik Sendrom**

2.1.1.Tanım

2.1.2.Epidemiyoloji

2.1.3.Tanı

2.1.4.Patofizyoloji

2.1.5.Metabolik Sendromun Komponentleri

2.1.5.1. Obesite

2.1.5.2. İnsülin Direnci

2.1.5.3. Dislipidemi

2.1.5.4. Yüksek Kan Basıncı

2.1.5.5. Proinflamatuvar ve Protrombotik Durum

2.1.6.Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalıklar

2.1.7.Metabolik Sendroma Yaklaşım ve Tedavi Stratejileri

2.1.8.Cinsiyet Farkı ve Kardiyovasküler Hastalıklar

## **2.2.Ekokardiyografi**

### 2.2.1.Temel Bilgiler

### 2.2.2.Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

#### 2.2.2.1. M-Mod Ekokardiyografi

#### 2.2.2.2. 2D Ekokardiyografi

#### 2.2.2.3. Doku Doppler Ekokardiyografi

### 2.2.3.Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

#### 2.2.3.1. M-Mod Ekokardiyografi

#### 2.2.3.2. 2D Ekokardiyografi

#### 2.2.3.3. Pulmoner Ven Akımları

#### 2.2.3.4. Doku Doppler

### 2.2.4.Diyastolik Disfonksiyon

### 2.2.5.Miyokard Performans İndeksi

## **3.MATERYAL-METOD**

## **4.BULGULAR**

## **5.TARTIŞMA**

## **6.ÖZET**

## **7.SUMMARY**

## **8.KAYNAKLAR**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve gürüşlerinden daima yararlandığım, iyi bir hekim olarak yetişmemiz doğrultusunda çabalarını üzerimizden esirgemeyen başta Kardiyoloji-1 Klinik Őefi Sayın Prof.Dr.Mehmet BİLGE olmak üzere; Uz.Dr.Emine BİLEN, Uz.Dr.Ayşe SAATCI YAŐAR, Uz.Dr.İsa YÜKSEL, Uz.Dr.Ahmet KASAPKARA; Kardiyoloji-2 Klinik Őefi Prof.Dr.Engin BOZKURT; dahiliye rotasyonum esnasında bilgilerinden faydalandığım Doç.Dr.Murat SUHER'e; asistanlığım süresince birlikte çalıştığım Uz.Dr.Murat AKÇAY, Uz.Dr.Tahir DURMAZ, Uz.Dr.Telat KELEŐ, Uz.Dr.Levent ÖZDEMİR, Uz.Dr.EkremYETER'e

Hayatım boyunca desteğini benden esirgemeyen anne ve babama, ailemin diğer fertlerine teőkükür ederim.

İhtisas sürem boyunca destekleri ve ömür boyu unutmayacağım dostlukları için asistan arkadaşlarıma ve beraber çalıştığım tüm değerli insanlara teőkükürlerimi bildiririm.

## KISALTMALAR

ACE.....	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ADMA.....	Asimetrik dimetil arjinin
AGE.....	İleri glikasyon son ürünü
AP.....	Aktivatör protein
AR.....	Atriyal sistolde atriyumdan pulmoner vene doğru oluşan ters akımın hızı
ARB.....	Anjiotensin reseptör blokleri
ATP III.....	Erişkin tedavi paneli
BMI.....	Vücut kitle indeksi
CRP.....	C reaktif protein
DM.....	Diyabetes mellitus
DT.....	Deselerasyon zamanı
EF.....	Ejeksiyon fraksiyonu
Hb.....	Hemoglobin
HDL.....	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
hsCRP.....	Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein
IVKZ.....	İzovolumetrik kontraksiyon zamanı
IVRZ.....	İzovolumetrik gevşeme zamanı
JNC VII.....	Ortak ulusal komisyon raporu
KBY.....	Kronik böbrek yetersizliği
KVH.....	Kardiyovasküler hastalık
LDL.....	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MAP kinaz.....	Mitojenle aktive olmuş protein kinaz
MI.....	Miyokard infarktüsü
MPI.....	Miyokard performans indeksi
NADP.....	Nikotindamid adenin dinükleotid fosfat

NCEP.....	Ulusal kolesterol eğitim programı
NF.....	Nükleer faktör
NO.....	Nitrik oksit
OGTT.....	Oral glukoz tolerans testi
PAI-1.....	Plazminojen aktivator inhibitör-1
PKC.....	Protein kinaz C
PPAR.....	Peroksizom proliferator aktivasyonlu reseptör
PVd.....	Pulmoner ven diyastolik akımı
PVs.....	Pulmoner ven sistolik akımı
PW.....	Pulse dalga
RAGE.....	AGE reseptörü
S/D.....	Sistol/diyastol pulmoner venöz akım
SA.....	Sol atriyum
SV.....	Sol ventrikül
TIMI.....	Trombolysis in myocardial infarction
VLDL.....	Çok düşük yoğunluklu protein
Vp.....	Renkli M-mode akım (propagation) hızı
WHO.....	Dünya Sağlık Örgütü
IL-1.....	İnterlökin-1
TNF- $\alpha$ .....	Tümör nekrozis faktör alfa
OxLDL.....	Okside düşük dansiteli lipoprotein
mm.....	Milimetre
msn.....	Milisaniye
PVA.....	Pulmoner ven akımı
DDG.....	Doku Doppler görüntüleme

## TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ

- TABLO 1.....Metabolik sendromda ATPIII tanı kriterleri
- TABLO 2.....Metabolik sendromda WHO tanı kriterleri
- TABLO 3.....Diyabette patogeneZ
- TABLO 4.....Kalp Hastalıklarında tanı, tedavi ve sonuçları etkileyebilecek cinsiyetler arasındaki farklar
- TABLO 5.....Kadınlarda kardiyovasküler risk faktörleri
- TABLO 6.....Kanada Birliği Kılavuzu'na göre diyastolik fonksiyon bozukluğunda Doppler incelemesi
- TABLO 7.....Diyastolik fonksiyon bozukluğunda Doppler incelemesi
- TABLO 8.....Cinsiyetler arasındaki demografik özellikler
- TABLO 9.....Cinsiyetler arasında risk faktörlerinin dağılımı
- TABLO 10.....Konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri
- TABLO 11.....Doku Doppler parametreleri
- ŞEKİL 1.....Metabolik sendromun patofizyolojisi
- ŞEKİL 2.....Mortalite oranları
- ŞEKİL 3.....Amerikalılarda koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, inme ve hipertansiyon dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık prevalansı ve cinsiyete göre dağılımı
- ŞEKİL 4.....Doku Doppler görüntüleme örneği
- ŞEKİL 5.....Diyastolik fonksiyon bozukluğunun evreleri

## 1.GİRİŞ

Metabolik sendrom, son yıllarda özellikle yanlış beslenme tarzı ve artan obezite ile birlikte gelişmiş ülkelerde dikkat çeken bir sağlık sorunu haline gelmiş ve tıbbın birçok alanında pekçok araştırmaya konu olmuş bir sendromdur [1]. Fiziopatolojisi konusunda halen pekçok spekülasyon ve araştırma devam etse de sonuç olarak kardiyovasküler sistem üzerinde komplikasyonlarla giden bir sendromdur. Hipertansiyon, obezite, kan şekeri yüksekliği, bel çevresinde artış, kan trigliserid ve HDL düzeyleri gözününe alınarak ATPIII kriterleri doğrultusunda tanısı konan bu sendrom, 50 yaş ve üzerindeki populasyonun %40'dan fazlasını etkilemektedir [2, 3]. Daha önceki çalışmalar metabolik sendromu oluşturan obezite, diyabet ve hipertansiyon gibi komponentlerin kardiyak yapı ve fonksiyonlar üzerine zararlı etkileri olduğunu göstermiştir. Metabolik sendromu oluşturan bağımsız risk faktörleri, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği gibi kardiyovasküler olaylar ve dolayısıyla kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artışla sonuçlanan sinerjistik etkiler gösterirler [4, 5]. Dolayısıyla metabolik sendromda bu risk faktörlerinin ayrı ayrı oluşturdukları etkiden daha fazla bir etki görülmektedir.

Daha önce metabolik sendromun kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine olan etkisi konvansiyonel Doppler tekniği ile gösterilmiştir. Ayrıca cinsiyet farkı üzerinde de durularak kadınların bu sendromdan, erkeklerle kıyaslandığında daha fazla etkilendikleri speküle edilmiştir. Metabolik sendromlu kadınlarda metabolik sendromlu erkeklerle kıyaslandığında, subklinik koroner arter hastalığına daha sık rastlanmaktadır [6]. Çalışmamızla amaçladığımız metabolik sendromun kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisini daha gelişmiş bir Doppler tekniği olarak kabul edilen doku Doppler ile göstermek ve özellikle cinsiyet farkının bu hasta grubunda kardiyak fonksiyonları nasıl etkilediğini araştırmaktır.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Metabolik Sendrom**

#### **2.1.1.Tanım**

Metabolik sendrom literatürde sendrom X, insülin rezistansı sendromu gibi farklı isimlendirmeleri de olan ve son yıllarda tıbbın bir çok alanında pekçok araştırmaya konu olmuş bir sendromdur [1]. Metabolik sendrom, 1988'de Reaven tarafından birkaç risk faktörünün bir arada görüldüğünün fark edilmesiyle tanımlanmıştır [4]. ATPIII kriterlerine göre metabolik sendrom, abdominal obesite, aterojenik dislipidemi, yüksek kan basıncı, insülin direnci ve/veya glukoz intoleransı, proinflamatuvar durum ve protombotik durumun oluşturduğu altı bileşen ile tanımlanmıştır [7]. Metabolik sendromu oluşturan risk faktörleri koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği gibi kardiyovasküler olaylar ve dolayısıyla kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artışla sonuçlanan sinerjistik etkiler gösterirler [3, 5]. Daha önceki çalışmalarla metabolik sendromu oluşturan obesite, diyabet ve hipertansiyon gibi komponentlerin kardiyak yapı ve fonksiyonlar üzerine zararlı etkileri olduğunu gösterilmiştir. Tüm bu bilgiler doğrultusunda metabolik sendrom, yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir [8].

#### **2.1.2.Epidemiyoloji**

Metabolik sendrom son yıllarda artan sağlıksız beslenme ve sedanter yaşam koşulları doğrultusunda artan prevalans göstermektedir. Dünya çapında metabolik sendromun artışı ağırlıklı olarak aşırı kilolu ve obes kişi sayısındaki artışla ilişkilendirilmektedir [9]. Metabolik sendrom prevalansındaki bu artış, diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere pekçok hastalığın toplumdaki sıklığını da artırarak ciddi bir halk sağlığı problemi teşkil etmektedir [10]. Metabolik sendrom, gelişmiş ülkelerde nüfusun %22'lik kısmını etkileyen kardiyovasküler risk faktörleri kümesi tarafından oluşturulan bir sendromdur. Bu sendrom 50 yaş ve üzerindeki popülasyonun ise %40'dan

fazlasını etkilemektedir [2,3]. Bu oranın yakın gelecekte %50'nin üzerine çıkması beklenmektedir. Türkiye'de metabolik sendrom görülme sıklığı TEKHARF verilerine göre erkeklerde 40-49 yaş grubunda %44; kadınlarda ise 60-69 yaş grubunda %56 gibi yüksek değerlerde saptanmıştır. Bu çalışmada Türkiye'de toplam 9.2 milyon kişide metabolik sendrom belirlenmiştir [11, 12].

### 2.1.3.Tanı

Metabolik sendrom tanısında kullanılan beş kriter vardır. Tanıyı ve önleyici girişimleri kolaylaştırmak için, ATP III beş kriterden en az üçünün bulunmasına dayanan klinik bir tanım getirmiştir. Tanı kriterleri 2001'de yayınlanan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) Yetişkin Tedavi Paneli III (ATPIII)'de belirtilmiştir (Tablo 1). Hasta bu 5 kriterden 3'üne sahip olduğunda tanı konmaktadır:

<b>Metabolik Sendrom ATP III Kriterleri</b>	
<b>Risk Faktörü</b>	<b>Düzye</b>
<b>Bel çevresi</b>	
<i>Erkek</i>	>102cm
<i>Kadın</i>	>88cm
<b>Trigliserid</b>	≥150mg/dl
<b>HDL kolesterol</b>	
<i>Erkek</i>	<40mg/dl
<i>Kadın</i>	<50mg/dl
<b>Kan basıncı</b>	≥130/85 mmHg
<b>Açlık glukoz düzeyi</b>	≥110mg/dl

TABLO 1: Metabolik sendromda ATPIII tanı kriterleri [7].

WHO ise metabolik sendrom tanısında bozulmuş glukoz toleransı, diyabet, bozulmuş açlık glukozu veya insülin rezistansının gösterilmesi şartı ile birlikte diğer dört kriterden en az ikisinin birlikteliğini tanı kriteri kabul etmiştir (Tablo 2).

### Metabolik Sendrom WHO Tanı Kriterleri

İnsülin Direnci ile birlikte aşağıdakilerden ikisi:

- ✓ Kan basıncı  $\geq 140/90$  ve/veya antihipertansif ilaç kullanımı
- ✓ Plazma trigliserid düzeyi  $\geq 150$  mg/dl
- ✓ Plazma HDL düzeyi erkeklerde  $< 35$ ; kadınlarda  $< 39$  mg/dl
- ✓ BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> ve/veya bel-kalça oranı erkeklerde  $> 0,9$ ; kadınlarda  $> 0,85$
- ✓ İdrarda albumin atılım hızı  $\geq 20$  mg/dl veya albumin/kreatin oranı  $\geq 30$  mg/dl

*İnsülin Direnci tanısı aşağıdakilerden birinin varlığında konur:*

- *Tip 2 DM*
- *Bozulmuş açlık glukozu*
- *Bozulmuş glukoz toleransı*
- *Açlık glukoz düzeyleri normal olanlarda, hiperinsülinemik, öglisemik koşullarda glukoz alımının araştırılan temel popülasyonun en düşük dördte birlik kısmından daha düşük olması.*

TABLO 2: Metabolik sendromda WHO tanı kriterleri [13]

Metabolik sendrom tanısında NCEP kriterleri, klinik olarak daha kolay kullanılabilir durumdadır. Bugüne kadar elde edilen bilgiler her iki tanımın kardiyovasküler riski tahmin etmede kabaca eşit olduğunu göstermiştir. Bu yüzden, NCEP kriterleri yaygın kabul gören tanım metodudur. ATP III'te OGTT'den elde edilecek bilginin yararının, bu testin klinik rutinde uygulanmasının maliyeti ve güçlüğüne karşılayacak düzeyde olmadığı belirtilmektedir [7].

#### 2.1.4. Patogenez

**İNSÜLİN DİRENCİ:** BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olan birçok insanda hiperinsülinemi ve azalmış insülin direnci olduğu saptanmıştır. Metabolik sendromu oluşturan komponentler ve insülin rezistansı arasında kısmen genetik faktörlerle belirlenen kompleks bir ilişki vardır. İnsülin direnci, esterlenmemiş yağ asitlerinin insüline dirençli kaslardan karaciğere yönlendirilmesine ve serbest yağ asitleri ve aterosjenik dislipideminin artışına sebep olur. VLDL üretimini artırır. İnsüline

dirençli karaciğerde hepatik glukoneogenez artar ve bu glukoz intoleransını daha da kötüleştirebilir [14].

Hiperinsülinemi ve hiperglisemi ayrıca kan basıncının yükselmesine katkıda bulunan anjiotensin, anjiotensin I ve anjiotensin II reseptörlerini artırarak renin-anjiotensin sistemini aktive eder.

Nitrik oksit sentazın endojen bir inhibitörü olan asimetrik dimetil arginin (ADMA) diyabetik olmayan insülin direncine sahip bireylerde, insüline dirençle doğrudan ilişkili olarak yükselmekte ve bu durum glisemik kontrolle iyileşmektedir. Son yapılan çalışmalarla bu mekanizma endotel fonksiyonlarındaki bozulma için yeni bir potansiyel mekanizma olarak tanımlanmıştır [15-18]

**HİPERGLİSEMİ:** Diyabetin hastalarda endotel ve düz kas fonksiyonlarını belirgin şekilde bozduğu daha önce gösterilmiştir. Ayrıca endotele lökosit adezyonunda belirgin bir artış gözlenmektedir ve bu aterogenezde kritik bir basamaktır [19]. Mikroalbuminüri ile tanınan diyabetik nefropati bu süreci hızlandırarak katkıda bulunur. Bu nedenle Tip 2 diyabet hastalarında mikroalbuminüri gelişiminin, kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin öngördürücüsü olduğu kabul edilmektedir [20].

Diyabet vasküler düz kas hücre fonksiyonunu bozmakta ve düz kas hücresinin büyümesi ve inflamasyonuna neden olan endotelin-1 dahil vasokonstriktör araçların üretiminde artışa neden olmaktadır [21, 22]

Deneysel olarak sempatik sinir sistemi hücreleri tarafından noradrenalin geri alımı azaldığı gösterilmiştir. Diyabet kalsiyum dağılımını değiştirerek, noradrenalin ve fenilefrine karşı oluşan vazokonstriktör cevabın güçlenmesine yol açmaktadır [23, 24]. Diyabet vasküler düz kaslar hücreleri içindeki PKC, RAGE, NF-Kb gibi aterojenik mekanizmaları ve oksidatif stresin oluşmasını aktive etmektedir [25, 26]. Diyabetik hastalarda ilerlemiş aterosklerotik lezyonlarda daha

az sayıda damar düz kas hücresi bulunmakta ve bunun sonucunda, olasılıkla daha az esnek fibröz kapsül artmış rüptür riski ortaya çıkmaktadır [27, 28].

Hiperglisemi hem endotelial NO sentazdan NO üretimini azaltmakta hem de reaktif oksijen türleri yoluyla degradasyonunu hızlandırmaktadır. Hiperglisemi enzimatik olan (protein kinaz C ve NADPH oksidaz) ve olmayan (ileri glikozilasyon son ürünleri gibi) oksidatif stres kaynakları yoluyla vasküler hücrelerde reaktif oksijen türlerinin üretimine ve vasküler hasara neden olmaktadır [17, 29, 30]. Oksidatif stres arttıkça NO sentaz NO yerine süperoksit anyonu üretmeye başlar [31]. Süperoksit anyonu peroksinitrit üretimine yol açar. Peroksinitritin ise prostasiklin sentazı ve endotele bağımlı hiperpolarize eden faktör aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir [32, 33].

Hiperglisemi ve artan oksidatif stres hemoglobin, birçok protein ve lipidlerin non-enzimatik glikozilasyonuna uğramasına sebep olmaktadır. Örneğin; dönemsel hipergliseminin ölçümünde kullanılan HbA1c hemoglobinin glikozile formudur. Glikozile olmuş LDL ise bağışıklık sistemini üzerinde istenmeyen etkiler gösterebildiği gibi makrovasküler hasar oluşumuna da katkıda bulunmaktadır [34]. Glikozile proteinlerin meydana getirdiği AGE'ler diye bilinen oluşumların, diyabete özgü vasküler komplikasyonların hızlanmasına katkıda buldukları gösterilmiştir [35-38]. Pekçok çalışma ile diyabette oksidatif stresin arttığı saptanmıştır [36]. Reaktif oksijen türevleri, reaktif karbonil türevlerinin oluşumunu artırabilmektedir. Oksidatif olmayan reaksiyonlar da hiperglisemik koşullar altında reaktif karbonil bileşiklerini artırabilmektedir. Reaktif karbonil bileşikleri protein ve lipitleri türevlerine ayırabilmektedir. Proteinlerin reaktif oksijen ve karbonil türevleri ile reaksiyonları sonucu AGE'ler oluşmaktadır. AGE'nin modifiye ettiği proteinler endotel hücrelerinde inflamatuvar stokinlerin üretimine neden olmakta, endotel aracılıklı vazodilatasyon fonksiyonunun bozulmasına neden olarak aterosklerozda rol oynadığı düşünülen çeşitli adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırmaktadır [37]. RAGE tanımlanmış bir AGE reseptörüdür ve son dönemde yapılan çalışmalarla RAGE'nin deneysel

ateroskleroz gelişmesindeki fonksiyonu gösterilmiştir. Glikozilasyon ürünleri diyabetik olmayan yaşlı kişilerde de birikebilmektedir [36].

Hiperglisemi ayrıca endotel hücrelerinin, vasküler düz kas hücrelerinde kollajen üretimini azaltan sitokinleri üretmesini ve endotel hücrelerinin matriks proteinazlar ve doku faktörü üretimini artırarak plak oluşumunu hızlandırmaktadır. Bu değişiklikler, aterosklerotik plağın fibröz kapsülünü zayıflatarak plak rüptürü ve tromboz oluşumu olasılık ve şiddet derecesini artırmaktadır [39].

Ayrıca hem prediyabetik hem de prediyabetik olmayan hastalarda endojen fibrinoliz anormallikleri yaygındır [35].

**İNFLAMASYON-PROTROMBOTİK DURUM:** İnsülin direnci, aktivasyon kaskadını ve hücre içi sinyal yollarını bozarak fosfatidilinozitol kinaz yerine tercihen mitojenle aktive olmuş protein kinazları uyarmaktadır. Mitojenle aktive olmuş protein kinaz yollarının aktivasyonu NO üretimini azaltmakta, endotelin üretimini artırmakta, proinflamatuvar genlerin transkripsiyonunu uyarmakta ve sonuç olarak koagülasyona eğilimi artırmaktadır [40].

Metabolik sendromlu hastalarda yükselen fibrinojen, PAI-1 ve muhtemelen diğer koagülasyon faktörleri protrombotik durumu açıklar. Ayrıca NF-kB aktivasyonu, doku plazminojen aktivatörünün doğal bir inhibitörü olan PAI-1 sentezini artırır ve fibrinolizde bozulmaya neden olur.

Metabolik sendromun bir parçası olan kronik inflamasyon durumunda, tipik olarak tümör nekrozis faktör- $\alpha$  ve interlökin-6 gibi sitokinler ve CRP ve fibrinojen gibi akut faz reaktanları yükselir.

Oksidatif stres, NO'da azalma yoluyla AGE üretimi ve reseptörün aktivasyonu ile insülin direncini artırmaktadır. Diyabet hücre içi transkripsiyon faktörleri, nükleer faktör kB ve aktivatör protein-1(AP-1)'in aktivasyonu ve nükleer translokasyonu yoluyla kemokinler, sitokinler, lökosit adezyon

molekülleri ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$  gibi proinflamatuvar aracılardan üretiminden sorumlu olan genlerin ekspresyonuna neden olarak, vasküler inflamasyonu artırmaktadır [41-44].

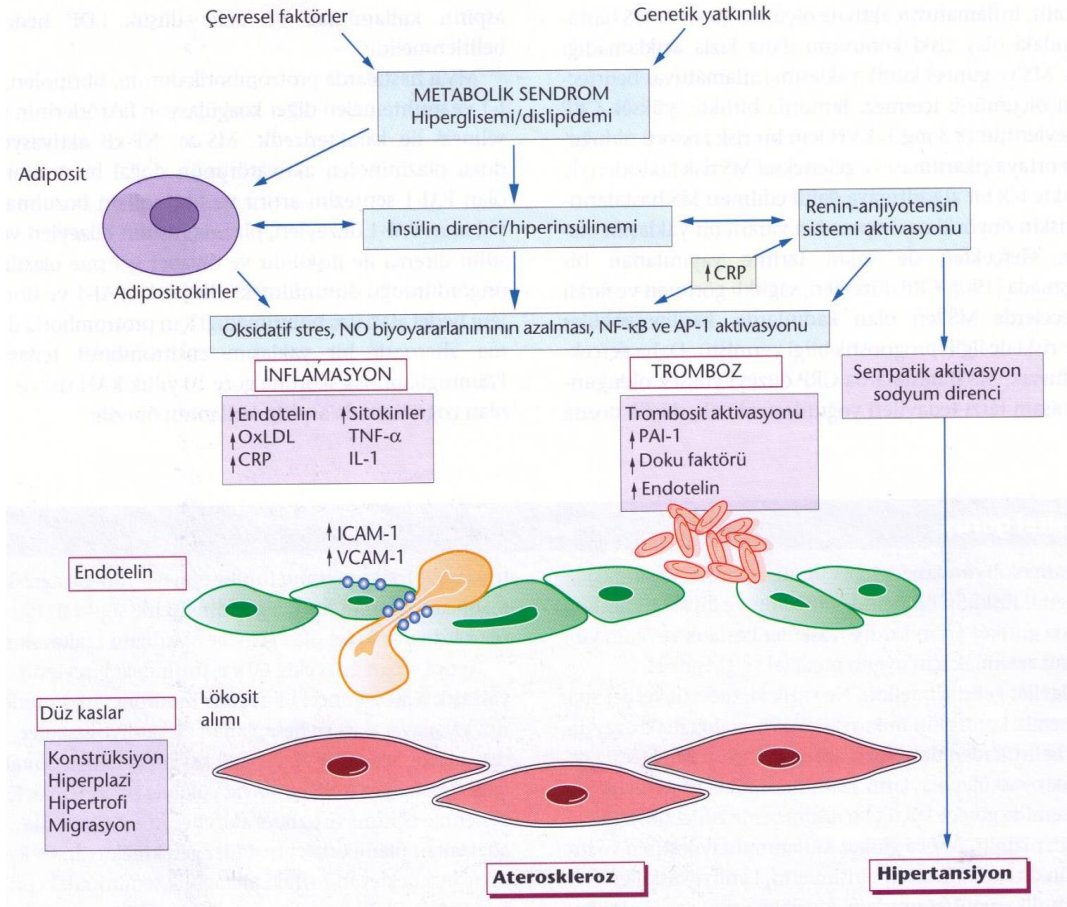
Kalsiyum, trombositlerin şekil değişikliği, agregasyonu ve tromboksan oluşumunu düzenlemektedir. Diyabette ise trombositlerdeki kalsiyum homeostazı bozulmakta ve anormal trombosit aktivitesi ortaya çıkmaktadır [45]. Ayrıca diyabetik hastalarda, trombositlerde adeziv glikoprotein 1b, IIb/IIIa'nın ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir [46]. Tip 2 diyabet ve ilişkili metabolik anormallikleri, pıhtı oluşumu ve stabilitesini destekleyen koagülasyon/fibrinoliz sistemlerindeki dengesizliğe neden olmaktadır.

Tip 2 diyabet PAI-1 düzeylerini yükselterek fibrinolitik kapasiteyi bozmaktadır [47]. Ayrıca diyabet, doku faktörü ekspresyonunu ve pıhtılaşma faktörlerinin düzeylerini artırmakta, endojen antikoagülanların düzeylerini azaltmaktadır [48, 49]. Pıhtılaşma sistemi üzerindeki bu çeşitli anormallikler, aterosklerozda trombotik komplikasyonlara yatkınlığın artmasına katkıda bulunabilmektedir [49].

**OBESİTE:** Yağ dokusu artışıyla birlikte salınan serbest yağ asitleri de birkaç alanda zararlı etki gösterir. Artan miktarda salınan serbest yağ asitleri de hücre içi protein kinaz C, NADPH oksidazlar ve NO sentaz gibi enzimleri aktive ederek süperoksit anyonunda hiperglisemi etkisine benzer artışlara yol açmaktadır [25, 50]. Hiperglisemi öncesi insülin direnci gözlemlendiği dönemde yağ asitlerinin, serbest oksijen radikallerini oluşturan etken olduğu düşünülmektedir [51]. Sağlıklı bir insanda serbest yağ asitlerinin verilmesiyle endotel fonksiyonlarının bozulduğu, bir antioksidan ile birlikte verilmesinin durumu iyileştirdiği gösterilmiştir [52]. Ayrıca serbest yağ asitlerinin hücre içi sinyal yollarını bozarak, kas ve iç organlarla birlikte damarlarda da insüline direnç gelişimine neden olduğu saptanmıştır [53]. Visceral yağ dokusu risk faktörlerinin etkilerini artıran ürünler salgılar. Bu ürünler:

- Kaslar ve karaciğeri yağ ile yükleyerek insülin direncini artıran esterlenmemiş yağ asitleri,
- Protrombotik duruma neden olan PAI-1,
- Sitokin artışını ve proinflamatuvar durumu gösteren CRP'dir [14].

Artan serbest yağ asitleri ve hiperglisemi diaçilgliserol, metabolitin hücre içi konsantrasyonunu artırmaktadır [54]. Diaçilgliserol protein kinaz C enzim ailesinin aktivatörüdür. Protein kinaz C aktivasyonu, NO sentaz ekspresyonunu inhibe edebilir. Trombosit kökenli NO üretiminde azalma sonucunda trombosit fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar [55]. Ayrıca insan endotel hücrelerinde prokoagulan aktivite, proinflamatuvar sitokinlerin üretimi, endotel hücrelerinin proliferasyonu, aterosklerotik lezyon oluşumu sırasında biriken hücre dışı matriks moleküllerin üretimini artırabilir.



ŞEKİL 1: Metabolik sendromun patofizyolojisi [14]



Diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarında protein kinaz C ailesinin aktivasyonunun önemi, son yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [56, 57]. Deneysel olarak da diyabetik sıçanlarda selektif protein kinaz C- $\beta$  inhibitörünün verilmesiyle, retinal kan akımının iyileştiği ve hiperglisemiye maruz kalmış sağlıklı insanlarda endotel fonksiyonların bozulmasının engellendiği gösterilmiştir [58, 59]. (Şekil 1)

### **2.1.5. Metabolik Sendromun Komponentleri**

#### **2.1.5.1. OBESİTE**

Abdominal obesite ve risk faktörleri arasında güçlü bir bağlantı olduğu saptanmıştır. Bu nedenle ATPIII metabolik sendromu, obesitenin komplikasyonlarının bir kümesi olarak tanımlamıştır [7]. Vücut kitle indeksinin 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> olması fazla kilo,  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup> olması ise obesite şeklinde tanımlamıştır. Vücut kitle indeksi, kilogram cinsinden vücut ağırlığının boyun santimetre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanır [60]. Obesitenin metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlarının en önemli belirleyicisinin visceral yağ dokusu olduğu düşünülmektedir [61]. Bel çevresi ölçümü, hem abdominal visceral yağ dokusunu hem de abdominal subkutan yağ dokusunu yansıtır [14].

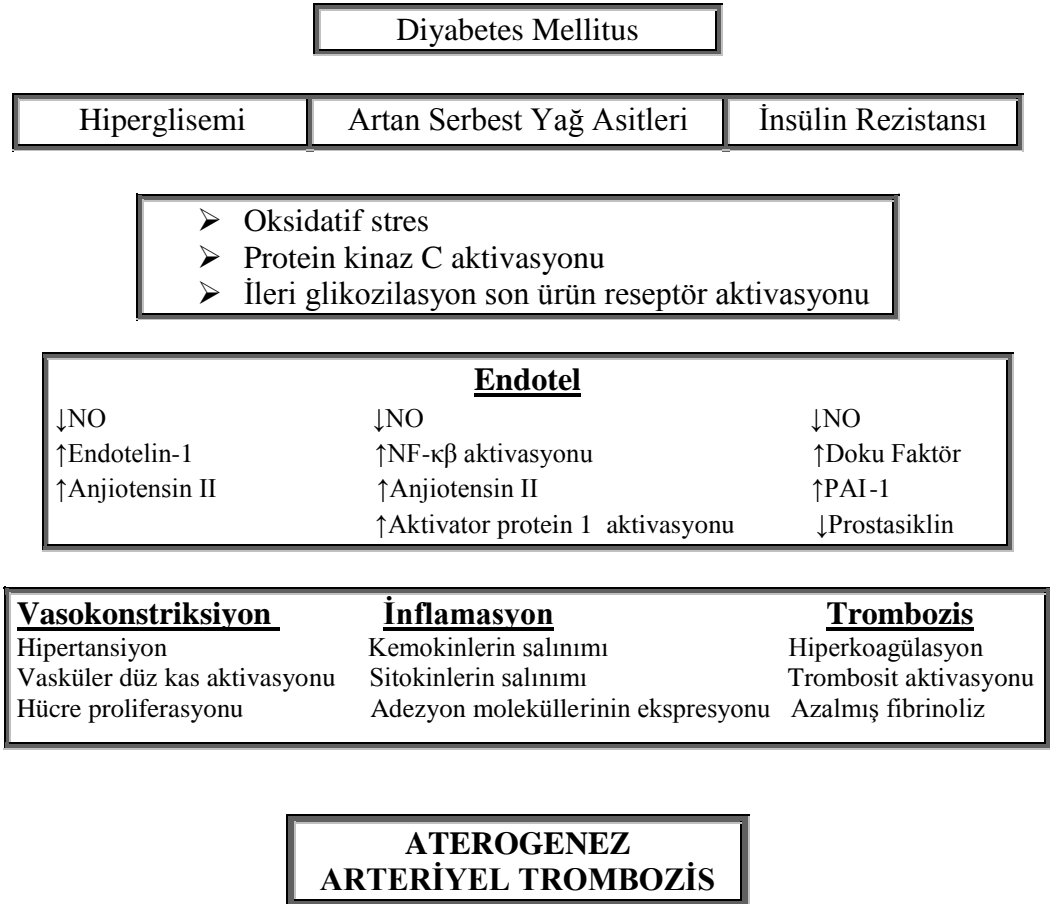
Obesite, serum kolesterolü yükselmesi, HDL kolesterolü düşüşü, hipertansiyon, hiperglisemiye neden olur ve yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkilidir [62]. Bu yüksek risk metabolik sendrom birlikteliğinde daha belirgindir [14].

#### **2.1.5.2. İNSÜLİN DİRENCİ**

İnsülin direncinin saptanmasında glukoz tolerans testi ve hiperinsülinemik klemp yöntemine dayanan yaklaşımlar insülin direncini doğru tanımlamasına rağmen, uzun süreli insülin infüzyonu yapılması ve sık kan örneği alınmasını gerektirdiğinden, rutin kullanımda tercih edilmeyebilir [63]. Homeostaz model değerlendirilmesi (HOMA) ve kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi

(QUICKI) içeren dolaylı insülin direnci ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler altın standart olan ölçüm yöntemleriyle iyi bir korelasyon göstermekte olup; kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 diyabet gelişimini öngörmektedir [64, 65].

İnsülin direnci obesiteyle birlikte giden ve Tip2 diyabet ve erken aterotromboz açısından iki kat risk oluşturan bir durumdur. İnsülin direncinin, diyabet oluşumu öncesinde, başlı başına aterosklerozun ilerlemesini sağladığı gösterilmiştir [15]. İnsülin direncinin, aterotromboz açısından bağımsız bir faktör olduğu saptanmıştır [66].



TABLO 3: Diyabette patogenezi [15]

İnsülin direncinin metabolik sendromun patogeneğinde de önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok araştırmacı, metabolik sendromun komponentleri olan kardiyovasküler risk faktörlerinin biraraya gelmesinin arkasındaki fizyopatolojik sürecin, insülin direnci olduğunu düşünmektedir [67]. İnsülin direnci, ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylar açısından diğer risk faktörlerinin bağımsız bir öngördürücüsüdür [68].

Diyabetik olmayan hipertansif hastalarda, insülin direncinin sol ventrikül disfonksiyonu ve duvar kalınlığı açısından önemli bir faktör olabileceği gösterilmiştir [1].

Vücudun yağ oranının artmasıyla birlikte insülin direnci yükselir [69]. Güney Asyalılarda olduğu gibi bazı toplumlarda, BMI<25kg/m<sup>2</sup> olduğunda bile insülin direnci görülebilmekte ve bu durum primer insülin direnci olarak adlandırılmaktadır [14]. (Tablo 3)

Nurses Health Study'de, takip sonunda diyabet gelişen kadınların diyabet tanısından önce, miyokard enfarktüsü rölatif riskinin 3 kat artmış olduğu; kardiyovasküler olay riskinin ise çalışma başlangıcında diyabet tanısı bulunan grupla hemen hemen aynı olduğu saptanmıştır [31].

### 2.1.5.3.DİSLİPİDEMİ

Metabolik sendromda sıklıkla trigliseridlerin yükselmesi, HDL kolesterol düzeylerinin düşmesi, rezidüel lipoproteinlerin artması, apolipoprotein B düzeylerinin yükselmesi, LDL düzeylerinin artması şeklinde ortaya çıkan aterojenik dislipidemi saptanır. Serbest yağ asitlerinin insülin direnci nedeniyle karaciğere yönelmesi sonucunda, karaciğerde trigliserid sentezinin artmasının da içinde bulunduğu pek çok faktörün hipertrigliseridemiye neden olduğu düşünülmektedir [70]. Serum HDL düzeylerindeki düşüş trigliserid seviyelerindeki artışa bağlanmakla birlikte, serum trigliserid düzeyleri düşükken bile HDL düzeylerinin düşük olması nedeniyle daha karmaşık bir mekanizma olduğu düşünülmektedir [71].

#### 2.1.5.4.YÜKSEK KAN BASINCI

Obes hastalarda kan basıncının, sodyum alımına duyarlı olduğu ve bu duyarlılığın açlık insülin düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [72]. İnsülinin sempatik sinir sistemini aktive etme ve anormal vasküler fonksiyonu harekete geçirme özellikleri vardır. Bu özellikleri yanında antinatriüretik etkisi de hipertansiyon gelişiminde rol oynayabilir [73]. Ayrıca hiperinsülinemi ve hiperglisemi renin-anjiyotensin sistemini aktive ederek kan basıncını artırır.

#### 2.1.5.5.PROİNFLAMATUAR ve PROTROMBOTİK DURUM

Kronik subklinik inflamasyon, metabolik sendromun bir parçasıdır [74]. Son dönemde yapılan çalışmalarda inflamasyonun insülin direnci gelişiminde rol oynadığı belirlenerek, Tip 2 DM gelişimi açısından öngördürücü olabileceğine dair bulgular elde edilmiştir [75, 76]. HsCRP düzeylerinin Tip 2 diyabeti öngördürdüğü saptanmıştır. Bu gözlemler ateroskleroz ve Tip2 diyabetin ortak bir inflamatuar zemini paylaştıklarını düşündürmektedir [16].

Bu bulgular doğrultusunda insülin direncinin patogenezi ve metabolik sendrom risk faktörlerinin, aterosklerotik kardiyovasküler olay oluşumu ile yakından ilişkili ortak bir inflamatuar temelinin olabileceği düşünülmektedir. CRP düzeylerinin farklı derecelerde metabolik sendromu olan kadınlarda, kardiyovasküler olay riski açısından prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir [77]. CRP düzeyleri yüksek olan metabolik sendromlu hastalarda, yaşam tarzı değişiklikleri yoğunlaştırılmalı ve daha düşük hedef LDL düzeyleri belirlenmelidir.

C-Reaktif protein, metabolik sendromun tüm komponentleriyle korele olarak yükselmesine rağmen, metabolik sendrom ve CRP'nin kardiyovasküler riski birbirinden bağımsız olarak öngördürdüğü West of Scotland araştırması ile de gösterilmiştir. Bu çalışma ile yüksek CRP düzeylerine sahip metabolik sendromlu bireylerde kardiyovasküler riskin, bu risk faktörlerine ayrı ayrı sahip

olanlara oranla iki kat arttığı saptanmıştır [14]. Sonuç olarak CRP ve metabolik sendrom, kardiyovasküler risk açısından additif etki göstermektedirler [8].

Women Health Study ile hsCRP düzeylerinin, metabolik sendromun tüm seviyelerinde kardiyovasküler risk açısından önemli bir etken olduğu gösterilmiştir [56-59]. hsCRP düzeyleri sistemik hipofibrinoliz ve basal insülin düzeyleri ile uyumludur [78]. Bu nedenle hsCRP değerlendirmesinin metabolik sendrom tanımının rutin bir ögesi haline gelebileceği düşünülmektedir [40].

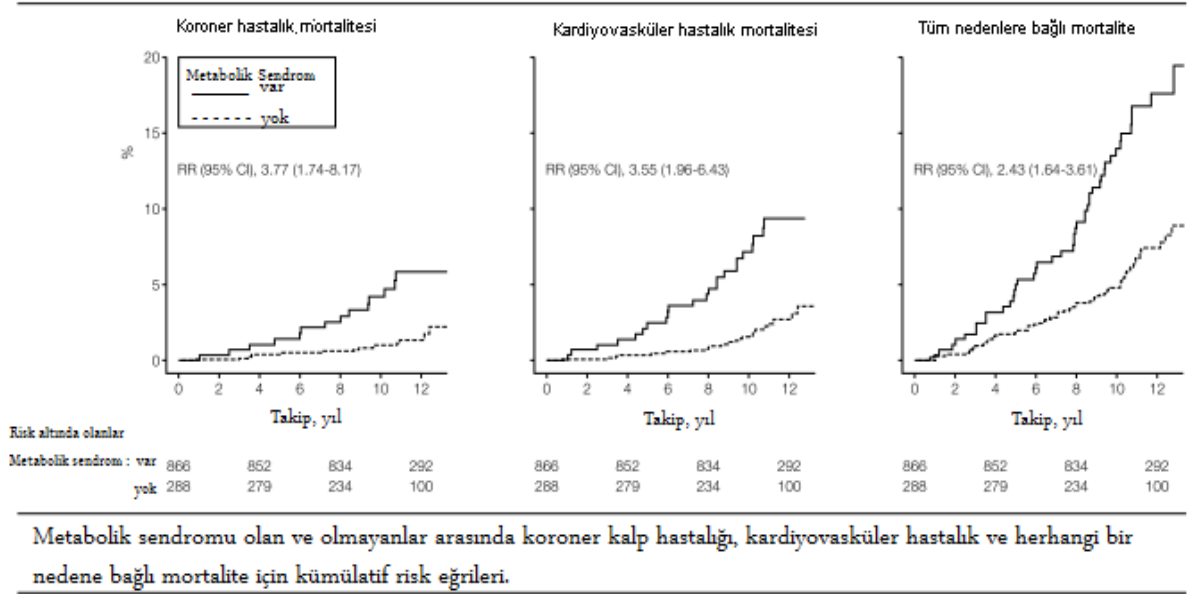
Metabolik sendromda artan PAI-1 düzeyleri, plazma insülin düzeyleri ile ilişkilidir ve diyabet gelişme olasılığını öngördüğü düşünülmektedir [74].

Metabolik sendromda fibrinojen, PAI-1 ve diğer koagülasyon faktörlerinin yükseldiği saptanmıştır. PAI-1 sentezinin artması, fibrinoliz mekanizmasının bozulmasına neden olur.

#### **2.1.6. Metabolik sendrom ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

Pekçok çalışma ile metabolik sendromda, vasküler olayların artmış olduğu kanıtlanmıştır. Kuopio iskemik kalp hastalığı risk faktörü çalışmasında da benzer şekilde metabolik sendromu olan hastalarda koroner, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin belirgin artış gösterdiği kanıtlanmıştır [52]. (Şekil 2)

Bu bulgular doğrultusunda insülin direnci ve hiperinsülinemiyle birlikteliğinde düşük HDL düzeyleri, hipertrigliseridemi, hipertansiyon artmış santral obesite, hipofibrinoliz, mikroalbuminüri gibi faktörlerden oluşan metabolik sendromun, daha dikkatli ve yakından takip gerektiren bir sağlık problemi olduğu düşünülmektedir [15].



ŞEKİL 2:Mortalite oranları [3, 15]

### 2.1.7. Metabolik Sendroma Yaklaşım ve Tedavi Stratejileri

Metabolik sendromda öncelikli amaç, kalori alımını azaltıp fiziksel aktiviteyi artırarak kilo verilmesi olmalıdır. Kilo kaybı sayesinde serum kolesterolü ve trigliserid seviyeleri, kan basıncı ve kan glukozu düşer; HDL kolesterol düzeyleri yükselir. Ayrıca insülin direnci azalır. Kilo vermenin CRP ve PAI-1 düzeylerini azaltabileceği de gösterilmiştir [14].

Diyet ile doymuş yağların, transyağların ve kolesterolün düşük düzeylerde alınması, basit şekerlerin daha az tüketilmesi, meyve-sebzenin ve tam tahıllı gıdaların daha fazla alınması sağlanarak kilo kaybının kolaylaştırılabileceği gösterilmiştir. Kilo kaybında gerçekçi hedefler belirlenmeli ve amaç 6-12 ayda vücut ağırlığının %7-10 oranında azaltılması olmalıdır [14].

Metabolik sendrom, LDL kolesterol tedavi hedeflerini daha aşağı çekmek için kullanılabilecek birkaç risk modifiye edici faktörden biri olarak kabul edilmektedir [79]. Metabolik sendrom tedavisinde temel yaklaşım, yaşam tarzı değişiklikleri yapmak ve daha sonra yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol altına alınamayan risk faktörlerinin tedavisine odaklanılması şeklindedir [8]. 4S gibi

lipid düşürücü ilaçlar ile yapılan bazı araştırmalarda, statin tedavisi ile kardiyovasküler riskin metabolik sendromu olan hastalarda, metabolik sendromu olmayan hasta grubu ile karşılaştırıldığında, eşit düzeyde veya daha yüksek oranda azaldığı gösterilmiştir [80].

Statinlerin kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkisi kanıtlanmıştır [81]. Statinler, hedef LDL/HDL oranlarına ulaşılmasında ve bütün lipoprotein düzeylerinin düşürülmesinde etkindir. Fibratların ise aterojenik dislipidemi üzerine etkili oldukları; aterojenik dislipidemili ve metabolik sendromlu hastalarda, kardiyovasküler olayları azalttıkları son yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [82]. Anormal lipid panellerinin, statin-fibrat kombinasyonlarıyla daha etkili bir şekilde kontrol altına alındığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olsa da bu kombinasyon ile yüksek miyopati riski bulunmaktadır [83]. Nikotinik asidin özellikle HDL yükseltici etkisi ile statinlerle birlikte kullanımları umut vericidir. Çift etkili PPAR antagonistleri hem PPAR- $\alpha$ 'yı hem de PPAR- $\gamma$ 'yı hedef alarak glukoz intoleransı, insülin direnci, yüksek trigliserid ve düşük HDL düzeylerini düzeltmesi açısından umut verici ilaçlar olmalarına rağmen, randomize çalışmalarla etkilerinin kanıtlanmasına ihtiyaç vardır.

Vücut ağırlığının %10'dan fazlasını başarı ile vermiş ve uzun vadede bu yeni kilosunu korumuş insanların kalori alımını kontrol altında tutmak için, yeni davranışsal stratejiler geliştirdikleri, günlük ortalama olarak 60 dakikadan daha fazla fiziksel aktivite yaptıkları ve düzenli olarak kilolarını kontrol ettikleri saptanmıştır. Metabolik sendromu olan hastalar, bu stratejiler konusunda bilgilendirilerek, yaşam tarzlarında kalıcı değişiklikler yapmaları konusunda uyarılmalıdırlar. Kardiyovasküler sağlık için, günlük en az 30 dakikalık, kilo vermek için ise en az 60 dakikalık orta dereceli fiziksel aktivite yapılması önerilmektedir. Ayrıca dijital pedometre kullanımının, genel fiziksel aktivite düzeyinin takibini sağladığından hasta uyumunu ve kilo kaybını artırdığı gösterilmiştir [8].

Metabolik sendromlu bir hastaya yaklaşımda metabolik sendrom ve bunun getireceği riskler açıklanmalı, genel yaklaşımlar anlatılmalı ve hastalar uygun aralıklarla kontrole çağrılmalıdırlar. Geri bildirim mekanizmasının, hastanın yaşam tarzı değişikliklerine uyumunu artırdığı ve nihai olarak hedef kilo, kan basıncı, kan şekeri ve lipid düzeylerine ulaşılmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir [8].

Gemfibrozilin %25'inin diyabetik ve %25'inin glukoz intoleransına sahip olduğu hasta grubunda yapılan bir çalışmayla, kardiyovasküler olayları ve inmeyi azalttığı ama mortalite oranlarını etkilemediği gösterilmiştir [84].

Kan basıncı veya kan şekerinin normal düzeylerinin altına inme riski nedeniyle bozulmuş açlık glukozu ve prehipertansiyon hastalarında, medikal tedavi uygulanması tartışmalıdır [8]. Metabolik sendromlu hastalarda prehipertansif kan basıncında tedavi verilmesinin yararları hakkında yapılmış bir araştırma olmamakla birlikte, JNC VII'de (Ortak Ulusal Komisyon Raporu) farmakolojik tedaviye başlama kriteri olarak kan basıncının, 140/90 ve üzerindeki değerleri kabul edilmiştir [85]. Diyabetik ve/veya kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda, antihipertansif tedavi başlama endikasyonu daha düşüktür. Bu hasta grubunda, kan basıncı >130/80 olduğunda bile antihipertansif tedavi başlanmalıdır. Metabolik sendromlu hastalarda, diüretikler ve beta blokerler yüksek dozlarda insülin direncini ve aterosjenik dislipidemiye daha da kötüleştirirler. Ancak koroner arter hastalığı olanlarda beta blokerler, kardiyoprotektif etkisinden faydalanmak için kullanılır [14].

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu, diyabetik hastalarda insülin duyarlılığını artırır ve glisemik kontrolü düzeltir [86]. ACE inhibisyonun, yeni başlayan Tip2 diyabet insidansını %14 oranında azalttığı CAPP çalışmasıyla gösterilmiştir [87]. HOPE çalışmasında diyabet insidansındaki %34'lük azalma oranı saptanmasıyla bu bulgu desteklenmiştir [88]. LIFE çalışmasıyla hipertansiyonu ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda losartanın, birleşik kardiyovasküler olay oranını %13, yeni başlayan diyabet insidansını da %25



oranında azalttığı gösterilmiştir [89]. VALUE çalışmasında da yüksek riskli hasta grubunda, valsartanın amlodipine göre diyabet insidansında azalma ile birlikte olduğu gösterilmiştir [90]. Ayrıca ACE inhibitörleri ve ARB'lerin diyabetik hasta grubunda böbrek koruyucu etkileri vardır. Bu bulgular doğrultusunda, ACE inhibitörleri ve ARB'ler diyabetik hastalarda, önerilen birinci basamak antihipertansif ilaç grubudur [14].

Bozulmuş açlık glukoz durumunun diyabete dönüşmesinin geciktirilmesinde veya önlenmesinde etkinliği gösterilmiş olan metformin ve tiazolidondionlar gibi ilaçlar bulunmasına rağmen, egzersiz ve diyet değişikliklerini kapsayan yaşam tarzı değişikliklerinin daha etkili olduğu bulunmuştur [8]. Ayrıca metformin ve tiazolidondionların kardiyovasküler hastalık riskini azaltıcı etkileri kanıtlanamadığından, metabolik sendromlu veya diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi amacıyla kullanılması önerilmemektedir.

### **2.1.8.Cinsiyet Farkı ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

Kadınlarda nonkardiyak göğüs ağrısı insidansı daha fazladır. Ayrıca koroner arter hastalığı beklentisinin düşük olması ve sıklıkla atipik karakterde ortaya çıkması nedeniyle kardiyovasküler kökenli göğüs ağrıları, kronik yorgunluk ya da psikiyatrik kökenli olarak yanlış yorumlanabilmektedir [91]. Semptomların atipik prezantasyonunun, sessiz MI'nın kadınlarda daha sık olmasının nedeni olabileceği düşünülmektedir [92].

Anormal nükleer test sonuçlarına sahip erkeklerin kadınlarla kıyaslandığında, koroner anjiyografiye sevk edilme oranları 10 kat daha fazladır ve anormal test sonuçlarına sahip kadınlarda semptomların psikiyatrik nedenlere bağlanma oranları 4 kat daha fazla olarak saptanmıştır [8].

Aynı yaş grubundaki erkeklere oranla artmış mortalite ve morbidite oranları ve semptomların atipik prezantasyonu nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar, kadınlarda çok ciddi bir problem teşkil etmektedir [91]. Kadınlar,

premenapozal dönemde kardiyovasküler hastalıklar açısından korunmuş gözükseler de mortalite oranları açısından her iki cinsiyet arasında fark yoktur [93]. Elli beş yaş üzerinde koroner arter hastalığı, inme, kalp yetersizliği ve hipertansiyon prevalansı kadınlarda, erkeklere kıyasla daha yüksektir [8].

Kardiyovasküler hastalıklar tüm yaş gruplarında, kadınlarda erkeklere göre hafifçe daha fazla bir mortalite riski teşkil etmektedir [91].

Her iki cinsiyette de yaşla birlikte KVH artış oranları aynıdır ve kadınlar koroner arter hastalığı açısından, erkeklere oranla yaklaşık 10 yıl daha geç semptomatik olmaktadır. Yapılan otopsi çalışmalarında yağlı çizgilenmelerin, plazma LDL düzeyleriyle orantılı olduğu saptanmıştır. Ayrıca plazma trigliserid seviyeleriyle orantılı olan VLDL düzeylerinin sadece kadınlarda lezyon oluşumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [8, 94]. Kadınlarda koroner lezyonlar incelendiğinde, daha unstabil ancak daha reversibile olmasını sağlayan lipit ve makrofaj içeriklerinin daha fazla, fibrin içeriklerinin ise daha az oldukları saptanmıştır [95, 96].

Major risk faktörleri yanında lipoprotein(a), fibrinojen ve homosistein de kadınlarda erkeklerde olduğu gibi risk faktörü olarak rol oynamaktadırlar [97, 98]. Evlilik stresi ve erken menstrual döngünün de kadınlarda risk faktörü olarak rol oynadığı saptanmıştır [99].

Kadınlarda MI, erkeklere oranla daha sık ani ölüm ve erken post-MI mortalite nedenidir. TIMI II çalışmasında 6 haftalık mortalite oranları, kadınlarda %9 iken erkeklerde bu oran %4 olarak saptanmıştır. Ayrıca kadınlarda post-MI mortalitenin, 1.54 kat daha fazla olduğu bulunmuştur [100]. Framingham çalışmasında da kadınlarda 1 yıllık mortalite oranı %32 iken, erkeklerde bu oran %16 olarak bulunmuştur [91].

Kardiyovasküler girişimler açısından da kadınlarda mortalite ve morbidite daha fazladır. Mayo Klinik tarafından, perkütan translüminal koroner girişim başarı oranları, kadınlarda %85 erkeklerde %86 olmakla birlikte hastane içi

mortaliteleri, kadınlarda %4.2 erkeklerde ise %2.6 olarak bildirmiştir [101]. Bypass operasyonları için de benzer oranlar geçerlidir. Yüksek işlem mortalitesinin, kadın hastaların sıklıkla kararsız anjina pektoris ve kalp yetersizliği kliniğiyle başvurmaları ve girişimlerin hastalığın daha ileri safhalarında yapıyor olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir [102].

Her iki cinsiyet arasındaki fark diyabet, plasma trigliserid ve HDL düzeylerinin kadınların damar sağlığı üzerine daha belirgin olan etkilerinden kaynaklanmaktadır. Kadınlarda diyabet, erkeklere oranla daha fazla ateroskleroz gelişme riski ile birlikte ve bu risk orta yaşta en belirgindir [103]. Diyabetin kadınlar üzerindeki bu olumsuz etkisinin erkeklere kıyasla plazma lipit düzeylerinin daha belirgin olarak bozulması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Premenapozal dönemde kadınlar, risk faktörleri açısından erkeklere göre daha korunmuş gözüktükleri için orta yaşta koroner arter hastalığı bulunan bir kadının bir erkeğe kıyasla daha fazla risk faktörü bulunması bir başka deyişle erken koroner arter hastalığı gelişmesi için erkeklere oranla daha fazla risk faktörüne sahip olmaları gerekmektedir [98, 104]. Yüksek trigliserid düzeylerinin, kadınlarda 1.8 kat erkeklerde ise 1.2 kat risk artışına sebep olduğu saptanmıştır. Plazma HDL düzeylerindeki düşüş de kadınlarda daha fazla risk oluşturmaktadır. Kadınlarda HDL düzeylerindeki 1mg/dl düşüş KAH riskinde %3-4 artışla beraberken erkeklerde her 1 mg/dl düşüş %2'lik risk artışıyla birlikte. Bu farkların metabolik sendromun, kadınlar üzerindeki etkisini açıklayabileceği düşünülmektedir [105, 106](Tablo 4). Koroner arter hastalığının anjiyografik ciddiyetinin değerlendirilmesinde, erkeklerde total kolesterol, apoprotein B ve LDL-C düzeylerinin; kadınlarda ise VLDL, orta yoğunluklu lipoprotein, düşük HDL, trigliserid ve LDL düzeylerinin KAH ciddiyeti ile korele olduğu saptanmıştır [107].

### **Kalp Hastalıklarında Tanı, Tedavi ve Sonuçları Etkileyebilecek Cinsiyetler Arasındaki Farklar**

- ✚ *Epidemiyoloji ve prevalans*
- ✚ *Başlangıç yaşı*
- ✚ *Etiyoloji*
- ✚ *Başvuru semptomları*
- ✚ *Risk faktör prevalansı ve etki güçleri*
- ✚ *Diabetes mellitus, obesite ve KBY dahil olmak üzere ko-morbid durumlar*
- ✚ *Vücut ve koroner arter boyutu*
- ✚ *Menopoz ve hormonal durum*
- ✚ *Yaşlanma, kan basıncı ve volüm artışına miyokard yanıtı*
- ✚ *Tanısal testlerin doğruluğu*
- ✚ *Egzersize karşı verilen fizyolojik yanıt*
- ✚ *Farmakolojik tedaviye verilen yanıt*
- ✚ *Psikososyal ve ekonomik faktörler*
- ✚ *İletişim tarzı*

TABLO 4: Kalp hastalıklarında tanı, tedavi ve sonuçları etkileyebilecek cinsiyetler arasındaki farklar [8]

### **Kadınlarda Kardiyovasküler Risk Faktörleri**

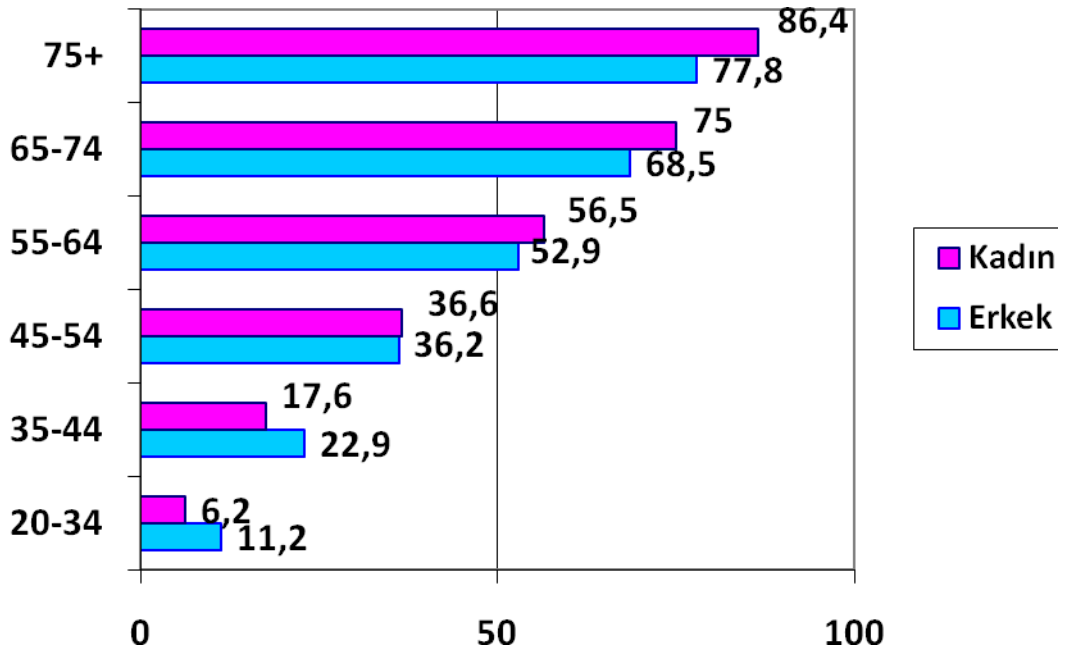
- ✚ *Hipertansiyon*
- ✚ *Diabetes Mellitus*
- ✚ *Kombine Hiperlipidemiler*
- ✚ *Sigara*
- ✚ *Düşük HDL seviyesi (<40mg/dl)*
- ✚ *≥55 yaş*
- ✚ *Ailevi hiperkolesterolemi*
- ✚ *Aile öyküsü (Birinci derece erkek akrabalarda <55; kadın akrabalarda <65 yaş)*
- ✚ *Obesite*
- ✚ *Sedanter yaşam*
- ✚ *Homosistein yüksekliği*
- ✚ *Diğer risk faktörlerinin varlığında oral kontraseptif kullanımı*
- ✚ *Lipoprotein a*
- ✚ *Metabolik Sendrom*
- ✚ *İnsülin Rezistansı*

TABLO 5: Kadınlarda kardiyovasküler risk faktörleri [91]

Koroner arter hastalığı olan kadınlarda, artmış androjen salınımına sebep olan polikistik over sendromu sıklığı, normal popülasyona göre daha fazladır ve polikistik over sendromunun genç kadınlarda metabolik sendromun ilk göstergesi olduğu düşünülmektedir [108]. (Tablo 5)

Koroner arter hastalığı olan orta yaşlı kadın hastalarda metabolik sendrom ve kombine dislipidemi erkek hastalara oranla daha sık görülmektedir [91].

Son iki dekad boyunca erkeklerde kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite oranı düzenli bir şekilde azalırken, kadınlarda bu oran göreceli olarak değişmeden kalmıştır. Obesite ve diyabet gibi kadınları erkeklerden daha fazla etkileyen risk faktörlerinin artan prevalansının, kalp hastalığının gelecekte erkeklere göre daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına neden olacağı düşünülmektedir [8]. (Şekil 3)



ŞEKİL 3: Amerikalılarda koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, inme ve hipertansiyon dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık prevalansı ve cinsiyete göre dağılımı [8]

Sonuç olarak kadınlarda yüksek kardiyovasküler mortalite ve morbidite sonuçları nedeniyle, risk faktörlerinin ve iskemik semptomların erken tedavi ile

ortadan kaldırılması ve erken tanı açısından dikkatli davranılması gerekmektedir. Metabolik sendrom hipertansiyon, düşük HDL, artmış trigliserid, LDL, glukoz, faktör 7, PAI-1 ve VLDL düzeyleri gibi kardiyovasküler risk faktörü kümesini içermektedir [4, 109]. Ayrıca risk faktörleri ve özellikle de metabolik sendrom gibi bu risk faktörlerinin kombinasyonunun varlığında, atipik göğüs ağrısı ve yorgunluk gibi gizli belirtilerin egzersiz ve nükleer görüntüleme gibi ileri tetkikler aracılığıyla aydınlatılması gerekmektedir [91].

Tüm bu bilgiler ışığında daha önce yapılan bazı çalışmalar da metabolik sendromlu kadın hastalarda, mortalite ve morbidite oranlarının erkeklere kıyasla daha yüksek oranlarda olduğunu göstermiştir [11, 110-112].

## **2.2.Ekokardiyografi**

### **2.2.1.Temel Bilgiler**

Ekokardiyografi, yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak kardiyovasküler sistemin, anatomik ve fizyolojik özelliklerinin incelenmesini sağlayan bir tanı yöntemidir [113].

Ekokardiyografi, transduserin içindeki piezoelektrik kristallerini kullanarak elektrik enerjisini ses dalgalarına çeviren ve bu ses dalgalarının dokulardan yansımaları tekrar elektrik elektriksel uyarıya dönüştürerek görüntü oluşmasını sağlayan bir ultrasound kullanım tekniğidir [114].

### **2.2.2. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi**

#### **2.2.2.1.M-MOD EKOKARDİYOGRAFİ**

Parasternal uzun eksen planda, sol ventrikül diyastol sonunda ve sistol sonunda çapları ölçülerek veriler elde edilir. M-mod çizgisinin ventrikül çaplarının doğru şekilde hesaplanabilmesi için, sol ventrikül uzun eksenine dik gelecek şekilde getirilmesi önemlidir. Ölçümler, posterior mitral valvin altından ve korda seviyesinden yapılmalıdır. Diyastolik ve sistolik iç çaplar sol ventrikül

arka duvar ve ventriküler septum endokard sınırı esas alınarak ölçülür. Sol ventrikül çapları yaş, cins, ağırlık, boy gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmekle birlikte, erişkinlerde diyastolik çap 35-56 mm (milimetre), sistolik çap 25-40 mm arasındadır. Diyastolik duvar kalınlıklarının normal sınırları ise ventriküler septumda ve arka duvarda 6-11 mm arasındadır.

M-mod ekokardiyografi ile fraksiyonel kısalma da hesaplanabilir. Bu değer, sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesinde yardımcıdır. Ancak, sol ventrikülün yalnızca izlenen düzlemdeki fonksiyonunu yansıtır.

En önemli kısıtlaması, alınan ölçümlerin tek doğrultuda olmasıdır. Bu nedenle özellikle segmenter duvar hareket bozukluğu olan hastalarda, sol ventrikül, sistolik fonksiyonlarını yansıtmak açısından yanıltıcı olabilir [115, 116].

Ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en çok kullanılan parametredir. Atım volümünün [End diyastolik volüm-End sistolik volüm], end diyastolik volüme oranı şeklinde hesaplanır. Ejeksiyon fraksiyonu, vücut veya ventrikül hacminden etkilenmez.

#### 2.2.2.2. 2D EKOKARDİYOĞRAFİ

İki boyutlu (2D) ekokardiyografi sol ventrikül ve çevresini birçok düzlemde görüntüleyebildiğinden, hacim ve EF'nin hesaplanması konusunda M-mode EKO'dan daha üstündür. Hacim hesaplamaları için önerilen algoritmaların çoğu sol ventrikülün elips şeklinde bir küre olduğunu varsayarak, çap-uzunluk veya alan-uzunluk ölçümleri kullanır. Sol ventrikül hacmini hesaplamada en çok kullanılan yöntem, birçok düzlemde kesitlenerek ortaya çıkan dilimlerin alanları toplanarak, buna göre hacmin hesaplandığı Simpson yöntemidir.

Sol ventrikülün hacim ve EF hesaplamasında bu kuralın değişik modifikasyonları kullanılmaktadır. Sol ventrikül EF ölçümlerinde, apeks hacmini elipsoid olarak varsayan modifiye Simpson's yönteminin kullanımı

önerilmektedir. Ancak sol ventrikül şekli ileri derecede bozulmuş hastalarda, hatalı sonuçları engellemek için apikalden göz kararıyla bakılıp ölçümün uygunluğunun teyit edilmesi önerilmektedir [114, 117].

#### 2.2.2.3.DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI

Miyokarddan yansıyan Doppler sinyalleri kullanılarak miyokard hareketinin kantitatif değerlendirilmesini sağlayan ve konvansiyonel pulsed Doppler tekniğinin modifiye edilmiş şekli olan doku Doppler tekniği, ilk olarak 1989'da yılında Isaz ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [118]. 1992 yılından sonra ise klinik uygulama alanı bulabilmiştir.

Miyokardiyal hızları analiz ederek global ve bölgesel sistolik ve diyastolik kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesini sağlar. Konvansiyonel Doppler tekniğinde, kalp içerisinde düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilerek yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir [119].

Miyokardda incelenecek segment üzerine yerleştirilen ve pulsed Doppler prensibini kullanan teknikte, transdüser doğru olan hareket pozitif, transdüserden uzaklaşan hareket negatif bir dalga oluşturmaktadır. Sonuç olarak:

- ✚ Sm: Sistolik dalga (Sistole ait)
- ✚ Em: Erken diyastolik dalga (Diyastolik erken dolum evresine ait)
- ✚ Am: Geç diyastolik dalga (Atriyal kontraksiyon evresine ait)
- ✚ IVR: izovolumetrik relaksasyon
- ✚ IVK: İzovolumetrik kontraksiyon dalgaları elde edilir.

Pulse wawe doku Doppler tekniği de konvansiyonel Doppler tekniğinde olduğu gibi açı bağımlı olduğundan, kalbin tüm planlardaki hareketlerinin aynı anda değerlendirilmesi mümkün değildir.



Sol ventrikülün apeksinin hareketsiz kaldığı kabul edildiğinde, uzun eksen değişiklikleri, bazal hareketi gösterir ve mitral anüler hız sol ventrikülün uzunluğuna hareketini ifade eder. Bu nedenle sistolik mitral anüler hız, global ventriküler fonksiyon göstergesi olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda sistolik mitral anüler hızın, global sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile iyi bir korelasyon gösterdiği kanıtlanmıştır. Ortalama sistolik mitral anüler hız  $>7.5$  cm/s olduğunda sol ventrikül sistolik fonksiyonların %79 duyarlılık ve %88 özgüllükle korunmuş olduğu kabul edilmektedir [120]. Ayrıca sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozuk hastalarda, erken diyastolik mitral anüler dalganın  $<3$  cm/s olması, kardiyak mortalite için en iyi ön belirleyici olarak bulunmuştur [121].

Doku Doppler sistolik faza ait parametreler  $S_m$  ve İVKZ'dir. Sistolik kontraksiyon fazı ( $S_m$ ); QRS kompleksi sonu ile T dalgası sonu arasında oluşan pozitif dalgadır. Ventrikül ejeksiyonun gerçekleştiği periyotdur [122]. Yaşlanma ile global sol ventrikül fonksiyonları etkilenmemekle birlikte bölgesel  $S_m$  velositeleri progresif olarak azalmaktadır.

İzovolümetrik Kontraksiyon Zamanı (İVKZ) ise Q dalgasının (ventrikül depolarizasyonunun) başlangıcından QRS kompleksinin sonuna (ejeksiyonun başlangıcı) kadar olan zamanı ifade eder. Başka bir ifadeyle ventrikül depolarizasyonunun başlangıcı ile ejeksiyonunun başlangıcı arasındaki süredir. Ventrikül içi volümün sabit kalarak rotasyonel hareketin yapıldığı fazdır [123].

Doku Doppler görüntülemesinin avantajları;

- Preload değişikliklerinden etkilenmez.
- Yüksek zamansal rezolüsyon sayesinde hem sistolik hem de diyastolik hemodinamik olaylar kantitatif olarak analiz edilebilir.
- Hem global hem de segmenter sistolik ve diyastolik miyokard fonksiyonu kantitatif olarak değerlendirilebilir.

- ✚ Dokulardan minimal etkilendiği için, 2D görüntüye kıyasla daha iyi doku Doppler görüntüleri alınabilir.
- ✚ Doku Doppler hareket halindeki dokuların hızının, ivmesinin ve yer değiştirmesinin kantitatif olarak ölçülmesine olanak sağlar [124].

Doku Doppler görüntülemesinin dezavantajları ;

- ✚ Kalbin rotasyon hareketinden etkilenmektedir
- ✚ Doppler hızları, kalbin kendi çevresindeki hareketi ve komşu segmentlerin itme-çekme etkisiyle değişebilmektedir.
- ✚ Farklı ticari marka ekokardiyografi cihazlarında farklı kalitede Doppler sinyalleri alınabilmektedir.
- ✚ En önemli dezavantajı açđ bağımlı olmasıdır. Doppler kursorü ile incelenen segmentin hareket yönü arasındaki açının 20 dereceden fazla olması yanlış sonuç alınmasına sebep olur [124].

### **2.2.3. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi**

Diyastolik disfonksiyon birkaç şekilde tanımlanmış olsa da bu tanımlamaların ortak özelliği, ventrikül doluşunun engellenmesi ve ventrikül içi basıncın artarak konjesyona neden olmasıdır.

Diyastol enerji gerektiren bir süreçtir ve iskemide olduğu gibi kalbin enerjisinin kısıtlandığı koşullarda sol ventrikülün gevşemesi bozulur. Diyastolik fonksiyon bozukluğundan, gevşemede azalma ve kompliyansa azalma olmak üzere iki temel patoloji sorumludur [125].

Kardiyak siklusun diyastol fazı izovolumetrik relaksasyon, hızlı doluş, yavaş doluş ve atriyal kontraksiyon olmak üzere dört aşamada değerlendirilir [126]. Diyastolik disfonksiyon, sıklıkla sistolik disfonksiyon gelişiminin öncüsü olarak kabul edilmektedir.

Koroner arter hastalığı, dilate kardiyomiopati, hipertansif kalp hastalığı, hipertrofik kardiyomiopati ve kalp kapak hastalıkları gibi organik kalp hastalıklarının tüm formlarının, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [115]. Ayrıca yaşla birlikte diyastolik disfonksiyon sıklığı artmaktadır.

#### 2.2.3.1. M-MOD EKOKARDİYOĞRAFI

Ekokardiyografinin kullanılmaya başlandığı ilk dönemlerde M mode trasede mitral anterior leaflete ait EF eğiminde azalma, diyastolik doluş bozukluğunun nonspesifik bir bulgusu olarak kullanılmıştır. Günümüzde pratik kullanımı yoktur.

#### 2.2.3.2. KONVANSİYONEL DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI

Doppler ile mitral akım hızları veya pulmoner venöz akım hızları kullanılarak sol atriyum doluşunun değerlendirilmesi, kullanılan diyastolik fonksiyon belirleyicileridir [127-129].

Transmitral akım hızları, diyastol sırasındaki sol atriyum ve sol ventrikül arasındaki basınç gradyentini gösterir. Erken diyastolde, atriyum ve ventrikül arasındaki basınç farkı sebebiyle oluşan E dalgası izlenir. E dalga hızı sol atriyum basıncından, sol ventrikül kompliyansından ve sol ventrikül relaksasyon hızından etkilenmektedir.

Diyastol ortasında sol ventrikül ile sol atriyum arasındaki basıncın eşitlenmesine bağlı transmitral akım hızı yavaşlar. Sol atriyum ve sol ventrikül arasındaki basıncın eşitlenme zamanı, deselerasyon zamanı olarak tanımlanır. Sol ventrikül relaksasyonu, erken diyastolde devam ettiğinden relaksasyon bozukluğunda deselerasyon zamanı uzar. Geç diyastolde, sol atriyum kontraksiyonu ile transmitral akım hızlanarak, E dalgasına kıyasla daha küçük ikinci bir dalga oluşumuna (A dalgası) neden olur [114]. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde E/A oranından (erken/geç doluş hızı) normal

veya anormal diyastolik fonksiyon kolayca ve hızla kategorize edilebildiğinden, transmitral akım hız paterni sık kullanılan bir metoddur [130].

Izovolümetrik relaksasyon zamanı, sol ventrikül volümünün sabit kaldığı, aort kapağının kapanmasıyla, mitral kapağın açılması arasında geçen süreyi ifade eder. Miyokardın relaksasyon hızını göstermektedir. IVRZ afterload ve kalp hızından etkilenir [131].

Sol ventrikül basıncındaki azalma, IVRZ'yi belirleyen en önemli faktördür.

Izovolümetrik relaksasyon zamanı sol atriyum doluş basıncı artmadan, E/A oranı değışmeden gözlenen ilk bozulma işaretidir.

#### 2.2.3.3. PULMONER VEN PW AKIMLARI DOPPLER ANALİZİ

Sağ üst pulmoner ven akım hızları kullanılarak yapılan değerdendirmede 4 dalga formu kullanılır:

*S1:Atriyumun gevşeme fazı, atriyum diyastolü.*

*S2:Ventrikül sistolü sırasında mitral annulusün apikale doğru çekilmesi ile oluşur.*

*D:Mitral kapağın açılması ile oluşur.*

*A:Atriyum kasılması esnasında pulmoner venlere yansıyan ters dalgadır.*

S1 ve S2'yi etkileyen en önemli faktörler sol atriyum kompliyansı, atriyal relaksasyon, sol atriyum basıncı, sağ ventrikül kasılması, sistol sırasında anulüsün apekse iniş ve mitral yetersizliğidir. D dalgası, sol ventrikülün diyastolik doluşunu yansıtır. A dalgası ise atriyal kontraksiyonla meydana gelir ve sol ventrikülün kompliyansını yansıtır [127, 132, 133].

#### 2.2.3.4. DİYASTOLİK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE DOKU DOPPLER

Doku Doppler ile elde edilen parametreler, konvansiyonel yöntemlere göre ön yükten daha az etkilenmesi ve psödonormal paternin ayırd edilmesine olanak

sağlaması nedeniyle, diyastolik fonksiyonların kolay ve güvenilir biçimde değerlendirilmesinde kullanılabilir [134-136].

Doku Doppler ile elde edilen normal Em, Am, ve Em/Am değerleri kaydın alındığı anüler bölge ve yaşa göre farklılıklar göstermektedir.

Sağlıklı genç bireylerde, aktif ventriküler gevşeme ile doluş atriyal katkıdan daha önemli miktarda doluştan sorumludur. Em dalgasının hızı Am dalgasından daha yüksektir. Bu nedenle normal Em/Am >1 olarak hesaplanır [137-140].

Yaşın ilerlemesi ile artan kollagen miktarına bağlı miyokard dokusunun kompliyansı azalmakta ve gevşeme yeteneği bozulmaktadır. Bu durum mitral giriş akımına ait E hızında azalma, A hızında artış ve E/A oranında azalmaya neden olmaktadır.

Yaş ile erken diyastolik anüler hız (Em) azalarak 60 yaş sonrasında E/A<1 olur. İVRZ uzar. Bu azalma septumda 40 yaşlarından itibaren gözlemlenebilir [141].

Mitral kapak lateral annulustan ölçülen erken diyastolik hız, sol ventrikülün global diyastolik fonksiyonunun bir göstergesidir. Global diyastolik fonksiyonu yansıtan konvansiyonel Doppler ile ölçülen mitral giriş akım hızları henüz değişmediği dönemlerde doku Doppler ile bölgesel diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanabilmektedir [142, 143].

Diyastolik faz: 4 evrede incelenir:

- **İzovolümetrik Gevşeme:** Sistol sonunda aort kapağının kapanması ile başlar ve mitral kapağın açılması ve erken diyastolik akım başlamasıyla sonlanır. Sol ventrikül basıncı sol atriyal basıncın altına düştüğünde atriyoventriküler kapaklar açılarak diyastolik doluş başlar [144]. Bu sırada ventrikül kan akımı olmaz ve volümü değişmez. Ancak basıncı hızla düşer [145]. Aort, kapağın kapanması ve mitral kapağın açılmasını etkileyen bütün faktörlerden etkilenir. Düşük aort

diyastolik basıncı veya yüksek sol atrium basıncı IVRT'yi kısaltır. Miyokard iskemisinin en erken bulgusu, enerji gerektiren IVRT'nin uzamasıdır. Sol ventrikülün farklı segmentleri arasında izovolümetrik gevşeme zamanı minimal değişkenlik göstermekle birlikte, bu dönem normal insanlarda ortalama  $59 \pm 22$  msn, maksimum değeri ise 110 msn (milisaniye)'dir. Miyokard relaksasyon zamanı hem sistolik hem diyastolik disfonksiyonda uzar. Bu nedenle iskemide bölgesel izovolümetrik gevşeme zamanı uzamış saptanır [145-147].

- **Hızlı Doluş:** Aktif relaksasyonun devam ettiği T dalgasından sonraya rastlayan ilk negatif dalgadır. Mitral kapağın açılması ile başlayarak, sol ventrikül basıncının sol atriyal basıncına eşitlendiğinde biter. Oluşan Em dalgası preloaddan kısmen bağımsız olup, en önemli belirleyicisi sol ventrikülün relaksasyon hızıdır [144, 148]. Akut iskemide S dalga hızı azalması daha belirgin iken, kronik iskemide Em dalga hızı azalmasının daha belirgin olduğu saptanmıştır.
- **Yavaş Doluş (Diyastazis):** Bu dönemde sol atriyum ve sol ventrikül basınçları eşitlendiği ve ventrikül gevşemesi tamamlandığı için, doluş çok yavaştır. Pulmoner venler aracılığıyla gelen kanın, sol atriyum basıncını yükseltmesine bağlı olarak sol ventrikül doluşu devam eder. Doku doppler ile saptanabilen bir dalga oluşturmaz [122, 144].
- **Atriyal Kasılma:** P dalgasından sonraya rastlayan atriyal kontraksiyonla başlar ve ventrikül kontraksiyonuna kadar devam eder. Doppler kaydında ikinci negatif dalga olan Am dalgasını oluşturur. Atriyal kontraksiyonla oluşan ventriküler genişleme hareketinin yansımalarıdır [149]. Ventrikül kompliyansının azaldığı hipertansiyon, aort darlığı, hipertrofik kardiyomyopati gibi patolojiler ve egzersiz dışında, sol atriyal kontraksiyonun diyastolik doluşa katkısı kısıtlıdır. Kompliyansın azaldığı bu durumlarda, Am dalga hızında artış gözlenmektedir [118].

#### 2.2.4. Diastolik Disfonksiyon

Sağlıklı bireylerde E/A oranı 1 ile 2; DT 160-240 ms; İVRZ ise 70-90 ms aralığındadır. Pulmoner ven S1 dalgası D dalgasından; mitral A süresi de pulmoner ven A süresinden büyüktür. Ayrıca pulmoner ven A akım hızı 35 cm/sn'den küçüktür. Yaşlanma ile İVRZ uzar ve E hızı azalır. A hızı yaşla artar [150].

Diastolik fonksiyon bozukluğu dört grupta incelenir.

- ✚ Tip evre 1 : Relaksasyon bozukluğu
- ✚ Tip evre 2 : Psödonormal patern
- ✚ Tip evre 3 : Reversibl restriktif patern
- ✚ Tip evre 4 : İrreversibl restriktif patern (Şekil 5)

#### RELAKSASYON BOZUKLUĞU

Diastolik fonksiyon bozukluğunun en erken safhası, relaksasyon bozukluğu paternidir. Sol ventrikülün gevşeme hızı azalmakla birlikte kompliyansı ve doluş basıncı normaldir. Sol atriyal basınç genellikle normaldir. Uzamış gevşemeye neden olan tipik örnekler; sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati, miyokard iskemisi ve ileri yaşlır [152, 153]. Relaksasyon bozukluğu örneğinde, İVRZ ve erken doluş evresindeki relaksasyon yavaşlamasına bağlı olarak deselerasyon zamanı (DT) uzar. E hızı azalır. Normal bireylerde atriyum kasılmasının ventrikül doluşuna olan %20 katkısı %35 düzeyine çıkar [153]. Sol ventrikül doluşuna atriyal sistolun yaptığı katkı arttığı için, A dalga hızında artma olur ve E/Aoranı 1'den küçüktür. Relaksasyon bozukluğu örneğinde pulmoner ven D dalgası azalır; pulmoner ven S dalgası ise artar. Sonuç olarak PvS/PvD oranı artar. Pulmoner ven A hızı ve süresi, sol ventrikül end-diastolik basıncı yükselmediği sürece normaldir.

## PSEUDONORMAL PATTERN

Sol ventrikül end-diyastolik basıncının, normalin üst sınırını aşmaya başladığı dönemdir. Sol atriyal basınç artmıştır. End-diyastolik basınç genellikle 15 mmHg'dan fazladır. Azalmış E dalga hızı, artmış A dalga hızı, uzamış IVRZ ve deselerasyon zamanı, kompliyans azalmasına bağlı oluşan yüksek sol ventrikül doluş basınçları nedeniyle normalize olur. Normal Doppler akım örneğini taklit eder. Ön yükü azaltan valsava manevrası, nitrogliserin uygulanması veya diüretik tedavisi ile E/A <1 olması önemli bir bulgudur [152, 153]. Genellikle sol ventrikül hipertrofisinde gözlenir.

## REVERSİBLE RESTRIKTİF PATTERN

Sol ventrikül kompliyansının daha da bozulduğu ve doluş basıncının çok yükseldiği durumlarda gelişir. Doluş basıncı genellikle 25mmHg'nin üzerindedir. Restriktif kardiyomiyopati, ciddi koroner arter hastalığı, akut ciddi aort yetersizliği, konstriktif perikardit dekompanse kalp yetersizliği gibi hastalıklarda izlenebilir. Yüksek sol atriyal basıncı artışı nedeniyle mitral kapak daha erken açılır ve IVRZ kısalır. Sol atriyaldaki bu yüksek basınç erken diyastolde ventriküle kan akım hızını artırarak, E dalga hızını yükseltir. Sol ventrikül basıncı, azalmış kompliyansa bağlı olarak erken doluş evresinde hızla yükselir ve deselerasyon zamanını kısaltır. Sol ventrikül diyastol sonu basıncının yüksek oluşu ventrikül doluşuna olan atriyal katkıyı azaltır ve düşük A dalga hızları saptanır. Sonuç olarak E/A oranı 2'den büyüktür. Doku Doppler ile E dalga hızının azalmış olduğu görülür [154-156].

Relaksasyon bozukluğu olan hastalarda genellikle istirahatte semptom olmamakla birlikte, hafif bir fonksiyonel kısıtlanma olabilmektedir. Psödonormal dolum paterninde efor dispnesinin neden olduğu fonksiyonel kapasitede orta dereceli kısıtlanma; evre 3 diyastolik disfonksiyonlu hastalarda ise ağır fonksiyonel kısıtlanma gözlenmektedir.

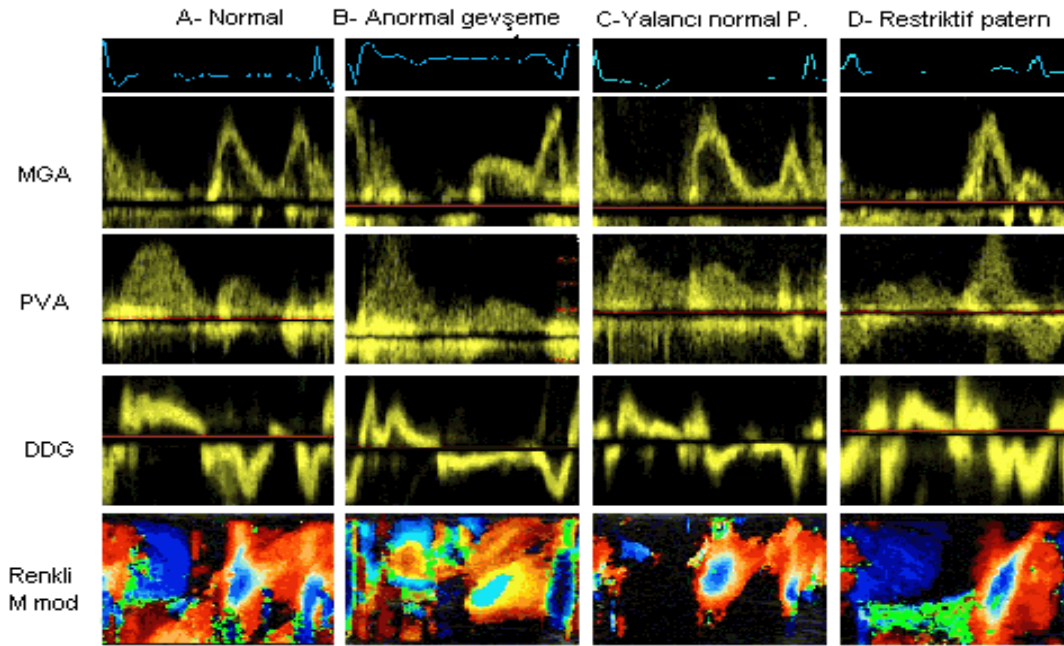


Başlangıçta valsolva benzeri ön yük azaltıcı manevralar ile tersine çevrilebilen restriktif patern zamanla kalıcı hale gelir [153].

#### İRREVERSİBLE RESTRİKTİF PATERN

Sol atriyal basıncı aşan yüksek sol ventrikül basıncı nedeniyle A dalgası küçülür. Valsolva manevrasıyla değişim izlenmez. Kötü prognoz göstergesidir.

Bu dönemde, atriyal fibrozise bağlı atriyal sistolik yetersizlik tespit edilmiştir. Pulmoner ven A dalgası kaybolabilir. Diyastolik mitral yetersizlik gözlenebilir. Sağlıklı gençlerde de hızlı relaksasyon nedeniyle yüksek sol ventrikül doluş basınçlı restriktif doluş benzer akım örneklerine rastlanabilir. Reversibl restriktif paterne sahip hastalar medikal tedaviden fayda görebilirken; irreversible restriktif paternde medikal tedavinin faydası yoktur.



ŞEKİL 5: Diyastolik fonksiyon bozukluğunun evreleri [157]

Kanada Birliği'nin Kılavuzu'na göre diyastolik fonksiyon bozukluğu Doppler incelemelerine göre 5 gruba ayrılmıştır: (Tablo 6-7)

Derece	E/A	DT(msn)	S/D	AR(m/sn)	AR-A (msn)
Normal	1-2	150-200	$\geq 1$	$< 0.35$	$< 20$
Hafif	$< 1$	$> 200$	$\geq 1$	$< 0.35$	$< 20$
Hafif-Orta	$< 1$	$> 200$	$\geq 1$	$\geq 0.35$	$\geq 20$
Orta	1-2	150-200	0.5-1	$\geq 0.35$	$\geq 20$
İleri	$> 2$	$< 150$	$< 0.5$	$\geq 0.35$	$\geq 20$

TABLO 6: Kanada Birliği Kılavuzu'na göre diyastolik fonksiyon bozukluğunda Doppler incelemesi [158]

	Normal (genç)	Normal (>50Y)	Uzamış gevşeme	Psödonormal doluş	Restriktif doluş
E/A	$> 1$	$> 0.5$	$< 1$	1-2	$> 2$
DT(ms)	$< 220$	$< 280$	$> 220$	150-200	$< 150$
IVRT(ms)	$< 100$	$< 105$	$> 100$	60-100	$< 60$
S/D	$> 1$	$\geq 1,7$	$\geq 1$	$< 1$	$< 1$
AR(cm/sn)	$< 35$	$< 35$	$< 35$	$\geq 35$	$\geq 35$
Vp(cm/sn)	$> 55$	$> 45$	$< 45$	$< 45$	$< 45$
Em(cm/sn)	$> 10$	$> 8$	$< 8$	$< 8$	$< 8$

TABLO 7: Diyastolik fonksiyon bozukluğunda Doppler incelemesi

*Vp*:Renkli M-mode akım (propagation) hızı; *S/D*:Sistol/diyastol pulmoner venöz akım oranı; *DT*:Deselerasyon zamanı; *Em*:Erken diyastolik pik myokardiyal hız; *AR*:Atriyal sistolde atriyumdan pulmoner vene doğru oluşan ters akımın hızı

### 2.2.5.MPI (Miyokard Performans İndeksi)

Miyokardiyal performans indeksi, Tei ve arkadaşları tarafından ilk kez 1995 yılında kullanılmıştır [159]. MPI, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları değerlendirmekte kullanılabilir.

İzovolümetrik kontraksiyon ve relaksasyon zamanı toplamının ejeksiyon zamanına bölünmesi sonucunda MPI değeri elde edilir. MPI değerinin artışı, kötüleşen ventrikül fonksiyonlarının göstergesidir.

Miyokard performans indeksi, konvansiyonel yöntem ile mitral doluş akımları üzerinden ölçülebileceği gibi, PW doku Doppler ile de ölçülebilir.

Sol ventrikül performansını global olarak değerlendirmek için MPI kullanılabilir [160]. Ventrikül geometrisi, kan basıncı, kalp hızı kapak yetersizlikleri ve volüm değişikliklerinden etkilenmemesi, invaziv ölçümlerle tutarlı oluşu, konvansiyonel Doppler ve doku Doppler ile değerlendirilebilmesi, her iki ventrikülün değerlendirilebilmesi gibi, pek çok avantaja sahiptir [160-163].

#### **MPI'nın Avantajları:**

- ✚ *Her iki ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesine olanak sağlar.*
- ✚ *Hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlar değerlendirilebilir.*
- ✚ *Ekokardiyografik olarak gözlemciler arası değişkenliği düşüktür.*
- ✚ *Kan basıncından etkilenmez.*
- ✚ *50 ile 120 atım/dk arasında kalp hızından etkilenmez.*
- ✚ *Sol ventrikül kitle indeksi için önyükten etkilenme, normal kişilerde minimal olmasına karşın, fonksiyon bozukluğu olanlarda hiç yoktur.*
- ✚ *Ventrikül geometrisine bağlı değildir.*

### **MPI'nın Dezavantajları:**

- ✚ *>120 atım/dk kalp hızlarında güvenilirliği belli değildir.*
- ✚ *Atriyal fibrilasyonlu hastalarda kullanımına dair yeterli veri yoktur.*
- ✚ *Sağ ventrikül ile önyük ilişkisi henüz bilinmemektedir. [164-170].*

Sistolik disfonksiyon izovolumetrik kontraksiyon zamanının uzaması ve ejeksiyon zamanının kısalması ile karakterizedir. Diyastolik disfonksiyonda ise izovolumetrik relaksasyon zamanı artar. MPI'nın normal aralığı, sol ventrikül için  $0.39 \pm 0.05$ ; sağ ventrikül için  $0.28 \pm 0.04$ 'tir. Bu beklenen değer hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyonda artar [115, 171-173].

Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda, atriyal A dalgası izlenmediği için kalbin diyastolden izovolumetrik kontraksiyon zamanına geçişi tespit edilemediğinden, MPI ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılamamaktadır. MPI ile ejeksiyon fraksiyonu arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiş ve özellikle ekojenitesi kötü olan hastalarda MPI'nın alternatif olarak kullanımı önerilmiştir [175].

Sol ventrikül MPI'nın dilate kardiyomyopati, amiloidozlu hastalarda; sağ ventrikül MPI'nın ise primer pulmoner hipertansiyon hastalarında mortalite ve morbidite ile yakından ilgili olduğu gösterilmiştir. Metabolik sendromlu kadın hastalarda, sol ventrikül MPI kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır [1, 175].

### 3.MATERYAL-METOD

#### *Çalışma grubu:*

Bu çalışma, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne 01 Ekim 2009- 01 Kasım 2009 tarihleri arasında başvuran ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 101 hasta ile yapılmıştır. Metabolik sendrom NCEPIII tanı kriterlerini karşılayan ve dışlama kriterlerine dahil olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalar, kardiyoloji servisinde yatan veya kardiyoloji polikliniğine başvuran ve öntanısı gereğince ekokardiyografi istenme endikasyonu bulunan hastalardan seçilmiştir. Bu hastalarda tansiyon arteriyel değerleri, kılavuz önerileri doğrultusunda sessiz bir ortamda 5 dakika istirahat sonrasında ölçülmüştür. Ayrıca bel çevreleri, ayakta alt kaburga kenarı ile krsta iliaka arasındaki mesafenin ortasından ölçülmüştür. Araştırmaya sinüs ritmindeki hastalar dahil edilmiştir. Bu gruptaki hastalardan bilinen koroner arter hastalığı (koroner anjiyografi ile >%50 stenoz, pozitif efor testi; iskemi ile uyumlu miyokard perfüzyon sintigrafisi bulguları, daha önce geçirilmiş revaskülarizasyon öyküsü, anjina öyküsü olması), ciddi kapak hastalığı, kalp yetersizliği, major sistemik hastalığı olanlarla gebe ve emziren hastalar ve EKO penceresi yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya, etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Tüm hastalara, yerel etik kurulun onayı ile hazırlanan bilgilendirme formu okutularak gerekli onayları alınmıştır.

Çalışmaya alınan deneklere rutin biyokimyasal tetkikler, kan sayımı yapıldı. 12 derivasyonlu elektrokardiyogramları alındı, iki yönlü akciğer grafileri çekildi ve ekokardiyografik inceleme yapıldı.

#### *Ekokardiyografik incelemeler:*

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti kriterlerine göre tüm hastaların ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Tüm ekokardiyografik incelemeler VIVID 7 ekokardiyografi cihazıyla (General electric, Norway) 2.5 mHz transduser kullanılarak gerçekleştirildi. Sol yan pozisyonda yatarken, M-mode, B- mode, renkli akım, pulse-

sürekli dalga Doppler ve doku Doppler ölçümleri, parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal dört boşluk, apikal iki boşluk, apikal beş boşluk görüntüleri kullanılarak alındı. Eş zamanlı olarak, 100 mm/sn hızda EKG kaydı yapılarak akım hızları kaydedildi.

Konvansiyonel Doppler parametreleri için mitral akım hızları apikal pencereden elde edilerek; sample volüm en iyi görüntünün alındığı mitral yaprakçıkların uçları arasına konuldu. Kürsör ile kan akımı arasında mümkün olan en küçük açı bulunmasına dikkat edilerek, kayıtlar alındı. Pre ve postekstrasistolik vuru akımları alınmadı. Ölçümler 3 defa tekrarlanarak ortalamaları alındı. Mitral akım örneği, Doppler dalgasının yönü kan akımına paralel olacak şekilde mitral kapakçık uçları hizasından apikal görüntülerden alındı. Transmitral akım kullanılarak pik E ve A akım hızları, E/A oranı, deselerasyon zamanı (Erken diyastolik pik akım hızı seviyesinden akımın taban çizgisine varana kadar geçen süre), izovolümik releksasyon zamanı (Aortik akımın sonundan mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre), izovolümetrik kontraksiyon zamanı ölçüldü. Miyokardiyal performans indeksi izovolümetrik relaksasyon zamanı ile izovolümetrik kontraksiyon zamanının toplanıp ejeksiyon zamanına bölünmesiyle hesaplandı.

Doku Doppler görüntüleme için mitral akım örneği apikal iki ve dört boşluktan pulse wave örneklem volümü sırasıyla, sol ventrikül septum, lateral, inferior ve anterior duvarların mitral annülüs ile kesiştiği noktalara konuldu. Örneklem volümünün duvar eksenine paralel olması sağlandı ve sistolik miyokardiyal hız (Sm), erken diyastolik hız (Em) ve geç diyastolik hız (Am) ölçüldü, Em/Am hesaplandı. Tei indeksi IVKZ ile IVRZ'nin toplanıp EZ değerine bölünmesiyle elde edildi.

Sağ ventriküle ait ekokardiyografik incelemelerde apikal dört boşluk görüntüsü kullanıldı. Triküs pit akım hızları kullanılarak sol ventrikül için yapılan ölçümler sağ ventrikül için de yapıldı. Pulse wave Doppler ile triküs pit akım erken diyastolik dalga (E), geç diyastolik dalga (A), E/A oranı, deselerasyon zamanı, relaksasyon zamanı ve kontraksiyon zamanı ölçüldü. Sağ ventrikül için

Tei endeksi hesaplandı. Doku Doppler görüntüleri ise yine apikal dört boşluktan örneklem volümü, sağ ventrikül serbest duvarının triküspit annulusu ile kesiştiği noktaya konularak elde edildi. Doku Doppler ile Sm, Em, Am, Em/Am oranı, Tei indeksi gibi parametreler sağ ventrikül için de hesaplandı.

### ***İstatistiksel Analiz:***

Verilerin analizi SPSS for Windows 16.0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden, gruplar arasında anlamlı farkın olup olmadığı ise Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Ki-Kare testi ile değerlendirildi.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## **4.BULGULAR**

Çalışmamızda metabolik sendromlu 51 kadın ve 51 erkek olmak üzere iki grup oluşturuldu. Erkek hastaların yaş ortalaması 51 kadınların yaş ortalaması 48 olarak saptandı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Toplam katılımcıların %59.8'i hipertansif, %19.6'sı diyabetikti. Hastaların %34.3'ü sigara içicisiydi. Obesite ise her iki grupta toplam hastaların %62'sinde saptandı. Vücut kitle indeksi erkeklerde, istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı ( $p=0.002$ ). Sistolik kan basıncı erkeklerde, istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı ( $p=0.08$ ). Benzer şekilde diyastolik kan basıncı da istatistiksel olarak anlamlı şekilde erkeklerde daha yüksek saptandı ( $p=0.09$ ). Her iki grubun total kolesterol ve glukoz değerleri istatistiksel açıdan fark olmamasına rağmen erkeklerde, hafifçe daha yüksek saptandı. Trigliserid ve HDL düzeyleri kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı (Tablo 8).

	KADIN	ERKEK	p DEĞERİ
BMI	32±4.3	30±3.4	0.002
SİSTOLİK KB	140±22.7	147±25.3	0.008
DİYASTOLİK KB	82±9.9	84±10.0	0.009
TOTAL KOLESTEROL	200±38.3	206±36.4	0.55
LDL	111±40.6	131±33.7	0.56
HDL	43±8.4	35±5.6	0.000
TRİGLİSERİD	269±151.8	199±94.0	0.002
GLUKOZ	105±18.0	118±41.3	0.268

TABLO 8: Cinsiyetler arasındaki demografik özellikler

Metabolik sendromu oluşturan risk faktörlerinin dağılımı açısından incelendiğinde; hipertansiyon erkeklerin %80'inde, kadınların %39'unda saptandı. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi. Diyabet kadınların %15'inde, erkeklerin ise %23'ünde saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fazlaydı. Obesite oranları kadınlarda erkeklere kıyasla anlamlı olacak şekilde fazla saptandı. Sigara kullanımı, erkek hastalar arasında anlamlı şekilde daha yaygın olarak saptandı. (Tablo 9)

	KADIN (%)	ERKEK (%)	p DEĞERİ
HT	39	80	0.028
DM	15	23	0.000
SİGARA	25	43	0.002
OBESİTE	72	52	0.010

TABLO 9: Cinsiyetler arasında risk faktörleri dağılımı

Her iki grup ekokardiyografik parametreler açısından incelendiğinde, sol ventrikül çapları, erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla saptandı. İnterventiküler septum ve posterior duvar kalınlıkları açısından her iki grup arasında fark saptanmadı. Sol atriyum çapları, erkeklerde anlamlı olacak şekilde daha geniş saptandı. Pulmoner arter sistolik basınçları arasında fark yoktu. E dalgaları arasında anlamlı fark saptanmamasına rağmen, A dalgası kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. E/A oranı erkeklerde istatistiksel açıdan anlamlı olmayacak şekilde yüksek saptandı. Konvansiyonel pulse wave



Doppler ile hesaplanan DT, IVRZ, IVKZ değerleri arasında fark saptanmamasına rağmen, DT ve IVRZ kadınlarda daha yüksek saptandı. ET değeri, erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı (Tablo 10).

	KADIN	ERKEK	p DEĞERİ
LVEDÇ	4.7±0.35	4.5±0.38	0.02
LVESÇ	2.8±0.39	2.6±0.35	0.012
IVS	1.0±0.11	1.0±0.15	0.72
PD	1.0±0.12	1.0±0.14	0.87
LA	3.7±0.38	3.4±0.39	0.049
AORT	3.2±0.31	2.9±0.33	0.00
E	0.72±0.18	0.75±0.16	0.09
A	0.72±0.14	0.81±0.21	0.004
E/A	0.98±0.29	1.07±0.37	0.69
DT	256±56.9	248±62.5	0.67
IVRZ	86±20.6	84±24.4	0.98
IVKZ	66±13.8	70±26.7	0.60
ET	259±30.1	275±35.3	0.002
sPAB	30±5.6	30±5.5	0.75

TABLO 10: Konvansiyonel Doppler parametreleri

İki grup, doku Doppler parametreleri açısından karşılaştırıldığında, septal Sm değeri kadınlarda, anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı. Septal Em ve septal Am değerleri arasında fark saptanmadı. Septal IVRZ, septal IVKZ değerlerinde de fark saptanmamasına rağmen, erkeklerde septal EZ değeri istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha fazla saptandı. Septal MPI değerleri kadınlarda 0.54 saptandı ve bu, erkeklerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı idi.

Lateral Sm kadınlarda anlamlı derecede yüksek saptandı. Lateral Em ve lateral Am değerlerinde her iki grup arasında fark saptanmadı. Lateral IVKZ, lateral IVRZ değerleri arasında fark saptanmadı. Lateral EZ değeri erkeklerde istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturacak derecede artmış olarak saptandı.

Lateral MPI değerleri erkeklerde hafifçe artmış olmakla birlikte, bu artış istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Sağ ventrikül Sm ve RV Em değerleri açısından kıyaslandığında, her iki grup arasında fark saptanmadı. RV Am değeri ise erkeklerde daha yüksek saptandı. RV IVKZ, RV IVRZ, RV EZ değerleri her iki grup arasında anlamlı fark içermiyordu. RV MPI değerleri arasında da fark saptanmadı (Tablo 11).

	KADIN	ERKEK	p DEğERİ
SEPTAL Sm	0.09±0.02	0.08±0.02	0.007
SEPTAL Em	0.08±0.02	0.08±0.02	0.27
SEPTAL Am	0.10±0.02	0.10±0.02	0.35
SEPTAL IVRZ	72±22.2	75±23.5	0.34
SEPTAL IVCT	71±14.6	67±16.0	0.23
SEPTAL ET	269±28.4	283±26.5	0.016
LATERAL Sm	0.10±0.02	0.08±0.02	0.001
LATERAL Em	0.11±0.02	0.11±0.04	0.62
LATERAL Am	0.11±0.02	0.11±0.03	0.43
LATERAL IVRZ	67±17.6	71±21.3	0.38
LATERAL IVKT	68±17.4	68±15.7	0.61
LATERAL ET	262±40.0	277±15.7	0.012
RV Sm	0.13±0.03	0.13±0.02	0.91
RV Em	0.11±0.03	0.10±0.03	0.34
RV Am	0.14±0.04	0.16±0.04	0.013
RV IVRT	66±19.7	69±20.0	0.09
RV IVKT	65±13.7	67±19.3	0.70
RV ET	268±24.7	277±38.7	0.052
SEPTAL MPI	0.54±0.12	0.50±0.11	0.027
LATERAL MPI	0.50.12	0.52±0.11	0.20
RV MPI	0.55±0.34	0.49±0.11	0.62

TABLO 11: Doku Doppler parametreleri

## 5.TARTIŞMA

Metabolik sendrom, özellikle yanlış beslenme ve sedanter yaşam koşullarının sonucu olarak giderek artan prevalansa sahip ve son yıllarda pek çok tıbbi uzmanlık dalında, komplikasyonları nedeniyle araştırmalara konu olmuş bir sendromdur [2]. Bu doğrultuda metabolik sendrom, halk sağlığı problemi olarak değerlendirilmeye başlamıştır. Metabolik sendrom ilk defa 1988 yılında tanımlanmıştır [7].

ATPIII kriterlerine göre metabolik sendrom, abdominal obesite, aterosklerotik dislipidemi, yüksek kan basıncı, insülin direnci ve/veya glukoz intoleransı, proinflamatuar durum ve protrombotik durumun oluşturduğu altı bileşen ile tanımlanmıştır [7]. Metabolik sendrom içerdiği risk faktörleri nedeniyle koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği gibi kardiyovasküler olaylar ve dolayısıyla kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artışa neden olur [3, 4].

Fizyopatolojisi konusunda pekçok spekülasyon ve araştırma devam etse de sonuç olarak kardiyovasküler sistem üzerinde komplikasyonlarla giden bir sendromdur. Hipertansiyon, obesite, kan şekeri yüksekliği, bel çevresinde artış, kan trigliserid ve HDL düzeyleri gözününe alınarak ATPIII kriterleri doğrultusunda tanısı konur. Yapılan çalışmalarla metabolik sendromu oluşturan obesite, diyabet ve hipertansiyon gibi komponentlerin kardiyak yapı ve fonksiyonlar üzerine zararlı etkileri olduğu daha önce gösterilmiştir. Tüm bu bilgiler doğrultusunda metabolik sendrom, yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir [8].

Metabolik sendrom gelişmiş ülkelerde, nüfusun %22'lik kısmını, 50 yaş ve üzerindeki popülasyonun ise %40'dan fazlasını etkilemektedir [2, 3]. Bu oranın yakın gelecekte %50'nin üzerine çıkması beklenmektedir. Türkiye'de metabolik sendrom görülme sıklığı erkeklerde 40-49 yaş grubunda %44; kadınlarda ise 60-69 yaş grubunda %56 olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışma sonucunda, Türkiye'de toplam 9.2 milyon kişide metabolik sendrom saptanmıştır [11, 176].

Daha önce metabolik sendromun kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine olan etkisi konvansiyonel Doppler tekniği ile gösterilmiştir [79]. Ayrıca cinsiyet farkı üzerinde de durularak kadınların bu sendromdan, erkeklerle kıyaslandığında daha fazla etkilendikleri speküle edilmiştir. Metabolik sendromlu kadınlarda, metabolik sendromlu erkeklerle kıyaslandığında subklinik koroner arter hastalığına daha sık rastlanmaktadır [6]. Daha önce yapılan bazı çalışmalar, metabolik sendromlu kadın hastalarda mortalite ve morbidite oranlarının erkeklere kıyasla daha yüksek oranlarda olduğunu göstermiştir [11, 110-112].

Bu çalışmayla, metabolik sendromun kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisini daha gelişmiş bir Doppler tekniği olarak kabul edilen doku Doppler ile göstermeyi ve özellikle cinsiyet farkının bu hasta grubunda kardiyak fonksiyonları nasıl etkilediğini araştırmayı hedefledik.

Marcello ve ark., metabolik sendromun normal popülasyona kıyasla daha yüksek sol atriyum, sol ventrikül ve aort kökü çapı ile birlikte olduğu; ayrıca artmış sol ventrikül duvar kalınlığı ve sol ventrikül kitlesiyle birlikte olduğunu belirtmiştir. Sol ventrikül hipertrofisi ve sol atriyum dilatasyonu sıklığının daha fazla olduğu da belirtilmiştir [177].

Schillaci ve ark., hemodinamik ve hemodinamik olmayan etkiler dışlandıktan sonra metabolik sendromun, kadınlarda erkeklere oranla daha fazla sol ventrikül duvar kalınlığı ve azalmış fraksiyonel kısalma ile birlikte olduğunu göstermişler ve metabolik sendromun kardiyovasküler etkilerinin, kadınlarda daha belirgin olarak gözlemlendiğini belirtmişlerdir [178].

Bizim çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz verilerde sol ventrikül duvar kalınlıkları arasında fark saptamadık. Ancak sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları arasında erkeklerde, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptadık. Bu farkın, erkek hasta grubunda daha yüksek oranda bulunan hipertansiyona bağlı olabileceğini düşündük. Benzer şekilde aort çapı ve sol atriyum çaplarının kıyaslanmasında da erkeklerde anlamlı düzeyde artmış çaplar elde edildi. Bu artışın da hipertansiyon oranlarındaki farktan kaynaklanabileceği düşünüldü.

Sarafidis, metabolik sendromu oluşturan risk faktörleri kümesinin sadece kadınlarda, daha belirgin artmış arteriel stifnes ile birlikte olduğunu belirtmiştir [179].

Dursunoğlu ve ark., metabolik sendromlu kadınların sağlıklı kişilerle kıyaslandığında, hafif sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu gösterdiklerini saptamışlardır [1].

Lisa de Las Fuentes ve ark., diyastolik fonksiyon parametrelerinin sırasıyla metabolik sendrom olmayan, pre-metabolik sendrom ve metabolik sendromlu hastalarda, progresif bir şekilde bozulduğunu göstermişlerdir. Artmış sol ventrikül kütlesi, DT değerlerinin metabolik sendromu olan hipertansiflerde, metabolik sendromu olmayan hastalara kıyasla daha fazla arttığı tespit edilmiştir [9].

Konvansiyonel Doppler parametreleri açısından bakıldığında bizim çalışmamızda hastaların E velositesi, DT, IVRZ, IVKZ değerleri arasında fark saptanmamasına rağmen A velositesi kadınlarda, ET ise erkeklerde istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde fazlaydı. E/A oranı ise gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı olmayacak şekilde erkeklerde daha yüksek saplandı.

Hasan Turhan ve ark., metabolik sendromda sol ventrikül global fonksiyonlarını yansıtan ve konvansiyonel ekokardiyografik yöntemle hesapladıkları MPI değerlerini, metabolik sendromu olmayan kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır [79].

Wong ve ark., strain, global strain rate ve doku Doppler bölgesel sistolik ve diyastolik velositeleri kullanarak, metabolik sendromda miyokard fonksiyonlarındaki sistolik ve diyastolik disfonksiyonu göstermişlerdir [180].

Bizim çalışmamızda her iki grubun da hem sol ventrikül hem de sağ ventrikül MPI değerlerinin, normal değerlerin üstünde olduğunu saptadık. Ancak her iki grubun MPI değerleri kıyaslandığında kadınlarda, sadece septal MPI değerinin erkeklere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Doku

Doppler incelemesinde erkek hasta grubunda, kadınlara kıyasla lateral ve septal ET değerleri daha fazla saptandı. Bu bulgu, konvansiyonel Doppler ile saptanan ET değerleri arasındaki fark ile uyumlu idi. Septal Sm ve Lateral Sm değerleri ve RV Am değerleri de yine kadınlarda, istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı. Bu bulgular metabolik sendromlu kadınlarda, miyokard fonksiyonlardaki bozulmanın göstergesi olduğunu ve daha önce yapılan çalışmalarda saptanan bulguları desteklemekte olduğunu düşündürmektedir.

Bizim çalışmamız daha önce yapılan ve konvansiyonel Doppler kullanılan çalışmalardan farklı olarak, doku Doppler tekniği ile yapılmış ve bu yöntemle MPI değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca cinsiyetler arasındaki farkın ortaya konması ile tedavi ve koruma yaklaşımlarında köklü değişiklikler yapılması gerekeceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda hipertansiyon, diysabetes mellitus ve obesite oranlarının gruplar arasında eşit olarak dağıtılamamış olması nedeniyle, çalışmanın gücü düşmüş olabileceğinden, konvansiyonel ve doku Doppler bulguları üzerinde etki oluşturabilecek parametrelerin eşitlenerek yapılacağı bir çalışma ile bizim bulgularımızın daha da güçleneceğini düşünmekteyiz.

Bu konunun ileri dönemlerde daha da fazla dikkat çekmeye başlayacağı ve cinsiyet farkının tedavi stratejilerini değiştirebileceği düşünülmektedir.

## 6.ÖZET

Metabolik sendrom kardiyak fonksiyonlar üzerine zararlı etkileri olan risk faktörleri kümesidir. Şu beş risk faktöründen üçünün varlığında tanısı konur: Tansiyon arteriyel değeri  $\geq 130/85$ mmHg, açlık kan glukozu  $\geq 110$ mg/dl veya diyabetes mellitus tanısı, hipertrigliseridemi ( $\geq 150$ mg/dl), bel çevresi (kadınlarda  $>88$ cm; erkeklerde  $>102$ cm), HDL düşüklüğü (kadınlarda  $<50$ mg/dl; erkeklerde  $<40$ mg/dl). Metabolik sendrom koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği ve diyastolik disfonksiyon gibi hastalıklar açısından artmış risk teşkil etmektedir. Cinsiyet farkının metabolik sendromun kardiyak fonksiyonlar üzerindeki farklı etkileri ve daha fazla bozulma açısından belirleyici olduğu düşünülmektedir. Özellikle bayanların daha fazla zararlı etkiye maruz kaldıkları gösterilmiştir. Daha önce yapılan bazı çalışmalarla konvansiyonel Doppler tekniği kullanılarak kardiyak fonksiyonlardaki bu bozulma gösterilmiştir. Biz bu çalışmayla kardiyak fonksiyonları değerlendirmede sağladığı avantajları nedeniyle doku Doppler tekniği kullanarak kardiyak fonksiyonlardaki bozulmayı göstermeyi amaçladık. Sol ve sağ ventrikül doku Doppler parametrelerini septal, lateral ve sağ ventrikül bölgelerinden ölçtük. IVRZ, IVKZ, ET değerlerini kullanarak miyokard performans indeksini hesapladık.

Çalışma sonucunda sadece septal MPI değerinde anlamlı fark saptadık. Sağ ventrikül ve lateral MPI değerlerinde fark saptanmadı. Ayrıca septal ve lateral ET değerleri erkeklerde anlamlı şekilde yüksek; septal ve lateral Sm değerleri ise kadınlarda anlamlı şekilde yüksek saptandı.

Metabolik sendromda cinsiyet farkının etkisinin daha geniş hasta sayısına sahip çalışmalarla araştırılması gerektiğini ve bunun metabolik sendromda yaklaşım ve risk faktörlerinin tedavi stratejilerini değiştirebileceğini öngörülmüştür. Ayrıca kadınların, semptomların atipik oluşu ve yüksek mortalite oranları nedeniyle koroner arter hastalığı ve risk faktörlerinin tedavisinde daha fazla dikkat gerektirmektedir.

## 7.SUMMARY

Metabolic syndrome is a cluster of the cardiac risk factors those deteriorate cardiac functions. Three of the following risk factors are used for the diagnosis: Arterial blood pressure  $\geq 130/85$  mmHg, high fasting glucose levels ( $\geq 110$  mg/dl) or diabetes mellitus, hypertriglyceridemia ( $\geq 150$  mg/dl), waist circumference ( $>88$ cm for women;  $>102$  cm for men) and low HDL lipoproteins ( $<50$  mg/dl for women and  $<40$  mg/dl for men). Metabolic syndrome is associated with the increased risk of coronary artery disease, heart failure and diastolic dysfunction. Gender disparity is thought to be a determinant of different impact of the metabolic syndrome on cardiac functions and more deterioration. Especially women are shown to be affected by these harmful effect. Some previous studies showed this deterioration on cardiac function by conventional Doppler methods. We aimed to search if gender disparity cause any difference on cardiac function by using tissue Doppler method because of its advantages on cardiac evaluation. We got left and right ventricular tissue Doppler parameters from septal, lateral and right ventricular regions and calculate myocardial performance index by using IVRT, IVCT and ET values.

We found significant increase only at septal MPI value. But we did not show significant difference between lateral and right ventricular MPI. Septal and lateral ET values were significantly high in men; septal and lateral Sm values were significantly high in women.

We think that gender disparity effect on metabolic syndrome must be searched by studies consisting of more patients and this can change the approach for the treatment of metabolic syndrome and its risk factors. We also think that women need more attention on management of the coronary artery disease and its risk factors because of the different presentation of the symptoms and high mortality of these disorders.



## 8.KAYNAKLAR

1. Dursunoglu D., et al., Do female patients with metabolic syndrome have masked left ventricular dysfunction? *Anadolu Kardiyol Derg*, 2005. 5(4): p. 283-8.
2. Ford ES., WH. Giles, and WH. Dietz, Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 2002. 287(3): p. 356-9.
3. Lakka HM., et al., The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 2002. 288(21): p. 2709-16.
4. Reaven GM., Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988. 37(12): p. 1595-607.
5. Chinali M., et al., Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol*, 2004. 93(1): p. 40-4.
6. Griffin BP. and EJ. Topol, *Manual of cardiovascular medicine*. 3rd ed. 2009, Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. xvii, 1015 p.
7. 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) final report. *Circulation*, 2002. 106(25): p. 3143-421.
8. Murphy JG., MA. Lloyd, and Mayo Clinic., *Mayo Clinic cardiology : concise textbook*. 3rd ed. 2007, Rochester, MN: Mayo Clinic Scientific Press : Informa Healthcare USA. xxiii, 1580 p.
9. de las Fuentes L., et al., Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass. *Eur Heart J*, 2007. 28(5): p. 553-9.
10. Carr MC. and JD. Brunzell, Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(6): p. 2601-7.

11. Onat A., et al., Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels--a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis*, 2002. 165(2): p. 285-92.
12. Ozsahin AK., et al., Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. *Diabetes Nutr Metab*, 2004. 17(4): p. 230-4.
13. Grundy SM., et al., Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 2004. 109(3): p. 433-8.
14. Camm AJ., et al., *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. 2006, Malden, Mass.Sophia Antipolis France: Blackwell Pub. ;European Society of cardiology. xiv, 1122 p.
15. Zipes DP. and E. Braunwald, *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine*. 7th ed. 2005, Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders.
16. Stuhlinger MC., et al., Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA*, 2002. 287(11): p. 1420-6.
17. Paiva H., et al., Plasma concentrations of asymmetric-dimethyl-arginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism*, 2003. 52(3): p. 303-7.
18. Asagami T., et al., Metformin treatment lowers asymmetric dimethylarginine concentrations in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, 2002. 51(7): p. 843-6.
19. Ito A., et al., Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*, 1999. 99(24): p. 3092-5.
20. Lin KY., et al., Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*, 2002. 106(8): p. 987-92.
21. Park JY., et al., Induction of endothelin-1 expression by glucose: an effect of protein kinase C activation. *Diabetes*, 2000. 49(7): p. 1239-48.
22. Browatzki M., et al., Endothelin-1 induces interleukin-6 release via activation of the transcription factor NF-kappaB in human vascular smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol*, 2000. 95(2): p. 98-105.

23. Tesfamariam B. and RA. Cohen, Enhanced adrenergic neurotransmission in diabetic rabbit carotid artery. *Cardiovasc Res*, 1995. 29(4): p. 549-54.
24. Fleischhacker E., et al., Human diabetes is associated with hyperreactivity of vascular smooth muscle cells due to altered subcellular Ca<sup>2+</sup> distribution. *Diabetes*, 1999. 48(6): p. 1323-30.
25. Inoguchi T., et al., High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C--dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*, 2000. 49(11): p. 1939-45.
26. Hattori Y., et al., High-glucose-induced nuclear factor kappaB activation in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res*, 2000. 46(1): p. 188-97.
27. Suzuki LA., et al., Diabetes accelerates smooth muscle accumulation in lesions of atherosclerosis: lack of direct growth-promoting effects of high glucose levels. *Diabetes*, 2001. 50(4): p. 851-60.
28. Fukumoto H., et al., Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*, 1998. 5(1): p. 29-35.
29. Nishikawa T., et al., Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*, 2000. 404(6779): p. 787-90.
30. Brownlee M., *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. *Nature*, 2001. 414(6865): p. 813-20.
31. Shinozaki K., et al., Abnormal biopterin metabolism is a major cause of impaired endothelium-dependent relaxation through nitric oxide/O<sub>2</sub>- imbalance in insulin-resistant rat aorta. *Diabetes*, 1999. 48(12): p. 2437-45.
32. Zou MA. Yesilkaya, and V. Ullrich, Peroxynitrite inactivates prostacyclin synthase by heme-thiolate-catalyzed tyrosine nitration. *Drug Metab Rev*, 1999. 31(2): p. 343-9.
33. Liu Y., et al., Peroxynitrite inhibits Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channel activity in smooth muscle of human coronary arterioles. *Circ Res*, 2002. 91(11): p. 1070-6.
34. Witztum JL., Role of modified lipoproteins in diabetic macroangiopathy. *Diabetes*, 1997. 46 Suppl 2: p. S112-4.

35. Wendt T., et al., Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and vascular inflammation: insights into the pathogenesis of macrovascular complications in diabetes. *Curr Atheroscler Rep*, 2002. 4(3): p. 228-37.
36. Baynes JW. and S.R. Thorpe, Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 1999. 48(1): p. 1-9.
37. Brownlee M., Negative consequences of glycation. *Metabolism*, 2000. 49(2 Suppl 1): p. 9-13.
38. Stitt AW., R. Bucala, and H. Vlassara, Atherogenesis and advanced glycation: promotion, progression, and prevention. *Ann N Y Acad Sci*, 1997. 811: p. 115-27; discussion 127-9.
39. Uemura S., et al., Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress. *Circ Res*, 2001. 88(12): p. 1291-8.
40. Montagnani M., et al., Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. *J Biol Chem*, 2002. 277(3): p. 1794-9.
41. Morigi M., et al., Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a NF-kB-dependent fashion. *J Clin Invest*, 1998. 101(9): p. 1905-15.
42. Pieper GM. and H. Riaz ul, Activation of nuclear factor-kappaB in cultured endothelial cells by increased glucose concentration: prevention by calphostin C. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1997. 30(4): p. 528-32.
43. Rosen P., et al., The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab Res Rev*, 2001. 17(3): p. 189-212.
44. Schmidt AM. and D. Stern, Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Curr Atheroscler Rep*, 2000. 2(5): p. 430-6.

45. Li Y., V. Woo, and R. Bose, Platelet hyperactivity and abnormal Ca(2+) homeostasis in diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001. 280(4): p. H1480-9.
46. Beckman JA., M.A. Creager, and P. Libby, Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 2002. 287(19): p. 2570-81.
47. Pandolfi A., et al., Plasminogen activator inhibitor type 1 is increased in the arterial wall of type II diabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001. 21(8): p. 1378-82.
48. Bruno G., et al., Hyperfibrinogenemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Metab Res Rev*, 2001. 17(2): p. 124-30.
49. Carr ME., Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications*, 2001. 15(1): p. 44-54.
50. Goldstein BJ., Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2002. 90(5A): p. 3G-10G.
51. Steinberg HO. and A.D. Baron, Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia*, 2002. 45(5): p. 623-34.
52. Pleiner J., et al., FFA-induced endothelial dysfunction can be corrected by vitamin C. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(6): p. 2913-7.
53. Griffin ME., et al., Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*, 1999. 48(6): p. 1270-4.
54. Itani SI., et al., Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IkappaB-alpha. *Diabetes*, 2002. 51(7): p. 2005-11.
55. Assert R., et al., Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro. *Diabetologia*, 2001. 44(2): p. 188-95.
56. Koya D. and G.L. King, Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*, 1998. 47(6): p. 859-66.

57. Terry CM. and K.S. Callahan, Protein kinase C regulates cytokine-induced tissue factor transcription and procoagulant activity in human endothelial cells. *J Lab Clin Med*, 1996. 127(1): p. 81-93.
58. Ishii H., et al., Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science*, 1996. 272(5262): p. 728-31.
59. Beckman JA., et al., Inhibition of protein kinase Cbeta prevents impaired endothelium-dependent vasodilation caused by hyperglycemia in humans. *Circ Res*, 2002. 90(1): p. 107-11.
60. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*, 1998. 6 Suppl 2: p. 51S-209S.
61. Nieves DJ., et al., The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes*, 2003. 52(1): p. 172-9.
62. Marx N., et al., Macrophages in human atheroma contain PPARgamma: differentiation-dependent peroxisomal proliferator-activated receptor gamma(PPARgamma) expression and reduction of MMP-9 activity through PPARgamma activation in mononuclear phagocytes in vitro. *Am J Pathol*, 1998. 153(1): p. 17-23.
63. Reilly MP. and D.J. Rader, The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation*, 2003. 108(13): p. 1546-51.
64. Howard G., et al., Ability of alternative indices of insulin sensitivity to predict cardiovascular risk: comparison with the "minimal model". *Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. Ann Epidemiol*, 1998. 8(6): p. 358-69.
65. Hanley AJ., et al., Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*, 2002. 51(8): p. 2642-7.
66. Barua RS., et al., Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric

oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation*, 2003. 107(18): p. 2342-7.

67. Ferrannini E., et al., Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*, 1991. 34(6): p. 416-22.

68. Hanley AJ., et al., Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*, 2002. 25(7): p. 1177-84.

69. Bogardus C., et al., Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol*, 1985. 248(3 Pt 1): p. E286-91.

70. Ginsberg HN. and L.S. Huang, The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk*, 2000. 7(5): p. 325-31.

71. Brunzell JD. and J.E. Hokanson, Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care*, 1999. 22 Suppl 3: p. C10-3.

72. Rocchini AP., et al., The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med*, 1989. 321(9): p. 580-5.

73. Landsberg L., Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens*, 2001. 19(3 Pt 2): p. 523-8.

74. Festa A., et al., Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*, 2000. 102(1): p. 42-7.

75. Schmidt MI., et al., Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet*, 1999. 353(9165): p. 1649-52.

76. Pradhan AD., et al., C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2001. 286(3): p. 327-34.

77. Ridker PM., et al., C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*, 2003. 107(3): p. 391-7.

78. Vicent D., et al., The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. *J Clin Invest*, 2003. 111(9): p. 1373-80.
79. Turhan H., et al., The impact of metabolic syndrome on left ventricular function: evaluated by using the index of myocardial performance. *Int J Cardiol*, 2009. 132(3): p. 382-6.
80. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994. 344(8934): p. 1383-9.
81. Alberti KG. and P.Z. Zimmet, 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): p. 539-53.
82. Rubins HB., Triglycerides and coronary heart disease: implications of recent clinical trials. *J Cardiovasc Risk*, 2000. 7(5): p. 339-45.
83. Rubins HB., et al., Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1999. 341(6): p. 410-8.
84. Robins SJ., et al., Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001. 285(12): p. 1585-91.
85. Chobanian AV., et al., Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 2003. 42(6): p. 1206-52.
86. Pollare T., H. Lithell, and C. Berne, A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med*, 1989. 321(13): p. 868-73.
87. Niskanen L., et al., Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care*, 2001. 24(12): p. 2091-6.



88. Yusuf S., et al., Ramipril and the development of diabetes. *JAMA*, 2001. 286(15): p. 1882-5.
89. Dahlof B., et al., Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002. 359(9311): p. 995-1003.
90. Julius S., et al., Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*, 2004. 363(9426): p. 2022-31.
91. Topol EJ. and RM. Califf, *Textbook of cardiovascular medicine*. 2nd ed. 2002, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. xxi, 2210 p.
92. Lerner DJ. and W.B. Kannel, Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J*, 1986. 111(2): p. 383-90.
93. Knopp RH., X. Zhu, and B. Bonet, Effects of estrogens on lipoprotein metabolism and cardiovascular disease in women. *Atherosclerosis*, 1994. 110 Suppl: p. S83-91.
94. Berenson GS., et al., Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol*, 1992. 70(9): p. 851-8.
95. Mautner SL., et al., Comparison in women versus men of composition of atherosclerotic plaques in native coronary arteries and in saphenous veins used as aortocoronary conduits. *J Am Coll Cardiol*, 1993. 21(6): p. 1312-8.
96. Kane JP., et al., Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA*, 1990. 264(23): p. 3007-12.
97. Guyton JR., et al., Relationship of plasma lipoprotein Lp(a) levels to race and to apolipoprotein B. *Arteriosclerosis*, 1985. 5(3): p. 265-72.
98. Arnold AM., et al., Gender differences for coronary angioplasty. *Am J Cardiol*, 1994. 74(1): p. 18-21.

99. Orth-Gomer K., et al., Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA*, 2000. 284(23): p. 3008-14.
100. Becker RC., et al., Comparison of clinical outcomes for women and men after acute myocardial infarction. The Thrombolysis in Myocardial Infarction Investigators. *Ann Intern Med*, 1994. 120(8): p. 638-45.
101. Bell MR., et al., The changing in-hospital mortality of women undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *JAMA*, 1993. 269(16): p. 2091-5.
102. Khan SS., et al., Increased mortality of women in coronary artery bypass surgery: evidence for referral bias. *Ann Intern Med*, 1990. 112(8): p. 561-7.
103. Knopp R, BP., Poirier P, et al., Exaggerated lipoprotein abnormalities in diabetic women as compared with diabetic men: possible significance for atherosclerosis. *cardiovascular health and disease in women*, 1993: p. 131-138
104. Mehilli, J., et al., Differences in prognostic factors and outcomes between women and men undergoing coronary artery stenting. *JAMA*, 2000. 284(14): p. 1799-805.
105. Hokanson JE. and MA. Austin, Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*, 1996. 3(2): p. 213-9.
106. Gordon DJ., et al., High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*, 1989. 79(1): p. 8-15.
107. Reardon MF., et al., Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and women. *Circulation*, 1985. 71(5): p. 881-8.
108. Birdsall MA., C.M. Farquhar, and H.D. White, Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med*, 1997. 126(1): p. 32-5.
109. Kahn SE., et al., Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes*, 1993. 42(11): p. 1663-72.

110. Schillaci G., et al., Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension*, 2006. 47(5): p. 881-6.
111. Schillaci G., et al., Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(10): p. 1817-22.
112. Hunt KJ., et al., National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*, 2004. 110(10): p. 1251-7.
113. ACC/AHA Guidelines for the Application of Echocardiography; Executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:862-79.
114. DeMaria AN, Blanchard DG. The echocardiogram. *Hurst's The Heart*. 2004;351-65.
115. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography. Sixth edition, Lippincott Williams-Wilkins 2005;138-169, 437-486.
116. Aurigemma GP, Douglas PS, Gaash WG. Quantitative evaluation of left ventricular structure, wall stress, and systolic function. *The Practice of Clinical Echocardiography*. Ed. by Otto CM Second edition. WB Saunders Company 2002; 65-87.
117. Cheitlin, et al. ACC/AHA/ASE Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography 2003.
118. Isaza, K. Thompson, A. Ethevenot, G. Cloez, J. L. Brembilla, B. Pernot, C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol*. 1989;64:1;66-75
119. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:441-58
120. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the

use of mitral annular velocity determined by pulsed wave doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:343-52.

121. Wang M, Yip G, Yu CM, et al. Independent and incremental prognostic value of early mitral annulus velocity in patients with impaired left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:272-7.

122. Zamorano J, Wallbridge DR, Ge J, Drozd J, Nesser J, Erbel R. Noninvasive assessment of cardiac physiology by tissue Doppler echocardiography: a comparison with invasive hemodynamics. *Eur Heart J* 1997; 18(2): 330- 339

123. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14(2): 85-96

124. Isaz K. What are we actually measuring by Doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol*.2000 Sep;36(3):897-9.

125. Günal N, Bilgiç A. Diyastol Fiziyojisi, Fonksiyon bozukluğu ve Ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1997;25:54-64

126. Little W. C., Downes T R.: Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance *Prog Cardiovasc Dis.* 32; 273, 1990.

127. OH JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:246-70.

128. Jensen JL, Williams FE, Beilby BJ, et al. Feasibility of obtaining pulmonary venous flow velocity in cardiac patients using transthoracic pulsed wave Doppler technique. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:60-6.

129. Apploten 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 Echocardiogr* 1997;10:271-92.

130. Giannuzgi P., Imparato A., Temporelli P. L.. et al.: Doppler — derived mitral deseleration time of early filling as a strong predictor of pulmoner capillary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 23;1630, 1994.

131. Shimizu Y., Vematsu M., Shimizu H., Nakamura K., Yanagishi M., Miyotake K.: Peak negatif myocardial velocity gradient in early diastole as a non invasive indicator of ventricular diastolic function: Comperison with transmitral flow velocity indices. *J Am Coll Cardiol* 32; 1418, 1998.
132. Bartzokis T, Lee R, Yeoh TK, et al. Transesophageal echo-Doppler echocardiographic assesment of pulmonary venous flow patterns. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:457-64
133. Klein AL, Tajik AJ. Doppler assesment of pulmonary venous flow in healthy subjects and patients with heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:379-92
134. De Boeck BW, Cramer MJ, Oh JK, van der Aa RP, Jaarsma W. Spectral pulsed tissue Doppler imaging in diastole: a tool to increase our insight in and assessment of diastolic relaxation of the left ventricle. *Am Heart J* 2003;146:411-9.
135. Nikitin NP, Witte KK. Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology* 2004;101:170-84.
136. Naqvi TZ. Diastolic Function assessment incorporating new techniques in Doppler echocardiography. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:81-99.
137. Yu CM, Sanderson JE. Right and left ventricular diastolic function in patients with and without heart failure: Effect of age, sex, heart rate, and respiration on Doppler-derived measurements. *Am Heart J* 1997;134:426-34.
138. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1753-60.
139. Masuyama T, Lee JM, Tamai M, Tanouchi J, Kitabatake A, Kamada T. Pulmonary venous flow velocity pattern as assessed with transthoracic pulsed Doppler echocardiography in subjects without cardiac disease. *Am J Cardiol* 1991;67:1396-404.
140. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, et al. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: characteristic findings in normal subjects. *Am Heart J* 1996;132:648-56.

141. Alam M, Wardell J, Anderson E, et al. Characteristic of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am. Soc Echocardiogr* 1999;12:p618.-27
142. Ramdos G, Pai RG, Konvvaljit S, et al. Amplitudes durations and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: I. Their normal pattern and coupling to ventricular filling and ejection. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11:105-11.
143. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Regional left ventricular dysfunction evaluated by pulsed-tissue doppler echocardiography. *Echocardiography* 1999;16:p491-98
144. Baer FM, Erdmann E. The clinical manifestation and relevance of diastolic dysfunction. *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 1999;4:183-85
145. Garcia-Fernandez MA, Zamorano J, Azevedo J. Doppler Tissue Imaging. *Rev Port Cardiol* 2001; 20 Suppl 1: 133- 147
146. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, Perez Castellano N, Puertai P, Garcia E, Guinea J, Delcan JL. Segmental izovolumic relaxation time of the left ventricular myocardium by pulsed Doppler tissue imaging. A new index of regional diastolic function and normal pattern description. *Eur Heart J* 1996;17(suppl)557:P3050
147. Azevedo J, Garcia-Fernandez MA, Puertai P, Moreno M, SanRoman D, Torrecilla E, Delcan JL. Pattern of pulsed Doppler tissue imaging of regional ventricular wall diastolic velocities in a normal population: Its relation with the left ventricular Doppler inflow profile (abstract). *Eur Heart J* 1995;16 (Suppl):451,2640
148. Shimizu M, Nii M, Konstantinov IE, Li J, Redington AN. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 Dec;18(12):1241- 1246.
149. Galiuto L, Igone G, De Maria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998;81:609- 614
150. Oh JK. Evaluation of Diastolic Function: Old and New Methods. *Rev Port Cardiol* 2001;I:17-26

151. Tezel T. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Belirlenmesinde Ekokardiyografi. Kardiyoloji Derlemeleri1/Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi. Arset Matbaacılık San. ve Tic. A.S.2000. p 31-51.
152. Küçükoglu SM, Ökçün B. Diyastolik kalp yetersizliği. Erol Ç, Kozan Ö, Sansoy V.  
Klinik kardiyoloji Ankara, MN medikal&Nobel Ltd, 2004 ; pp.333-346.
153. Naqvi TZ. Diastolic Function assessment incorporating new techniques in Doppler echocardiography. Rev Cardiovasc Med 2003;4:81-99.
154. 34-Otto CH. Textbook of Clinical Echocardiography. Third edition, 2004. Elsevier-Saunders.
155. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP et al. Clinical imaging in estimation of left ventricular filling pressures. Circulation. 2000; 102: 1788.
156. Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA. Unlocking the mysteries of diastolic function. JACC. 2008; 51:679.
157. J.R.T.C. Roelandt, MD; M. Pozzoli, MD. Non-Invasive Assessment of Left Ventricular Diastolic Function and Filling Pressure JAMA 2003; 289; 194-202.
158. Yamada H, Goh PP, Sun JP, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction by Doppler echocardiography: clinical application of the Canadian consensus guidelines. J Am Soc Echocardiogr 2002;10:1238-44
159. New indeks of combined systolic and diyastolic myocardial performance : A simple and reproducible measure of cardiac function a study in normals and dilated cardiomyopatı. J Cardiol 1995;2:357-66.
160. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. J Cardiol 1995;26:135-6.
161. Harada K, Tamura M, Toyono M, Oyama K, Takada G. Assessment of global left ventricular function by tissue Doppler imaging. Am J Cardiol 2001;88:927-32.
162. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Non-invasive Doppler derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. J am Soc Echocardiogr 1997;10:169-78.

163. Eidem BW, O'Leary PW, Tei C, Seward JB. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000;86:654-8.
164. Emelia J, Daniel L, Keaven M. Determinants of Doppler indices of left ventricular diastolic function in normal subjects (The Framingham Heart Study), *Am J Cardiol* 1992; 70: 308-515.
165. Moller JE, Poulsen SH, Egstrup K. Effect of preload alteration on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. *J Am Soc. Echocardiogr.* 1999;12:1065-1072.
166. Poulsen SH, Nielsen JC, Anderson HR. The influence of heart rate on the Doppler derived myocardial performance index. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13: 379-384.
167. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Am Coll Cardiol.*1995;26:135-136.
168. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Baily KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiography.* 1996;9:838-847.
169. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Doppler index combining systolic and diastolic performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 6s\_664.
170. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Baily KR, Oh JK, Rodeheffer Rj, Tajik Aj, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function- a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357-366.
171. Aurigemma GP, Douglas PS, Gaash WG. Quantitative evaluation of left ventricular structure, wall stress, and systolic function. *The Practice of Clinical Echocardiography.* Ed. by Otto CM Second edition. WB Saunders Company 2002; 65-87.
172. Shan DL, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendation regarding quantitation in M-mode echocardiography. Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.



173. Reynolds T. The Echocardiographer's pocket reference. Arizona Heart Inst. 2001;216.
174. Lax JA, Berman AM, Cianciuli TF, Morita LA, Masoli O, Prezioso HA. Estimation of the ejection fraction in patients with myocardial infarction obtained from the combined index of systolic and diastolic left ventricular function: a new method. J Am. Soc Echocardiogr 2000;13:116-123.
175. Poulsen SH, Nielsen JC, Andersen HR. The influence of heart rate on the Doppler-derived myocardial performance index. J Am Soc Echocardiogr 2000 ;13:379-84.
176. Ozsahin AK, Gokcel A, Sezgin N, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. Diabetes Nutr Metab 2004; 17: 230-234.
177. Marcello Chinali, Giovanni de Simone, Mary J. Roman, et al. Cardiac markers of preclinical disease in adolescents with the metabolic syndrome. JACC. 2008; 52:932-8
178. Giuseppe Schillaci, Mateo Pirro, Giacomo Pucci, et al. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. Hypertension. 2006;47:881-886.
179. Pantelis A. Sarafidis. Metabolic syndrome and arterial stiffness: Evidence for gender disparity and early effects of non-traditional risk factors? Journal of hypertension. 2007, 25:935-938
180. Chiew Y. Wong, Trisha O'Moore-Sullivan, Zhi Y. Fang, et al. Myocardial and vascular dysfunction and exercise capacity in the metabolic syndrome. Am.J.Cardiology. 2005;96:1686-1691