

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Prediyabetik Hastalarda Atriyal Elektromekanik Gecikmenin Doku  
Doppler Ekokardiyografi İle Değerlendirilmesi**

**Dr.Turyan ABDULHALIKOV**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA**

**2013**



**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**  
**Anabilim Dalı Başkanı**  
**Prof. Dr. Hasan GÖK**

**Prediyabetik Hastalarda Atriyal Elektromekanik Gecikmenin Doku  
Doppler Ekokardiyografi İle Değerlendirilmesi**

**Dr.Turyan ABDULHALIKOV**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**  
**Doc.Dr. Mehmet YAZICI**

**KONYA**  
**2013**

## TEŐEKKÖR

Mesleki bilgi ve deneyimlerini bana aktaran herkese, ayrıca eğitimim konusunda hiçbir fedakarlığı esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr.TURYAN ABDULHALİKOV

MAYIS 2013

KONYA

## ÖZET

# PREDİYABETİK HASTALARDA ATRİYAL ELEKTROMEKANİK GECİKMENİN DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Turyan ABDULHALIKOV

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2013

**Amaç:** Ülkemizde ve dünyada glisemik bozuklukların en yaygın tipi tip-2 diyabetes mellitus ve onun prekürsörü olan prediyabetir. Tip-2 DM ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki çok iyi kanıtlanmış. Tip-2 DM'den önceki durum olan prediyabetik dönemin de tıpkı aşikar diyabet gibi kötü kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olduğu gösteren meta-analizler ve derlemeler mevcuttur. Atriyal fibrilasyon diyabetik hastalarda sık görülen aritmidir. DM kendisi AF için bağımsız risk faktörüdür. Bu yönde yapılan çok sayıda hayvan deneylerine ek olarak ekg, doku doppler ekokardiyografi çalışmaları mevcuttur. Doku doppler ile ölçülen atriyal ileti zamanlarındaki uzama yeni gelişen AF'yi ön görmede bağımsız prediktördür. Çalışmamızın amacı atriyal fonksiyon bozukluğunun özellikle de atriyal elektromekanik ileti gecikmesinin tıpkı diyabetik bireylerde olduğu gibi daha aşikar diyabet gelişmeden önceki dönem olan prediyabetik dönemde başlayıp başlamadığını araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu amaçla her hangi bir sebeple N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesine başvuran, OGTT yapılmış olup ADA kriterlerine göre prediyabet teşhisi alan ve dahil etme kriterlerine uyan hastalar çalışmaya dahil edildiler. Bu amaçla 87 prediyabetik hasta (48 Kadın, 39 Erkek, ortalama yaş  $52.67 \pm 10.5$ ) ve 40 tane (28 Kadın, 12 Erkek, ortalama yaş  $48.78 \pm 11.6$ ) kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Hem sağ atriyal duvar, hem sol atriyumun serbest duvarına ait, hem de iner-atriyal septuma ait kontraksiyon zamanları ve bölgesel atriyal kasılma hızları doku doppler ekokardiyografi ile araştırıldı.

**Sonuç:** Çalışma sonucunda prediyabetik grupta atriyumun bütün duvarlarına ait atriyal kontraksiyon zamanının başlangıç ve bitiş sürelerinde anlamlı derecede uzamaların olduğu görüldü. Bu durum kronik hipergliseminin daha aşikar diyabet gelişmeden önce prediyabetik durumda bile değişik mekanizmalarla atrial remodelling'e olan katkısının bir kanıtıdır..

**Anahtar Kelimeler:** Atriyal Elektromekanik Gecikme, Atriyal mekanik fonksiyonlar, Atrial Fibrilasyon, Prediyabet, Doku Doppler Ekokardiyografi

## ABSTRACT

### EVALUATION OF ATRIAL ELECTROMECHANICAL DELAY IN PREDIABETIC PATIENTS BY TISSUE DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY

Dr.Turyan ABDULHALIKOV

**Aim:** Type-2 diabetes mellitus and its precursor pre diabetes are the most common type of glycemic disorders in our country and around the world. The relationship between type-2 diabetes and cardiovascular disease have been proved very clearly. There are meta-analyses and reviews that shows prediabetes which is the early stage of type 2 diabetes is related with bad cardiovascular outcomes just as diabetes itself. Atrial fibrillation is a common type of arrhythmia in diabetic patients. Diabetes mellitus itself is an independent risk factor for atrial fibrillation. In addition to a large number of animal experiments in this direction, there are also ECG, tissue doppler echocardiography studies . Elongation of atrial conduction times measured by tissue doppler is an independent predictor of new onset AF. The aim of our study is to investigate whether atrial dysfunction especially electromechanical conduction delay is beginning at prediabetic period which is the previous stage of overt diabetes just as it is at diabetic patients.

**Material and method:** For this purpose any patient admitted to N.E.U Meram medicine Faculty and diagnosed as prediabetis according to ADA criterias after OGTT is performed , meets the inclusion criterias compared with normoglycemic patients for atrial functions. For this aim 87 prediabetic patients (48 female,39 male , mean age:  $52.67 \pm 10.5$ ) and 40 normoglycemic patients (28 female, 12 male, mean age  $48.78 \pm 11.6$ ) as control group were included to our study. The contraction times of right atrial wall, free wall of left atrium and inter-atrial septum were investigated by tissue doppler echocardiography.

**Result:** At the end of the study it is found that at the prediabetic group there was statistically significant elongation of start and end times of atrial contraction times of all atrial walls. This condition is an evidence of that chronic hyperglycemia has a contribution to atrial remodelling with different mechanisms even at prediabetic period before development overt diabetes

**Key words:**atrial electromechanical delay, atrial mechanical functions,atrial fibrillation, prediabetes, tissue doppler echocardiography.

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>V</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>VIII</b>
<b>TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....</b>	<b>IX</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1.GLİSEMİK BOZUKLUKLARDA TANI VE SINIFLAMA.....	2
2.1.1.TİP 2 DİYABET, İNSÜLİN BAĞIMLI OLMAYAN DİYABET.....	4
2.1.2.A-PREDİYABETİN TANIMI VE TEŞHİSİ.....	6
2.1.2.B PREDİYABETİN KLİNİK ÖNEMİ.....	7
2.2-HİPERGLİSEMİNİN ATRİYAL FONKSİYONLARLA İLİŞKİSİ.....	8
2.3.SOL ATRİYUM FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	10
2.4.SOL ATRİYUMUN EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELENMESİ.....	12
2.4.1.TRANS MİTRAL AKIMLAR.....	12
2.4.2.PULMONER VEN AKIMLARI.....	13
2.4.3.ATRİYAL VOLÜMLER VE ATRİYAL MEKANİK FONKSİYONLAR.....	14
2.4.4.DOKU DOPLER GÖRÜNTÜLEME.....	17
<b>3.MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>20</b>
3.1.HASTA SEÇİMİ.....	20
3.2.GLÜKOZ ÖLÇÜMÜ VE PREDİYABET TEŞHİSİ.....	22
3.3.EKOKARDİYOĞRAFİ.....	22

3.3.1.GENEL EKOKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME.....	22
3.3.2.ATRİYUMUN ÇAPLARI VE ATRİYAL MEKANİK FONKSİYONLARIN İNCELENMESİ.....	23
3.3.3.ATRİYAL ELEKTROMEKANİK FONKSİYONLARIN İNCELENMESİ.....	23
3.4.İSTATİKSEL ANALİZ.....	25
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>26</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>37</b>
5.1.ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI.....	43
<b>6.SONUÇ.....</b>	<b>44</b>
<b>7.KAYNAKLAR.....</b>	<b>45</b>



## KISALTMALAR

A	Mitral geç akım hızı
AERP	Atriyal efektif refraktör peryot
AF	Atriyal fibrilasyon
A'(Am)	Doku dopplerde geç doluşta mitral anuler hareket
BNP	Brain natriüretik peptit
DM	Diyabetes Mellitus
DSC	Diyastol sonu ap
E	Mitral erken akım hızı
E' (Em)	Doku dopplerde erken doluşta mitral anuler hareket
EDZ	E hızı deselerasyon zamanı
ESC	Avrupa Kalp Cemiyeti
ET	Ejeksiyon zamanı
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	Hipertansiyon
ICT	İzovolumetrik kontraksiyon zamanı
IFG	Bozulmuş Açlık glükozu
IGT	Bozulmuş Glikoz Toleransı
IVRZ	İzovolumetrik relaksasyon zamanı
IVS	İnterventriküler septum
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LA	Sol atriyum
LV	Sol ventrikül
MPI	Miyokard performans indeksi
OGTT	Oral glükoz tolerans testi
Pre-DM	Prediyabetik
PW	Posterior duvar
Sm	Doku dopplerde sistolde mitral anuler hareket
TDI	Doku dopler ekokardiyografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
Va	Atriyal kontraksiyon hızı

## TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 1: DM ve glukoz metabolizması diğer bozukluklarında tanı kriterleri	4
Tablo 2: DM ve AF ilişkisini pekiştiren büyük çalışmaların özeti	9
Tablo 3: Bireylerin başvuru anındaki demografik ve biyokimyasal özellikleri	27
Tablo 4: Temel Ekokardiyografik parametreler ve diyastolik fonksiyon parametreleri	30
Tablo 5: Prediyabetik ve kontrol grubun ventriküler doku dopler değerleri	32
Tablo 6: Prediyabetik ve Kontrol grubun Atriyal Elektromekanik Değerleri	34
Tablo 7: Çalışma Populasyonun Atriyal Elektromekanik Değerleri	35
Tablo 8: Sol Atriyal Volümler ve Sol Atriyumun mekanik fonksiyonları	37
Şekil 1: Pulmoner Venöz Akım Örnekleri	14
Şekil 2: Parasternal uzun aks görüntüsü. Sol atriyum apı.	15
Şekil 3: Simpson Yöntemi ile Sol atriyum hacim ölçümü	16
Şekil 4: Ventriküler Doku Dopler değerlendirilmesi.	19
Şekil 5: Apikal 4 Boşluk görüntüden atriyal doku doppler örneği.	24
Şekil 6: Apikal 4 Boşluk görüntüden Va hızı ölçümü	24

## 1-GİRİŞ VE AMAÇ

Glisemik bozukluklar insülin sekresyonunda, etkisinde veya her ikisindeki kusur sonrası ortaya çıkan bir grup metabolik hastalıktır. Tüm dünyada en sık görülen hastalıklardan olup, sıklığı hem gelişmiş hem de gelişmekte olan toplumlarda giderek artmaktadır.

Glisemik bozuklukların en yaygın ve giderek artmakta olan formları Tip-2 Diyabetes Mellitus (Tip-2 DM) ve kan glukozu normal sınırlardan yüksek olup henüz DM tanı kriterlerini karşılamayan prediyabetir (Pre-DM).

Tip-2 DM akut ve kronik komplikasyonlara neden olarak önemli mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. Akut komplikasyonlarını hipoglisemi, hiperglisemik krizler (Diyabetik ketoasidoz, Hiperglisemik hiperozmolar durum), enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Kronik komplikasyonlar ise aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, retinopati, nefropati, nöropatilerden oluşmaktadır.

Daha önceki çalışmalardan çok iyi bilindiği gibi artık sadece diyabet değil, glikoz metabolizması bozukluklarının tüm basamakları hem diyabet hem de kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk oluşturmaktadır(1). 2006 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün raporunda ayrıntılı tartışıldığı gibi prediyabetik durum da diyabetik mikrovasküler hastalığı tetiklemektedir(2). Yine yakın zamanda yapılan 26 çalışmayı içeren büyük bir meta-analizde Pre-DM'nin kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini %20 oranında artırdığı kanaatine varılmıştır(3). Diyabet koroner arter hastalığından başka artmış aritmojenik substratlar aracılığıyla otonomik tonusta dengesizliğe, sessiz iskemiye, atriyal ve ventriküler repolarizasyondaki heterojeniteye ve doğrudan miyokardiyal hasara sebep olarak aritmik olayları da artırmaktadır. Atriyal fibrilasyon (AF) diyabetik bireylerde sık gözlenen bir aritmidir. Mekanizması henüz net izah edilememesine rağmen gözlemsel çalışmalarda diyabetin atriyal fonksiyonları bozduğu, hatta AF gelişimi için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(90). Bunlardan en önemlilerinden bir tanesi Movahed ve ark.'nın yaptığı çalışmadır. Movahed ve ark. 845,748 hastanın kayıtlarının incelenmesinde DM ile AF arasında güçlü korelasyon olduğunu gösterdiler(4). Yine 2010 Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin(ESC) yayımlanmış olduğu atriyal fibrilasyon kılavuzunda da olası otonom işlev bozukluğunun ve iyon kanalopatisinin bir sonucu olarak DM ve AF'nin sıklıkla eşzamanlı olabileceğine dikkat çekilmiştir. Kılavuzda ayrıca diyabetin insidan AF için bağımsız bir risk faktörü olduğu (RR 1,4-1,8) belirtilmiştir(5).

Yapılan çalışmalarda diyabetin ve prediyabetin ventrikül fonksiyonlarını bozduğu gösterilmesine rağmen prediyabetiklerde doku dopler ile atriyal elektromekanik fonksiyonları araştıran çalışma azdır (29,45). Bu konuda yapılan tek çalışma yakın zamanda yayımlandı ve bu çalışma sadece prediyabetiklerin izole IFG grubunu araştırmakla sınırlıdır(40). Bu nedenle çalışmamızda prediyabetiklerde atriyal elektromekanik fonksiyonları doku dopler ekokardiyografi ile araştırmayı amaçladık.

## **2-GENEL BİLGİLER**

### **2.1 GLİSEMİK BOZUKLUKLARDA TANI VE SINIFLAMA**

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır(6). Diyabet insidansı dünya genelinde hızla artmaktadır ve bazı bölgelerde epidemik hal alarak önemli halk sağlığı problemine dönüşmüştür. Diyabete bağlı yüksek komplikasyonlar ve bu komplikasyonların getirdiği mortalite ve morbiditeye bağlı aşırı maliyet bu hastalığın günümüzde önemini daha da artırmıştır.

Gerek hayvan gerekse de insan çalışmaları diyabetin konjestif kalp yetmezliği ve kardiyovasküler mortalitede anlamlı artışa neden olduğunu gösterdi. Diyabeti olan hastalar özellikle iskemi, hipertansiyon, sol ventriküler hipertrofi, valvüler kalp hastalığı gibi komorbid durumlar varlığında sol ventriküler disfonksiyonu açısından yüksek risk taşımaktadır(91). Diyabetin yaptığı kalp yetmezliği oranlarındaki bu artış yaşa, hipertansiyona, obeziteye, hiperkolesterolemiye ve koroner arter hastalığına bağlı düzenlemeler yapıldığı zaman bile devam etmektedir(92 ). Diyastolik disfonksiyonun Tip-2 DM'nin erken komplikasyonlarından olduğuna inanılmaktadır(45). Diyabetik kardiyomiyopati olarak adlandırılan bu durumun patofizyolojisi henüz net olarak açıklanamasa da diyabetin miyositler üzerine etkisini izah etmek için bazı mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu mekanizmalardan en önemlileri miyositlerdeki metabolik değişiklikler, miyokardiyal fibrozis, kardiyak otonomik nöropati, küçük damar hastalığı (endotelial disfonksiyon) ve insülin direncidir(91). Sadece diyabetik bireylerde değil, Tip-2 DM'nin prekürsörü olan prediyabetik bireylerde de benzer mekanizmalarla sol ventrikül disfonksiyonun gelişmeye başladığı yakın zamanda yapılan strain ekokardiyografi çalışmasında gösterilmiştir(45).

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) diyabet ve prediyabet tanımı ile ilgili aralarında önemli farklılıklar bulunmamakla beraber çeşitli kılavuzlar yayımlamışlar. En son ADA 2013 diyabet kılavuzuna göre DM tanı kriterleri (7):

1.Poliüri, polidipsi gibi klasik hiperglisemik semptomların veya hiperglisemik krizin eşlik ettiği herhangi bir zamanda alınan kan glukoz değerinin 200mg/dl (11,1 mmol/L) ve üzerinde olması

2.En az 8 saat süren açlık sonrası alınan venöz kandaki glukozu (AKŞ) 126mg/dl (7 mmol/L) ve üzerinde olması.

3.Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat plazma glukozu  $\geq 200$ mg/dL.(11,1 mmol/L) (Bu test DSÖ tarafından tanımlanan yöntemlere uygun ve 75 g anhydrous glukozla yapılması gerekmektedir)

4. Uluslar arası teknik ve standartizasyonla ölçülen HbA1C  $\geq$  % 6.5.

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 ve 2010 yılı revizyonlarını da kapsayan yeni tanı kriterleri tablo-1'de özetlenmiştir. Bu tabloya göre günümüzde diyabet tanısını koyabilmek için 4 yöntem mevcuttur. Çok ağır diyabet semptomları bulunması haricinde tanın daha sonraki gün diğer bir yöntemle de doğrulanması gerekmektedir(6). ADA 2013 kılavuzunda diyabeti dört klinik sınıfta özetlemiştir:

**1-Tip 1 diyabet:** Beta hücre harabiyetine veya yokluğuna bağlı genellikle mutlak insülin eksikliğinin sebep olduğu diyabet;

**2-Tip 2 diyabet:** İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterize metabolizma hastalığı;

**3-Başka nedenlerin sebep olduğu diğer spesifik diyabet tipleri:** Beta hücre fonksiyonlarındaki genetik defektler, insülin etkisindeki genetik defektler, egzokrin pankreas hastalıklarında (örneğin kistik fibrozis), ilaç ve kimyasalların indüklediği formlar(örneğin HIV/AIDS'te veya transplantasyonda kullanılan ilaçlara bağlı olan)

**4-Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM):** Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.

Tip 2 diyabet tüm dünyada en sık rastlanan diyabet formudur ve atriyal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi hatta AF gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu bilinmektedir.

**Tablo-1 DM ve glukoz metabolizması diğer bozukluklarında tanı kriterleri**

	<b>Aşikar DM(*)</b>	<b>İzole IFG(*)</b>	<b>İzole IGT(*)</b>	<b>IFG+IGT (*)</b>	<b>DM riski yüksek</b>
<b>APG</b> (8saat açlıkta)	<b>≥126</b>	<b>100-125</b>	<b>&lt;100</b>	<b>100-125</b>	-----
<b>OGTT 2.saat</b> (75g glukoz ile)	<b>≥200</b>	<b>&lt;140</b>	<b>140-199</b>	<b>140-199</b>	
<b>Rastgele PG</b>	<b>≥200 ve</b> <b>semt</b>	-----	-----	-----	-----
<b>A1C(\$)</b>	<b>≥%6,5</b>	-----	-----	-----	<b>%5,7-6,4</b>

(\*) Ölçümler venöz kanda birimleri mg/dL'dir (\$) Uluslar arası teknik ve Standartizasyonla ölçüldüğü zaman;**IFG**:Bozulmuş açlık glukozu(impaired fasting glucose);**IGT**:Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance);**OGTT**:Oral glukoz tolerans testi;**APG**:Açlık plazma glukozu;**PG**:Plazma glukozu;**A1C**:Glikozillenmiş hemoglobin;**Not**:2006 yılı DSÖ ve IDF raporlarına göre APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG için 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenilmiştir.

(Not:tablo temd diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2011'den uyarlanmıştır)

### **2.1.1. Tip 2 DM, İnsülin Bağımlı Olmayan DM**

Tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90 kadarı bu gruba girmektedir. Çoğunlukla erişkin yaşta, çok az bir kısmı çocukluk çağında başlamaktadır. Prevalans yaşla artar. Diyabetin erişkinler arasındaki 2010 yılı prevalansının 285 milyon (%6,4) olduğu tahmin edilmektedir ve bu değer 2030 yılında 439 milyona (%7,7) ulaşacağı beklenmektedir(8). Prevelandaki öngörülen bu yükselme artmış batı tarzı yaşam şeklinin (yüksek kalorili enerji tüketimi ve daha az fiziksel aktivite) de neden olması ile gelişmekte olan ülkelere gelişmiş ülkelere göre daha fazladır (%69'a karşılık %20)(8). Ayrıca yaşla ilgili farklılıklar da kendini göstermektedir,örneğin gelişmekte olan ülkelerde çalışma yaşı olan 40-60 yaş arası en fazla etkilenirken, gelişmiş ülkelere ise 60 yaşın üzerindeki sedanter

yaşama sahip kişileri daha fazla ilgilendirmektedir(8). Tip-2 DM'den, beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretiminde artış gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur(9). Hiperglisemi aşamalı olarak gerçekleştiğinden hastalık ilk yıllarda genellikle asemptomatik seyreder, dolayısıyla aslında diyabetli olmasına rağmen tanı almamış çok hasta vardır. Bu nedenlerden ötürü Tip-2 diyabetli hastaların çoğunda hiperglisemi rastlantısal olarak saptanmaktadır ve azımsanmayacak kadar hasta diyabete bağlı komplikasyonlar ile başvurmakta ve bilmektedirler. Diyabete bağlı komplikasyonlar bilindiği üzere akut ve kronik komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Kronik komplikasyonlar ise makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak kendi arasında iki kısma ayrılmaktadır. Özetle hatırlamak gerekirse akut komplikasyonlar diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar nonketotik koma, laktik asidoz ve hipoglisemiden oluşmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar diyabetik nefropati, nöropati ve retinopatidir. Ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan makrovasküler komplikasyonu ise aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklardır. Hastalığıdaki küresel artış ve patlama artmış komplikasyonlar ve ölümü de beraberinde getirmektedir. Örneğin Birleşik Devletler'de 2004 yılında diyabeti olup ölenlerin %68'i kalp hastalıklarından, %16'sı ise inmeden öldüğü raporlanmıştır(10). Ayrıca diyabet hala 20-74 yaş arası erişkinlerde körlüğün önde gelen nedeni olup, son dönem böbrek yetmezliğinin %44'nün, alt ekstremitte amputasyonlarının %60'nun sebebidir(10). Bu oranlar ırklar arasında farklılıklar gösterse de hala yüksek olarak kalmaktadır. Örneğin Asya toplumu için beyaz batı toplumuna göre diyabete atfedilen ölümler daha çok inme ve böbrek yetmezliği sebeplidir(11). Ülkemizde hastalığın boyutlarına dikkat edilecek olursa TURDEP-II çalışması verilerine göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığı %13,7'ye ulaştığı görülmüştür. Yine TURDEP-II çalışmasına göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetlidir (TURDEP-I'de ise %10'nun üzerindeki diyabet sıklığı 45-49 yaş grubunda başlamaktaydı). Buna dayanarak Türkiye'de diyabetin 1998 yılına göre yaklaşık olarak 5 yaş daha erken başladığı düşünülebilir(12). TEKHARF çalışması verilerine göre ise 35 yaş üstü nüfusta yaklaşık olarak 3,3 milyon (%11,3) kişide diyabet mevcuttur(13).

Hasta popülasyonumuz olan prediyabetik grubu da yakından ilgilendirdiğinden diyabetik sürecin insülin direnç gelişimine göre 4 evrede incelendiğini hatırlamakta yarar vardır(9). Bu evreler sırasıyla aşağıdakilerdir:

1) **Normoglisemik hiperinsülinemik dönem:**Klinik belirtinin olmadığı bir dönemdir,açlık ve tokluk glukoz düzeyleri normal seviyelerdedir, fakat bunu sağlayan insulin seviyesi sağlıklı bireylere göre artmıştır.

2) **Glukoz intoleransı dönemi, postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem:** Birinci evrede insülin fazla salgılanmasına bağlı olarak beta hücrelerde tükenme başlamıştır böylelikle insulin salınımındaki azalma ile glukoz intoleransı başlamıştır. Bu evrede kişinin açlık kan şekeri normal tokluk kan glukozu ise yüksek saptanmaktadır.

3) **Erken klinik diyabet dönemi:**İnsulin direnci giderek artmıştır,hiperinsulinemi mevcut buna rağmen kan şekeri normal aralıkta tutulamaz.Hiperglisemi mevcuttur.

4) **Klinik diyabet dönemi, hiperglisemik hipoinsülinemik dönem:** Bu evrede hiperinsülinemiye rağmen hiperglisemik maruziyet glukoz toksisitesini geliştirmektedir. Oluşan glukoz toksisitesi insulin salınımını azlatır,ayrıca insulin direnci de şiddetlenmektedir, artık bu sürecin kısır döngüye girdiği evredir(9).

Bu evrelerin aynısı fakat daha hafif formu özellikle de insulin salınımıyla ilişkili defektler prediyabetik popülasyonda da benzerdir(14).

#### 2.1.2.-A-Prediyabetin Tanımı ve Teşhisi:

Daha önce ‘Sınırdaki Diyabet’ yada ‘Latent Diyabet’ diye anılan IGT ve IFG artık ‘Prediyabet’ olarak kabul edilmektedir(6). Prediyabet, diyabet gelişimi için yüksek risk taşımakta olup, glisemik düzeyleri normal aralıklardan yüksek fakat aşikar diyabet tanısı için ise yeterli eşiğe ulaşmayan plazma glukoz konsantrasyonlarıdır(15). Tablo-1’den de anlaşılacağı üzere ‘**İzole IFG**’ için APG 100-125 mg/dl ve 2.st PG <140 mg/dl, buna karşılık ‘**İzole IGT**’ için 2.st PG 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl olması gereklidir. ‘**Kombine IFG + IGT**’ olarak bilinen durumda hem APG 100-125 mg/dl hem de 2.st PG 140-199 mg/dl arasında olmalıdır.Sonuncu kategori daha sonra da bahsedileceği üzere glukoz metabolizma bozukluğunun daha ileri düzeyini ifade etmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Diyabet Federasyonu açlık plazma glukozu 100-110 mg arasında olanların az bir kısmında diyabet gelişebileceğini düşünerek ek maliyet ve iş yükünden kaçınmak için normal açlık plazma glukoz düzeyinin üst sınırını 110 mg/dl olarak benimsemişlerdir ve IFG/IGT kategorileri için ‘**Glukoz Metabolizmasının Ara (İntermedier)**’ tanımlamasının kullanılmasını tavsiye etmiştir(2). Buna karşılık hem ADA hem de EASD bu sınırı 100 mg/dl olarak kalmasında görüş



birliğine varmışlardır ve ayrıca bahsedilen bu popülasyonu tanımlamak için ‘**Prediyabet**’ terminini kullanmışlar.

Prediyabet teşhisi için kullanılan bir diğer yöntem plazma A1C konsantrasyonunun ölçümüdür. Gerçekten de topluma dayalı çalışmalarda A1C konsantrasyonu diyabet ve kardiyovasküler olay gelişiminde açlık plazma glukoz düzeyine göre çok daha kuvvetli bir prediktörü olduğu kanıtlandı(16). Bir sistematik derlemede (44,203 bireyi kapsayan 16 tane kohort çalışmasını kapsamaktaydı) hastalar ortalama 5,6 yıl takip edildikten sonra A1C değeri %5,5-6 arasında olanlar diyabet gelişimi açısından ciddi risk taşıdıkları görülmüş ve 5 yıl içerisinde %9 ila %25 arasında değişen insidanslarda aşikar diyabet geliştirmişler. A1C %6 ila %6,5 arasında olanlarda ise bu süre zarfında aşikar diyabet gelişme insidansı %25-50'lere çıktığını ve A1C değeri %5 olanlarla mukayese edilirken ise rölatif riskin 20 kat daha yüksek olduğu görülmüştür(17). Bütün bu kanıtlardan sonra ADA 2013 yılında yayımladığı durum belgesinde de önceki klavuzlarında olduğu gibi hemoglobin-A1C %5,7-6,4 aralığını prediyabet olarak tanımladı(7). Ancak TEMD testin teknik ve standartizasyonundaki eksikler ve yüksek maliyeti de göz önünde bulundurulduğunda tanı aracı olarak A1C'nin ülkemiz için henüz uygun olmadığını belirtmektedir(6). Bu nedenle biz de prediyabet hastalarını belirlerken bir kısım hastamıza yapılmış olmasına rağmen tanı aracı olarak bu testi faydalanmadık.

Özetle, ADA diyabet için artmış riskli(prediyabet) bireylerin tanımlaması için 1) FPG 100 mg/dL (5.6 mmol/L)-125 mg/dL (6.9 mmol/L) (IFG) veya 2) 75-g glukoz ile yapılan OGTT'de 2.saat plazma glukozu 140mg/dL(7.8 mmol/L) -199 mg/dL (11.0 mmol/L)(IGT) veya 3) A1C 5.7–6.4% olmasını benimsemiştir(7).

### **2.1.2-B Prediyabetin Klinik Önemi:**

Diyabetik bireylerde oluşan makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların tamamı özetle uzamış hiperglisemiye atfedilmektedir. Pre-DM durumun mikrovasküler hastalıkları tetikleyip tetiklemediği ayrıntılı olarak DSÖ 2006 yılı raporunda tartışılmıştır(2). Bu raporda mikroanjyopati gelişimi için kesin glukoz eşliğinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Prediyabetik dönemde retinopatinin geliştiğini gösteren veriler mevcuttur (18-19) Mikrovasküler hasarın en önemli göstergelerinden bir tanesi de mikroalbuminürüdür. Önceki çalışmalardan elde edilen verilere göre prediyabetiklerde mikroalbuminüri prevalansı normal popülasyonla kıyaslanınca yaklaşık iki kat daha fazla olup uzun dönem aşikar diyabetle mukayesede ise daha azdır(20). Mikroalbuminüriye ise hem kronik böbrek

yetmezliği gelişmesi bakımından hem de diğer makrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olması bakımından özel dikkat gerektirdiği iyi bilinmektedir.

NHANES çalışmasında Platinga ve ark. gösterdi ki, prediyabetiklerde %17,7'ye varan oranlarında kronik böbrek hastalığı mevcuttu(21).

Prediyabetik durumun makrovasküler komplikasyonlara sebep olup olmadığını araştırmak için yakın zamanda Ford ve ark. (3) yaptığı 26 çalışmayı içeren büyük bir meta-analizde prediyabetik durumun makrovasküler komplikasyonları yaklaşık %20 oranında artırdığını gösterdiler.

Ayrıca prediyabetiklerde tek başına yukarıda bahsedilen komplikasyonların hepsine neden olabilecek tip-2 DM'ye ilerleyebilmekte ve tip-2 DM gelişme insidansı normoglisemik bireylere göre anlamlı derecede yüksektir. Çalışmalara göre izole IFG veya izole IGT gruplarında yıllık tip2-DM geliştirme insidansı %4-6 arasındadır. Normoglisemiklerde ise bu oran yıllık %5'in altındadır(22,23,24). Kombine grup Pre-DM (IFG+IGT grubu) çok daha yüksek riskli gruptur ve bu oranlar %10'lara kadar yükselmektedir.

Ülkemizde ve tüm dünyada prediyabet insidansı hızla arttığı, 2030 yılında 470 milyon kişiyi ilgilendireceği ve yukarıda özetlenen komplikasyonlarla birlikteliği düşünülünce, ayrıca bir sonraki bölümde bahsedilecek olan hipergliseminin atriyal fonksiyonlar üzerine etkisi göz önünde tutulursa prediyabetin klinik önemi çok iyi anlaşılmaktadır.

## **2.2-Hipergliseminin Atriyal Fonksiyonlarla İlişkisi**

Çok sayıda epidemyolojik çalışmada gösterilmiştir ki DM atriyal fibrilasyon gelişimi için risk faktörüdür. Bu çalışmalardan en geniş olanı Movahed ve ark. 845,748 hasta üzerinde yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada DM ile AF arasında güçlü korelasyon olduğunu görülmüştür(4). Diyabet ile AF arasındaki anlamlı korelasyonu gösteren büyük çalışmalar tablo-2 'de özetlenmiştir.

Çok açık limitasyonlar olsa da Johansen ve ark.2008 yılında yaptıkları çalışma ile gösterdiler ki, 5 yıldan fazla AF'si olan hastalarda tanı almamış disglisemi insidansı yüksektir(29).

**Tablo-2 DM ve AF ilişkisini pekiştiren büyük çalışmalar odds ve hazard oranları ile birlikte**

Yazar	Hasta sayısı	DM'de AF prevs	Non DM AF prevs.	Odds oranları	%95 G.Aralığı	Hazard oranları	%95 G.Aralığı	P değeri
Movahed ve ark (2005)	845,748			2,13	2,10-2,16			<0,05
Ostgren ve ark. (2004)	1739	4	2	2	0.9-4,7			<0,05
Nichols ve ark. (2009)	17,372	3,6	2,5			1,26	1,08-1,46	<0,05
Benjamin ve ark (1994)	4731			1,4(E) 1,6(K)				<0,05
Aksnes ve ark (2008)	15,245					1,49	1,14-1,94	<0,05
Psaty ve ark (1997)	5201			1,08	1,03-1,13			<0,05

(NOT:G:Aralığı:Güven aralığı; Prevs.: Prevelans, E: Erkek, K:Kadın, Tablo B. R. Szejowski ve ark.'nın Journal of Diabetes Mellitus 2 mecmuasında neşr edilen makalesinden uyarlanmıştır)

Gerçekten de DM benzer özelliklere sahip fakat diyabeti olmayan hastalarla mukayesede hastaları AF gelişimine 1,4-2,1 kat daha eğilimli kılmaktadır.( 25,4,26) Diğer taraftan atriyal fibrilasyonlu hastalarda DM oranları yaklaşık olarak %10 ila %25 arasında değişmektedir(4,25,26). Ayrıca Atriyal fibrilasyon gelişmiş hastalarda DM özel bir önem arz etmektedir. Bilindiği üzere bu hastalarda DM mevcudiyeti CHADS2 skorunda ek bir puan almasına ve inme açısından diğer risk faktörlerine göre ayarlandığı zaman inme hızını

yıllık %2,8'e yükseltmektedir(5). Furie ve ark. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda agresif şeker regülasyonunun inmeyi engellediğini gösterdiler(27).

Yazıcı ve ark.ları iskemi, hipertansiyon ve sol ventriküler hipertrofisi olmayan tip-2 diyabetli hastalarda iner-atriyal ve intra-atriyal düzensiz kasılma ve aynı zamanda atriyal fonksiyonların bozulup AF gelişimi için bağımsız risk faktörü olan P dalga dispersiyonun uzadığını kanıtladılar(28).

Acar ve ark.ları Tip 1 DM hastalarında inter ve intra atriyal ileti gecikmesi ve diyastolik disfonksiyonun geliştiğini gösterdiler(29).

Önceki çalışmalar kronik hipergliseminin bir takım kesin olmayan mekanizmalarla aşikar diyabet gelişmeden önce atriyal fibrilasyonu tetiklediğini gösterdi(30). Hayvan deneylerinde diyabetin atriyal intersitisyel fibrozise ve atriyal yapısal ve elektriksel remodellinge önemli katkıda bulunduğu ve intraatriyal kasılma zamanında uzamayla sonuçlandığı gösterildi(31,32).

Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada Karabağ ve ark.ları koroner arter hastalığı, hipertansiyonu ve sol ventrikül hipertrofisi olmayan prediyabetik bireylerde P dalga dispersiyonunda uzama olduğunu tespit ettiler(41).

Diyabetik bireylerde atriyal fonksiyonların bozulduğunu gösteren doku dopler ekokardiyografi çalışmaları da mevcuttur. Acar ve ark. Tip 1 DM'de hem atriyal mekanik hem de elektromekanik fonksiyonların bozulduğunu gösterdiler (29).

Prediyabetiklerde atriyal fonksiyonları doku dopler ile araştıran tek çalışma mevcuttu. Yakın zamanda yayımlanan bu çalışmada sadece Pre-DM'nin izole IFG grubu incelenmiştir(40)

Biz de literatürdeki bu verilerden yola çıkarak prediyabetik hastalarda hem doku dopler ekokardiyografi ile atriyal elektromekanik fonksiyonları, hem de volumetrik yöntemlerle atriyumun mekanik fonksiyonlarını araştırdık.

### **2.3-SOL ATRİYUM FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Diyabet sol ventriküler disfonksiyon açısından yüksek risk teşkil ettiği artık bilinmektedir. Bu hem diyabetle birlikte olan diğer major risk faktörlerinin beraber bulunmasından hem de bu faktörler olmadan da izole diyabetiklerde de kanılanmıştır. Bu nedenden ötürü diyabet, American College of Cardiology/American Heart Association tarafından kalp yetmezliği için de bağımsız bir risk faktörü olarak kabul

edilmektedir(33). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon kalp yetmezliğinin ilk evresi şeklinde prezente olup yüksek mortalite ve morbiditeyle ilişkilidir(34). İşte sol ventrikül (LV) kompliansının ciddi olarak azaldığı bu durumda atriyal fonksiyonlar önem arz etmektedir ve ventriküler doluşa katkıları artmaktadır(35). Hipergliseminin metabolik etkileri sonucu oluşan miyokardiyal fibrozis, otonom nöropati ve küçük damar hastalığı gibi muhtemel kombine mekanizmaların bir araya gelmesi ile LV diyastolik disfonksiyonu gelişmektedir. Sol atriyal (LA) remodellinginin LV remodelling ile yakın ilişki (36) içerisinde olmasından dolayı LA volümünün diyastolik disfonksiyonun duyarlı bir işareti olduğu bildirilmiştir(35). Sol atriyal kasılma yeni bir mitral giriş basınç farkı oluşturarak, diyastazis evresinde yarı açık konuma gelen mitral yaprakçıkları tekrar açarak, geç diyastolde kanın atriyumdan ventriküle geçişini sağlar. Bu dönem geç doluş evresi olarak adlandırılır ve normal kalplerde tüm sol ventrikül doluşunun % 15-20 si bu dönemde gerçekleşir. EKG de P dalgasından sonra gelen bu dönem pulse wave kullanılarak elde edilmekte ve A dalgası olarak isimlendirilmektedir. Atriyal kasılmanın olmadığı atriyal fibrilasyon varlığında bu dalga ortadan kalkacaktır ve LV diyastolik yetmezlik iyice derinleşecektir. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografik olarak değerlendirilmesinde çok sayıda parametre belirlenmiştir ve bu parametrelerin hiç birisi diyastolik disfonksiyon tanısı için tek başına yeterli değildir(37). Bu parametreler bilindiği üzere pek çok durumdan etkilenmektedir(38). LA volümleri bu durumlardan az etkilenir ve prognostik önemi vardır. Sol atriyum volüm ve fraksiyonları LV diyastolik disfonksiyonun şiddetini de yansıtmaktadır(39). Sol ventriküler doluş sol atriyumun normal sinüs ritmindeki bireylerde sol ventrikülün sistolü esnasında rezervuar, erken diyastolde kanal ve geç diyastolde aktif kontraktıl fonksiyonu tarafından devam ettirilir. Yakın zamanda bozulmuş açlık glukozu olan hastaların aynı özelliklere sahip normoglisemik hastalarla yapılan mukayesesinde Ayhan ve ark. (40) gösterdiler ki IFG grubunda hafif bir glukoz yüksekliği bile atriyal kontraksiyon zamanında uzama ve sol atriyal (LA) diyastolik yetmezlikle sonuçlanmaktadır. Bu da muhtemelen artmış sol ventrikül end-diyastolik basınca ve sonuç olarak artmış sol atriyal gerilimle ilişkilidir. Buradan da anlaşılacağı gibi bu durumun kendisi de bozulmuş glukoz metabolizmasının atriyal hasar yapabildiğini kanıtlamaktadır.

Bilindiği üzere atriyal ileti çalışmaları ekg ve eko çalışmaları ile yapılmaktadır. EKG de maksimum P dalga süresinden (Pmaks) minimum P dalga süresini (Pmin)

çıkarak hesaplanan P dalgası dispersiyonunun (PDD) AF gelişme riski ve/veya nüksü için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir ve uzamış PDD hem aşikar diyabet hem de pre-DM hastalarına gösterilmiştir(28,29,41). Doku dopler ekokardiyografi ile ölçülen uzamış atriyal ileti zamanının AF gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu önceki çalışmalardan bilinmektedir(42,43,44).

Yakın zamanda neşr edilen büyük bir çalışmada daha diyabet gelişmeden prediyabetik dönemde normotansif koroner arter hastalığı olmayan bireylerde LV diastolik ve sistolik yetmezliklerin başladığını strain ve doku dopler eko ile gösterildi(45). Bu nedenle de sadece diyabetik değil, prediyabetik dönemde de atriyal fonksiyonlar önem arz etmektedir.

## **2.4.SOL ATRİYUMUN EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELENMESİ**

### **2.4.1. Transmitral Akımlar**

Erken diyastolik hızlı doluş evresi mitral kapağın açılması ile başlar ve ventrikül içi basınç sol atriyum basıncına eşitlendiğinde veya bunu geçtiğinde sona erer. Sol atriyum basıncı kanın sol ventriküle geçmesi ile azalır ancak, ventrikül basıncı da kan doluşunun başlamasını hemen sonrasında ventrikül gevşemesi sayesinde düşer ve en düşük değerlerine ulaşır, hızlı doluş devam ettirilir. Kan sol ventriküle geçtikçe ventrikül içi basınç artmaya başlar. Sol atriyum basıncındaki düşüş ve sol ventrikül içi basıncındaki artış sonucunda atriyoventriküler basınç farkı ve dolayısıyla kanın sol ventriküle doluşu giderek azalır. Normal şartlarda sol ventrikül diyastolik doluşunun yaklaşık olarak %80'i bu dönemde gerçekleşir. Bu evre ekg'de T dalgasından sonra kaydedilmektedir. Pulse wave kullanılarak oluşturulan bu erken diyastolik dalga E dalgasıdır. E dalgası erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır.Çalışmalarda yaygın olarak kullanılan bu dalga doğrudan miyokardın gevşemesine bağlı olduğundan ön yükten kısmen bağımsızdır (46,47).

Akselerasyon zamanı atriyoventriküler kapakların açılmasından sonra en yüksek akım hızına ulaşana kadar geçen süredir.

Deselerasyon zamanı ise zirve E hızının bazal düzeye kadar inmesi için geçen süreyi göstermektedir (EDZ). Gevşeme anormalliği olan hastalarda EDZ uzamış olarak saptanır çünkü sol ventrikül basıncı orta ve geç diyastol dönemlerine kadar azalmaya devam eder, sol atriyum ve sol ventrikül basınçlarının eşitlenmesi uzun zaman alır.

Sağlıklı genç bireylerde kuvvetli sol ventrikül gevşemesi ve elastik gevşemeye bağlı olarak EDZ kısalır. Sol ventrikül kompliyansının azaldığı ve sol atriyum basıncının arttığı durumlarda ise EDZ uzar.

Diyastolun geç doluş evresinde atrial kasılmanın oluşmasıyla yeniden bir mitral giriş basınç farkı oluşturmaktadır. Bu evreden hemen önceki evre olan diyastazis evresinde yarı açık konuma gelen mitral yaprakçıklar bu kasılma ile tekrar açılmaktadır ve bununla da kanın atriyumdan ventriküle geçişi sağlanır. EKG'de P dalgasından sonra gelen bu dönem pulse wave kullanılarak elde edilmektedir ve A dalgası olarak biliniyor. A dalgası kalp hızı, volüm yükü ve yaştan etkilenmektedir ve LV kompliyansının azalmasıyla önemi daha da artmaktadır. Bilindiği üzere E/A oranları birden büyüktür.

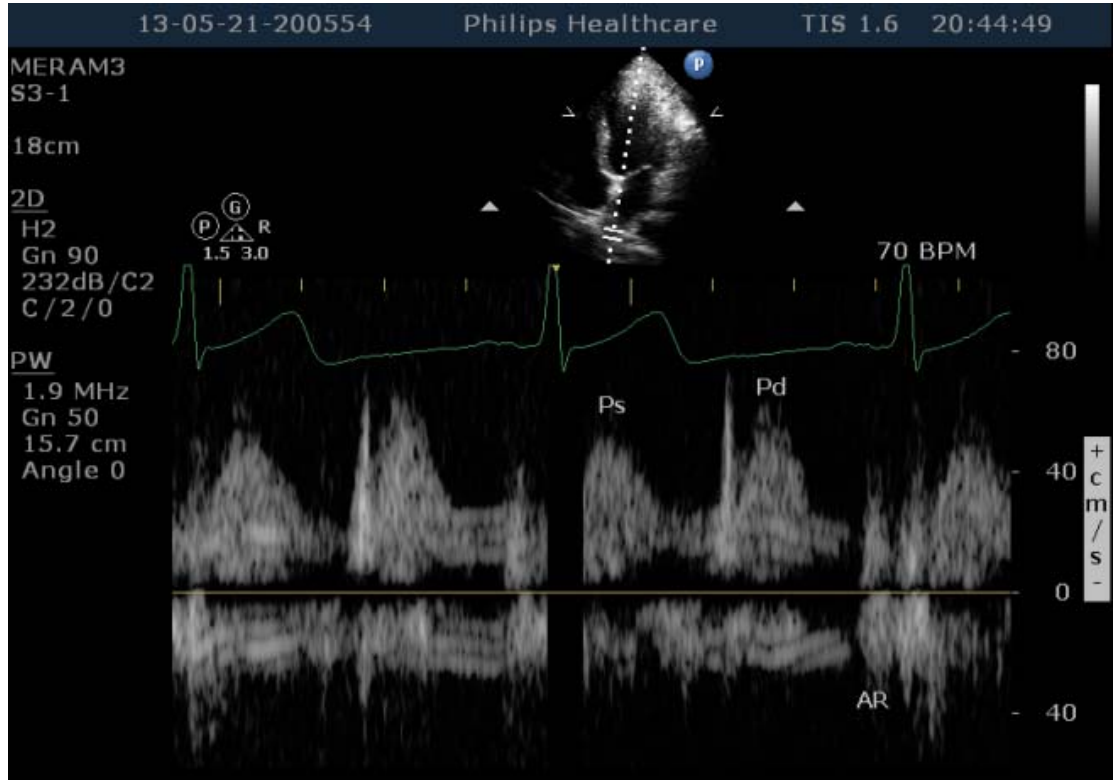
Ayrıca yakın zamanda Ceyhan ve ark.ları (45) yaptıkları strain çalışması ile ventriküler diyastolik ve sistolik yetmezliğin prediyabetik dönemde geliştiğini ortaya koyması ile biz de prediyabetik grupta atriyal fonksiyonlar araştırırken bu durumun ventriküler diyastolik disfonksiyondan bağımsız olamayacağını düşünerek çalışmamızda atriyal ve özellikle de ventriküler kompliyanstaki azalmaya bağlı olarak pulmoner venöz akımdaki sistolik ve diyastolik komponentler (Ps ve Pd dalgaları) atriyal geri akım (AR) ve ventriküler doku dopler değerlendirmelerini de yaptık.

#### **2.4.2. Pulmoner Ven Akım Hızları**

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve sol atriyum doluş basıncının bilinmesi gereken her durumda pulmoner ven akım paterninden faydalanılmaktadır. Pulmoner ven dopler kayıtları dört velositeden oluşmaktadır. Bu velositelerden Ps1 ve Ps2 sistolik velositelerdir. Diyastolik velositeler ise Pd ve atriyal geri akım (AR) velositeleridir. Sistolik ileri akımın ilk komponenti olan Ps1 erken sistolde oluşur. Ps1, atriyum gevşeme fazı ile ilgilidir. Sonra atriyumda relaksasyon gelişince azalan sol atriyal basıncla korele bir şekilde azalmaktadır. Ps2, ventrikül sistolü esnasında mitral annulusun apikale doğru çekilmesi, sol atriyum alanında artma ve emme gücündeki artış ile pulmoner venlerden sol atriyuma olan doluş sonucu oluşur. Sistolik komponentler sağlıklı kişilerde birbirine çok yakındır ve hastaların %70' nde PS1 pik velositesi seçilemeyebilir.

Diyastolik dalga olan Pd, mitral kapağın açılması ve sol atriyum basıncının düşmesiyle birlikte gelişir. Atriyal kontraksiyon gerçekleşince ise sol atriyum

basıncında artış olmaktadır. Bu artışın sonucunda ise pulmoner venler doğru geri bir akım geliyor ve AR dalgasını oluşturuyor. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı, sol atriyum kompliyansı ve kalp hızı bu geri akımın genişliğini ve süresini etkileyen faktörlerdir. Erken mitral akım dalgası (E) pulmoner venöz akımın diyastolik fazı ile benzerlik göstermektedir. Erken diyastolde olan akımı sol atriyum pasif olarak iletmektedir. Bu nedenle oluşan pik velosite mitral E hızının değerleri ile koreledir. Pulmoner kapiller kama basıncı arttıkça (başka bir deyişle sol atriyum basıncı arttıkça) Pd küçülmekte ve Pd'ye ait deselerasyon zamanı kısalmaktadır. Atriyal geri akım AR ve atriyal geri akım süresi sol ventrikül diyastol sonu basıncı arttıkça uzamaktadır. Bu dalgalar özellikle mitral E ve A dalgalarının birleştiği durumlarda önem kazanmaktadır ve sinüs ritmindeki hastalarda diyastolik doluşu değerlendirilmesinde yardımcıdır. Pulmoner ven akım örnekleri şekil-1'de gösterilmiştir.



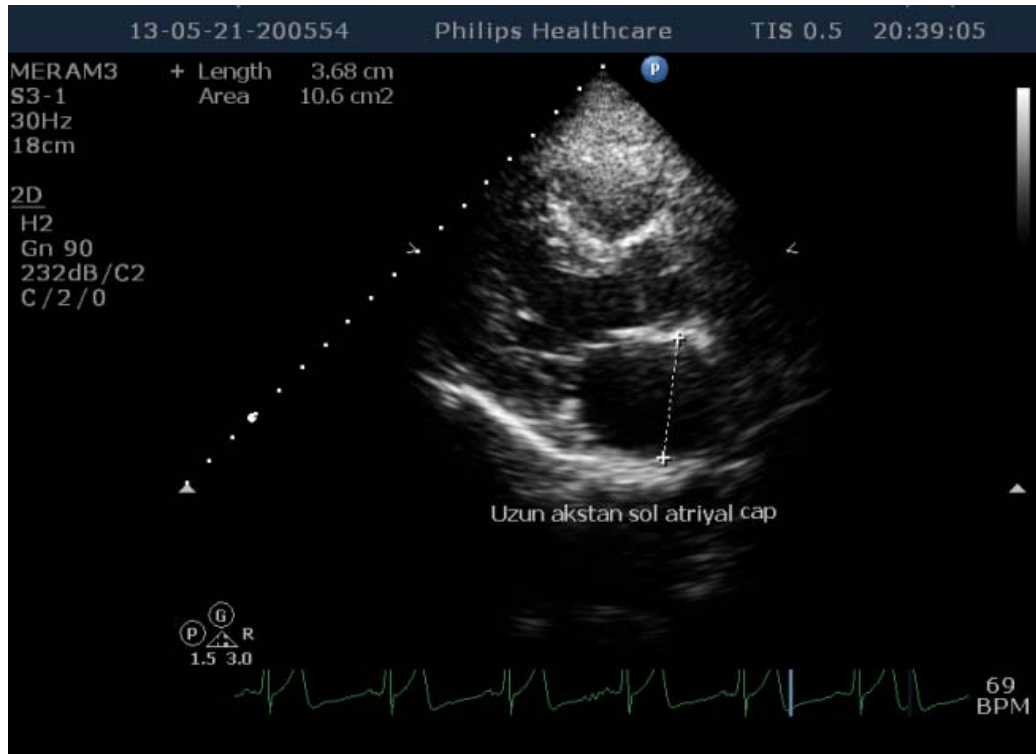
Şekil-1. Pulmoner Venöz Akım Örnekleri. Görüntüler 30 yaşında sağlıklı erişkinden alınmıştır.

#### 2.4.3. Atriyal Volümler ve Atriyal Mekanik Fonksiyonlar:

Atriyum boyutlarının ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ekokardiyografi diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir. Atriyal fonksiyonlar doppler ekokardiyografi ile, atriyal boyutları ise iki boyutlu



ekokardiyografi ile yaygın ve kolayca değerlendirilebilmektedir. Bunun için yaygın olarak kullanılan pencereler parasternal uzun aks ve apikal dört boşluktur. Sol atriyum ölçümü ventrikül sistolünün sonunda, yani mitral kapak açılımından hemen önce yüzey ekg'de T dalga sonunda yapılmalıdır. Çünkü bu durum sol atriyumun en geniş halini yansıtmaktadır. Uzun eksenden atriyumun ön-arka çapı ölçülür. Uzun eksenden sol atriyum çapı, aort kökünün arka duvarı ile LA'nın arka duvarı arasındaki uzunluğa denk gelmektedir. Bu uzunluğun normal erişkinler için referans aralığı kadınlarda 2,7-3,8cm, erkeklerde ise 3.0-4.0 cm'dir (93) (şekil-2).

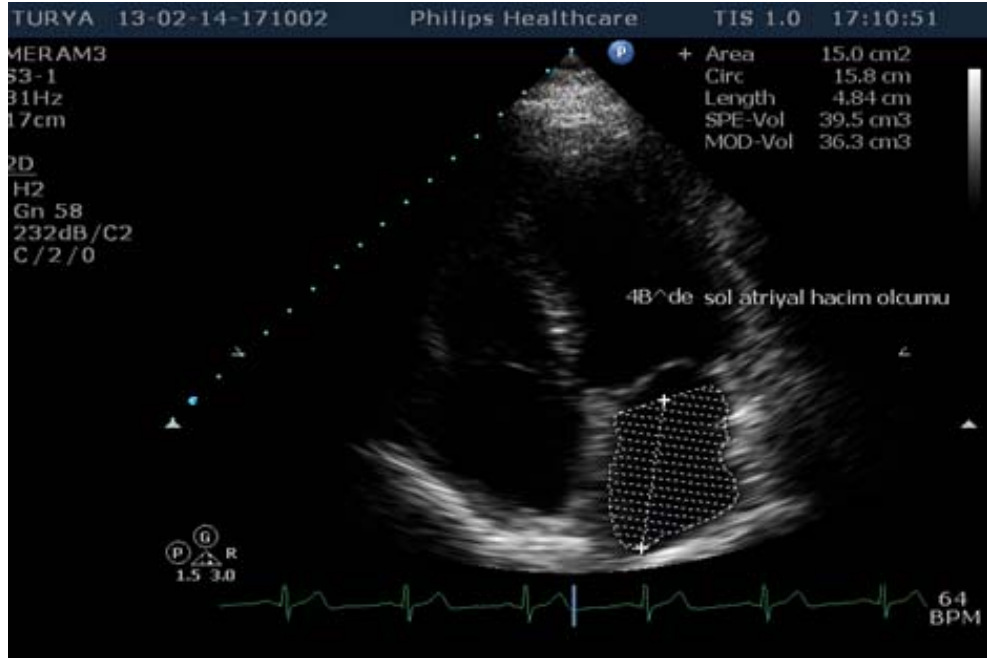


Şekil-2.Parasternal uzun aks görüntüsü. Sol atriyum çapı. T dalga sonunda (atriyumun en geniş olduğu zaman-atriyal diyastolde sol atriyal çap)

M-mod ekokardiyografi LA boyutlarının değerlendirilmesinde tercih edilen yöntemdir. LA lineer çapların ölçülmesinde M-mod günlük pratikte sıklıkla kullanılsa da sol atriyumun üç boyutlu yapısı ve bu yapının da asimetric olduğu göz önünde bulundurulunca güvenilir bir yöntem olmadığı anlaşılmaktadır (48).

Gerçekten de önceki çalışmalarda da gösterildiği gibi atriyum çaplarının volüm olarak ölçülmesi lineer ölçümlere göre daha doğru sonuç vermekte ve yine lineer ölçümlere göre kardiyovasküler morbiditenin daha güçlü ön gördürücüsüdür(49).

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti 2-D eko ile sol atriyumun boyutunun hesaplanması için Simpson yöntemini ve alan-uzunluk (area-length) metodu olmak üzere iki yöntem önermiştir (50). Araştırmalarda bu iki yöntem arasında doğruluk ve tekrarlanabilirlik yönünden fark bulunmamıştır(51). (Şekil-3)



Şekil-3. Simpson Yöntemi ile Sol atriyum hacim ölçümü. Yüzeysel EKG'de T dalgası sonunda ölçülen LA maksimal hacim örneği.

Bilindiği üzere sol atriyal volümler yaklaşık  $23 \pm 6$  mL /m<sup>2</sup> dir. Erkeklerde ise üst sınır 32 ml/ m<sup>2</sup> olarak kabul edilir (49).

Normal sinüs ritmindeki hastalarda , sol atriyum mekanik fonksiyonları aşağıdaki gibidir:

A-LV sistolü esnasında **rezervuar**;

B-Erken diyastolde **kanal ( conduit )**;

C-Geç diyastolde **aktif kontraktıl (Pompa)**

**A)Rezervuar Fonksiyonu:** Sol atriyumun rezervuar fazı ventrikül sistolu sırasında gerçekleşmekte ve bu faz içerisinde 2 farklı periyot mevcuttur; 1)İlk olarak atriyal sistolden hemen sonra mitral kapağın kapanmasını takiben, esas işlevi pulmoner ven akımlarını module etmek olan bir atriyal gevşeme fazı ki, bu faz atriyal hacimde hızlı bir artışla karakterizedir. 2)Sol atriyal hacmin daha yavaş arttığı bu ikinci

dönemde ise, mitral anüler düzlemin aşağı doğru çekilmesine neden olan ventrikülün sistolde longitudinal kasılması gerçekleşmesi daha ön plandadır. Kalp tabanının aşağı doğru inmesiyle atriyumun içine kanın emilmesi ile sonuçlanır. Bu fazda ayrıca sağ ventrikül kontraksiyonuna bağlı olarak kanın atriyal kaviteye itilmesine sebep olan transpulmoner gradiyent oluşturmaktadır ki bu da atriyal doluma katkıda bulunur.

**B) Kanal (conduit) fonksiyonu :** Bu fazda atriyum pulmoner venlerden gelen kanı açık olan mitral kapaktan ventriküle iletir. Rezervuar ve Pompa işlevlerinin aksine kanal fonksiyonu diyastolik bozulmanın ilk evrelerindeki ventriküler atım hacmine çok az katkıda bulunur. Diyastolik fonksiyonun ileri evresinde diğer iki işlev kaybolduğunda bu katkı önemli hale gelmektedir.

**C) Pompa (Booster pump) fonksiyonu :** Pompa fazı diğer bir terminoloji ile atriyal sistol, diyastol sonundaki hızlı ventriküler doluştan sorumludur. Pompa işlevi Frank-Starling mekanizması ile uyumlu olarak, atriyal kavitenin kontraksiyon öncesi hacmiyle çok yakın ilişkilidir.

#### **2.4.4. Doku Dopler Görüntüleme (TDI)**

Doku dopler görüntüleme dokunun hareketinin dopler ekokardiyografi ile görüntülediği bir ultrason tekniğidir. Dopler ekokardiyografide hareketli hedeflerin hızları kayıt edilir ve görüntülenir. Günümüzde çoğu ekokardiyografi cihazında TDI modu seçildikten sonra makine doku hızlarını otomatik olarak ayarlamaktadır. Kırmızı renk dokunun hareketlerinin transdüserine doğru, mavi renk ise doku hareketinin transdüserden uzaklaştığını gösterir. Bu teknikte mantık düşük frekanslı dalgaları engelleyen filtreler kaldırılıp, kazanç azaltılarak miyokarda ve anulusa ait hareketlerin görüntülenmesine olanak sağlamaktır. TDI göğüs duvarı attenuasyonundan daha az etkilendiğinden ölçümler suboptimal ekojenitede bile gerçekleştirilebilir. Bu tekniğin avantajları başlıca olarak transduser ile incelenen bölge arasındaki dokulardan minimal etkilenmesi sonucunda kötü iki boyutlu eko görüntülerine rağmen yeterli doku dopler sinyalleri alınabilir. Ayrıca Pulse dalga TDI'nın yüksek zamansal çözünürlüğü sayesinde hem sistolik hem de diyastolik hemodinamik parametreler kantitatif olarak analiz edilebilir. Miyokardın hem global ve hem de segmental sistolik ve diyastolik fonksiyonu kantitatif olarak değerlendirilebilir ve TDI ön yük değişikliklerinden fazla etkilenmemektedir.

Miyokardiyal doppler hızları kalbin translasyon hareketi ve komşu segmentlerin "tethering" (akinetik segmentin normal komşu segmentin hareketinden etkilenmesi, itme-çekme etkisi) etkisinden etkilenebilmesi, kalbin rotasyonel hareketinden etkilenmesi ve açı bağımlı olması gibi bir takım dezavantajları olsa da ventriküler doku dopler miyokardiyal relaksasyonun değerlendirilmesi, sol ventrikül dolum basıncının noninvaziv olarak tahmininde, bölgesel ve global sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi, kardiyak zaman sürelerinin değerlendirilmesinde, resenkronizasyon tedavisi gibi pek çok alanda kullanılmaktadır.

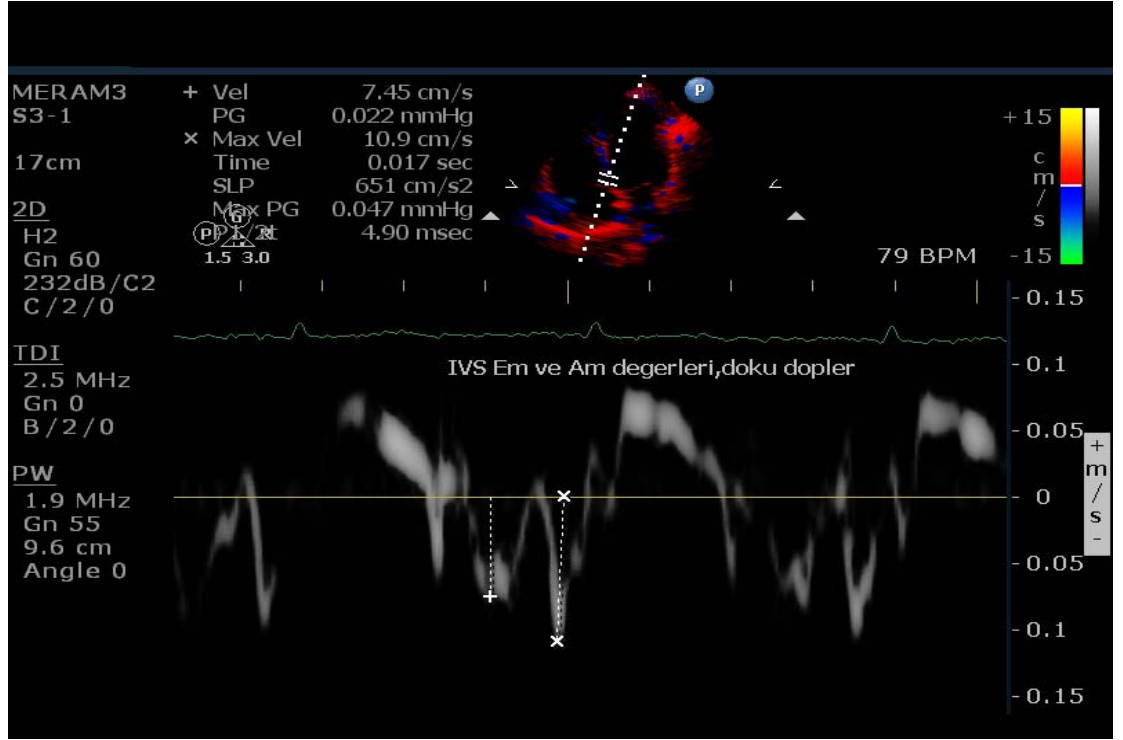
Doku doplerin klinik pratikte yaygın kullanım alanlarından bir tanesi de mitral anulusun longitudinal hızlarının değerlendirilmesidir. Bu hızlar aracılığıyla doluş basıncı tahmini, bölgesel sistolik fonksiyonlar ve kardiyak zaman süreleri hakkında bilgi edinilmektedir. Bu değerlendirme apikal dört boşluk görüntüde mitral anulusun septal ya da lateral kısmına örnek hacmin yerleştirilmesiyle ve TDI modunun seçilmesiyle yapılır. Sistol sırasında oluşan dalga ventrikül merkezine doğrudur ve pozitif dalgadır (Sm). Diyastol sırasında oluşan dalgalar ise ventrikül merkezinden uzaklaşan negatif Em ve Am dalgalarıdır (Şekil-4). Ayrıca bu yöntemle kardiyak zaman sürelerinden izovolumetrik gevşeme zamanı (IVRZ), ejeksiyon zamanı (ET) ve izovolumetrik kasılma zamanı (IVKZ) ölçülebilir. Em hızı miyokardiyumun gevşemesini yansıttığından diyastolik yetmezliklerin değerlendirilmesinde ve sol ventrikülün diyastol sonu basıncının noninvaziv olarak tahmininde kullanılmaktadır. Miyokardiyal gevşemesi bozuk olan bireylerde Em hızı azalmaktadır ve ön yükün arttığı durumlarda ise sağlıklı bireylerdeki gibi artış gösteremez. Em hızındaki bu azalma ise diyastolik yetmezliğin en erken göstergelerindedir. Yüksek E/Em oranları sol ventrikül diyastol sonu basıncının ve pulmoner kama basıncının arttığını göstermektedir. Em hızı ayrıca alındığı duvara göre de farklılıklar göstererek lateral duvarın Em değeri her zaman septal Em değerinden yüksektir (94).

Doku dopler ile bakılan bir diğer parametre miyokardiyal performans indeksidir (MPI). Sistolik ve diyastolik zaman aralıkları ölçülerek ventrikül performansı hakkında önemli bilgi vermektedir. Eğer sistolik fonksiyonlarda bozulma başlamışsa izovolemik kontraksiyon zamanı uzamakta, ejeksiyon zamanı ise kısalmaktadır. Hem sistolik hem diyastolik fonksiyonlarda birlikte bozulmaların olduğu durumlarda ise miyokardiyumun relaksasyonunda anormallik oluşacak ve sonuçta izovolemik relaksasyonda uzama olacaktır. MPI aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır:

$$\text{MPI} = (\text{IVCT} + \text{IVRT}) / \text{ET}$$

(İVRT: izovolumetrik relaksasyon zamanının göstermektedir)

Normal değeri  $0.39 \pm 0.05$  'dir (şekil-4)



Şekil-4. Ventriküler Doku Doppler değerlendirilmesi. Pozitif dalga IVS Sm'yi gösterirken negatif dalgalar sırasıyla Em ve Am değerlerini göstermektedir.

Son zamanlarda doku doppler görüntüleme ile atriyal fonksiyonların sistemik lupus eritromatozis, hipotiroidi, skleroderma, ailevi akdeniz ateşi gibi bir çok sistemik hastalıklardan etkilenip etkilenmediği araştırılmıştır(52,53,54).

TDI (doku doppler görüntüleme) ile ölçülen atriyal ileti zamanının uzaması genel populasyon da artmış yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon gelişimi ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (43,51,55). Yüzeysel EKG'de P dalgasının başlangıcında atriyal kasılma ile oluşan A' dalgasının sonlanmasına kadar geçen süre total elektromekanik aktivasyon zamanı (TEMA) olarak tanımlanmıştır(60,67). Normal populasyonda elektromekanik ileti sağ atriyumda en kısadır ve interatriyal septumdan sol atriyal lateral duvara doğru giderek bu süre uzamaktadır(58). TEMA süresinin uzayıp 190 ms üzerine çıkması yeni başlangıçlı AF ve komplikasyonlarının önlenmesinde yüksek riskli hastaların belirlenmesinde kullanılan bir metoddur(57,59). Bu değer 127 ms

üzerine çıkması ise akut miyokart enfarktüsü sonrası yeni gelişen AF için %89 sensitivite ve %74 spesifite ile sınır değerini oluşturmaktadır (55,57).

Cheuk-Man Yu ve ark. koroner arter hastalarında atriyal doku dopler çalışması yaptılar ve bölgesel atrial kontraksiyon velositesi (Va) ve atriyal kontraksiyonun başlangıcı (T0), A' dalgasının zirve hıza ulaşıncaya kadar geçen süre (Tp) ve sonlanmasına kadar geçen süre (Te) değerlerini araştırdılar. Koroner arter hastalığı bulunan bireylerde hem atriyumlar arasında ciddi farkın olduğu hem de kontrol grubuna göre ilgili atriyal segmentler ve kasılma başlangıçları arasında anlamlı farkların olduğunu gösterdiler(56).

Kayrak ve ark. akut miyokart enfarktüsü sonrasında atriyal remodelling üzerine spironolaktonun etkisini araştıran randomize çalışmada atrial doku dopler ile atriyal To, Tp ve Te ve atriyal kontraksiyonu gösteren Va değerlerini araştırdılar. Bu çalışmada da atrial fibrozisin geliştiği kolda Va değerlerinde anlamlı fark olmasa da lateral, interatrial septum ve sağ atriya ait EKG'de P dalgası başından atriyal kontraksiyonun solanmasına kadar geçen süre olan Te süresinde anlamlı uzama olduğunu kanıtladılar(60).

Prediyabetik bireylerde atrial doku dopler çalışmaları ve atriyal kontraksiyon sürelerini inceleyen bir çalışma yakın zamanda yayımlandı. Bu çalışmada prediyabetik bireylerin bozulmuş açlık glukozu (IFG) olan alt grubunun atriyal elektromekanik kasılma süresinin benzer özellikleri taşıyan normoglisemik bireylerle kıyaslaması yapılmıştır(40).

Bizim bilgilerimize göre şimdiye kadar literatürde prediyabetiklerin kombine grubunda (IFG ve IGT değerleri pozitif olan grup) ki, bu grupta iyi bilindiği üzere diyabet gelişimi ve kardiyovasküler komplikasyon gelişme oranları izole IFG grubuna göre çok daha yüksektir bu konu araştırılmamıştır. Biz de çalışmamızda her üç grubu- normoglisemik, izole IFG ve kombine grubu (IFG+IGT) bir birleriyle atriyal elektromekanik kasılma süreleri açısından kıyaslamasını yaptık.

### **3.MATERYAL VE METOD**

#### **3.1.Hasta Seçimi**

Her hangi bir sebepten ötürü N.E.Ü. Meram Tıp fakültesine başvuran hastalardan OGTT yapılmış olup çalışmaya dahil etme kriterlerine uygun olan hastalar seçildi.

**Çalışmaya dahil edilme kriterleri:** Meram tıp fakültesinin herhangi bir bölümüne çeşitli sebeplerden dolayı başvurup OGTT yapılmış olan hastalar tarandı. Çalışmanın hasta grubuna OGTT testi ile prediyabet teşhisi konulup beraberinde ek hastalığı bulunmayan bireyler dahil edildi. Kontrol grubuna ise herhangi bir hastalığı olmayan benzer yaş ve cinsiyete sahip sağlıklı bireyler dahil edildi. Hasta grubunda yaş ortalaması 53 olan toplam 87 (39 Erkek, 48 Kadın) birey mevcuttu. Kontrol grubu olarak ise herhangi bir hastalığı olmayan benzer yaş (ortalama 49 yıl) ve cinsiyete sahip 40 (12 erkek, 28 Kadın) birey alındı.

**Çalışmadan Dışlama Kriterleri :**

- Bilinen koroner arter hastalığının (KAH) olması;
- EKG’de koroner arter hastalığının kanıtlarının (T menfiliği, patolojik Q, ST depresyonları, LBBB gibi) bulunması; Sık ventriküler ve atriyal aritmilerin olması
- Beraberinde KAH olma ihtimaline karşı bilinen diğer aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın bulunması;
- Ciddi kronik obstruktif akciğer hastalığının (KOAH) varlığı;
- Ofis kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg olması;
- Her hangi bir zamanda kemoterapi ve radyoterapi almış olan hastalar;
- OGTT yapıldığı zaman gebe olanlar;
- Sinüs ritminde olmayan veya bilinen paroksizmal atriyal fibrilasyonunun bulunması;
- 120.dakika OGGT sonucu  $\geq 200$  mg/dL ölçülmesi;
- Perikardiyal effüzyonun bulunması;
- LV EF  $< 60$  olması
- Aort veya mitral kapak hastalıklarının varlığı;
- Yetersiz ekojeniteye sahip olan hastalar;
- Konjenital kardiyak anomalilerin bulunması (atriyal septal defekt gibi )
- Herhangi bir zamanda miyokardit ve perikardit geçirmiş bireyler;

### **3.2.Glikoz Ölçümü ve Prediyabet teşhisi:**

Fakültemize herhangi bir nedenle başvuran ve 75 g anhidroz glukozla oral glukoz tolerans testi yapılan hastalar belirlendi. OGTT sonucuna göre diyabetik olanlar ve doğurganlık yaşında olup gebe polikliniğinde kan verenler dışlandı. Bu hastalardan ADA'nın kriterlerine göre prediyabetik olanlar belirlendi. Dahil etme kriterlerine uyan bireyler çalışmaya alındı. Çalışmanın prediyabetik koluna dahiletme kriterlerine uyan ADA ve Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği kılavuzlarınca belirtilen tanımlamalara uygun, yine bu kılavuzlara muvafik olarak yapılan OGTT ile tanı almış 87 prediyabetik birey alındı. (29 hasta izole IFG, 58 hasta ise kombine grubu oluşturmaktadır).

Kontrol grubu olarak açlık kan şekeri <100 mg/dL olan, dahiletme kriterlerine de uyan sağlıklı bireyler alındı. Kontrol grubun 23 hastası bu şekilde belirlendi. Kontrol grubundaki hastaların 17 tanesi ise her hangi bir sebepten dolayı (örneğin birinci derece akrabalarda diyabet olması gibi) ilgili klinisyen tarafından OGTT yaptırılmış hem IFG hem OGTT değerlerine göre normoglisemik olan ve diğer dahil etme kriterlerini karşılayan hastalardan oluşmaktadır.

Böylelikle kontrol grubu olarak diğer tüm dışlama kriterleri uygulandıktan sonra 40 adet sağlıklı normoglisemik birey belirlendi.

### **3.3-Ekokardiyografi:**

#### **3.3.1-Genel Ekokardiyografik Değerlendirme:**

Hastaların tamamı transtorasik 2D, Pulse-Wave (PW-EKO), Continuous wave (CW-EKO), Renkli Dopler ve Doku Dopler Ekokardiyografi (TDI) ile değerlendirildi. Ekokardiyografik değerlendirme üç elektrotlu yüzeysel EKG bağlandıktan sonra ekokardiyografik görüntüleme cihazı (PHILIPS HD11XE) ve 2-4 mHZ fazlı transdüser kullanılarak yapıldı.

İncelenen bireyler sol lateral dekübit pozisyonda değerlendirildi. 2-D ölçümler ve geleneksel doppler ölçümleri yapılırken Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerileri göz önünde bulunduruldu (50).

Standart parasternal uzun eksen görüntülerden sol atriyum, aort çapı, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, septal ve arka duvar kalınlıkları ölçüldü.



### 3.3.2-Atriyum çapları ve Atriyal Mekanik Fonksiyonların İncelenmesi:

Apikal dört boşluk görüntülerden Modifiye Simpson metodu kullanılarak sol atriyumun maksimal ( $V_{max}$ ) minimal ( $V_{min}$ ) ve atriyal sisolden hemen önceki volümleri ( $V_p$ ) lld.  $V_{max}$  mitral kapaklar yeni açılmaya başladığında, yani hemen sistol sonunda (yüzeyel EKG'de T sonunda lld),  $V_{min}$  diyastol sonu fazda yani mitral kapaklar kapanmaya başladığında,  $V_p$  (P dalga başında ) lld. (şekil-3)

Daha sonra bu değerler DuBois formülü ile hesaplanmış vücut yüzey alanına bölünerek vücut yüzey alanına endekli değerler oluşturuldu.(40,60) (Böylece alışma populasyonuna katılanların vücut yüzey alanına göre daha önceki çalışmalarda gibi atriyal hacimleri hesaplandı ) (40,60).

Sol atriyum mekanik fonksiyonları aşağıdaki formüllerden yararlanıldı;

- 1) LA pasif boşalma hacmi =  $V_{max} - V_p$  ;
- 2) LA pasif boşalma fraksiyonu =  $[(V_{max} - V_p)/V_{max}] \times \%100$  ;
- 3) Kanal fonksiyonu = (Pasif boşalma hacmi / dolum hacmi)  $\times \%100$ ;
- 4) LA aktif boşalma hacmi =  $V_p - V_{min}$  ;
- 5) LA aktif boşalma fraksiyonu=  $[(V_p - V_{min})/V_p] \times \%100$ ;
- 6) LA EF =  $[(V_{max} - V_{min}) / V_{max}] \times \%100$ ; (Diyastolik boşalma fraksiyonu)
- 7) Dolum hacmi= $V_{max} - V_{min}$  ;
- 8) Genişleme indeksi = (Dolum hacmi/  $V_{min}$  )  $\times \%100$  ;

Bu formüllerden bir , iki ve üç numaralı formüller kanal fonksiyonlarının, dört ve beş numaralı formüller ile pompa fonksiyonlarının, altı, yedi ve sekiz numaralı formüller ile ise atriyumun rezervuar fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanıldı.

### 3.3.3-Atriyal Elektromekanik Fonksiyonlarını Değerlendirilmesi:

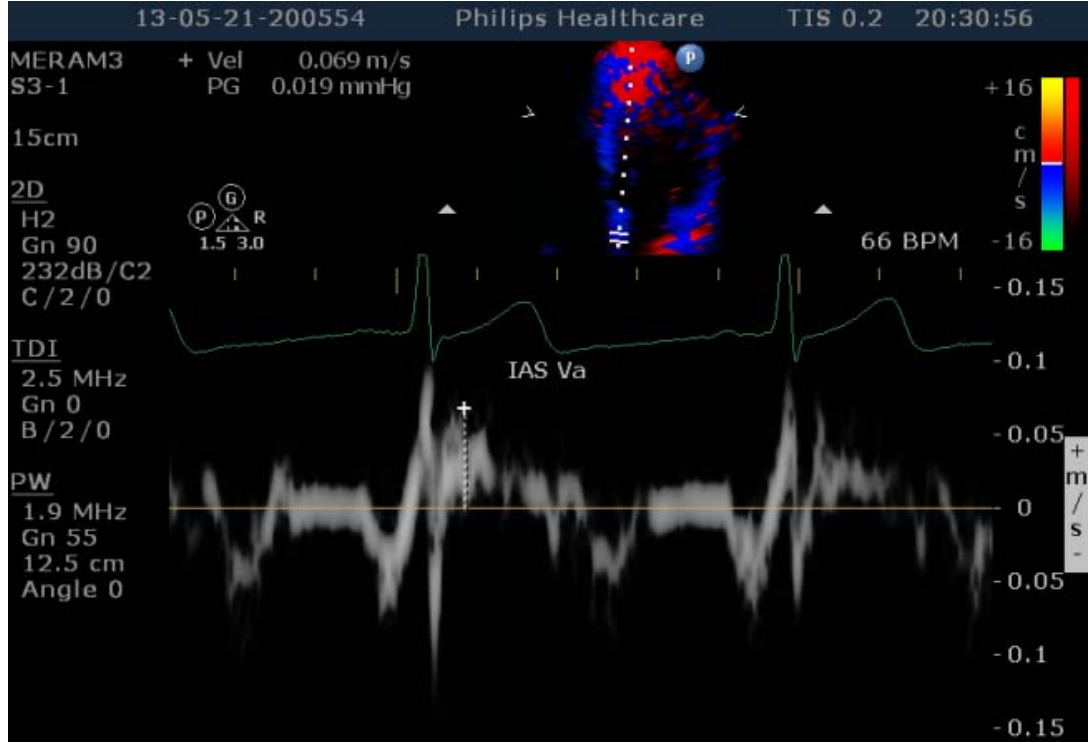
Atrial doku dopler apikal dört boşluk pencereden değerlendirildi. Atriyal TDI yapılırken sol atriyum lateral duvarına ait TDI lateral duvar orta segmentine, İAS ye ait TDI İAS orta segmentine, sağ atriyuma (RA) ait görüntüler ise sağ atriyumun orta segmentine örneklem hacmi yerleştirilerek yapıldı. Örneklem hacmi ilgili segmente

yerleştirildikten sonra yüzeyel EKG’de P dalgası başlangıcından atriyal TDI’de negatif dalga olan A’ dalgası oluşuncaya kadar geçen süre o duvara ait  $T_o$  süresini oluşturmaktadır. Yine P dalgasının başlangıcı ile A’ dalgasının zirve değeri oluşana kadar geçen süre ( $T_p$ ) ve P dalgası başlangıcından A’ dalgasının sonlanmasına kadar geçen süre ( $T_e$ ) daha önceki çalışmalarda belirtildiği şekilde ölçüldü (56) (Şekil-5)



Şekil-5 Apikal 4 Boşluk görüntüden İAS’ye ait atriyal doku doppler örneği.

Çalışmada ayrıca bölgesel atriyal kontraksiyonları yansıtan pozitif dalga olan  $V_a$  hızları da önceki çalışmalarda belirtildiği şekilde ölçüldü (56,60). (Şekil-6)



Şekil-6 İAS'nin bölgesel atriyal kontraksiyonunu yansıtan pozitif dalga;Va hızı. (Atriyal TDI'de İAS orta segmentine örneklem hacmi düşülerek alınmıştır.)

Çalışmamızda atriyal yeniden şekillenmeye ventriküler diyastolik disfonksiyonun eşlik edip etmediğini araştırmak için hem geleneksel ekokardiyografik yöntemlerle hem de TDI ile ventrikül fonksiyonlarını araştırdık. Ventriküler TDI ile lateral duvara, IVS ve RV'ye ait Sm değerleri ile her üç duvara ait MPI değerleri incelendi.

### 3.4-İSTATİKSEL ANALİZ:

İstatiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 15 yazılımı kullanarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogrov-Simirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Sayısal veriler normal dağılım göstermekteydi. Önce prediyabetik grup ile normoglisemik grup kıyaslandı. Sayısal verilerin gruplar arasındaki karşılaştırılması independent sample t testi ile yapıldı ve tanımlayıcı parametreler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $P < 0.05$

düzeyinde değerlendirildi. Daha sonra ANOVA ve Tukey testleri ile kontrol, izole IFG ve kombine grupların kıyaslanması yapıldı.

#### 4-BULGULAR

Çalışmanın hasta grubuna toplam 87 prediyabetik hasta (48 Kadın, 39 Erkek, ortalama yaş  $52.67 \pm 10.5$ ) dahil edildi. Kontrol grubuna ise yaş ve cinsiyet olarak benzer özellikleri taşıyan (28 Kadın, 12 Erkek, ortalama yaş  $48.78 \pm 11.6$ ) toplam 40 sağlıklı birey alındı. Çalışmamızda prediyabet grup kendi arasında ADA'nın kriterlerine göre izole IFG grubuna ve kombine gruba (IFG+IGT) ayrıldı. (29 hasta izole IFG, 58 hasta kombine (IFG+IGT) grubu oluşturmaktadır).

Hasta grubunda yaş dağılımı  $52.67 \pm 10.5$  ve kontrol grubu yaş dağılımı  $48.78 \pm 11.6$  olup benzer idi ( $p=0.06$ ). Hasta grubunun ofis sistolik kan basıncı  $125.72 \pm 9.7$  mmHg, kontrol grubunun ofis sistolik kan basıncı  $125.15 \pm 8.7$  mmHg, ( $p=0.75$ ), diyastolik kan basınçları hasta grubunda  $81.15 \pm 7$  kontrol grubunda  $78.51 \pm 7$  mmHg ölçüldü ( $p=0.06$ ). Vücut kitle indeksi hasta grubunda  $29.36 \pm 5$  iken kontrol grubunda  $30.11 \pm 4.67$  idi ( $p=0.42$ ). İstirahat kalp hızları açısından da hasta ve kontrol grubu arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamaktaydı (hasta grubunda  $77 \pm 12.6$  atım/dakika, kontrol grubunda  $74 \pm 11.9$  atım/dakika idi,  $p=0.27$ )

Grupların biyokimyasal özellikleri kıyaslandığı zaman ise kreatinin değerleri ortalaması hasta grubunda  $0.73 \pm 0.2$  mg/dL, kontrol grubunda  $0.78 \pm 0.2$  idi ( $p=0.27$ ). Hemoglobin A1C ortalamaları da benzerdi (%  $5.96 \pm 0.51$  vs %  $5.67 \pm 0.36$ ,  $p=0.12$ ). Total kolesterol değerleri hasta ve kontrol grubunda sırasıyla  $199.3 \pm 43.5$  mg/dL ve  $189.9 \pm 21.5$  mg/dL ölçülmüş olup istatistiksel olarak fark yoktu ( $p=0.16$ ). LDL kolesterol değerleri açısından da kontrol ve prediyabetik grubun arasında istatistiki anlamlı fark yoktu ( $120.4 \pm 19.2$  mg/dL vs  $125.1 \pm 36.6$  mg/dL,  $p=0.51$ ). Tam kan parametrelerinden hemoglobin değerleri de her iki grupta benzerdi ( $13.60 \pm 1.8$  g/dL vs  $13.59 \pm 2.5$  g/dL  $p=0.98$ ).

Tanısal değerlendirilmede kullanılan ve temel biyokimyasal özelliklerden olan başvuru anındaki 8 saatlik açlık sonrası venöz glukoz değerleri normoglisemik grubun  $91.70 \pm 6.6$  mg/dL iken, prediyabetik grubun  $109.56 \pm 9.3$  mg/dL olup istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.001$ ). Yine temel biyokimyasal özelliklerden ortalama trigliserid değerleri

normal ve prediyabetik grubun sırasıyla 116.4±42.3 mg/dL ve 168.0±115.6 mg/dL ölçülmüş olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.002).

Çalışma popülasyonunun ortalama HDL-kolesterol değerleri sırasıyla kontrol grubun ve prediyabetik grubun 46.15±10.7 mg/dL ve 40.96±10.8 mg/dL olup normal sınırlarda olmakla beraber prediyabetik grubun değerleri daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.031). (Tablo-3)

**Tablo-3 Bireylerin başvuru anındaki demografik ve biyokimyasal özellikleri**

	Kontrol grubu (n=40)	Prediyabetik grub(n=87)	P değerleri
Yaş (yıl)	48.78±11.6	52.67±10.45	AD
Cinsiyet (Kadın)	28 (%70)	48 (%55)	AD
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	29.36±5	30.11 ±4.66	AD
Ofis Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	125.72±9.7	125.15±8.7	AD
Ofis Diyastolik Kan Basıncı( mmHg)	78.51±7	81.15 ±7	AD
Kalp hızı (Atım/dakika)	74±12.6	77±11.8	AD
Glikoz (mg/dL) (*)	91.70 ±6.6	109.56 ±9.3	P<0.001
Hemoglobin A1C (%)	5.67 ± 0.36	5.96 ±0.51	AD
Total kolesterol (mg/dL)	189.9 ±21.5	199.3 ±43.5	AD
Trigliserid (mg/dL)	116.4±42.3	168.0±115.6	0.002
HDL-Kolesterol (mg/dL)	46.15±10.7	40.96±10.8	0.031
LDL- Kolesterol (mg/dL)	120.4±19.2	125.1±36.6	AD
Kreatinin (mg/dL)	0.73±0.2	0.78 ±0.2	AD
Hemoglobin (g/dL)	13.60±1.8	13.59±2.5	AD

AD-İstatistiksel olarak anlamlı değil, (p>0.05);

\*-En az 8 saat açlık sonrası bakılan venöz glikoz değerleri;

Çalışmamızda iki grup arasında istatistiki anlamlı olan açlık glikoz ve lipit profilleri (HDL- kolesterol ve Trigliserid ortalamaları) çalışma popülasyonu ADA kriterlerine göre 3 gruba bölünerek incelendiğinde izole IFG ve kombine grubun normoglisemiklere göre daha düşük HDL-kolesterol seviyelerine sahip oldukları görüldü. Fakat üç grup arasında olan bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi (sırasıyla 46.2±10.7 mg/dL, 42.2±12.6 mg/dL, 40.2±9.7 mg/dL; p=0,08). Buna karşın bazal glikoz değerleri her üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001). Trigliserid değerlerinden ise izole IFG grubu ile kontrol grubu arasında fark bulunmamasına karşılık kombine grup her iki gruptan da kötü trigliserid seviyelerine sahipti (Kontrol vs Kombine grup p=0.003; İzole IFG vs Kombine grup p=0.02)

Temel ekokardiyografik parametreler ve sol ventriküler diyastolik fonksiyonunu yansıtan parametreler Tablo-4'de özetlenmiştir. Bu parametrelerden hasta ve kontrol grubunun sol ventrikül sistol sonu çapları (28.1±4.1 mm vs 27.1±4.3 mm, p=0.21), interventriküler septum (IVS) (9.3±1.0 mm vs 9.3±1.1 mm, p=0.86) ve posterior duvar kalınlığı (10.9±1.2 mm vs 9.2±0.9 mm, p=0.38), A hızları (82.9±47.0 cm/s vs 77.4±18.3 cm/s, p=0.49), E hızına ait deselerasyon zamanı (EDZ) (175.1±49.1 msn vs 172.1±33.9 msn, p=0.73), lateral duvara ait E/Em (7.3±2.8 vs 7.6±1.9 p=0.55), interventriküler septuma ait E/Em (8.9±2.7 vs 9.5±2.5 p=0.26), atriyal geri akım (AR) (31.5±4.7 vs 30.9±6.1 p=0.55), atriyal geri akım süresi (72.1±22.2 vs 77.9±17.7 p=0.17), pulmoner sistolik akım (Ps) (52.1±10.5 vs 56.5±9.9 p=0.05), pulmoner diyastolik akım (Pd) (46.4±9.4 vs 46.5±7.9 p=0.90) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hasta grubunun E dalga hızı ortalaması 70.3±16.4 cm/saniye ölçülürken kontrol grubunun E hızı ortalaması 80.6±17.3 cm/saniye idi ve bu fark istatistiki olarak anlamlı idi (p=0.002). Çalışma popülasyonu A dalga hızları açısından incelendiğinde hasta grubunun A dalga hızı ortalaması kontrol grubunun A dalga hız ortalamasından matematiksel olarak yüksekti (82.9±47 cm/s vs 77.4±18.3 cm/s) fakat bu yükseklik istatistiki anlamlılık taşııyordu (p=0.49).

E/A oranı ortalamaları normal grupta 1±0.2 iken prediyabetik grupta 0.9±0.2 idi (p=0.002).

Sol ventrikül diyastol sonu çapları her iki grupta normal sınırlarda olmakla beraber hasta grubunda 44.99±3.6 mm, kontrol grubunda ise 43.59±3.5 mm olarak ölçüldü (p=0.04).

Parasternal uzun akstan ölçülen sol atriyum çapları her iki grupta da normal sınırlarda olmakla beraber hasta grubunun sol atriyum çapı daha büyüktü ( $36.2\pm 4.2$  mm'ye karşı  $34.5\pm 3.9$  mm,  $p=0.03$ ).

Prediyabetik, normal grup ve diyabetik grupları bir biriyle kıyaslandığı strain ekokardiyografi çalışmasında prediyabetiklerde sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu geliştiği gösterildi (45). Biz de çalışmamızda sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olan prediyabetik hasta popülasyonunda diyastolik disfonksiyonun atriyal fonksiyonlarla yakın ilişki içerisinde olabileceğini düşünerek doku dopler ekokardiyografi ile ventriküler doku dopler parametrelerini araştırdık ve normoglisemik gruba (kontrol grubu) kıyaslaması yapıldı. Sağ ventrikül duvarının, interventriküler septumun ve sol ventrikül lateral duvarların miyokart performans indeksleri ölçüldü.

Sağ ventriküle ait MPI değerleri ortalaması hasta ve kontrol grubunda sırasıyla  $0.46\pm 0.1$  ve  $0.44\pm 0.19$  ( $p=0.25$ ), Lateral duvarın MPI değerleri  $0.46\pm 0.08$  vs  $0.47\pm 0.09$  ( $p=0.76$ ) olup normal sınırlarda idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Kontrol grubun ve Pre-DM grubun interventriküler septuma ait MPI değerleri sırasıyla  $0.45\pm 0.1$  ve  $0.49\pm 0.1$  olarak ölçüldü her iki değer normal sınırlarda olsa da arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.02$ ). Diğer ventriküler doku dopler parametreleri tablo-5'te özetlenmiştir.

**Tablo-4 Temel Ekokardiyografik parametreler ve diyastolik fonksiyon parametreleri**

	<b>Normoglisemik Grup (n=40)</b>	<b>Prediyabetik Grup (n=87)</b>	<b>P değerleri</b>
LV Diyastol Sonu Çap (mm)	43.59 ±3.5	44.99 ±3.6	0.04
LV Sistol Sonu Çap (mm)	27.1 ±4.3	28.1±4.1	0.21
IVS Çapı (mm)	9.3±1.1	9.3±1.0	0.86
Arka Duvar çapı (mm)	9.2±0.9	10.9±1.2	0.38
LA çapı (mm)	34.5±3.9	36.2±4.2	0.03
E hızı (cm/saniye)	80.6±17.3	70.3±16.4	0.002
A hızı (cm/saniye)	77.4±18.3	82.9±47.0	0.49
EDZ (milisaniye)	172.1±33.9	175.1±49.1	0.73
E/A	1.0±0.2	0.9±0.2	0.002
E/Em (Lateral)	7.6±1.89	7.3±2.76	0.55
E/Em (IVS)	9.5±2.5	8.9±2.7	0.26
AR	30.9±6.1	31.5±4.7	0.55
AR süresi	77.9±17.7	72.1±22.2	0.17
Ps	56.5±9.9	52.1±10.5	0.05
Pd	46.5±7.9	46.4±9.4	0.90

EDZ-Deselerasyon zamanı; IVS:İnterventriküler septum; AR:atriyal geri akım, LA-Sol ariyum; LV-Sol ventrikül;

Temel ekokardiyografik parametreler ve diyastolik fonksiyon parametrelerinin değerlendirilmesinde kontrol ve prediyabetik grup arasında anlamlı olarak bulunan sol ventrikül diyastol sonu çapı, mitral E hızı, uzun eksenden sol atriyum çapları, E/A oranları prediyabetik populasyon kendi arasında izole IFG ve kombine gruplara ayrıldıktan sonra ANOVA testi ile üç grup bir biriyle kıyaslandı. Kontrol grubu E hızı 80.6±17.3, izole IFG grubun 71.9±19.7, kombine grubun ise 69.5±14.5 cm/s olarak ölçüldü (p=0.007). ANOVA testi ile anlamlı çıkan bu istatistiksel farkın hangi grup ve/veya gruplardan dolayı kaynaklandığını belirlemek için Tukey testi ile post hoc analiz yapıldı. Kontrol grubu ile



izole IFG grubu arasındaki matematiksel fark istatistiksel olarak önemli değildi ( $p=0.09$ ). Buna karşın kontrol ile kombine grup prediyabetikler arasındaki fark ise istatistiksel olarak kuvvetli anlamlılık taşımaktaydı ( $p=0.006$ ).

E/A oranları açısından incelendiği zaman kontrol grubu, izole IFG grubu ve kombine grubun sırasıyla  $1.0\pm 0.2$ ,  $0.89\pm 0.3$ ,  $0.9\pm 0.2$  olarak ölçüldü ( $p=0.009$ ). Farkın hangi grup ve/veya gruplardan kaynaklandığına bakıldığı zaman görüldü ki, kontrol grubu ile her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (her iki kıyaslama için  $p=0.02$ ).

LA çapları kontrol grubun  $34.5\pm 4$  mm, izole IFG grubunun  $36\pm 3.4$  mm, kombine grubun ise  $36\pm 4.6$  mm ölçüldü. Bu üç grubun birlikte kıyaslanmasında ise kontrol grubu ile pre-dm grubu arasındaki istatistiksel anlamlılık kaybolmaktaydı ( $p=0.087$ ).

Sol ventrikül diyastol sonu çapları kontrol, izole IFG ve kombine grupta sırasıyla  $43.59\pm 3.5$  mm,  $44.71\pm 3.9$  mm,  $45.1\pm 3.5$  mm ölçüldü. Bu üç grubun kıyaslanmasında ise aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.12$ ).

Benzer şekilde her üç grubu bir biriyle kıyasladığımızda IVS MPI (Miyokart Performans İndeksi) açısından kontrol ve prediyabetik grup arasında anlamlı fark varken ( $p=0.02$ ) bu üç grubun kendi arasında kıyaslama yapılıncaya bu durum istatistiksel anlamlılığını yitirmekteydi (Kontrol grubun IVS MPI değeri  $0.45\pm 0.1$ , İzole IFG grubunun  $0.5\pm 0.1$ ,  $0.49\pm 0.09$ ,  $p=0.06$ ).

**Tablo-5 Prediyabetik ve kontrol grubun ventriküler doku dopler değerleri**

	Kontrol grubu (n= 40)	Prediyabetik (n=87 )	P değerleri
IVS Sm (cm/saniye)	$8.6\pm 1.1$	$8.5\pm 1.4$	0.76
Lateral Sm (cm/saniye)	$8.8\pm 1.6$	$8.9\pm 1,6$	0.53
RV Sm (cm/saniye)	$14\pm 1.9$	$14.8\pm 2.3$	0.06
IVS MPI	$0.45\pm 0.1$	$0.49\pm 0.1$	0.02
Lateral MPI	$0.47\pm 0.09$	$0.46\pm 0.0$	0.76
RV MPI	$0.44\pm 0.1$	$0.46\pm 0.1$	0.25

MPI-Miyokart Performans İndeksi; IVS-İnterventriküler septum; RV-Sağ ventrikül

Atriyal elektromekanik fonksiyonlarla ilgili değerler incelendiğinde hem sağ atriyumun hem de sol atriyumun serbest duvarlarına ait bölgesel atriyal kontraksiyon velositelerinin (Va) kıyaslaması yapıldı. Her üç atriyal bölgeye (RA serbest duvar, LA serbest duvar ve İAS) ait kontraksiyon velositelerinde kontrol ile prediyabetikler arasında anlamlı fark saptanmadı. Prediyabetiklerin kendi arasında yapılan kıyaslamalarda da bölgesel atriyal kontraksiyon hızları (Va) istatikselsel olarak anlamlı değildi.

Pre-DM grubunda atriyumun tüm duvarlarına ait atrial kontraksiyonun başlangıç ve bitiş zamanları ciddi şekilde uzadığı tespit edildi. Kontrol grubuyla mukayesede bu atriyal gecikme istatikselsel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). (Tablo-6)

Pre-Dm grubunun subgrup incelemelerinde kombine grup (IFG+IGT) ile kontrol grubu arasında atriyal kontraksiyonun başlangıç zamanı yani  $T_0$  açısından yapılan kıyaslamada her üç duvarda da bu fark istatikselsel olarak anlamlılık taşımaktaydı (İAS'de kontrol grubun  $T_0$  değeri  $28.5\pm7.3$  milisaniye, kombine grubun ise  $34.3\pm10.5$  milisaniye idi,  $p=0.003$ ; LA serbest duvarda kontrol ve kombine grubun  $T_0$  değerleri sırasıyla  $29.6\pm8.8$  ve  $35.9\pm8.2$  milisaniye idi,  $p=0.002$ ; Sağ atriyumda bu değerler sırasıyla  $28.4\pm7.6$  ve  $33.2\pm8.2$  milisaniye,  $p=0.04$ ).

Yine Pre-Dm'nin subgrup incelemelerinde kontrol grubu ile izole IFG kıyaslamalarında İAS ve LA serbest duvara ait  $T_0$  değerleri istatikselsel olarak anlamlılığa ulaşmaktaydı (İAS'nin  $T_0$  değeri kontrol grubunda  $28.5\pm7.3$  milisaniye iken izole IFG grubunda bu süre uzayarak  $36.7\pm13.6$  milisaniyeye ulaşmaktaydı,  $p=0.003$ ; LA serbest duvara ait  $T_0$  değerleri ise kontrol ve izole IFG grubunda sırasıyla  $29.6\pm8.8$  ve  $37.0\pm12.9$  idi,  $p=0.002$ ). Sağ atriyumda bu iki grubun  $T_0$  değerleri açısından istatikselsel olarak fark yoktu ( $28.4\pm7.6$  vs  $32.2\pm12.1$   $p=0.21$ ).

$T_{peak}$  değerleri açısından kontrol grubu ve pre-dm grubu arasında atriyumun hiçbir duvarında anlamlı fark saptanmazken subgrup incelemelerinde kontrol ve kombine gruba ait  $T_p$  değerleri yalnızca sol atriyumun serbest duvarında anlamlı farka ulaşmaktaydı ( $88.9\pm16.5$  vs  $100.4\pm19.9$   $p=0.02$ ).

Atriyal kontraksiyonun bitiş zamanı  $T_e$  atriyumların bütün duvarlarında kontrol grubu ve pre-dm grubu arasında anlamlı farka ulaşmaktaydı (İAS için  $123\pm13.3$  milisaniyeye karşı  $135.0\pm23.3$  ms,  $p<0.001$ ; LA serbest duvarı için  $124.9\pm16.2$  vs  $139.7\pm23.9$ ,  $p=0.001$ ; sağ atriyum için  $130.5\pm14.0$  vs  $145.4\pm29.3$ ;  $p<0.001$ ) (Tablo-6)

Te süreleri açısından subgrup incelemeleri yapılırken her üç grubun bir biriyle mukayesesinde yalnızca prediyabetiklerin kombine grubu ile kontrol grubu arasında atriyumların bütün duvarlarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu, buna karşın hiçbir duvarda izole IFG grubu pre-dm'lerde kontrol grubu ile mukaysede anlamlı fark yoktu. Her üç grubun atriyal elektromekanik değerleri Tablo-7'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

**Tablo-6 Prediyabetik ve Kontrol grubun Atriyal Elektromekanik Değerleri**

Değişkenler	Kontrol (n=40)	Pre-DM (n=87)	P değerleri
IAS Va( cm/s)	8.1±2.2	8.4±2.1	0.50
LA Va( cm/s)	8.9±2.1	9.5±2.1	0.18
RA Va ( cm/s)	11.1±2.1	11.3±2.2	0.55
IAS To (msan)	28.5±7.3	35.1±11.6	p<0.001
IAS Tp (msan)	82.9±15.2	86.7±21.1	0.26
IAS Te (msan)	123±13.3	135.0±23.3	p<0.001
LA To (msan)	29.6±8.8	36.3±9.9	p<0.001
LA Tp (msan)	88.9±16.5	96.9±23.7	0.05
LA Te (msan)	124.9±16.2	139.7±23.9	0.001
RA To (msan)	28.4±7.6	32.8±9.7	0.01
RA Tp (msan)	88.0±14.6	92.6±26.0	0.23
RA Te (msan)	130.5±14.0	145.4±29.3	p<0.001

**Tablo-7 Çalışma Populasyonunun Atriyal Elektromekanik Değerleri**

	Kontrol (n=40)	i-IFG (n=29)	IFG+IGT (n=58)	P değerleri
IAS Va ( cm/s)	8.1±2.2	8.9±2.4	8.1±1.9	0.19
LA Va ( cm/s)	8.9±2.1	9.4±1.8	9.6±2.2	0.37
RA Va ( cm/s)	11.1±2.1	12.1±2.4	10.9±2.0	0.08
IAS To (msan)	28.5±7.3	36.7±13.6	34.3±10.5	0.003(*)
IAS Tp (msan)	82.9±15.2	81.5±20.9	89.3±20.8	0.26
IAS Te (msan)	123±13.3	132.6±26.4	136.3±21.7	0.009 (‡)
LA To (msan)	29.6±8.8	37.0±12.9	35.9±8.2	0.002 (*)
LA Tp (msan)	88.9±16.5	90.1±28.9	100.4±19.9	0.02 (‡)
LA Te (msan)	124.9±16.2	135.1±28.6	142.0±21.1	0.001(‡)
RA To (msan)	28.4±7.6	32.2±12.1	33.2±8.2	0.04(‡)
RA Tp (msan)	88.0±14.6	85.3±27.7	96.7±23.4	0.07
RA Te (msan)	130.5±14.0	140.7±33.9	148.0±26.3	0.006(‡)

\* Anlamlı fark kontrol ile izole IFG grubu ve kontrol ile kombine grup arasındadır; ‡ Anlamlı fark kontrol ile kombine grup arasındadır;

Çalışmamızda vücut yüzey alanına endekslenmiş atriyal volumler incelendiğinde kontrol grupta sol atriyumun ortalama en geniş hacmi  $21.04 \pm 6.2$  mL prediyabetik grupta ise  $22.8 \pm 8.4$  mL idi. ( $p=0.25$ ). Hem atriyal en küçük hacimler hem de P dalga başında ölçülen atriyal volümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-8).

Atriyal mekanik fonksiyonların incelenmesinde ise sol atriyumun kanal fonksiyonunu yansıtan pasif boşalma fraksiyonu kontrol grupta  $25.9 \pm 7.5$  iken prediyabetik grupta bu rakam  $19.1 \pm 7.8$ 'e gerilemişti, aradaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlı idi ( $p<0.001$ ). Yine atriyumun mekanik fonksiyonlarından atriyumun rezervuar fonksiyonunu yansıtan diyastolik boşalma fraksiyonu kontrol grubunda  $43.6 \pm 13.8$  iken prediyabetik grupta bu rakam  $34.1 \pm 6.1$ 'e gerilemiş olarak bulundu. Sol atriyumun pompa fonksiyonlarında da kontrol grupla mukayesede prediyabetik grupta artmış olarak izlense de, bu matematiksel artış çalışmamızda istatistiki anlamlılığa ulaşamamıştır ( $p=0.06$ ).

Atriyumun mekanik fonksiyonları açısından ANOVA ve Tukey testleri ile yapılan subgrup incelemelerinde atriyumun mekanik fonksiyonları kontrol grupla mukayesede hem izole IFG grubu prediyabetiklerde hem de kombine grup prediyabetiklerde bozuk olduğu görüldü (Kontrol grubu pasif boşalma fraksiyonu %  $25.9 \pm 7.5$ , izole IFG grubun %  $20.1 \pm 7.4$ , kombine grubun %  $18.6 \pm 8.0$  idi, p değerleri sırasıyla 0.01 ve  $p<0.001$ ). İzole IFG prediyabetikler ile kombine prediyabetikler arasında mekanik fonksiyonların kıyaslanmasında ise istatistiki anlamlı değer saptanmadı. Atriyumun mekanik fonksiyonları ve grupların bir biri ile mukayesesi tablo-8'da özetlenmiştir.

**Tablo-8 Sol Atriyal Volümler ve Sol Atriyumun mekanik fonksiyonları**

Değişkenler	Çalışma Grupları				P değerleri			
	Kontrol n=40	İzole IFG n=29	IFG+IGT n=58	Tüm Pre DM n=87	i-IFG vs Kontrol	IFG+IGT vs Kontrol	i-IFG vs IFG+IGT	PreDM vs Kontrol
LAVmax(mL)	21.0±6.2	23.4±8.8	22.5±8.2	22.8±8.4	0.46	0.66	0.88	0.25
LAVmin(mL)	7.7±3	8.2±3.3	8.0±3.5	8.1±3.4	0.86	0.89	0.98	0.59
LA Vp (mL)	13.0±4.0	14.4±5.6	14.1±4.7	14.2±5.0	0.52	0.54	0.98	0.22
Pasif boşalma hacmi (mL)	8.4±3.2	8.7±4.4	8.1±5.5	8.3±5.0	0.98	0.94	0.86	0.89
Pasif boşalma fraksiyonu(%)	25.9±7.5	20.1±7.4	18.6±8.0	19.1±7.8	0.01	p<0.001	0.70	p<0.001
Kanal fonks. (%)	60.1±16.4	59.0±15.8	54.1±20.0	55.8±18.7	0.97	0.31	0.53	0.26
Aktif boşalma hacmi (mL)	5.1±2.6	6.0±3.2	6.2±3.3	6.1±3.2	0.49	0.29	0.99	0.09
Aktif boşalma fraksiyonu(%)	27.2±13.7	21.5±5.8	22.9±8.4	22.4±7.6	0.09	0.15	0.85	0.06
Diyastolik boşalma fraksiyonu(%)	43.4±13.8	33.9±6.0	34.2±6.1	34.1±6.1	0.001	p<0.001	0.99	p<0.001
Dolum hacmi (mL)	13.7±3.9	14.9±5.9	14.1±5.1	14.4±5.6	0.68	0.95	0.82	0.50
Genişleme indeksi	198.8±71.6	188.1±64.4	191.9±72.2	190.6±69.2	0.83	0.89	0.98	0.57

i-IFG-İzole IFG; LAVmax-Sol atriyumun maksimal volümü;LAVp-P başında LA hacmi;LAVmin-Sol atriyumun minimal volümü;

## 5-TARTIŞMA:

Çalışmamın ana bulguları; benzer özellikleri taşıyan normoglisemik grupla mukayese edilince prediyabetik grupta a)Doku dopler ile ölçülmüş atriyal elektromekanik parametrelerde; b)2D ekokardiyografi ile ölçülmüş atriyal mekanik fonksiyonlarında d)Geleneksel yöntemlerle ve TDI ile bakılan ventriküler diyastolik fonksiyon göstergelerinde anlamlı derecede bozulmalar mevcuttur.

Kardiyak ritim bozuklukları kötü glisemik kontrole sahip kişilerde özellikle de diyabetiklerde azımsanmayacak kadar sıktır. Kronik hiperglisemiye maruziyetin kalp yetmezliği, miyokart enfarktüsü yokluğunda bile AF gelişmesine neden olduğu ve bu durumun da artmış serebrovasküler olay, kalp yetmezliği ve tüm nedenlere bağlı ölüm gibi kötü kardiyovasküler sonuçlarla ilişkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (4,25,26,61,62). Bütün bu çalışmalardan yola çıkılarak ESC 2010 yılında yayımlanmış olduğu Atrial fibrilasyon kılavuzunda diyabetin insidan AF için bağımsız bir risk faktörü olduğunu (RR 1,4-1,8) açıkça belirtilmiştir(5). Kronik hipergliseminin bazı mekanizmalarla daha aşikar diyabet gelişmeden önce atriyal fonksiyonları bozarak AF gelişimini tetikleyebileceği Johansen ve ark.'nın yaptığı epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir (30).

Hipergliseminin hangi mekanizmalarla atriyal fonksiyonları bozduğu ve bunun sonucunda neden atriyal fibrilasyon geliştirdiğinin kesin mekanizması AF ve DM arasındaki bağlantı, DM'nin AF için bağımsız risk faktörü olması bilinmesine rağmen ortaya konamamıştır. Bu durumun izahı için birkaç mekanizma öne sürülmüştür (4,25,61). Bu mekanizmalardan bir tanesi kronik hipergliseminin ileri glikozlillenmiş son ürünler (AGE-advanced glycosylation endproduct) oluşturmasıdır. Bu ürünlerin reseptör sayısında artış olmaktadır. Bu artışın neticesinde dolaşan doku büyüme faktörlerinde (CTGF-Circulating Tissue Growth Factor) up-regülasyon gelişmektedir. Sonucu ürünlerdeki bu artış ise atriyal yeniden şekillenmeye (atrial remodelling) sebep olmaktadır(63).

Bir diğer mekanizma uzun dönem yüksek glikoz konsantrasyonlarına maruz kalma endotelial hücrelerden eNOS ekspresyonunu ve NADH/NADPH oksidaz gibi süperoksid anyonlarının salınımını ciddi şekilde artırmaktadır. Bütün bu ürünler ise bilindiği üzere nitirik oksidi (NO) inaktive etmektedir. Ayrıca uzamış hiperglisemik strese maruziyetin

sonucunda artmış olan ileri glikozillenmiş son ürünlerin (AGE) kendileri de başka bir mekanizma ile NO'yi de etkisizleştirmek kapasitesine sahiptirler (64,65).

Deneyisel çalışmalarda hipergliseminin ratlarda diffüz atriyal intersitisyel fibrozis ile karakterize atriyal elektriksel ve yapısal yeniden şekillenmeye sebep olduğu, bu durumun da intraatriyal kasılma zamanında uzama ile sonuçlandığı gösterilmiştir (31,32).

Diyabetik kalplerde aritmi gelişimi ile ilgili çok farklı mekanizmalar (örneğin otonomik disfonksiyon, ileti defektleri ve repolarizasyon anormallikleri gibi) öne sürülmesine rağmen bu mekanizmaların nerdeyse tamamı ventriküler seviyede araştırılmıştır. Atrial seviyede ise yeterince araştırılmamıştır. Kronik hiperglisemide atriyal disfonksiyon geliştirerek AF oluşmasında bir diğer hipotez nöral remodelling hipotezidir. Bu konuda ilk çalışma Otake ve ark. tarafından streptozosinle indüklenmiş diyabetik ratlarda yapılan elektrofizyolojik çalışmadır. Bu çalışmada AF indüklenebilirliği sağ atriyumdan burst pacing yapılarak atriyal efektif refraktör periyot (AERP) ölçülerek araştırıldı. Çalışmanın ana bulguları olarak kontrol grubundaki normoglisemik ratlara göre diyabetik ratlarda sempatik sinir sistemi stimülasyonunda belirgin artış izlendi. Her iki grupta da AERP kısa olmasına rağmen diyabetik grupta AERP'nin heterojenitesinde ciddi artma olduğu tespit edildi ( $p<0.01$ ). Çalışmada diğer taraftan tirozin hidroksilaz kullanılarak immünohistokimyasal yöntemlerle sempatik sinir dağılımı araştırıldı. Bu amaçla her iki gruptan da alınan sağ atriyum doku örneklemelerinde gösterildi ki tirozin hidroksilazla pozitif sınırların heterojenitesi diyabetik ratlarda anlamlı olarak daha fazladır. Ayrıca bu örneklemelerde histolojik yöntemlerle doku fibrozisi olup olmadığı da araştırıldı. Bütün bu araştırmaların sonucu olarak yazarlar diyabetlilerde AF gelişimi için nöral remodelling mekanizmasının can alıcı rol oynadığı kanaatine vardılar (66).

Atrial fonksiyon bozukluğunda etkisi iyi kanıtlanmış bir diğer mekanizma da nörohumoral mekanizmalardır. Nörohumoral düzenlemeler kalp hızını, kan basıncını ve sistemik dolaşımın idamesinde önemli rollere sahiptirler fakat bu güçlü sistemin kronik aktivasyonu negatif kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilidir (77). Örneğin atriyal natriüretik peptid, BNP (Brain natriüretik peptid), angiotensin-II, aldosteron ve diğer nörohumoral faktörlerdeki artış sol atriyal remodelling'i tetiklemektedir(78,79,80). Özellikle angiotensin-aldosteron sistemindeki sürekli aktivasyon enflamatuar, atriyal kontraktiletiyi negatif etkileyen profibrotik, proaritmik ve protrombotik durum oluşturduğu çok çalışmada gösterilmiştir (81,82,83).



Kronik hiperglisemik popülasyonlarda yapılan P dalga dispersiyonunu araştıran iki çalışma mevcuttur. Bunlardan bir tanesi tip-2 diyabetiklerde yapılan çalışma olup, LV hipertrofisi, iskemi ve hipertansiyon yokluğunda bile iner-atriyal ve intra-atriyal dzensiz kasılma ve aynı zamanda atriyal fonksiyonların bozulup AF gelişimi için bağımsız risk faktörü olan P dalga dispersiyonunda uzama olduğu tespit edildi (28).

Yine bu popülasyonlarda yapılan bir diğer çalışma olan prediyabetiklerde P dalga dispersiyonunu araştıran çalışmada da P dalga dispersiyonunda normoglisemik kontrol grubuna göre anlamlı uzama olduğu ve daha aşıkar diyabet gelişmeden önce ventriküler diyastolik yetmezlik parametrelerinde bozulma başladığı tespit edildi (41).

Atriyal elektromekanik fonksiyonların kronik hiperglisemiden bozulduğunu ve bu durumun kliniğe yansımasını araştıran ekokardiyografi çalışmaları da mevcuttur. Bunlardan bir tanesi benzer demografik özelliklere sahip tip-1 DM'li hastalarda yapılan atriyal doku dopler çalışmasıdır (29). Bu alışmada Acar ve ark. Tip-1 DM'de atriyal elektromekanik gecikmeler, atriyal mekanik fonksiyonlarda yetersizlikler ve her iki ventrikülde diyastolik yetmezliklerin başladığını gösterdiler.

Prediyabetiklerin subgrubu olan izole IFG grubunda yakın zamanda yapılan bir çalışmada Ayhan ve ark.'ları atriyal ileti zamanlarında uzama ve atriyal mekanik fonksiyonlarda bozulma olduğunu kanıtladılar (40).

Bütün bu hiperglisemik gruplarda yapılan ister EKG ile bakılan P dalga dispersiyonu, isterse de doku dopler ekokardiyografi ile yapılan çalışmaların tamamı tutarlı bir şekilde bir birlerini doğrulamışlar ve hipergliseminin atriyal fonksiyonları bozduğunun klinik yansımalarını ortaya koymuşlardır.

Bizim alışmamızda da prediyabetik grupta daha önce bu konuda yapılan çalışmalarla tutarlı olarak doku dopler ile ölçülen atriyal ileti zamanlarında anlamlı uzama olduğu tespit edildi. Literatürde bizim bilgimize göre prediyabetiklerin kombine kolunda ne atriyal elektromekanik fonksiyonların ne de atriyal mekanik fonksiyonların araştırıldığı insan çalışması bulunmamaktadır.

Çalışmamızda prediyabetiklerin tip-2 diyabet gelişme riski en yüksek olan kombine kolunda (IFG+IGT) doku dopler ile tespit edilen atriyal elektromekanik kasılma sürelerindeki uzama izole IFG koluna göre çok daha belirgin idi. Bunun muhtemel sebeplerinden bir tansi bu grubun daha kötü metabolik kontrole ve daha kötü glikoz kontrole sahip olmaları ki, bununların neticesinde de tıpkı bir sonraki basamak olan

diyabetli grupta olduğu gibi atriyal remodelling'in diğer pre-DM grubuna göre çok daha hızlı ve fazla oluşu olabilir.

Kombine grupta hem atriyal kontraksiyonun başlangıç zamanı ( $T_0$ ) hem de bitiş zamanı olan  $T_e$  süreleri kontrol grubu olan normoglisemik gruba göre ciddi şekilde uzamıştı. Atriyal kasılma ile oluşan A' dalgasının zirve hızına ulaşıncaya kadar geçen süreler ( $T_p$ ) açısından Pre-DM grubu ile kontrol grubu arasında matematiksel fark oluşmasına rağmen istatistikî fark oluşmamıştı. ( $p=0.05$ ) Buna karşın post-hoc testleriyle subgrup analizleri yapılarak normoglisemik, izole IFG ve kombine grubu birbiriyle kıyaslanmasında kombine gruba normoglisemik grup arasında sol atriyum serbest duvarına ait  $T_p$  sürelerinde kontrol gruba göre ciddi uzama vardı ve bu uzama istatistikî olarak anlamlı düzeydeydi. ( $p=0.02$ ) Diğer atriyal duvarlarda özellikle de  $R_a$  serbest duvarda  $T_p$  sürelerinde artışın izlenip istatistikî anlamlı olmamasının ( $p=0.07$ ) muhtemel sebebi atriyal yapısal ve elektromekanik remodellingin öncelikli olarak inter-atrilyar septuma (IAS) uzak olan daha fazla hareketli bölgelerden başlıyor olması olabilir.

Atriyal mekanik özelliklerin göstergesi olan bölgesel atriyal kontraksiyon hızı ( $V_a$ ) değerleri de çalışmamızda araştırılmıştır. Çalışmamızda  $V_a$  değerlerine ek olarak atriyal mekanik fonksiyonları gösteren ve iki boyutlu ekokardiyografi ile ölçülen hacimler kullanılarak atriyumun kanal, pompa ve rezervuar fonksiyonları da araştırıldı. Sonuçta atriyumun mekanik fonksiyonlarından pasif boşalma fraksiyonu ve diyastolik boşalma fraksiyonları prediyabetiklerle kontrol grubu kıyaslandığında prediyabetik grupta anlamlı derecede bozuk olduğu görüldü. Bu sonuç yakın zamanda Ayhan ve ark.larının yaptığı (40) izole IFG grubu prediyabetiklerle normoglisemik kontrol grubunun kıyaslandığı çalışmanın sonucu ile de tutarlılık göstermesine rağmen çalışmada ne Pre-Dm ile kontrol, ne de Pre-Dm grubunun subgrup incelemelerinde  $V_a$  hızları arasında anlamlı fark bulunmadı. Literatürde de iki boyutlu ekokardiyografi ile ölçülen atriyal volümlerden türetilmiş indeksler aynı atriyal mekanik kuvvetlerden etkilenmesine rağmen 2D TDI parametreleri arasında korelasyon olmadığını gösteren raporlar ve yayınlar mevcuttur (67,68). Bunun en muhtemel nedeni ise  $V_a$  hızları bilindiği üzere volüm yüklenmelerinden daha az bağımlı bir parametre olmasıdır.

Çalışmamızın en önemli sonuçlarından bir tanesi atriyal elektromekanik ileti sürelerini gösteren  $T_0$ ,  $T_p$  ve  $T_e$  sürelerinde artışın saptanması (başka deyişle gecikmenin olması) prediyabetik bireylerde özellikle de kombine grupta atriyal elektromekanik ve

yapısal remodellingin daha aşikar diyabet gelişmeden önce başlamış olabileceğini ortaya koymasındır.

Buna rağmen çalışma bu atriyal yeniden şekillenmenin nasıl bir yol ile olduğunu ve atriyal fonksiyon bozukluğunun ortaya çıkma mekanizmalarına açıklama getirmede yetersiz kalmaktadır.

Çalışmamızda 2D ekokardiyografi ile LA volümleri ve bu volümlerden türetilmiş atriyal mekanik fonksiyonları da yansıtan parametreler de incelendi. Kısaca hatırlanacağı üzere atriyumun mekanik fonksiyonları geleneksel olarak üç faza bölünmektedir; 1)Rezervuar; 2)Konduit veya kanal fonksiyonu 3)Aktif kasılma (kontraktil) fonksiyonu; Atriyumun hem rezervuar, hem kanal hem de pompa fonksiyonlarında bozulmaların başladığı görüldü.(Tablo-8) Rezervuar ve kanal fonksiyonlarındaki bozukluk normoglisemik grupla mukayesede istatistiki anlamlı idi.( $p<0.001$ ) Bu istatistiki anlamlılık prediyabetiklerin subgrup analizlerinde de mevcuttu. Hem izole IFG grubu prediyabetiklerde, hem de kombine gruptaki prediyabetiklerde atriyumun rezervuar ve kanal fonksiyonları bozuktu. Atriyumun kontraktil fonksiyonları değerlendirilirken ise Pre-DM grubun atriyal kontraktilesinde de normoglisemik gruba göre belirgin bir artma olduğu izlendi, fakat bu artma istatistiki olarak anlamlı değildi.( $p=0.06$ ). Bu sonuç hem Tip-1 DM grubunda yapılan çalışma ile hem de izole IFG prediyabetiklerde bakılan atriyal mekanik fonksiyon çalışmalarının sonuçları ile tutarlılık göstermekteydi.

Atriyumun önce rezervuar ve kanal fonksiyonlarında azalma olup henüz istatistiki anlamlılığa ulaşmasa da pompa fonksiyonunu yansıtan aktif boşalma hacminde artma gözlenmesinin muhtemel sebeplerinden bir tansesi de bu sol ventrikül end-diyastolik basıncında artışın başlaması olabilir. Bu artışın sonucunda önce pasif boşalma ve diyastolik boşalma fraksiyonlarının azaldığı, daha sonra bu duruma bağlı olarak kompensatuar bir mekanizma ile benzer miktarda atım hacminin devam edebilmesi için aktif boşalma hacmindeki bu artış ile sonuçlanmış olabileceği düşünülebilir. Bu sürecin progresif olarak devam etmesi durumunda ise zamanla sol atriyumun üzerindeki bu devamlı basınç ve gerilim (strain) atriyal kontraktil fonksiyonlarda da azalmaya neden olarak diyastolik yetmezlik atriyal fibrilasyon gibi kısır döngüyü başlatacaktır.

Çalışmada tüm atriyal duvarlardan ölçülen atriyal fonksiyon bozukluğunun daha duyarlı göstergesi olan bölgesel atriyal kasılma hızları ( $V_a$ ) normal aralıkta ölçülmüş olup ne kontrol grubu ile kıyaslamalarda, ne de subgrup analizlerinde anlamlı fark

saptanmamasına rağmen ilginç bir şekilde atriyal mekanik fonksiyonlarda ise bozulma başladığı gözlemlendi. Bunun en muhtemel sebebi atriyal mekanik fonksiyonu gösteren parametrelerin hacimlerden türetilmiş olup hacim yüklenmelerinden etkileniyor olmasıdır. Atriyal hacimler ölçülerek değerlendirilen atriyal mekanik fonksiyonlar atriyumların elastisitesinden ve LV diyastolik disfonksiyonu gibi ventrikül dolmuş basıncını ve dolayısıyla da LA afterload'ı ve basıncını artıran durumlardan ciddi şekilde etkilenmektedir(69). LA preloadı ise volüm bağımlı bir parametredir (69,70). Pek çok insan ve hayvan deneylerinde gösterildi ki devamlı hacim ve basınca maruziyet sol atriyum ölçülerini artırmaktadır. İlk başta bu duruma atriyal yanıt artmış kontraktilite ve shortening ile olsa da belli bir eşik değerine ulaşıncaya bu kontraktilite ve shortening artışında azalmalar başlamaktadır. Bu durum sol ventrikül Frank-Starling eğrisine çok benzerdir ve bu eşik aşıldığı zaman daha fazla süre basınç ve volüme maruziyet, daha fazla atriyal genişlemeye neden olacak ve neticede atriyal fonksiyonlarda kötüleşme kaçınılmaz olmaktadır(71). Bilindiği üzere sol ventrikül ile sol atriyum arasındaki ilişki dinamik ve interaktiftir. Yaşla, profesyonel atletik antrenmanlarla, kardiyak tutulumun olduğu pek çok sistemik hastalıklardan atriyal fonksiyonlar da etkilenmektedir(68,72,73,74). Örneğin yaşla artan LV stiffness'e yanıt olarak artmış atriyal kontraksiyonun görülmesi,(75) profesyonel atletlerin atlet olmayanlarla kıyaslanmasında artmış LA stroke volüme, artmış pasif ve aktif atriyal boşalma hacimlerinin olması sol ventrikül ile sol atriyum arasındaki bu dinamik ilişkiyi izah etmektedir. Diğer taraftan bu çalışmalarda ilginç bir şekilde boşalma fraksiyonları bu durumlardan etkilenmeyen bir parametre idi ve kontrol gruplarıyla aynı kalmaktaydı(76).

Volümetrik ölçümler sol atriyal çap ölçümlerinden daha fazla, daha ayrıntılı bilgi sağlasa da (84) LA çaplarının paroksizmal AF gelişiminde prediktör olduğu bilinmektedir(85). Yakın zamanda yayımlanan izole IFG prediyabetiklerde yapılan doku doppler çalışmasında, sol atriyal çapın interatriyal elektromekanik gecikme ile korele olduğu sonucuna varıldı(40). Çalışmamızda da prediyabetik grubun sol atriyal çapları kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştı.

Önceki çalışmalar diyabetik hastalarda bireylerde sol ventrikül diyastolik disfonksiyon olduğunu gösterdi(29,86). Benzer sonuçlar prediyabetiklerin izole IFG grubu ile yapılan çalışmada ve prediyabetiklerde yapılan strain ekokardiyografi çalışmasında da bulundu(40,45). Bilindiği üzere diyastolik disfonksiyon atriyal fibrilasyon gelişmesi ve idamesinde önemli rol oynamaktadır. Yine önceki çalışmalardan diyastolik disfonksiyonun

AF açısından artmış risk oluşturduğu bilinmektedir(87). Glikoz metabolizma bozuklukları sonucu oluşan diyastolik disfonksiyon sol ventrikül end-diyastolik basıncını artırdığı bilinmektedir. Hem bizim çalışmamızda hemde daha önceki çalışmalarda bu durumun atriyal elektromekanik ve atriyal mekanik fonksiyonlar üzerine ve dolayısıyla da çalışma sonuçlarına etkisi açık değildir. Bizim çalışmamızda da diyastolik parametrelerdeki hafif bozulma kronik hipergliseminin sol ventrikül kompliansına olan etkisi olabileceği düşünüldü.

Çalışma sonuçlarından dikat çeken bir diğer sonuc prediyabetik grubun kontrol grubuna göre daha kötü lipit kontrolüne sahip olmalarıdır. Prediyabetik grupta ortalama HDL-kolesterol değerleri normalin alt sınırındaydı ( $40.96 \pm 10.8$  mg/dL'ye karşın  $46.15 \pm 10.7$  mg/dL) ve bu durum istatistiki olarak önemliydi ( $p=0.031$ ). Çalışmada ayrıca trigliserid düzeyleri de anlamlı derecede prediyabetik grupta yüksekti ( $p=0.002$ ). Her ne kadar çalışmamızda insülin direnci araştırılmamış olsa da çoğu yazar metabolik sendromun bütün parametrelerinde insülin direncinin önemli rol oynadığı ve diğer parametrelerin gelişmesinde aracılık ettiğine inanmaktadır(88). İnsülin dirncinin hiperglisemiye sebep olduğu net olarak kanıtlanmıştır fakat disglisemi ve hipertansiyon yapması net değildir, buna rağmen metabolik sendromlu kişilerde insülin direnci vardır(89). O halde kesin olmamakla birlikte metablik sendrom ve prediyabetik durum sıklıkla üstüste binmiş olabilir. Her iki durumda gerçekten de diyabet öncesi bir durumdur. Kötü lipit profili hem izole IFG ile yapılan doku dopler çalışmasında hem de prediyabetiklerde Karabağ ve ark.'larının yaptığı P dispersiyonu çalışmasında da mevcuttu. Bizim çalışmamızda da hastaların çoğunluğunu diyabet gelişimi açısından en yüksek riske sahip olan kombine prediyabetik grup oluşturmaktadır. Böyle bir grupta ise önceki prediyabet çalışmalarıyla tutarlı olarak daha kötü lipit kontrolü olması şaşırtıcı değildi.

**5.1-Çalışmanın sınırlılıkları:** Çalışmamızın en önmlü sınırlılıklarından bir tanesi kontrol grubunun seçimi ile ilgili sınırlılıktır. Kontrol grubu her ne kadar güncel diyabet kılavuzlarına uygun olarak seçilmiş olsa da bazalde normoglisemik olan bu gruba kılavuzlara göre OGTT yapılmasa da kontrol grubundaki bazı hastaların izole IGT grubu prediyabetik (açlık glikozu normal fakat OGTT sonrası 120.dakika glikozu 140 ila 200 mg/dL arasında olan grup) olmadığını dışlayamamaktayız. Ayrıca çalışma popülasyonumuzun insülin seviyeleri ve insülin dirençleri hakkında hiçbir malümatımız olmamsı başka bir sınırlılıktır. Son olarak hastaların atriyal fonksiyonlarının daha

prediyabetik dönemde bozulduğunu kanıtlaya da aritmik epizot açısından uzun dönem takiplerinin yapılmamış olması da çalışmamızın başka bir sınırlılığıdır.

## **6-SONUÇ**

Çalışmamızda prediyabetik popülasyonda daha aşikar diyabet gelişmeden önce atriyal elektromekanik fonksiyonların bozuk olduğunu ve bu duruma atriyal mekanik fonksiyolardaki bozukluğunda eşlik ettiğini gösterdi.Çalışmada ayrıca diyabet gelişimi yüksek olan bu grupta diyastolik fonksiyon parametrelerinin de bozlmaya başladığını gösterdi.

## 7- KAYNAKLAR

- 1) Laakso M, Kuusisto J. Understanding patient needs: diabetology for cardiologists. *Eur Heart J*, 2003; 5 (suppl. B): 5–13.
- 2) World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva: World Health Organization, 2006.
- 3) Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1310–7.
- 4) Movahed MR, Hashemzadeh, M. and Jamal, M. (2005) Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology*, 105, 315- 321
- 5) Atrial fibrilasyon tedavi kılavuzu (ESC-2010) Türk Kardiyol Dern Arş 2010, Suppl 4
- 6) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2011
- 7) Position Statement Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *DIABETES CARE*, VOLUME 36, SUPPLEMENT 1, JANUARY 2013 S13
- 8) Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4–14.
- 9) Efendis S and Östensen C. Hormonal response and future treatment of NIDDM. *J Inter Med* 243: 127-138,1993.
- 10) Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet, 2011. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.
- 11) Chan JC, Malik V, Jia W, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA* 2009; 301: 2129–40.
- 12) TURDEP-II SONUÇLARININ ÖZETİ 13 Ekim 2010. Çalışma Grubu adına Prof. Dr. İlhan Satman (Proje Yürütücüsü)
- 13) Türk Erişkinlerinde Diyabet ve Prediyabet: Patogeneze Önemli Katkı Prof. Dr. Altan Onat sayfa 142;

- 14) Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P. Pathophysiology of prediabetes. *Med Clin North Am* 2011;95:327–39.
- 15) Adam G Tabák, Christian Herder, Wolfgang Rathmann, Eric J Brunner, Mika Kivimäki: Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet* Vol 379 June 16, 2012
- 16) Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800–811
- 17) Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010;33:1665–1673
- 18) Tikellis G, Wang JJ, Tapp R, et al. The relationship of retinal vascular calibre to diabetes and retinopathy: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetologia* 2007;50:2263–71.
- 19) Singleton JR, Smith AG, Russell JW, Feldman EL. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003;52:2867–73.
- 20) Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis* 2004;44:792–8.
- 21) Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, et al., for the CDC CKD Surveillance Team. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:673–82.
- 22) Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- 23) Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1108-12.
- 24) Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Gareeboo H, Hemraj F, Fareed D, Tuomilehto J, Alberti KG. Impaired fasting glucose or impaired



glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 1999; 22:399-402.

25) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D: Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: Population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998, 82:2N-9N.

26) Aksnes TA, Schmieder RE, Kjeldsen SE, Ghani S, Hua TA, Julius S: Impact of New-Onset Diabetes Mellitus on Development of Atrial Fibrillation and Heart Failure in High-Risk Hypertension (from the VALUE Trial). *Am J Cardiol* 2008, 101:634-638.

27) Furie K, Inzucchi SE: Diabetes mellitus, insulin resistance, hyperglycemia, and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008, 8:12-19.

28) Yazici M, Ozdemir K, Altunkeser BB et al. The effect of diabetes mellitus on the P-wave dispersion. *Circ J* 2007; 71: 880–883

29) Acar G, Akcay A, Sökmen A, Özkaya M, Güler E, Sökmen G et al. (2009). Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 22, 732–738.

30) Johansen OE, Brustad E, Enger S, Tveit A. Prevalence of abnormal glucose metabolism in atrial fibrillation: a case control study in 75-year old subjects. *Cardiovasc Diab*, 2008, 7: 28.

31) Kato, T., Yamashita, T., Sekiguchi, A., Sagara, K., Takamura, M., Takata, S., et al. (2006). What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria? *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 17, 890–894.

32) Changle Liu, Huaying Fu, Jian Li, Wansong Yang, Lijun Cheng, Tong Liu, Guangping Li Hyperglycemia aggravates atrial interstitial fibrosis, ionic remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in diabetic rabbits. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012; 12: 543-50

33) Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: International Society for Heart and Lung Transplantation *Circulation* 2001;104(24):2996-3007

- 34) Bhatia RS, Tu JV, Lee DS et al (2006) Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 355(3):260–269.
- 35) Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol.* 2002 Dec 15;90(12):1284-9.
- 36) Matsuda Y, Toma Y, Ogawa H, Matsuzaki M, Katayama K, Fujii T, et al. Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction. *Circulation.* 1983 Mar;67(3):566-71.
- 37) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* (2012) 33, 1787–1847.doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
- 38) Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1987 Oct;10(4):800-8.
- 39) Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003 May 6;107(17):2207-12.
- 40) Selim A et al. Atrial conduction time and atrial mechanical function in patients with impaired fasting glucose. *J Interv Card Electrophysiol* (2012) 35:247–252.
- 41) Turgut Karabag, Mustafa Aydin, Sait M. Dogan, Mehmet Ali Cetiner, M. Rasit Sayin, Naile E. Gudul, Emrah Kucuk. Prolonged P wave dispersion in pre-diabetic patients. *Kardiologia Polska* 2011; 69, 6: 566–571. ISSN 0022–9032.
- 42) Sakabe K, Fukuda N, Fukuda Y, Morishita S, Shinohara H, Tamura Y. Interatrial dyssynchrony on tissue Doppler imaging predicts progression to chronic atrial fibrillation in patients with non-valvular paroxysmal atrial fibrillation. *Heart.* 2009 Jun;95 (12) :988-93.
- 43) De Vos CB et al. Atrial tissue Doppler imaging for prediction of new-onset atrial fibrillation. *Heart.* 2009 May; 95(10):835-40.
- 44) Di Salvo G, Caso P, Lo Piccolo R, Fusco A, Martiniello AR, Russo MG, et al. Atrial myocardial deformation properties predict maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent-onset lone atrial fibrillation: a color Doppler myocardial

imaging and transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Circulation*. 2005 Jul 19;112(3):387-95.

45) Ceyhan et al. Longitudinal Left Ventricular Function in Normotensive Prediabetics: A Tissue Doppler and Strain/Strain Rate Echocardiography Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2012

46) Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by dopplertissue imaging in the evaluatin of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:p74-80.

47) Yalcın F, Kaftan A, Muderrisoglu H et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent *Heart* 2002;87:p336-9.

48) Schabelman S, Schiller NB, Silverman NH, Ports TA. Left atrial volume estimation by two-dimensional echocardiography. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1981; 7 (2):165-178 ;

49) Leung DY, Boyd A, Ng AA, Chi C, Thomas L. Echocardiographic evaluation of left atrial size and function: current understanding, pathophysiologic correlates, and prognostic implications. *Am Heart J*. 2008 Dec;156(6):1056-64.

50) Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B., Flachskampf, F. A., Foster, E., Pellikka, P. A., et al. (2005). Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 18, 1440–1463.

51) Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left Atrial Size. Physiologic Determinants and Clinical Applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357-2363

52) Ayhan S, Ozturk S, Dikbas O, Erdem A, Ozlu MF, Baltaci D, Alcelik A, Tosun M, Yazici M Detection of subclinical atrial disfunction by two-dimensional echocardiography with overt hypertroidism. *Arch. Cardiovasc.Dis* 2012 Dec.2012

53) Akyel A ve ark. Atrial electromechanical delay and diastolic dysfunction in primary Sjögren syndrome. *Clin Invest Med*. 2012 Oct 6;

54) Ali Deniz, Levent Sahiner, Kudret Aytemir, Baris Kaya, Giray Kabakci, Lale Tokgozoglu, Ali Oto Tissue Doppler echocardiography can be a useful technique to evaluate atrial conduction time. *Cardiology Journal* 2012, Vol. 19, No. 5, pp. 487–493  
10.5603/CJ.2012.0089

55) Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 May;3(3):231-9.

56) Cheuk-Man YuT, Jeffrey Wing-Hon Fung, Qing Zhang, Leo C.C. Kum, Hong Lin, Gabriel Wai-Kwok Yip, Maggie Wang, John E. Sanderson Tissue Doppler echocardiographic evidence of atrial mechanical dysfunction in coronary artery disease. *International Journal of Cardiology* 105 (2005) 178 – 185. 18 March 2005.

57) Rosca M, Lancellotti P, Popescu BA, Pierard LA. Left atrial function: Pathophysiology, echocardiographic assessment, and assessment, and clinical applications. *Heart* 2011 Dec;97 (23) :1982-9.

58) Merckx KL, De Vos CB, Palmans A, Habets J, Cheriex EC, Crijns HJ, et al. Atrial activation time determined by transthoracic Doppler tissue imaging can be used as an estimate of the total duration of atrial electrical activation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Sep;18(9):940-4.

59) Paraskevaïdis IA, Panou F, Papadopoulos C, Farmakis D, Parissis J, Ikonomidis I, et al. Evaluation of left atrial longitudinal function in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a tissue Doppler imaging and two-dimensional strain study. *Heart*. 2009 Mar;95(6):483-9.

60) Mehmet Kayrak, Ahmet Bacaksiz, Mehmet A. Vatankulu, Selim S. Ayhan, Hatem Ari, Zeynettin Kaya and Kurtulus Ozdemir The effects of spironolactone on atrial remodeling in patients with preserved left ventricular function after an acute myocardial infarction: a randomized follow-up study. *Coronary Artery Disease* 2010, Vol 21 No 8.

61) Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, Schrader LM, Rizza RA, McMahon MM: Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc* 2005, 80:862-866

- 62) Dogan SM, Buyukates M, Kandemir O et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis*, 2007; 18: 327–331
- 63) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005; 112: 2735–5272.
- 64) Nakagami H, Kaneda Y, Ogihara T, Morishita R. Endothelial dysfunction in hyperglycemia as a trigger of atherosclerosis. *Curr Diabetes Rev*, 2005; 1: 59–63
- 65) Rask-Madsen C, King GL. Mechanisms of disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007; 3: 46–56
- 66) Hideki O, Hitoshi S, Takashi H, Yukio M. *Int. Heart Journal*. September 2009 Vol 50 No 5;
- 67) Quintana M, Lindell P, Saha SK, Del Furia F, Lind B, Govind S, et al. Assessment of atrial regional and global electromechanical function by tissue velocity echocardiography: a feasibility study on healthy individuals. *Cardiovasc Ultrasound* 2005; 3:4.
- 68) Thomas L, Levett K, Boyd A, Leung DY, Schiller NB, Ross DL. Changes in regional left atrial function with aging: evaluation by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr* 2003; 4:92–100.
- 69) Nakao T, Shimizu M, Sugihara N, Kita Y, Shimizu K, Takeda R. Preload dependency of left atrial pump function in hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1993;57:47–54.
- 70) Yoshida N, Okamoto M, Makita Y, Nanba K, Yoshizumi M. Determinants of enhanced left atrial active emptying with aging: left atrial preload, contractility or both? *Intern Med* 2009;48:987–92.
- 71) Blondheim DS, Osipov A, Meisel SR, Frimerman A, Shochat M, Shotan A. Relation of left atrial size to function as determined by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 2005;96:457–63.
- 72) Payne RM, Stone HL, Engelken EJ. Atrial function during volume loading. *J Appl Physiol* 1971;31:326–31.

- 73) Abhayaratna WP, Fatema K, Barnes ME, Seward JB, Gersh BJ, Bailey KR et al. Left atrial reservoir function as a potent marker for first atrial fibrillation or flutter in persons  $\geq 65$  years of age. *Am J Cardiol* 2008;101:1626–9
- 74) Gutman J, Wang YS, Wahr D, Schiller NB. Normal left atrial function determined by 2-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1983;51:336–40
- 75) Gerstenblith G, Frederiksen J, Yin FC, Fortuin NJ, Lakatta EG, Weisfeldt ML. Echocardiographic assessment of a normal adult aging population. *Circulation* 1977;56:273–8
- 76) Erol MK, Ugur M, Yilmaz M, Acikel M, Sevimli S, Alp N. Left atrial mechanical functions in elite male athletes. *Am J Cardiol* 2001;88:915–7, A9.
- 77) Parmley WW. Neuroendocrine changes in heart failure and their clinical relevance. *Clin Cardiol* 1995;18:440–5.
- 78) Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1–11
- 79) Dietz JR. Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium. *Cardiovasc Res* 2005;68:8–17
- 80) Tsioufis C, Stougiannos P, Taxiarchou E, Skiadas I, Chatzis D, Thomopoulos C et al. The interplay between haemodynamic load, brain natriuretic peptide and left atrial size in the early stages of essential hypertension. *J Hypertens* 2006;
- 81) Weber KT, Brilla CG, Campbell SE, Guarda E, Zhou G, Sriram K. Myocardial fibrosis: role of angiotensin II and aldosterone. *Basic Res Cardiol* 1993;88 (Suppl.1):107–24.
- 82) Brilla CG, Reams GP, Maisch B, Weber KT. Renin–angiotensin system and myocardial fibrosis in hypertension: regulation of the myocardial collagen matrix. *Eur Heart J* 1993;14(Suppl. J):57–61
- 83) Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:563–75.

- 84) Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol* 1999;84:829–32
- 85) Henry, W.L., Morganroth, J., Pearlman, A.S., Clark, C.E., Redwood, D. R., Itscoitz, S. B., et al. (1976). Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation*, 53, 273–279.
- 86) Stahrenberg, R., Edelmann, F., Mende, M., Kockskämper, A., Düngen, H. D., & Scherer, M. (2010). Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia*, 53, 1331–1340.
- 87) Tsang T. S., Gersh, B. J., Appleton, C. P., Tajik, A. J., Barnes, M.E., Bailey, K. R., et al. (2002). Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(9), 1636–1644.
- 88) Scott M. Grundy, MD, Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 59, No. 7, 2012
- 89) Hanley AJ, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr., Zinman B, Haffner SM. Identification of subjects with insulin resistance and beta-cell dysfunction using alternative definitions of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2003; 52:2740–7
- 90) Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994; 271: 840-844.
- 91) Mehmet Yazici, Kurtulus Ozdemir, Mustafa Sait Gonen, Mehmet Kayrak. Is There Any Relationship between Metabolic Parameters and Left Ventricular Functions in Type 2 Diabetic Patients without Evident Heart Disease ? Vol. 25, No. 7, 2008 *ECHOCARDIOGRAPHY: A Journal of CV Ultrasound & Allied Tech*.
- 92) Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007;115:3213-23.
- 93) Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. Volume 18 Number 12.

94) Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 8th edition.