



T.C.

BOZOK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PREDİYABETİK HASTALARDA
MİYOKARDİYAL PERFORMANS İNDEKSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İSA ARDAHANLI

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Yaşar TURAN

YOZGAT - 2017

T.C
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PREDİYABETİK HASTALARDA
MİYOKARDİYAL PERFORMANS İNDEKSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. İSA ARDAHANLI

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Yaşar TURAN

YOZGAT - 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaŐan, her konuda tecrübelerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı BaŐkanımız ve tez danıŐmanım, sayın Yrd. Doç. Dr. Yaşar TURAN olmak üzere tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, kiŐisel ve mesleki geliŐimime katkıda bulunan değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Vahit Demir'e, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Ede'ye ve emekli öğretim görevlisi hocamız, sayın Prof. Dr. Ali Rıza ERBAY'a teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca birlikte çalıŐtığım değerli mesai arkadaşlarım Dr. M.Ali DERYA, Dr. Onur AKGÜN, Dr. Davut KARAKURT ve Dr.Mustafa KOZAN'a, kardiyoloji servisi ve koroner yoğun bakım ünitesinde çalıŐan hemŐire ve sağlık personeli tüm arkadaşlarıma, koroner anjiyografi çalıŐanlarına teşekkür ederim.

YetiŐmemde her türlü fedakârlığı gösteren, her zaman bana destek olan anneme, babama, asistanlık sürem boyunca fedakârlığı ve anlayıŐı ile hep yanımda olan, desteğini benden bir an olsun esirgemeyen sevgili eŐim Nesrin ARDAHANLI'ya teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. İsa ARDAHANLI

İÇİNDEKİLER

Önsöz ve Teşekkür	i
İçindekiler	ii
Tablolar	iv
Şekiller.....	v
Kısaltmalar ve Simgeler.....	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Diabetes Mellitus	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji	3
2.1.3 Diabetes Mellitus Tanı kriterleri	4
2.1.4 Diyabet Semptomları	6
2.1.5. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması	6
2.1.6 Tip I Diabetes Mellitus	8
2.1.7. Tip II Diabetes Mellitus	9
2.2 Prediyabet	10
2.3. Diabetes Mellitus ve Prediyabet Olan Hastalarda Kardiyak Fonksiyonlar	11
2.4.Sol Ventrikülün Sistolik ve Diyastolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografi İle Belirlenmesi	13
2.4.1. Diyastolun evreleri	14
2.4.2. Sol Ventrikül Fonksiyonunun Konvansiyonel Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi	15
2.4.3. Konvansiyonel Ekokardiyografide Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonun Evreleri	16
2.4.4. Doku Doppler ile Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi	18
2.5. Miyokardiyal Performans İndeksi(Tei İndeksi).....	20
2.5.1 Miyokardiyal Performans İndeksi ve Diabetes Mellitus İlişkisi.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1 Çalışma Protokolü.....	23
3.1.1 Hasta alım ve dışlanma kriterleri.....	23
3.1.2. Genel değerlendirme ve ölçümler.....	24
3.1.3 Ekokardiyografik inceleme.....	24
3.1.4. Laboratuvar ölçümleri.....	26
3.2 İstatiksel Analiz.....	26

4. BULGULAR.....	27
4.1. Genel Özellikler.....	27
4.2. Ekokardiyografik veriler.....	29
4.3. Mitral kapak akım velositeleri ölçümü.....	30
4.4. Doku Doppler bulgularının ve Miyokardiyal Permormans İndeksinin ölçümü.....	31
4.5. Laboratuvar ölçümleri.....	32
4.6. Grupların genel özelliklerinin karşılaştırılması.....	33
4.7. Grupların ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	33
4.8. Mitral kapak akım velositelerinin değerlendirilmesi.....	33
4.9. Doku Doppler bulgularının ve Miyokardiyal Permormans İndeksinin değerlendirilmesi.....	36
4.10. Grupların laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması.....	38
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
7. ÖZET.....	44
8. SUMMARY.....	45
KAYNAKLAR.....	46

Tablolar Dizini

Tablo 2.1. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizması bozukluklarında tanı kriterleri.....	4
Tablo 2.2. Diabetes Mellitus gelişmesi için yüksek riskli olup tarama önerilen gruplar.....	5
Tablo 3.1. Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	23
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik verileri.....	28
Tablo 4.2. Hastaların ekokardiyografik ölçümleri.....	29
Tablo 4.3. Mitral kapak akım velosite değerleri.....	30
Tablo 4.4. Hastaların Doku Doppler ölçümleri.....	31
Tablo 4.5. Hastaların laboratuvar değerleri.....	32



Şekiller Dizini

Şekil 1 .Diyastol evreleri.....	14
Şekil 2. Konvansiyonel ekokardiyografi mitral diyastolik akımlar, pulmoner ven akımı ve doku Doppler miyokardiyal sistolik ve diyastolik dalgalar	17
Şekil 3. DDG ile miyokardiyal Sm, Em ve Am dalgaları ile IVCT, IVRT ve miyokardiyal ET.....	19
Şekil 4. Miyokardiyal performans indeksin ölçülmesi	21
Şekil 5. Gruplara göre Mitral akım E/ A oranı grafiği.....	34
Şekil 6. Açlık glukoz değerleri ile mitral E/A oranı arsaındaki saçılım grafiği.....	35
Şekil 7. Gruplar arasındaki ortalama MPI değerlerinin farklılığı.....	37
Şekil 8. Grupların HbA1C değerlerinin karşılaştırılması.....	38
Şekil 9. Gruplar arasında açlık kan şekeri değerlerinin karşılaştırılması.....	39

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

- A:** Geç Diyastolik Mitral Akım Velositesi
- Am:** Geç Diyastolik Mitral Anulus Velositesi
- ACEİ:** Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
- ADA:** Amerikan Diabetes Association
- AKB:** Ambulatuvar Kan Basıncı
- AKBT:** Ambulatuvar Kan Basıncı Takibi
- AKGF:** Adiposit Kökenli Gevşeme Faktörü
- AKS:** Akut Koroner Sendrom
- ALT:** Alanin Transaminaz
- APG:** Açlık Plazma Glukozu
- ARB:** Anjiyotensin Reseptör Blokörü
- AST:** Aspartat Transaminaz
- ATP:** Adenozin trifosfat
- BÇ:** Bel çevresi
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- BUN:** Kan Üre Azotu
- CRP:** C Reaktif Protein
- DD:** Diyastolik Disfonksiyon
- DDG:** Doku Doppler Görüntüleme
- DKB:** Diyastolik Kan basıncı
- DKA:** Diyabetik Ketoasidoz
- DM:** Diabetes Mellitus
- E:** Erken Diyastolik Mitral Akım Velositesi
- Em:** Erken Diyastolik Mitral Anülüs Velositesi
- EASD:** European Association for the Study of Diabetes
- EFT:** Epikardiyal Yağ Dokusu
- EKG:** Elektrokardiyografi

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği

HDL: High Density Lipoprotein

HT: Hipertansiyon

IDF: International Diabetes Federation

IFG: Bozulmuş Açlık glukozu

IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

IVSd: İnterventriküler Septum Diyastolik Kalınlık

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KB: Kan Basıncı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KH: Karbonhidrat

KKY: Konjestif Kalp Yetersizliği

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LA: Sol Atriyum

LDL: Low Density Lipoprotein

LV: Sol Ventrikül

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

LVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi

MPI: Miyokardiyal Performans İndeksi

OAB: Ortalama Arteriyel Kan Basıncı

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PASB: Pulmoner Arteriyel Sistolik Basıncı

PW: Pulse Wave

RBC: Eritrosit Sayısı

RDW: Kırmızı Küre Dağılım Genişliği

RV: Sağ Ventrikül

SKB: Sistolik Kan Basıncı

Sm: Sistolik Mitral Akım Velositesi

SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi

SVSSÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı

SVDSÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VYA: Vücut Yüzey Alanı

WBC: Beyaz Küre Sayısı

WHO: Dünya Sağlık Örgütü



1. GİRİŞ

Kalp ve damar hastalıkları, bütün dünyada 1900'lü yılların başından itibaren belirgin şekilde artış göstermiştir. Günümüzde dünya çapında 180 milyondan fazla Diabetes Mellitus (DM) hastası olduğu bilinmektedir (1). Kalp ve damar hastalıkları bugün için bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de başta gelen ölüm nedenidirler. Tüm dünyada yılda 17 milyon kişi, Avrupa birliğinde yılda 2 milyon kişi yaşamını kalp ve damar hastalığına bağlı nedenlerden kaybetmektedir. Türkiye'de bu sayılar kesin olmamakla birlikte bugün için 200 bin dolaylarında olduğu tahmin edilmektedir (2). Kalp hastalıklarında kendi içinde değerlendirildiğinde ilk sırayı koroner kalp hastalıklarının aldığı görülür.

DM'de mortalite ve morbidite ile ilişkili en önemli nokta hastalığın gelişimini ve komplikasyonlarını engellemektir (3). DM ya da komplikasyonları uygun şekilde tanınmaz ya da tedavi edilmezse hem mortalite oranları artacak hem de sağlık giderlerine ayrı bir yük olacaktır (2).

DM, çevresel ve genetik başta olmak üzere farklı birçok nedenle, pankreasın β -hücrelerinden salgılanan insülinin miktarındaki yetersizlik veya periferik dokularda insüline duyarlılık nedeni ile meydana gelen, hiperglisemi ile seyreden kronik seyirli metabolik bir hastalıktır. İnsülinin mutlak eksikliğine bağlı olan tipine Tip 1 Diabetes Mellitus, kısmi eksikliği ya da periferik dokularda insülin direnci ile seyreden tipine ise Tip 2 Diabetes Mellitus denir (4). Tip II DM'lu hastalar tüm bu vakaların % 90'ını oluşturmakta, popülasyonun yaşlanması ve obezitenin yaygınlaşması gibi faktörler nedeniyle yaygınlığı giderek artmaktadır (5).

National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP - ATP III) kılavuzunda 'diyabet kardiyovasküler hastalıklar için risk eşdeğeri olarak kabul edilir' ifadesi yer almaktadır. Diyabet tanısı konulduğunda maalesef birçok hastada zaten kardiyovasküler hastalıklar ortaya çıkmış bulunmaktadır (6).

DM'nin uzun vadede oluşan mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları vardır. Mikrovasküler komplikasyonlar; nefropati, retinopati ve nöropatidir. Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalığı ise makrovasküler komplikasyonlardır. Kardiyovasküler sistemi etkileyen komplikasyonlar DM'nin hem mikro hem de makrovasküler düzeydeki etkilerinden dolayı ortaya çıkmaktadır (7).

DM'de miyokard hasarı, koroner makrovasküler hastalık, otonomik disfonksiyon, diyabetik kardiyomiopati ve koroner mikrovasküler hastalıklara bağlı ortaya çıkmaktadır. Bu fizyopatolojik mekanizmalar nadiren tek başına bulunur, sıklıkla beraber görülürler ve birbirlerinin etkilerini potansiyalize ederler.

Prediyabet ise, bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ,bozulmuş açlık glukozu (IFG) veya her ikisinin beraber bulunmasıdır. Diyabetes Mellitusunda ilk aşaması olarak tanımlanmıştır. Günümüzde yapılan çalışmalarda prediyabet tanısı olan hastaların yaklaşık %25-30'unda 3 ila 5 yıl sonrasında DM geliştiği gösterilmiştir (8).

Önceleri yapılan birçok çalışmada prediyabet ile kardiyovasküler hastalıklar (KVH) arasında ilişki net biçimde ortaya konmuştur. Prediyabet ile koroner arter hastalığı (KAH) riskindeki artışı gösteren en önemli kanıt 25364 deneğin incelendiği DECODE çalışmasıdır. Çalışmada KVH ve bütün nedenlere bağlı ölüm sıklıkları normal glukoz toleransı olanlarda yüksek seyretmiştir (9,10). Yine randomize bir çalışma olan STOP-NIDDM çalışmasında IGT' ye sahip hastalarda 2. saat glukoz toleransının düzeltilmesi ile KVH'da önemli oranda düşüş sağlandığı gösterilmiştir (11).

Miyokardiyal performans indeksi (MPI), birçok kalp hastalığında prognostik değeri olan sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılabilen ve sol ventrikülün global performansı hakkında bilgi veren bir indekstir (12). Değişik çalışmalarla dilate kardiyomyopati, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak amiloidoz ve kardiyak tutulumu olan birçok otoimmün hastalıkta, MPI'nin kardiyak fonksiyonları değerlendirmek için kullanılabileceği gösterilmiştir (13-16). Ayrıca 2007 yılında yapılan bir çalışmada DM'lu hastalarda MPI' nin kardiyovasküler sonuçları öngörebileceği tespit edilmiştir (17).

Herhangi bir hastalığın neden olduğu komplikasyonlarının engellenmesi o hastalığın erken tanısı ve uç organlarda yaptığı hasarın erken dönemde saptanabilmesi ile doğrudan ilişkilidir. Amacımız prediyabetik hastalarda, henüz diyabet gelişmeden kardiyovasküler sistem üzerine yaptığı etkiyi MPI'ni kullanarak araştırmak ve MPI'nin tarama testi olarak kullanılabilirliğini ve gücünü test etmektir. Ayrıca MPI'nin, prediyabetik hastalarda normal bireylerden farklı olup olmadığını göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Diabetes Mellitus

2.1.1 Tanım

Diabetes mellitus, insülin eksikliği veya insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, geç dönemde oluşan vasküler ve nöropatik komplikasyonlarla karakterize kronik bir metabolizma hastalığıdır (18). Diyabetle ilişkili metabolik bozukluklarda primer etken yetersiz insülin etkisi iken, hastalıkla ilişkili komplikasyonlarda en önemli rol oynayan etken ise hiperglisemidir (19).

2.1.2 Epidemiyoloji

Diabetes Mellitus, tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de yaygınlığı ve tedavi maliyetleri ile önemli bir ekonomik yüküdür (20). Giderek artan diyabetli hasta sayısı dünya genelinde yaklaşık 382 milyona ulaşmıştır. 2035 yılında bu rakamın 592 milyona ulaşması beklenmektedir (21). Ayrıca bu hastaların halen %46’sının tanı almamış hastalardan oluştuğu tahmin edilmektedir (22).

Farklı ülke ve toplumlarda diyabetin insidans ve prevalans değişikliği göstermektedir. Bu durum etnik gruplarda genetik ve çevresel faktörlerinin derecesi ve etkinliğinin ayrı oluşundan, sosyal ve ekonomik düzeyin değişik olmasından kaynaklanmaktadır. 2008 yılında Hastalıkları Önleme ve Korunma Merkezinin verilerine göre yaklaşık 24 milyon Amerikalının (nüfusun %8’i) Diabetes Mellitus olduğu bildirilmiştir. Bunların %90-95’i Tip 2 diyabetlidir (23).

Türkiye’de ise diyabetli hasta sayısı 2013 yılında 7 milyon kişi iken 2035’te bu rakamın 12 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir (24).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, Tip 2 DM’den önce gelen IFG ve IGT’ nin yani başka deyişle prediabetin giderek arttığına ve özellikle yaş ilerledikçe daha fazla görüldüğüne işaret etmektedir. Prediabetin 20-44 yaş grubunda %3-5 olan prevalansı , 65-74 yaş grubunda %20-30’a yükselmektedir (25).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’ nde 57 milyon kişinin, prediyabetik olduğu tahmin edilmektedir (26). Tüm dünyada prediyabetli kişi sayısı 314 milyon olarak tahmin edilmektedir ve 2025 yılında 418 milyona çıkacağı düşünülmektedir (27).

2.1.3 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile “mg/dL” olarak ölçülür. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 2.1’de görülmektedir (18).

TABLO 2.1. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşikar DM	İzole IFG(*)	İzole IGT	IFG+IGT
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	--	--	--
HbA1C(**)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	--	--	--

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile "mg/dl" olarak ölçülür. *2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. **Standardize metotlarla ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: .saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozitlenmiş hemoglobin A, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

Aşikar DM’ tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken “İzole IFG”, “İzole IGT” ve “IFG + IGT” için her iki kriterin bulunması şarttır.

IGT ve IFG; DM gelişmesi için risk taşıyan bireyleri kapsayan prediyabet adı verilen klinik durumlardır. Tanımlanan bu hasta gruplarının herbirinde diyabet gelişimi için artmış risk bulunmaktadır ve bunlar için önleyici stratejiler geliştirilmelidir (28). Ayrıca bu hastalara oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak DM açısından taranmalıdır. Tarama amaçlı olarak çoğu zaman açlık plazma glukozu (APG) yeterli gibi gözüksede OGTT hem IGT’ yi hem de Diabetes Mellitus’u tespit etmekte daha etkilidir.

DM erken tanınmasının tedavi ve komplikasyon gelişimini önlemedeki etkinliğinden dolayı Amerika Diyabet Topluluğu (ADA) Tablo 2.2’ deki gibi yüksek riskli hastalara tarama önermektedir (29).

TABLO: 2. 2 Diabetes Mellitus gelişmesi için yüksek riskli olup tarama önerilen gruplar

<p>45 yaş ve üzeri herkese DM için tarama yapılmalıdır. Eğer test sonuçları normalse 3 yıl sonra testler tekrarlanmalıdır.</p>
<p>Aşağıdaki hasta gruplarında tarama daha erken ve daha sık yapılabilir</p> <ul style="list-style-type: none">• Obezite (Vücut kitle oranı (BMI) $>27 \text{ kg/m}^2$)• Birinci derece akrabalarda DM öyküsü• Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplar(Afrikalı Amerikalılar, Pasifik Adaları yerli halkı Latinler gibi)• Daha önce gestasyonel DM saptanmış veya makrozomi öyküsü olan kadınlar ($>4 \text{ kg}$ bebek)• Hipertansiyon($\geq 140/90 \text{ mm-Hg}$)• Polikistik over sendrom'lu (PCOS) kadınlar• Dislipidemi(HDL-kolesterol $<35 \text{ mg/ dl}$ veya trigliserid $\geq 250 \text{ mg / dl}$)• IGT ya da IFG tanısı alanlar ve HbA1C $\geq 5,7$• Kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlar• Sedanter yaşam tarzı veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler• Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük besinlerle beslenme alışkanlığı olanlar

2.1.4 Diabetes Mellitus Semptomları

Klasik semptomlar

- . Poliüri
- . Polidipsi
- . Polifaji veya iştahsızlık
- . Halsizlik, çabuk yorulma
- .Ağız kuruluğu
- .Noktüri

Daha az görülen semptomlar

- . Bulanık görme
- . Açıklanamayan kilo kaybı
- . İnatçı infeksiyonlar
- .Tekrarlayan mantar infeksiyonları
- .Kaşıntı

2.1.5. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflaması (ADA 2007 kriterlerine göre) aşağıda yer almaktadır (28).

I-Tip 1 Diabet: (Genellikle mutlak insülin eksikliğine neden olan Beta hücre yıkımı vardır)

A: İmmünolojik

B: İdiyopatik

II-Tip 2 Diabet: İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir

III- Diğer Spesifik Tipler

A: Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt

1- HNF-4 alfa (MODY 1 (Maturity Onset Diabetes of the Young, Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet))

2- Kromozom 7, glukokinaz, (MODY 2)

3- İnsulin promotor faktör-1 (IPF-1; MODY 4)

4- HNF-1 β (MODY 5)

5- NeuroD1 (MODY 6)

6- Mitokondriyal DNA

7- Diğerleri

B: İnsülin etkisinde genetik defekt

- 1- Tip A insülin rezistansı
- 2- Rabson-Mendelhall sendromu
- 3- Lipodistrofi sendromları
- 4- Leprechaunizm

C: Ekzokrin pankreas hastalıkları

- 1- Pankreatit
- 2- Travma /pankreatektomi
- 3- Neoplazm
- 4- Kistik fibrozis
- 5- Hemakromatozis
- 6- Fibrokalküloz pankreas
- 7- Diğerleri

D: Endokrinopati

- 1- Akromegali
- 2- Cushing sendromu
- 3- Glukagonoma
- 4- Feokromasitoma
- 5- Hipertiroidizm
- 6- Somatostatinoma
- 7- Aldosteronoma
- 8- Diğerleri

E: Enfeksiyonlar

- 1-Konjenital rubella
- 2-CMV
- 3-Diğerleri

F: İlaç ya da kimyasallara bağlı

1. Pentamidin
2. Nikotirik asit
3. Glikokortikoidler
4. Tiroid hormonu
5. Diazoksit
6. Beta adrenerjik agonistler
7. Tiazidler
8. Dilantin

9. Alfa- interferon

10. Diğerleri

G: Diyabetle bazen birlikteliği olan genetik sendromlar

1- Down sendromu

2- Klinefelter sendromu

3- Turner sendromu

4- Wolfram sendromu

5- Friedreich ataksisi

6- Huntington koreası

7- Laurence-Moon-Biedl sendromu

8- Miyotonik distrofi

9- Porfiria

10- Prader-Willi sendromu

11- Diğerleri

H: Gestasyonel diyabet

2.1.6 Tip I Diabetes Mellitus

Tip I DM Etiyoloji ve Patofizyoloji

Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında nonotoimmün (Tip 1B) b-hücre yıkımı söz konusudur.

Tip 1A diyabet

Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici b-hücre hasarı başlar. B-hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Tip 1A diyabette başlangıçta kanda adacık otoantikörleri pozitif bulunur.

Tip 1B diyabet

Otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık otoantikörleri bulunmaz.

Tip I DM Özellikleri

- Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen "Latent otoimmün diyabet" (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult) formunun, çocukluk çağı (15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir.

- Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar.
- Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve “Duble diyabet”, “Hibrid diyabet”, “Dual diyabet” veya “Tip 3 diyabet” olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır.
- Diyabetik ketoasidoza (DKA) yatkındır.

2.1.7. Tip II Diabetes Mellitus

Tip II DM Etiyoloji ve Patofizyoloji

A. İnsülin direnci

Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz (hücre içi hipoglisemi vardır). Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır.

B. İnsülin sekresyonunda azalma

Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insüliner sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin, Down fenomeni) sorumludur. Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir.

Tip II DM Özellikleri

- Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diabet vakaları artmaya başlamıştır.
- Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar.
- Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur [Vücut kitle indeksi (VKİ) >25 kg/m²].
- Başlangıçta DKA'ya yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya b-hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir.

- Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur.
- Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar infeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir

2.2 Prediyabet

Daha önce “Sınırdaki Diyabet” ya da “Latent Diyabet” diye anılan IGT ve IFG, artık ‘Prediyabet’ olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleridir.

Tablo 2. 1’ den görüleceği 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 gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. Buna göre ‘Kombine IFG + IGT’ olarak bilinen durumda hem APG 100-125 mg/dl hem de 2.st PG 140-199 mg/dl arasında olmalıdır. Bu kategori glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder.

Dünya Sağlık Örgütü(WHO) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu(IDF) ‘nun 2006 yılı uzlaşma raporunda APG 100-110 mg/dl arasında bulunan kişilerin çok az bir kısmında diyabet olabileceğinden ve bu sınırdaki kişilerde yapılması gereken OGTT’nin getireceği ek maliyetten hareketle, normal APG için üst sınırın 110 mg/dl olması gerektiği belirtilmiş ve 1999 yılı IFG tanımının 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. WHO/IDF raporunda ayrıca IFG/IGT kategorileri için “Glukoz Metabolizmasının Ara (Intermediyer) Bozuklukları” teriminin kullanılması tavsiye edilmektedir. Buna karşılık, ADA ve EASD 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında, 2003 yılındaki revizyona uygun olarak normal APG üst sınırının 100 mg/dl olmasını ve IFG/IGT kriterlerinin ve bu bozukluklar için kullanılan ‘Prediyabet’ teriminin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır.

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi A1C %5,7-6,4 (39-46 mmol/mol) aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir. Çeşitli toplumlarda ve bu arada Türk toplumunda yapılan çalışmalar (TURDEP-II çalışması), aslında A1C ile belirlenen ‘Yüksek Risk Grubu’nun, izole IFG ve izole IGT’den daha ileri, kombine glukoz metabolizması bozukluğuna (IFG + IGT) yakın ciddiyette, glukoz metabolizması bozukluğu olan kişileri kapsadığını ortaya koymuştur. Standart bir yöntemle yapılmış A1C testi ile yüksek riskli olarak belirlenen kişiler, aşikar diyabet gelişmesine daha yakındır ve bu sebeple diyabet önleme çalışmalarına öncelikli olarak dahil edilmelidir (30).

Diyabetin tüm dünyada giderek yaygınlaşan bir sağlık sorunu olması nedeni ile halkın sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri konusunda bilinçlendirilmesi için teknolojiye de faydalanarak çaba sarfedilmesi önerilmektedir.

2.3. Diabetes Mellitus ve Prediyabet Olan Hastalarda Kardiyak Fonksiyonlar

Kardiyak fonksiyon bozukluğu ve Diabetes Mellitus birlikteliği sık görülür. Framingham çalışmasında, DM varlığında hem kalp yetmezliği sıklığının arttığı hem de diğer kardiyovasküler kökenli mortalite ve morbidite oranlarının yükseldiği gözlemlenmiştir (31). Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının, sadece DM tanı kriterlerinin karşılandığı bireylerde ortaya çıkmadığı bildirilmektedir. Normal glukoz toleransından DM 'ye ilerleme süreci; bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) aşamalarını içermekte ve genel olarak 'prediyabet' olarak adlandırılmaktadır. Bu patolojik süreç, insülin duyarlılığı ve insülin sekresyon arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır (32).

Kalp yetmezliği tanısı olmasa dahi DM tanısı olan hastalarda normal olmayan kardiyak fonksiyonlar izlenebilir. Bilinen Tip I DM tanısı olan genç hastalarda yapılan bir çalışmada; hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olmaksızın bozulmuş kardiyak fonksiyonların izlenmesi DM' un tek başına da kardiyak kötü etkilere yol açabileceğini göstermiştir (33). Kardiyak fonksiyonlardaki bu bozulmalar hem sistolik hem de diyastolik evreleri etkileyerek ortaya çıkarlar.

Şimdiye kadar yapılmış olan birçok çalışmada diyabet ve prediyabetin diyastolik disfonksiyona yol açtığı gösterilmiştir. Sol ventrikülün ejeksiyon ve preejeksiyon zamanı azalırken, preejeksiyon zamanının ejeksiyon zamanına oranı da artar (34).

Relaksasyon ve kompliyans bozukluğuna bağlı ya da her ikisinde bağlı olarak diyastolik akım hızları bozulur.

DM'li hastalarda diyastolik disfonksiyonun tanınması, ekokardiyografik incelemelerde olan yenilikler sayesinde dahada kolaylaşmıştır. Asemptomatik, normotansif hastalarda yapılan bir çalışmada diyastolik disfonksiyon % 75 oranında tespit edilmiştir (35). Yine bir başka çalışmada normotansif ve DM'li hastaların % 30'unda evre I ,% 17'sinde ise evre II diyastolik disfonksiyon saptanmıştır (36).

Yapılan çalışmaların çoğunda diyabetik hastalarda sistolik fonksiyonlar normal, diyastolik fonksiyonlar ise bozulmuş olarak saptanmıştır. Sistolik fonksiyonları değerlendiren parametrelerin, diyastolik fonksiyonlar kadar duyarlı olmaması bunun nedeni olabilir. Strain, strain rate ve doku Doppler çalışmaları ile kliniğe yansımayan bir takım bozukluklar saptanabilir (37). Ayrıca istirahatte ekokardiyografi değerleri normal bulunan Diabetes Mellituslu hastalarda

stres ekokardiyografi çalışmalarında kontraktıl rezerv bozukluğunun tespit edildiğini gösteren çalışmalar da vardır (38, 39).

Prediyabetli hastalarda, DM' de olduğu gibi kardiyovasküler risk artışının bulunduğu bilinmektedir. Prediyabetin genelde metabolik sendromla birlikte olması bu riski kısmen açıklamaktadır. Bu birlikteliği daha net olarak açıklayabilmek için birçok çalışma yapılmıştır. 2003 yılında yapılan bir çalışmada, başlangıçtaki IGT, yeni ortaya çıkan KVH ve erken bütün nedenler ile kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk tahmin faktörü olarak bulunmuştur ve bu bulguda izlem sırasında klinik diyabet tanısı konulmamasının karıştırıcı etmen olarak rolü yoktur (40). Prediyabet döneminin önemine ilişkin en değerli epidemiyolojik kanıt, DECODE çalışmasından elde edilmiştir. Bu çalışmada daha önceden DM tanısı almamış bireylerde, prediyabet glukoz aralığında alt ve üst sınırlarda da devamlılık gösteren, doğrusal ilişki saptanmıştır (41). Güncel veriler; tokluk hiperglisemisi veya glukoz yükleme testini takiben ortaya çıkan hipergliseminin meydana getirdiği kardiyovasküler etkilerin; IFG olanlara göre daha fazla olduğunu göstermiştir (42). Prediyabet aşamasında, kardiyovasküler olay hızı hafifçe artmıştır. HbA1C veya açlık kan glukoz değerlerinden bağımsız olarak; IGT olan bireylerde, IFG olanlara kıyasla mortalitenin daha fazla olduğuna ilişkin kanıtlar elde edilmiştir(43).

Prediyabet, koroner arter hastalığı(KAH) olmadığı takdirde bile ventriküler fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir. 445 tane prediyabetik hastada yapılan bir çalışmada; normal glukoz toleransı olan gruba göre hasta grubunda göreceli olarak duvar kalınlıklarının artmış olduğu görülmüştür (44). Chicago Kalp Çalışması' nda diyabet öyküsü bulunmayan yaklaşık 12.000 erkek incelenmiş, asemptomatik hiperglisemi (1. saatte glukoz ≥ 200 mg/dL) bulunan erkeklerde, yükleme sonrası glukozu düşük olan erkeklere göre KVH mortalite riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (45). Bir başka çalışmada; diyabetik olmayan hiperglisemisi olan hastalarda, sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını açlık plazma glukozu, HbA1C ve yükleme sonrası glukoz değerleri ile ilişkili bulmuşlardır (46). DM ve prediyabet hastalarıyla, normal bireylerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, DM ve prediyabet grubunun E/A oranının anlamlı derecede düşük, sol ventrikül kitlesinin ise kontrol grubuna göre daha fazla olduğu izlenmiştir (47).

Diyabette ve prediyabette, kardiyak değişikliklerin olası mekanizmaları aşağıda yer almaktadır:

- Artan yağ asidi tüketimi nedeniyle hücre içi kalsiyum miktarının artışı ve buna bağlı gevşeme kusuru (48).
- Beta myozin ağır zincir geninin upregülasyonu, alfa myosin ağır zincir geninin downregülasyonu sonucu ortaya çıkan relaksasyon bozukluğu (49).
- Glikalizasyonun son ürünleri, miyokard ve arter duvarında çevredeki kollajen polimerleri ile irreversiblelı bağlar meydana getirir ve kompliyanı azaltırlar (50).

- İnflamatuar sitokinler ve Angiotensin I'in Angiotensin II'ye artan dönüşümü nedeniyle fibrozis oluşması.
- Endotel disfonksiyonu ve mikrovasküler hasara bağlı oluşan küçük damar hastalığı
- Otonomik nöropati nedeniyle innervasyon kaybı ve myokardiyal katekolamin miktarındaki değişiklik.
- Yüksek kan glukoz konsantrasyonuna bağlı olarak azalmış damar gevşemesi (51).
- Hipergliseminin inflamasyonu ve buna bağlı koagülasyonu tetiklemesi (52).
- Hiperglisemiye bağlı olarak adhezyon moleküllerinin salınımının ve oksidatif stresin artışı (53,54).

2.4. Sol Ventrikülün Sistolik Ve Diyastolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografi İle Belirlenmesi

Ekokardiyografi, kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirebilmek için sıklıkla kullanılan tekrar edilebilir, kolay uygulanabilir, ucuz ve hızlı sonuca götüren non-invaziv bir tanı yöntemidir.

Sıklıkla, sistolik fonksiyonların belirlenmesinde iki boyutlu görüntüleme ve M- mode yöntemi kullanılırken, diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde ise pulsed wave (PW) Doppler ve PW doku Doppler ekokardiyografi kullanılır.

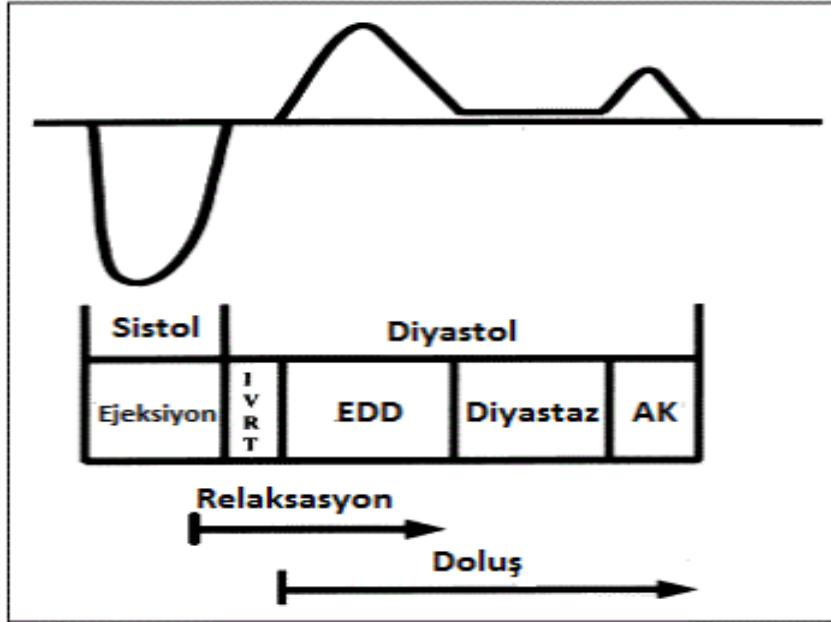
Sol ventrikül sistolik fonksiyonları sistol sonu ve diyastol sonu endokardiyal sınırlar belirlenerek bir ya da daha fazla tomografik planda ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplanır. Bu hesaplama genelde modifiye Simpson tekniği kullanılarak yapılır. Bu tekniklerle diyastol sonu ve sistol sonu volümler hesaplanarak atım volümü (ejeksiyon fraksiyonu) bulunur (55).

Ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyonların değerlendirebilmek için öncelikle diyastolün anlaşılması gerekir. Diyastol; aort kapağının kapanmasından mitral kapağın kapanmasına kadar geçen süredir. İzovolümetrik kontraksiyon zamanı (IVCT), sistolün bir parçası olup, mitral kapağın kapanmasından aortik kapağın açılmasına kadar geçen süre olarak tanımlanır.

Transmitral akımın PW Doppler ile görüntülenmesi, mitral kapak bölgesinde örnek volümün anüler bölgeye yerleştirilmesiyle elde edilir. Mitral kapak akım paternini kaydetmek için en uygun pozisyon Doppler dalgalarına paralel düşmesi nedeniyle apikal 2-4 boşluk görüntüleme dir.

2.4.1. Diyastolün evreleri

Ventriküller diyastol dört evreye ayrılır: (A) izovolümetrik relaksasyon, (B) erken LV doluşu, (C) diyastaz ve (D) atriyal kontraksiyon sırasında doluş (Şekil 1).



Şekil 1. Diyastol Evreleri (56).

AK: Atriyal kontraksiyon, EDD: Erken diyastolik doluş, IVRT: izovolümetrik relaksasyon zamanı

A - İzovolümetrik Gevşeme Evresi (IVRT):

Diyastolik fazın ilk dönemidir. Aort kapağının kapanması ile mitral kapağın açılması arasında geçen süredir. IVRT, normal sınırlardaki sol ventrikül (LV) doluş basınçlarında, diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesini non-invaziv değerli bir göstergesidir. Fakat yaş, kalp hızı, sistolik fonksiyonlardaki değişimlere duyarlıdır. Bu yüzden diyastolik fonksiyonun bir öngördürücüsü olarak tek başına kullanılmaz.

Ventrikül hacminde bir değişiklik olmadan ventrikül içi basıncın azaldığı evredir. Normal değerleri 50 yaşın altında 76 ± 11 msn, 50 yaş ve üstünde ise 90 ± 20 msn'dir.

Gevşeme uzadığında mitral kapak açılması gecikir ve IVRT artar. Tersine sol atriyal basınç yükseldiğinde mitral kapak açılması açılması daha erken oluşacak ve IVRT kısalacaktır (57).

B -Erken Diyastolik Doluş(EDD):

Erken diyastolik hızlı doluş fazı mitral kapak açılması ile başlar ve ventrikül içi basınç sol atriyum basıncına eşitlendiğinde veya bunu geçtiğinde sona erer. Mitral kapağın açılması ile birlikte sol ventriküle hızla kan dolar. Bu doluş birkaç mmHg atriyoventriküler basınç farkı ile pasif olarak gerçekleşir. Ancak atriyoventriküler kan akımının hızı, atriyoventriküler basınç farkı yanında, her iki boşluğun kompliyanslarına ve ventrikül gevşemesine bağlıdır ve

bu faktörler sol ventrikül erken diyastolik doluşunda sol atriyum basıncından çok daha önemli yere sahiptir. Her ne kadar pasif doluş fazı olarak adlandırılrsa da ventrikül gevşemesi enerji gerektiren bir süreçtir ve bu fazda ATP harcanır.

Sol atriyum basıncı kanın sol ventriküle geçmesi ile azalır ancak ventrikül gevşemesi sayesinde, ventrikül basıncıda kan doluşunun başlamasının hemen sonrasında birkaç mmHg düşer, en düşük değerlerine ulaşır ve hızlı doluş devam ettirilir. Kan sol ventriküle geçtikçe ventrikül içi basınç artmaya başlar. Başlangıçta dengelenebilen basınç değeri miyokard gevşemesinin de azalması ile hızla yükselmeye başlar. Sol atriyum basıncındaki düşüş, sol ventrikül basıncındaki artış sonucunda atriyoventriküler basınç farkı ve dolayısıyla kanın sol ventriküle doluşu giderek azalır. Normalde sol ventrikül diyastolik doluşunun yaklaşık olarak %80'i bu safhada olmaktadır.

C -Yavaş Doluş Fazı (Diyastaz Evresi):

Diyastolik doluşun %5 lik kısmını oluşturur. Atriyum ve ventrikül basınçlarının eşitlenmesi ile başlayıp atriyal kontraksiyona kadar olan evredir. Pulmoner venlerden sol atriyuma gelen kanın sol ventriküle akması ile ilave sol ventrikül doluşu gözlenir. Doluş miktarı diyastaz evresinde kalp hızından etkilenir. Kalp hızının arttığı durumlarda diyastol kısalacağı için bu evrede kaybolabilir.

D -Atriyal Kontraksiyon:

Diyastol sonunda atriyum kasılarak içerisindeki kanı sol ventriküle aktardığı evredir. Diyastolik doluşun %15'ini oluşturur. Bu durum transmitral Doppler kayıtlarında A dalgasını oluşturur. Atriyum kasılmasının olmadığı atriyal fibrilasyon varlığında bu katkı ortadan kalkar.

2.4.2. Sol Ventrikül Fonksiyonunun Konvansiyonel Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

Diyastolik disfonksiyon için değişik tanımlamalar vardır.

- Ventrikülün doluş kapasitesinin sol atriyum basıncında kompensatuar artış olmadan sağlanamaması.
- Ortalama pulmoner kapiller basıncının 12 mmHg'nın altında olması durumunda ventrikül doluşunun bozulmasına bağlı kardiyak debide azalma.
- Bir veya her iki ventrikülün doluşuna rezistans varlığı ile birlikte basınç volüm eğrisinin yukarıya doğru kayması (aynı volümün dolması için daha yüksek basıncın gerekmesi).

Bu tanımlamaların ortak özelliği, ventrikül doluşunun engellenmesi ve ventrikül içi basıncın artarak konjesyona neden olmasıdır. Diyastolik disfonksiyon ventrikülün gevşemesinin bozulması (erken diyastolü kapsar), kompliansın azalması (erken ve geç diyastol boyunca doluşu etkiler) ve perikardiyal sınırlama ile olmaktadır (58).

2.4.3 Konvansiyonel Ekokardiyografide LV Diyastolik Disfonksiyonun Evreleri

Evre 0 (Normal Evre): Erken diyastolik evrede, sol ventrikül içerisindeki basınç, sol atriyumdaki basıncın altına düşünce mitral kapak açılır ve hızlı transmitral akım E dalgasını oluşturur. Basınçlar middiyastolde eşitlenir ve akım yavaşlar. Geç diyastolde, sol atrium kontraksiyonu küçük bir gradiyent oluşturup transmitral akımı tekrar hızlandırarak E dalgasından daha az büyüklükte ikinci bir zirveyle A dalgası meydana gelir. LV gevşemesi, kompliansı ve doluş basıncı normaldir. Atriyal katkının oranı çok azdır. Standart Doppler parametreleri; yüksek E velosite, $E/A > 1$, $IVRT < 100$ ms ve Deselerasyon zamanı (DT) < 220 ms'dir.

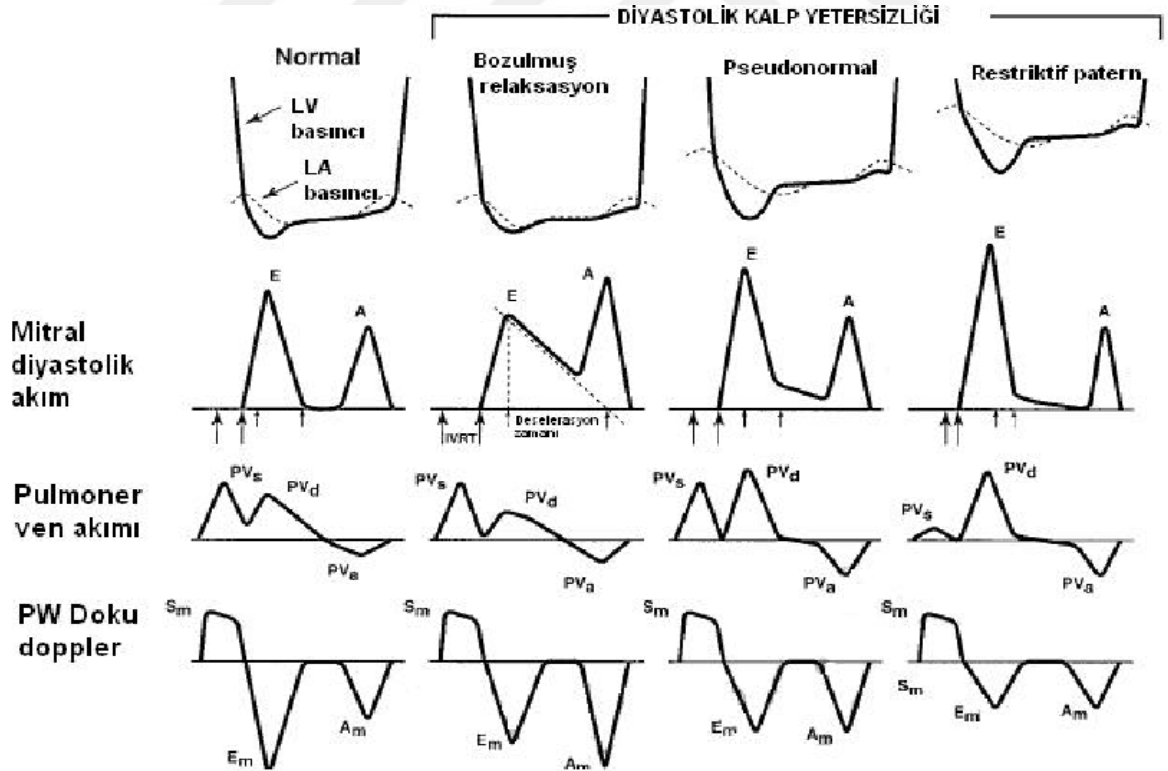
Evre 1 (Uzamış Relaksasyon): LV relaksasyonunun bozulduğu bireylerde, LV – sol atriyum arası transmitral basınç gradiyenti azalarak erken dolum hızı azalır (59). Uzamış gevşeme örneğinde $IVRT$ ve DT uzar. $E/A < 1$, $DT > 220$, $IVRT > 100$ ms'dir. Uzamış gevşemeye neden olan tipik örnekler; sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati ve miyokard iskemisidir.

Evre 2 Diyastolik Disfonksiyon (Psödonormal Evre): Uzamış gevşeme örneğinin görüldüğü grade 1 diyastolik fonksiyon bozukluğundan daha ileri diyastolik fonksiyon bozukluklarına geçişte, transmitral akım pulse wave Doppler analizinde normal diyastolik doluş evresine benzer kayıtlar alınır. E/A oranı 1 ile 1.5 arasındadır, $IVRT$ 60-100 ms arası ve DT normaldir (160- 220 ms). Sol ventrikül (LV) gevşemesi ve kompliansı azalmıştır ancak doluş basıncı artarak kardiyak output' un idamesi sağlanır. Psödonormal evreyi, normal evreden (Evre 0) ayırmak için ön yükü azaltan veya artıran bazı manevralar uygulanabilir: Valsalva manevrası ve nitrogliserin, yalancı normal örnekte altta yatan LV gevşeme bozukluğunu ortaya çıkarabilir. E hızında anlamlı derecede düşme olur, A hızında düşme olmaz veya artma vardır ve sonuçta E/A oranı < 1.0 olur. Böylece yalancı normal örnek uzamış gevşeme örneğine döner.

Evre 3 Diyastolik Disfonksiyon (Restriktif Evre): Diyastolik fonksiyon bozukluğunun ileri ve geri dönüşümsüz evresidir. LV gevşemesi ve kompliansı çok azalmış, sol atrium basıncı ve LV sertliği belirgin artmış, erken diyastolik dolum hızları yükselmiştir, DT ve atriyal kontraksiyonu takiben geç dolum belirgin azalmıştır. Belirgin KY semptomları,

orta ileri derecede sol atrium genişlemesi vardır. Buna, LV dolununun restriktif paterni denir (57).

Evre 3' te sol atrium basıncında meydana gelen artış sonucunda mitral kapak daha erken açılır, IVRT kısalır ve büyük bir başlangıç transmitral basınç farkı ile yüksek E hızı gelişir. Erken diyastolik doluş, esneyemeyen sol ventriküle olduğundan erken diyastolik basınç hızlı bir artış gösterir, sol atriyum ve LV basınçları çabuk eşitlenir ve bu da kısa bir DT" ye neden olur. Atriyal kasılma sol atriyum basıncını artırır, ancak A hızı ve süresi kısadır, çünkü LV basıncı önceden hızlı bir şekilde yükselmiştir. LV diyastolik basıncı belirgin yükseldiğinde, diyastol ortasında veya atriyal gevşeme anında diyastolik mitral kaçak görülebilir. Sonuçta restriktif fizyoloji; artmış E hızı (> 1 m/sn), azalmış A hızı ($A < E$) ve kısalmış DT (< 160) ve IVRT (< 70 msn) ile karakterizedir. Tipik olarak E/A oranı > 2 dir ve bazen 5 den büyük olabilir bu dönemdeki bulgular testlerle geri çevrilebilir olduğundan geri dönüşümlü restriktif örnek olarak adlandırılır ve grade 3 diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösterir (şekil 2).



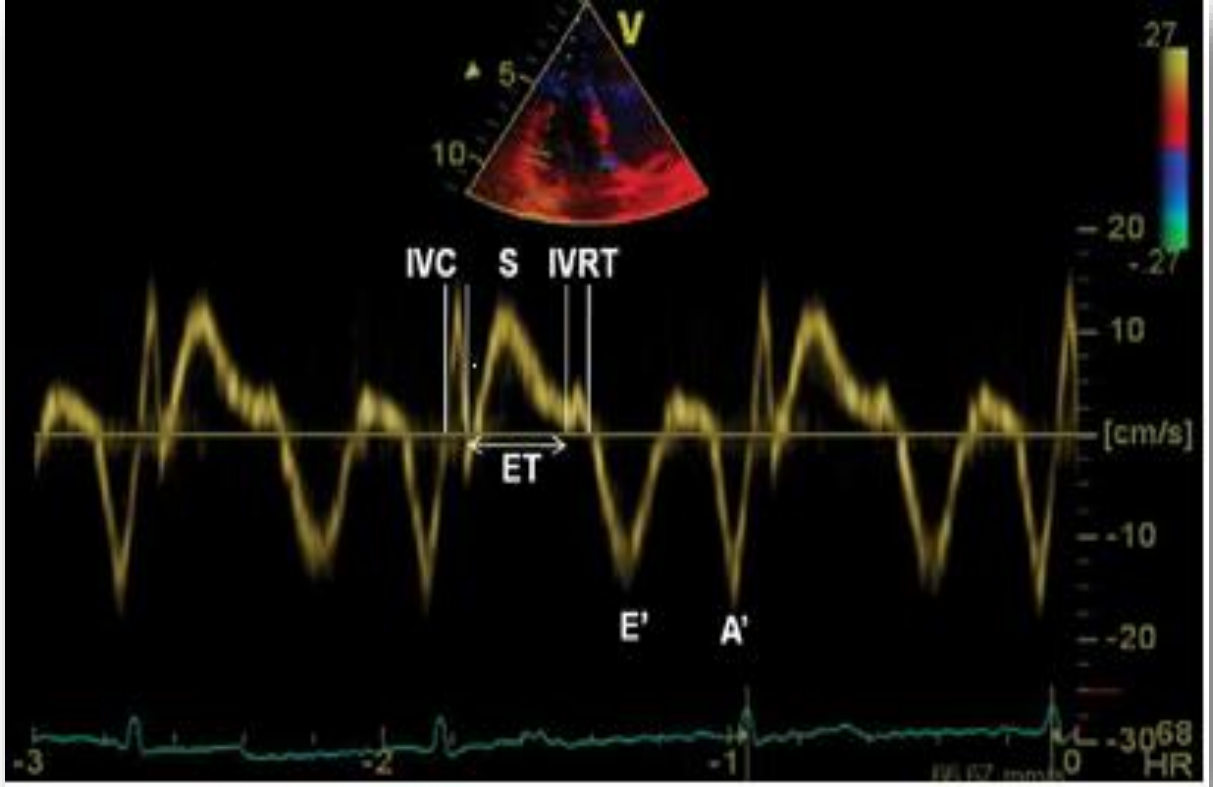
Şekil 2: Konvansiyonel ekokardiyografi mitral diyastolik akımlar, pulmoner ven akımı ve doku Doppler miyokardiyal sistolik ve diyastolik dalgalar.

E: erken LV dolum dalgası, A: atriyal kontraksiyon ile oluşan LV dolum dalgası, IVRT: izovolumetrik relaksasyon zamanı, PVs: pulmoner ven sistolik dalga, PVd: pulmoner ven diyastolik dalga, PVa: atriyal kontraksiyon ile oluşan pulmoner ven ters akım dalga, Sm: sistolik miyokardiyal dalga, Em: erken diyastolik miyokardiyal dalga, Am: atriyal kontraksiyon ile LV doluşu sırasındaki miyokardiyal dalga; LV: Sol ventrikül, LA: Sol atriyum.

2.4.4.Doku Doppler ile Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Doku Doppler görüntüleme (DDG) tekniği, konvansiyonel pulse wave Doppler tekniğinin modifiye edilmiş şeklidir. Temel prensibi örnek volümün konulduğu miyokard alanına ait olan sistolik ve diyastolik hareket hızlarının görüntülenmesidir. İlk olarak 1989'da tarif edilmiştir (60). DDG tekniğinde genelde pulse wave doku Doppler (PW) ve renkli DDG olmak üzere 2 metot kullanılır. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde özellikle PW kullanılmaktadır (61).

Pulse wave doku doopler metodu ile apikal dört boşluk görüntülerden, mitral kapakçıkların uç noktalarına örnek hacim yerleştirildiğinde bir kardiyak siklus boyunca oluşan sistolik (Sm), erken diyastolik (Em veya E') ve geç diyastolik (Am) dalgaları görüntülenir. Ek olarak izovolümik kontraksiyon zamanı (IVCT), izovolümik releksasyon zamanı (IVRT) ve miyokardiyal ejeksiyon zamanı (ET) ölçülebilir. (şekil 3).



Şekil 3: DDG ile miyokardiyal Sm, Em ve Am dalgaları ile IVCT, IVRT ve miyokardiyal ET gösterilmiştir.

Normal kalpte, bu dalgaların oluşum zamanları, süreleri ve amplitudleri segmentler arasında farklılık gösterir (61). Dalga hızları bazal ve lateral segmentlerde daha fazladır. Apeks doğru gidildikçe doku Doppler sistolik ve diyastolik dalga hızlarında azalma gözlenir (62,63).

Pulse wave doku dooplerin en büyük avantajı örnek volümün konulduğu miyokard alanına ait olan sistolik ve diyastolik dalgaların tek bir kardiyak siklus boyunca kayıt edilebilmesidir. Bu sayede miyokardın segmenter olarak değerlendirilmesi de mümkün olmaktadır. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde ise özellikle mitral anulusun septum ve lateral duvar ile kesiştiği miyokard bölgelerinin LV'nin global diyastolik fonksiyonlarını yansıttığı saptanmıştır (62,63). Bu yöntem ile LV diyastolik fonksiyonlarının hem segmenter hem de global olarak değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. Özellikle pseudonormal paternin, normal paternden ayrılmasında PW doku doopler çok faydalıdır (64). Pseudonormal patern ve restriktif paternde transmitral E akım hızı artış gösterirken, anulustan alınan PW doku doopler kayıtlarında Em ve Am akım hızlarında azalma görülür. Pseudonormal paternde E/A oranı 1'den büyük olduğu halde Em/Am oranı küçük olur.

Restriktif paternde de E/A >2 olmasına rağmen, hem Em hem de Am hızları birlikte giderek azalır (Şekil 2).

Sohn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; bir gruba serum fizyolojik, diğer bir gruba nitrogliserin infüzyonu yaptıklarında, uzamış gevşeme bozukluğu olanların transmitral Doppler akım hızlarının serum fizyolojik yüklenmesi ile yalancı normalize şekil aldığı, nitrogliserin verilen pseudonormal paternin ise uzamış gevşeme paternine dönüştüğü gözlenmiştir. Aynı hastaların transmitral akımlarındaki bu değişikliğe rağmen PW doku doopler hızlarında anlamlı değişiklik görülmemiştir. Çalışmanın sonucunda PW doku doopler incelemenin ön yükten bağımsız olduğu gözlenmiştir (65).

2.5 Miyokardiyal Performans İndeksi (Tei İndeksi)

İlk olarak 1995'de Tei Chuwa tarafından tanımlanmıştır. Miyokard performans indeksi izovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT) ve izovolümetrik kasılma zamanı (IVCT)'nın toplamının ejeksiyon zamanına (ET) bölünmesi ile elde edilen ve Doppler EKO ile kolaylıkla ölçülebilen bir parametredir. Miyokard performans indeksi ventrikülün geometrik yapısından etkilenmeyen ve ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarını beraber değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir (66).

Hem sağ ventrikül hem de sol ventrikül için kullanılabilen bu yöntemle ilgili ilk çalışmalar dilate kardiyomiyopati, kardiyak amiloidozlu ve primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda yapılmıştır (67-69). Bu yöntemin kolay uygulanabilir olması ve elde edilen değerlerin invaziv ve invaziv olmayan yöntemlerle korelasyon göstermesi kullanım alanını genişletmiştir.

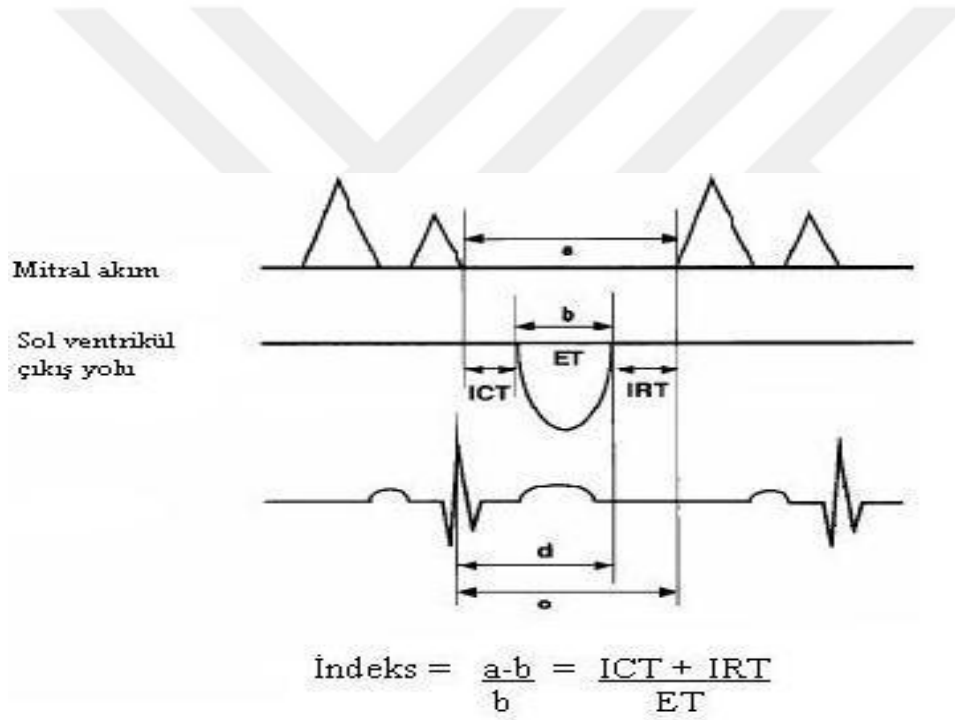
Miyokard performans indeksi üç bileşenden oluşmaktadır. Bu üç bileşenden IVCT, artioventriküler kapakların kapanıp, semilunar (aort ve pulmoner) kapakların açılmasına kadar devam eder. Bu dönem sol ventrikül içi basınç çok hızlı bir şekilde artarak, aort basıncını yakalayınca kadar devam eder. Bu dönemde ventriküllerde kasılma olduğu halde boşalma olmamaktadır. Ventrikül içi basınç aort basıncını geçtiği anda aortik kapakların açılması ile bu dönem sona ermektedir. Sol ventrikül miyokard kasılma kusuru, azalmış önyük gibi kalbin performansını etkileyen durumlarda IVCT uzar.

İzovolümetrik kasılma döneminden sonra ET başlamaktadır. Semilunar kapakların açılmasıyla başlar. Bu dönem sistolik fonksiyonlar hakkında en iyi bilgiyi veren dönemdir. Miyokard performans indeksinde sol ventrikül apikal uzun aks konumunda iken aortik kapakların hemen altında ventrikül çıkış yoluna konulan örneklem volüm ile SV'nin ET kayıtları alınır. Sistolik fonksiyon bozukluğu geliştiğinde ET kısaltmakta ve dolayısıyla MPI değerleri artmaktadır (68).

Miyokard performans indeksinin üçüncü bileşeni olan IVRT, sol ventrikül volümü sabit kalmak kaydı ile aortik kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süreye eşittir.

Miyokard performans indeksi, kaydedilen Doppler trasesinden hesaplanan IVCT ve IVRT sürelerinin toplamının, aynı traseden bulunan ET'ye bölünmesi ile hesaplanır. Şekil 4'te Doku doppler yöntemi ile MPI'nin hesaplanması gösterilmiştir.

Son zamanlarda, klasik MPI ölçümü yerine doku Doppler (DD) yöntemi ile lateral ve septal mitral anulus düzeyinden ölçülen MPI' de kullanılmaktadır. Bu yöntemle ölçülen MPI'nin kalp hızı ve ön yükten daha az etkilendiği yönünde yayınlar bulunmaktadır (70). Tekten ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; normal bireylerde MPI'nin doku Doppler yöntemi ile hesaplanabildiği ve geleneksel MPI ile iyi korele olduğunu gösterildi (71).



Şekil 4 : Miyokardiyal performans indeksin(MPI) ölçülmesi

Normal MPI değerleri $0,39 \pm 0,05$ 'tir. Bu değer sistolik ve diyastolik disfonksiyon varlığında artar ($>0,50$ olması anormal olarak kabul edilir). Miyokard performans indeksi sağ ventrikül fonksiyonları için de kullanılır. Sağ ventrikül için normal değerler $0,28 \pm 0,04$ olup, artması pulmoner hipertansiyon için duyarlı ve özgül bir belirteç olup prognoz hakkında da bilgi verir (72-75).

Hem sol ventrikül sistolik kontraksiyon ve hem de diyastolik gevşeme periyodları Miyokard performans indeksi içerisinde yer alır (76). Sistolik fonksiyon bozukluklarında IVCT ve ET değerleri uzarken, diyastolik disfonksiyonda ise IVRT uzamaktadır (77). İnvaziv

ölçümlerle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda MPI ile dP/dt arasında yüksek korelasyonlar tespit edilmiş ve miyokardiyal sistolik ve diyastolik disfonksiyon durumunda izovolumetrik zaman aralığında uzama ve ET'de kısalma meydana geldiği gösterilmiştir (68,69,78).

Lax ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KAH'ı olan ve olmayan gruplarda MPI ile EF arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca görüntü kalitesi iyi olmayan hastalarda MPI'den yararlanılabileceğini göstermişlerdir (78).

MPI'nin avantajları şunlardır:

- Hem sağ ventrikül (68), hem de LV (69,76) fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılabilir.
- Hem sistolik ve hem de diyastolik performansı gösterir (78).
- Hem ekokardiyografik olarak elde edilmesi kolay ve hem de gözlemciler arası değişkenliği düşük olduğu için herkes tarafından kullanılacak bir parametredir (66).
- Arteriyel kan basıncından etkilenmez.
- 50 ile 120 atım/dk kalp hızı arasında düzeltme gerekmez (66,80).
- LV kitle indeksi için ön yükten etkilenme normal kişilerde minimal olmasına karşın fonksiyon bozukluğu olanlarda hiç yoktur (81).
- Ventrikül geometrisine bağlı değildir.

MPI'nin dezavantajları ise:

- 120 atım/dk üzerindeki kalp hızlarında güvenilirliği belli değildir.
- Atriyal fibrillasyonlu hastalarda kullanımı test edilmemiştir.
- Sağ ventrikül için ön yük ile ilişkisi henüz bilinmemektedir.

2.5.1. Miyokardiyal Performans İndeksi ve Diabetes Mellitus ilişkisi

Miyokard performans indeksi birçok kalp hastalığında prognostik değeri olan, sistolik ve diyastolik performansın beraber değerlendirilebildiği bir indekstir. Diyabetik hastalarda Tei indeksi yararlı bir parametre olduğunu gösteren çalışmalar vardır. DM tanısı olup, hipertansiyon, koroner veya kapak hastalığı öyküsü olmayan hastalar ve kontrol örneklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kontrol grubuna göre hasta grubunda MPI'nin belirgin bir şekilde arttığı bulunmuştur (82). Bu çalışma sonucunda diyabetli hastalarda LV disfonksiyonu tanısı için Tei indeksinin hassas bir belirleyici olabileceği öne sürmüştür (83).

Strong Heart Study'de; DM, HT ve obezitenin yaygın olduğu hastalar takip edilmiş. Bu çalışmada, MPI'nin kardiyovasküler sonlanım noktaları açısından anlamlı belirleyici olduğu bulunmuştur (84). Andersen ve arkadaşlarının aynı grup hastalar üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada da benzer sonuçlar tespit edilmiştir (85).

Sadece DM tanısı olan hastalarda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Haralampos ve arkadaşlarının, normal talyum sintigrafisi olan asemptomatik 24 tane DM'li hastalarda yaptıkları çalışmada MPI değerleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu bulunmuştur (86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Protokolü

3.1.1 Hasta alım ve dışlanma kriterleri

Çalışma tek merkezli, prospektif olarak tasarlandı. Tez çalışmasına başlamadan önce Bozok Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır. 1 Aralık 2015 ile 30 Ağustos 2016 tarihleri arasında Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran prediyabet tanısı olan ve ekokardiyografi tetkiki yapılma endikasyonu olan 18 yaş ile 55 yaş arası bireyler çalışmaya dahil edilmek üzere değerlendirildi.

Açlık kan şekeri 100-125 mg/dl olanlar bozulmuş açlık glukozu (IFG), 75 gr glukoz ile yapılan OGTT sonrası 2. saatte bakılan kan glukozu 140–199 mg/dl olanlar ile bozulmuş glukoz toleranslı (IGT) hastalar olarak tanımlandı. IFG, IGT veya her ikisini (IFG+IGT) içerenler prediyabetik hasta grubunu oluşturdu. Kontrol grubuna açlık kan şekeri <100 mg/dl ve 2. saat glukoz değerleri <140 olanlar alındı.

Kontrol grubu olarak sağlıklı, gönüllü bireylerden oluşan bir grup oluşturuldu. Tablo 3.1.'de çalışmadan dışlanma kriterleri belirtilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmadan dışlanma kriterleri

-
- 1) Koroner arter hastalığı öyküsü
 - 2) Dekompanse kalp yetmezliği
 - 3) Edinilmiş veya konjenital kapak hastalıkları
 - 4) Kardiyomiyopati öyküsü
 - 5) Perikardiyal hastalığı olanlar
 - 6) Akut ve kronik böbrek yetmezliği
 - 7) EKG' de iskemik değişiklikler ya da sağ ya da sol dal bloğu olması
 - 8) Angina pectoris varlığı
 - 9) EF < % 55 olması

- 10) Atrial fibrilasyon
- 11) Antidiyabetik ilaç kullanan ve Tip I ve Tip II DM tanısı olan hastalar
- 12) Kardiyak aritmisi olanlar
- 13) Gebeler
- 14) Sol ventrikül hipertrofisi (LVH)
- 15) Ciddi hepatik yetmezlik, hipertiroidi, hipotiroidi
- 16) Aktif enfeksiyonu veya son iki hafta içinde enfeksiyon geçirmiş ve bunun için tedavi almış olanlar
- 17) Hemoglobin değeri <11,0 g/dl olanlar
- 18) Görüntü kalitesinin yetersiz olması

Dışlanma kriteri bulunmayan ve onam formunu okuyup imzalayan ardışık 101 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.1.2. Genel değerlendirme ve ölçümler

Çalışmaya alınan tüm olgularda tam bir öykü alındı ve fizik muayene yapıldı. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ek hastalık, ilaç kullanımı açısından sorgulandılar ve bulguları kaydedildi.

Bireyler hafif giysilerle, açken tartıldı. Boyu ve ağırlığı baskülde ölçüldü. Vücut kitle indeksi; boyun metre cinsinde karesine oranlanması ile (ağırlık/boy², kg/m²) elde edildi. VKİ'nin 30 kg/m² ve üzerinde olması obezite olarak kabul edildi.

Abdominal obezite açısından en alt kosta ile spina iliaca anterior superior arasındaki en küçük bel çevresi; göbek üzerinden yere paralel transvers mezüre ile ölçülerek kaydedildi. Bel çevresinin erkeklerde 102 cm ve üzeri, kadınlarda ise 88 cm ve üzeri olması artmış bel çevresi olarak kabul edildi (87).

3.1.3. Ekokardiyografik inceleme

Ekokardiyografik inceleme, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı'na bağlı Ekokardiyografi laboratuvarında Philips marka Ekokardiyografi (Epiq 7, Holland) cihazı ile yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonda, EKG eşliğinde parasternal uzun eksende papiller kas seviyesi

M-mod görüntülerinden SVDSÇ, SVSSÇ, PWd ve IVSd kalınlığı ölçüldü (88).

Parasternal uzun eksen görüntüde aort sinüs valsava seviyesi M-mod görüntülerden LA çapı ölçüldü. Benzer şekilde parasternal uzun eksen M-mod görüntüde, aort kapak seviyesinin 3 cm distalinden asendan aortanın üst duvarının alt sınırını ve alt duvarının üst sınırını içerecek şekilde EKG kılavuzluğunda belirlenen diyastolik ve sistolik aort çapları ölçüldü.

Apikal iki ve dört boşluk eko görüntülerden modifiye Simpson metodu kullanılarak ayrı ayrı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları ölçüldü ve her iki değerlerin ortalaması LVEF olarak kabul edildi.

Apikal dört boşluk pencerede mitral yaprakçıkların ucuna konan PW Doppler örnek volüm ile transmitral akım örneği elde edildi. Elde edilen örnekten mitral E, A dalgaları ve E dalgasına ait deselerasyon zamanı elde edildi. Bulunan değerler kullanılarak her hastaya ait E/A oranları hesaplandı.

Doku Doppler görüntüleme yapmak için ekokardiyografik TDI programı kullanıldı. Tüm olgularda Doppler ekokardiyografi eşliğinde eş zamanlı elektrokardiyogram takibi yapıldı. Apikal dört boşluk görüntüde doku Doppler örnek hacmi mitral anulusun septal ve lateral kenarlarına yerleştirilerek ölçümler yapıldı. Sırasıyla septal ve lateral duvarların anulus hizasında erken diyastolik tepe (Em), geç diyastolik tepe (Am) ve sistolik akım tepe hızları (Sm) ölçüldü. İzovolümetrik kasılma, gevşeme ve ejeksiyon zamanları saptandı. Bu ölçümlerle elde edilen izovolümetrik dönemlerin toplamının ejeksiyon süresine bölünmesi ile MPI hesaplandı.

Bütün standart ve doku doppler ölçümleri ardışık beş kardiyak siklus için tespit edildi ve elde edilen değerlerin ortalamaları istatistiksel analiz için kullanıldı.

Epikardiyal yağ dokusu, visseral perikardiyum ile sağ ventrikül arasındaki ekojen olmayan boşluk olarak kabul edildi. Maksimum epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, parasternal uzun eksen görüntüde, iki boyutlu görüntü yardımıyla sistol sonunda sağ ventrikül midventriküler serbest duvara dik çizilen hat üzerinde sağ ventrikül ile visseral perikardiyum arasındaki boşluk kalınlığı ölçülerek elde edildi (88). Sistol ve diyastol ayrımı EKG kayıtları gözetilerek elde edildi. Ölçümler hasta verilerine sahip olmayan bir kardiyolog tarafından gerçekleştirildi.

İnterobserver değişkenliği belirlemek için çalışmaya katılan hastalardan 20'si ekokardiyografik değerlendirme için seçildi ve 1 hafta sonra MPI ölçümleri tekrarlandı. Ölçümlerin tekrar elde edilebilirliği istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı (intraclass korelasyon katsayısı 0,831, $p<0,001$)

3.1.4. Laboratuvar ölçümleri

Çalışmaya alınan tüm olgulardan 12 saatlik açlığı takiben antekübital venden kan örnekleri alındı. Kan örnekleri biyokimyasal tetkik analizi için katkısız plastik biyokimya tüpüne ve tam kan sayımı için etiketlendi; amintetraasetik asitli tüpe kondu. Tam kan sayımları hastanemiz laboratuvarında kan örneği alınımı takip eden 45 dakika içerisinde analiz edildi. Biyokimyasal tetkikler için alınan venöz kan örneği 3000 rpm'de santrifüj edildi. Analiz zamanına kadar -80°C'de tutuldu. HgA1C, Abbott Cİ-8000 marka cihazla ölçüldü. Biyokimyasal analizler Abbott Cİ-8200 (İlionis, ABD) marka cihazda yapılırken tam kan sayımı Sysmex XN-1000 (Tokyo, Japonya) marka cihazda yapıldı. Tüm analizler hasta verilerine sahip olmayan laboratuvar teknisyeni tarafından gerçekleştirildi. Biyokimyasal analizde hastaların açlık kan şekeri, kreatinin, albümin, total protein, sodyum, potasyum, kan üre azotu (BUN), aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), ürik asit, C-reaktif protein (CRP), tiroid stimüle edici hormon (TSH), total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserit, HgA1C seviyeleri ölçüldü. Tam kan sayımında hastaların hemoglobin, hemotokrit, kırmızı küre dağılım genişliği (RDW), trombosit sayımı, beyaz küre sayımı (WBC), nötrofil sayımı, lenfosit sayımı, ortalama trombosit hacmi (MPV) ölçüldü.

3.2 İstatiksel Analiz

Verilerin analizi için SPSS 18.0 (Statistical Package for Social Sciences-SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edilirken, sayısal değişkenler aritmetik ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak gösterildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak değerlendirildi. Yaş, RDW, AST, sodyum, potasyum, albumin, nötrofil sayısı, trigliserit, TSH, kreatinin, ofis kan basıncı ölçümü; aort çapı, aortik velosite, LVSSÇ, IVSd, PWd, LVEF, LA çapı, pulmoner velosite, mitral E/A, lateral ve septal TDI Am, TDI Sm, MPI, ve Em/Am değerleri normal dağılıma sahip değildi. Normal dağılıma sahip olan parametreler arasında doğrusal ilişkinin olup olmadığı Pearson korelasyon testi kullanılarak değerlendirilirken normal dağılıma sahip olmayanlar arasında Spearman korelasyon testi kullanıldı. Gruplar arasında farklılığı değerlendirmek için normal dağılıma sahip parametreler için Student's t testi kullanılırken normal dağılıma sahip olmayanlarda Mann Whitney U test kullanıldı. p değerinin <0,05 olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya, 4 Kasım 2015 ile 16 Haziran 2016 tarihleri arasında Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Endokrinoloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran ve çalışma kriterlerine uyan ardışık 48 normal birey (normal grup) ve ardışık 53 prediyabetik hasta (prediyabet grubu) dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması normal grupta 47 ± 11 yıl, prediyabetik grupta 51 ± 9 yıl olup çalışmaya dahil olan tüm hastaların 59'u kadın 42'si ise erkek idi.

Çalışmaya katılan bireylerin boy ortalaması $1,65\pm 0,08$ metre; vücut ağırlığı 86 ± 12 kg; bel çevresi ortalaması 100 ± 12 cm idi. Hesaplanan ortalama VKİ $28\pm 4,4$ kg/m² idi. Çalışmaya dahil olan tüm hastaların 21'i aktif olarak sigara kullandığını belirtirken 6 hastanın ailesinde KAH öyküsü mevcuttu. Ortalama sistolik kan basıncı 123 ± 14 mm/Hg ve ortalama diyastolik kan basıncı 74 ± 8 mm/Hg olarak ölçüldü. Grupların karşılaştırmalı demografik ve klinik verileri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik verileri

	Kontrol grubu (n=48)	Prediyalet grubu (n=53)	P değeri
Yaş (yıl)	47±11	51±9	0,132
Erkek/Kadın (%)	46/54	38/62	0,410
Boy (m)	1,66±0,08	1,63±0,07	0,114
Kilo (kg)	86±12	86±15	0,996
Bel çevresi (cm)	100±12	100±12	0,364
VKİ (kg/m²)	28,9±5,0	29,0±3,7	0,312
Ailede KAH öyküsü Var/Yok (%)	4/44(8/92)	2/51 (4/96)	0,333
Sigara kullanımı Yok (%) Aktif içici (%)	36 (75) 12 (25)	44 (83) 9 (17)	0,321
Hipertansiyon Var (%) Yok (%)	6 (13) 42 (87)	10 (19) 43 (81)	0,380
Alkol Yok (%)	48 (100)	53 (100)	
Hiperlipidemi Var (%) Yok (%)	5 (10) 43 (90)	6 (11) 47 (89)	0,884
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	124±14	121±14	0,390
Diastolik kan basıncı (mm/hg)	75±9	73±8	0,284

VKİ: Vücut kitle indeksi **KAH:** koroner arter hastalığı

4.2. Ekokardiyografik veriler

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama sistolik aort çapı $3,3\pm 0,4$, diastolik aort çapı $3,1\pm 0,3$ iken ortalama LA çapı $3,3\pm 0,3$ cm idi. Ortalama LVEF değeri $\%63\pm 3$ iken ortalama sol ventrikül IVSd ve PWd değerleri sırasıyla $0,9\pm 0,1$ cm ve $0,9\pm 0,1$ cm idi. Çalışma popülasyonunun ortalama pulmoner arter sistolik basınç (PASB) değeri 20 ± 4 mmHg idi. Grupların karşılaştırmalı ekokardiyografik ölçüm değerleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir

Tablo 4.2. Hastaların ekokardiyografik ölçümleri

	Kontrol grubu (n=48)	Prediyabet grubu (n=53)	P değeri
Aort sistol çapı (cm)	$3,3\pm 0,3$	$3,4\pm 0,4$	0,538
Aort diastol çapı (cm)	$3,0\pm 0,3$	$3,2\pm 0,3$	0,056
Sol atriyum (cm)	$3,2\pm 0,2$	$3,4\pm 0,2$	0,012
SVDSÇ (cm)	$4,6\pm 0,3$	$4,6\pm 0,3$	0,889
SVSSÇ (cm)	$3,0\pm 0,3$	$3,1\pm 0,4$	0,331
EF(%)	63 ± 2	62 ± 2	0,195
Aortik velosite (m/s)	$1,3\pm 0,2$	$1,2\pm 0,1$	0,178
IVS kalınlık (cm)	$0,9\pm 0,1$	$0,9\pm 0,1$	0,363
PW kalınlık (cm)	$0,9\pm 0,0$	$0,9\pm 0,1$	0,633
PASB (mm-Hg)	20 ± 4	20 ± 4	0,862
Pulmoner velosite (m/s)	$0,82\pm 0,17$	$0,82\pm 0,13$	0,439

SVDSÇ : Sol ventrikül diastol sonu çapı SVSSÇ : Sol ventrikül sistol sonu çapı EF : Ejeksiyon fraksiyonu IVS: interventriküler septum PW: pulse wave PSAB: Pulmoner arter sistolik basıncı

4.3. Mitral kapak akım velositeleri ölçümü

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama Mitral kapak akım velositeleri değerlendirildiğinde ortalama Mitral Edalgası 66 ± 16 cm/s iken ortalama mitral A dalgası 66 ± 17 cm/sn idi.

Çalışmadaki tüm bireylerin ortalama mitral E/A dalga oranı $1,1 \pm 0,4$ olarak ölçüldü. Grupların karşılaştırmalı mitral kapak akım velosite değerleri Tablo 4. 3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Mitral kapak akım velosite değerleri

	Kontrol grubu (n=48)	Prediyabet grubu (n=53)	P değeri
Mitral E dalgası (cm/s)	74±14	61±19	<0,001
Mitral A dalgası (cm/s)	58±18	74±13	<0,001
E/A	1,4±0,5	0,8±0,3	<0,001

4.4. Doku Doppler bulgularının ve MPI' nin ölçümü

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama lateral TDI Em 13±2 (cm/s), ortalama lateral TDI Am (cm/s) 11±2 ve ortalama lateral TDI Sm (cm/s) 9±2 iken septal TDI Em (cm/s) 9±2, septal TDI Am (cm/s) 8±2 ve ortalama septal TDI Sm (cm/s) 7±1 idi. Çalışma popülasyonunun ortalama IVCT değeri 85±14 msn, ortalama IVRT değeri 87±15 msn iken ortalama ET 253±28 idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama MPI değeri 0,69±0,1 cm olarak bulundu.

Grupların karşılaştırmalı doku Doppler ölçüm değerleri Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Doku Doppler ölçümleri

	Kontrol grubu (n=48)	Prediyabet grubu (n=53)	P değeri
Lateral TDI Em (cm/s)	14±2	12±3	<0,001
Lateral TDI Am (cm/s)	10±2	12±2	<0,001
Lateral TDI Sm (cm/s)	10±1	9±2	0,539
Lateral Em/Am	1,4±0,3	1±0,3	<0,001
Septal TDI Em (cm/s)	11±2	8±2	<0,001
Septal TDI Am (cm/s)	8±1	9±1	<0,001
Septal TDI Sm (cm/s)	7±1	7±1	0,810
Septal Em/Am	1,3±0,3	0.89±0.3	<0,001
IVCT (msn)	85±13	85±14	0,885
IVRT (msn)	83±16	91±15	0,019
ET (msn)	264±28	241±28	<0,001
MPI	0,64±0,09	0,74±0,12	<0,001

Em; Erken diyastolik miyokardiyal Am; Geç diyastolik miyokardiyal velosite velosite, IVRT: izovolümik relaksasyon zamanı IVCT: izovolümik kontraksiyon zamanı ET: Ejeksiyon zamanı MPI: Miyokard performans indeksi.

4.5. Laboratuvar ölçümleri

Çalışmaya dahil olan hastaların ortalama HbA1C değeri % 5,4±0,3 iken ortalama açlık kan glukozu 102±5 idi. Ortalama hemoglobin değeri ise 14,1±1,4 gr/dL olarak bulundu. Grupların karşılaştırmalı laboratuvar değerleri Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların laboratuvar değerleri

	Kontrol grubu (n=48)	Prediyabet grubu (n=53)	P değeri
WBC (10³/µl)	7685±2415	8264±2860	0,277
Nötrofil sayısı (10³/µl)	4,43±2,02	4,64±1,96	0,589
Lenfosit (10³/µl)	2,54±0,66	2,54±1,06	0,972
Monosit (10³/µl)	0,55±0,22	0,57±0,21	0,670
Hemoglobin (gr/dl)	14,3±1,3	13,8±1,5	0,107
Hemotokrit (%)	43,8±3,5	42,7±4,2	0,172
Platelet (10³/µl)	26410,29±4	288±78	0,062
MPV (fl)	10,29±1,15	10,28±0,93	0,946
Açlık kan şekeri (mg/dl)	90±5	115±4	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,79±0,15	0,76±0,12	0,178
Üre (mg/dl)	27,6±10,0	26,2±9,3	0,443
Ürik asit (mg/dl)	5,3±0,9	5,2±0,5	0,703
Albümin (gr/dl)	4,3±0,3	4,0±0,3	<0,001
AST (IU/L)	21±18	24±19	0,440
ALT (IU/L)	18±10	24±15	0,022
CRP (mg/L)	1,9±2,8	4,1±3,9	0,002
Total kolesterol (mg/dl)	196±30	199±36	0,721
Trigliserid (mg/dl)	133±44	179±99	0,005
HDL (mg/dl)	47±7	44±7	0,039
LDL (mg/dl)	118±28	119±30	0,848
HbA1C (%)	5,1±0,3	5,7±0,3	<0,001

WBC: Beyaz küre sayısı MPV: ortalama trombosit volümü AST: Aspartat Transaminaz ALT: Alanin Transaminaz HDL: high density lipoprotein LDL: light density lipoprotein CRP: C-reactive protein

4.6. Grupların genel özelliklerinin karşılaştırılması

Her iki grupta yaş, boy ve kilo açısından istatistiksel olarak benzerdi. Bel çevresi değerleri de her iki grupta benzerdi ($p=0,364$). Prediyabet grubunda hipertansiyon tanısı olanların sayısı ($n=10$) kontrol grubuna göre ($n=7$) daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,380$). Prediyabet grubundaki obez hasta sayısı ($n=33$) kontrol grubuna ($n=36$) göre benzerdi ($p=0,312$). Beklenildiği üzere bel çevresi ile VKİ arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0,726$; $p<0,001$).

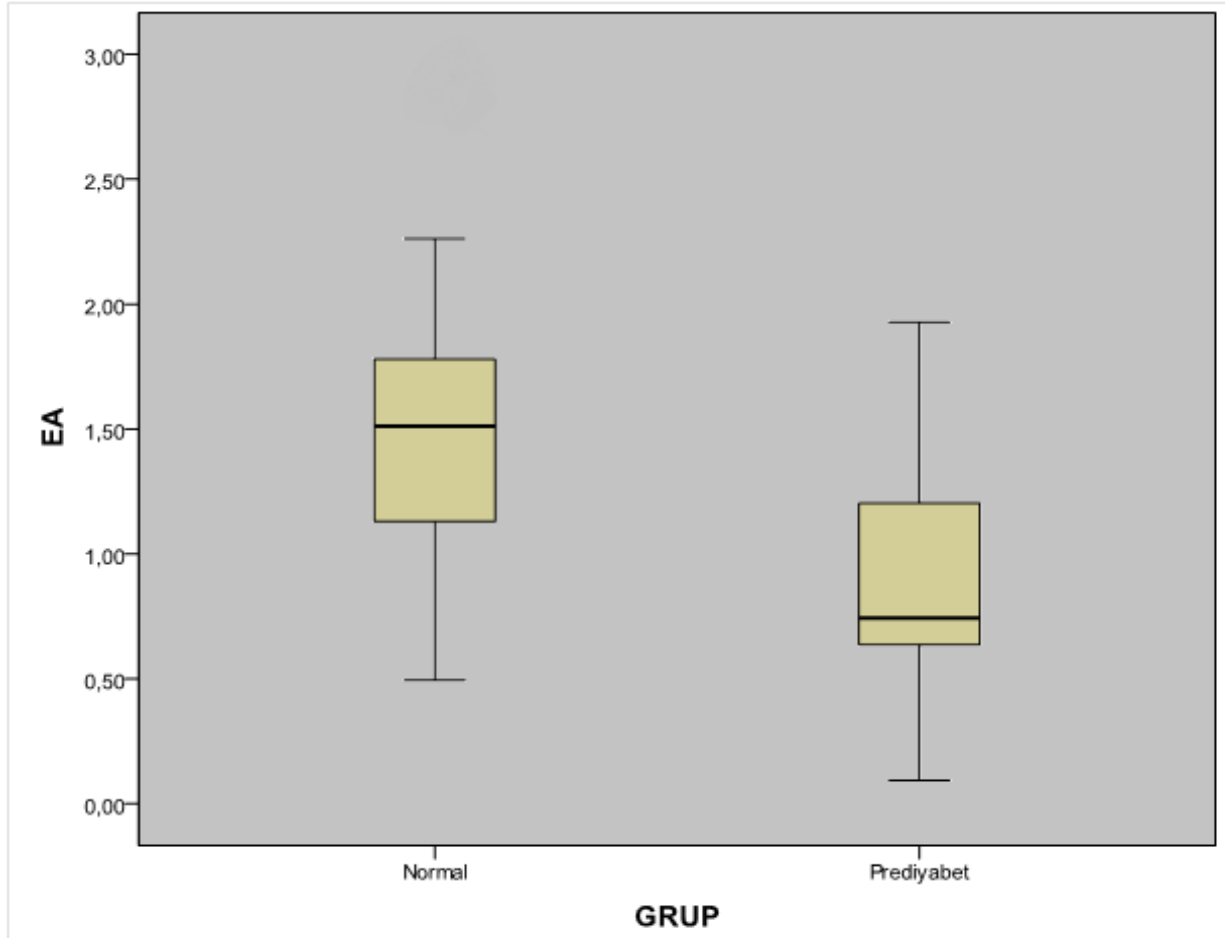
4.7. Grupların ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması

Her iki grupta da LVDSC, LVSSC, LVEF, IVSd, PWd ve PASB değerleri istatistiksel olarak benzerdi. Prediyabetik hastaların ortalama sistolik aort çapı ($3,4\pm 4$) kontrol grubuna göre ($3,3\pm 3$) daha geniş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,538$). Benzer şekilde prediyabetik grubun ortalama diyastolik aort çapı ($3,2\pm 3$) kontrol grubuna göre ($3,0\pm 3$) daha genişti ve yine istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,056$). Prediyabetik grubun sol atriyum çapı da kontrol grubuna göre anlamlı olmayan düzeyde yüksekti. (p değeri $0,012$).

4.8. Mitral kapak akım velositelerinin değerlendirilmesi

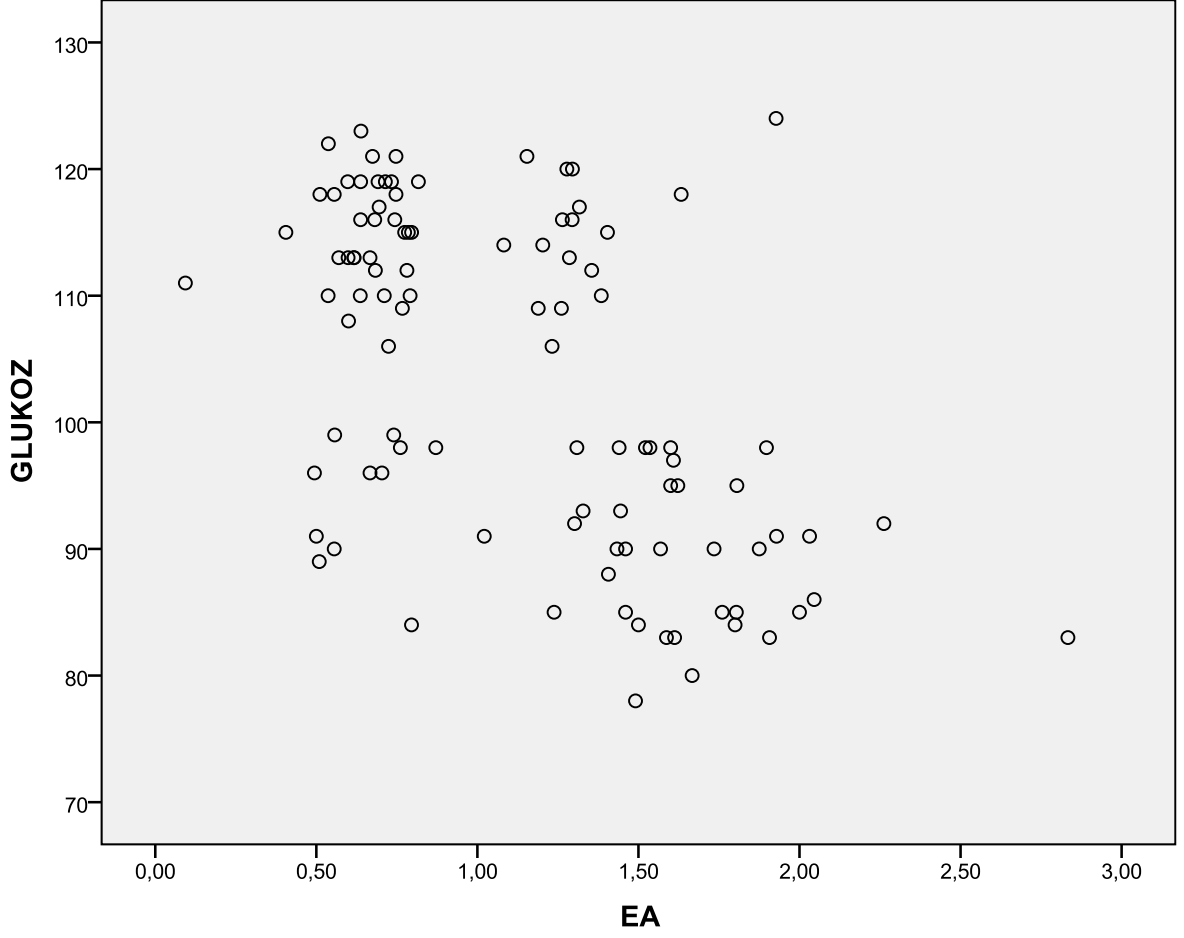
Mitral akım velositeleri değerlendirildiğinde; mitral E dalgası ve A dalgası kontrol grubunda prediyabetik gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla p değerleri $p<0,001$ ve $p <0,001$).

Diyastolik disfonksiyonun göstergelerinden mitral E/A dalga oranı prediyabetiklerde ($p<0,001$) anlamlı olarak kontrol grubundan düşük idi. (şekil 5)



Şekil 5: Graplara göre Mitral akım E/A oranı grafiği.

Mitral akım E/A oranı ile açlık kan şekeri arasındaki ilişki şekil 6 'da verilmiştir.



Şekil 6: Açlık glukoz değeri ile mitral E/A oranı arasındaki ilişkinin saçılım grafiği.

4.9. Doku Doppler bulgularının ve MPI' nin değerlendirilmesi

Apikal dört boşluk görüntü ile elde edilen görüntülerde lateral ve septal duvardan doku Doppler ile sistolik miyokardiyal hareket kaydedildi. Kontrol ve prediyabet gruplarında lateral Sm (P=0,539) ve septal Sm (P=0,810) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

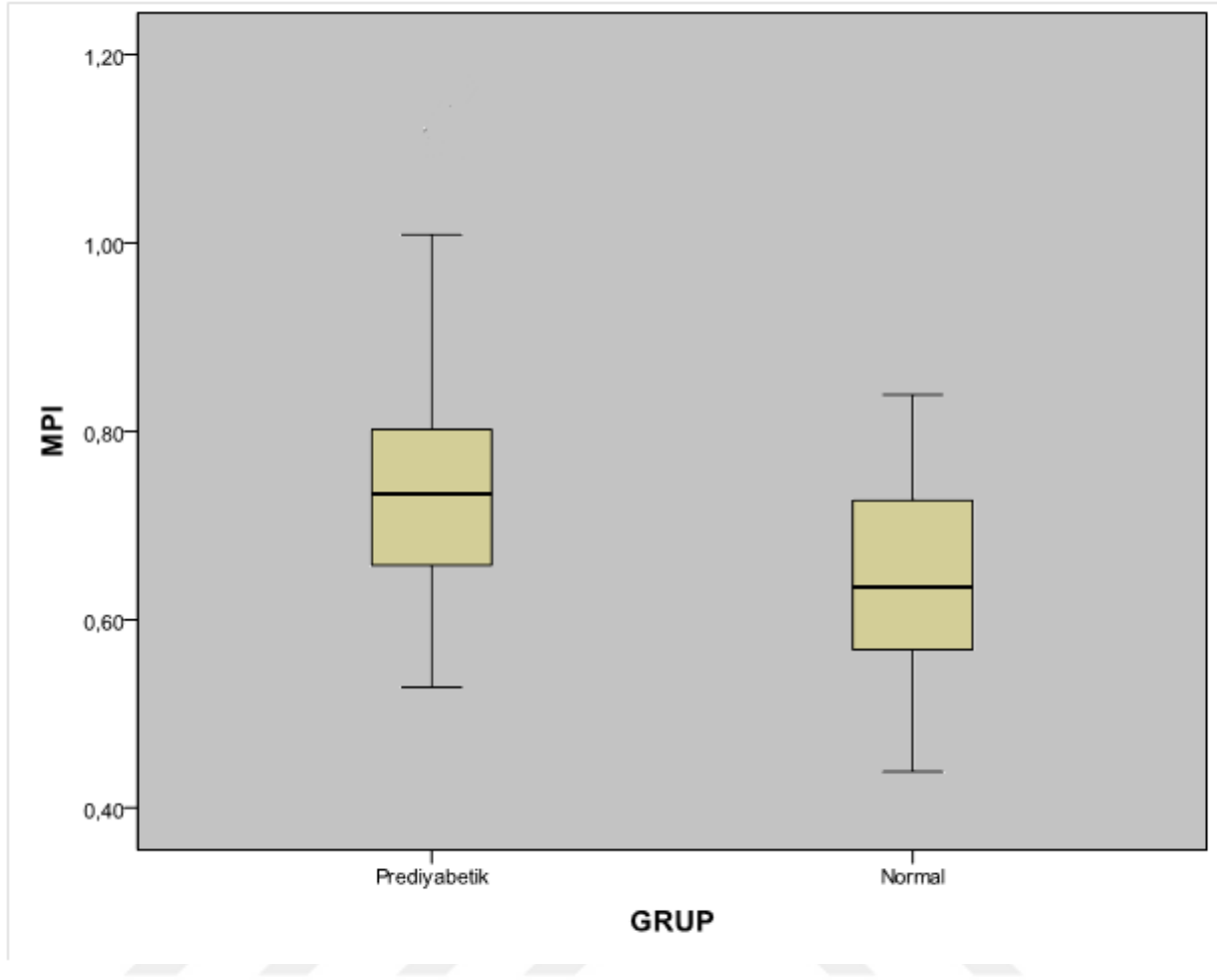
Lateralden ve septalden elde edilen miyokardiyal Em dalgası prediyabetik grupta kontrol grubundan anlamlı biçimde düşük idi (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Yine lateral ve septal duvardan elde edilen miyokardiyal Am dalgası açısından prediyabetik grupta anlamlı biçimde yüksekti (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$).

Diyastolik disfonksiyonun önemli bulgularından olan doku Doppler lateral ve septal E/A dalga oranı prediyabetik grupta anlamlı olarak kontrol grubundan düşük idi (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$).

IVCT her iki grupta istatistiksel olarak benzerdi. ($p= 0,885$). IVRT prediyabetik grupta kontrol grubuna göre daha uzun olup, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,019$).

Kontrol grubu ve prediyabetiklerde ET sırası ile; 264 ± 28 ve 241 ± 28 ms idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

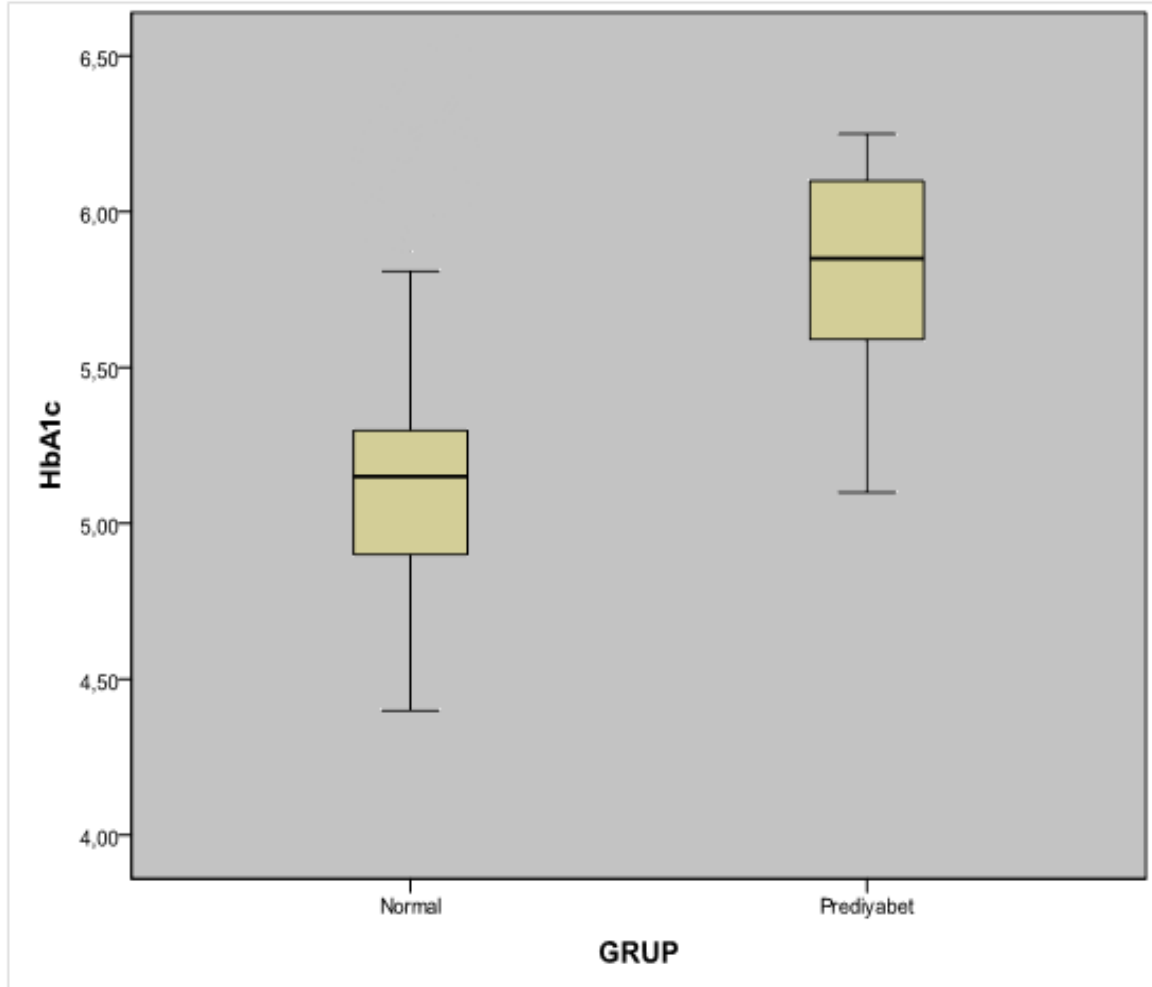
Sistolik ve diyastolik disfonksiyonun önemli bir bulgusu olan MPI, kontrol grubuna göre prediyabetik ($p<0,001$) grupta uzamış ve anlamlı olarak tespit edildi. (Şekil:7)



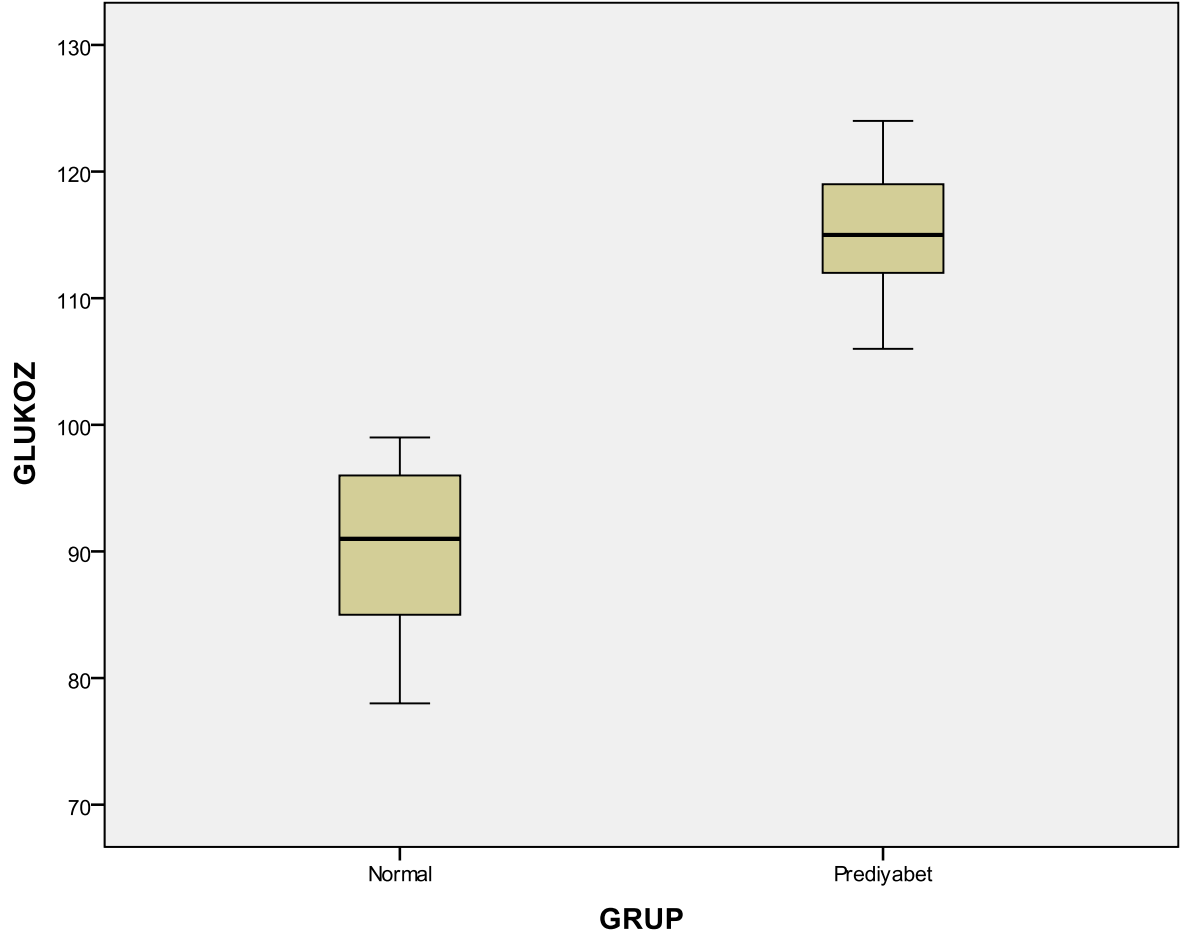
Şekil 7: Gruplar arasındaki ortalama MPI değerlerinin karşılaştırılması

4.10. Grupların laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

Grupların lipid profili, böbrek fonksiyonları (kreatinin, sodyum, potasyum, BUN, ürik asit) ve hepatik transaminaz değerleri istatistiksel olarak benzerdi (Tablo 4.4). Prediyabet grubunda beklenildiği üzere AKŞ ve HbA1C değeri istatistiksel olarak anlamlı biçimde kontrol prediyabetik gruba göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p > 0,05$). Her iki grubun platelet sayısı ve MPV değerleri istatistiksel olarak benzerdi. Kontrol grubunun albumin değeri, prediyabetik grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek olarak bulundu (p değeri grubuna göre yüksekti ($p < 0,001$)). Kontrol grubunun ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri ($< 0,001$). Prediyabetik grubunun CRP değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan derecede yüksekti ($p = 0,002$).



Şekil .8.Grupların HbA1C değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 9: Gruplar arasında açlık kan şekeri değerlerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Bizim bu çalışmadaki amacımız; henüz Diabetes Mellitus gelişmesinden önceki evre olan prediyabetik evredeki hastalarda Miyokardiyal Peformans İndeksini değerlendirmek ve tarama testi olarak gücünü test etmektir. Ayrıca MPI'nin, prediyabet hastalarında normal bireylerden farklılık gösterip göstermediğini saptamaktır.

Çalışmamızda, sistolik ve diyastolik disfonksiyonun önemli bir göstergesi olan MPI, ve onu oluşturan parametrelerden IVRT ve ET kontrol grubuna göre prediyabetik grupta uzamış olarak ölçüldü. Mitral akım velositeleri değerlendirildiğinde; mitral E dalgası ve A dalgası kontrol grubunda prediyabetik gruba göre yüksekti. Diyastolik disfonksiyonun göstergelerinden mitral E/A dalga oranı prediyabetiklerde kontrol grubundan düşük idi. Lateralden ve septal elde edilen miyokardiyal Em dalgası prediyabetik grupta kontrol grubundan düşük iken miyokardiyal Am dalgası prediyabetik grupta daha yüksekti. Ayrıca inflamasyonun göstergesi olan C-Reaktif Protein(CRP) değeri prediyabet grubunda daha yüksekti.

Diabetes Mellitus ve Prediyabet yaşlanmayla birlikte görülme sıklığı artan, kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyen epidemik hastalıklardır. Diyabetin, KY'nin ilerleyerek semptomatik hale gelmesinde ve mortalite artışında etkili olduğu bilinmektedir (89).

Diabetes Mellituslu hastalarda koroner arter hastalığı ve HT olmaksızın da sol ventrikül fonksiyonlarının bozulabildiği bilinmektedir. Diyabet, hipertansiyondan bağımsız olarak LV hipertrofisine neden olan bu nedenle diyastolik disfonksiyona yol açan bir patolojidir (90). Miyokardiyal fibrozis, mikrovasküler düzeydeki hasar ve metabolik değişiklikler gibi pek çok etken bu bozukluklara neden olabilmektedir (90-96).

Diabetes Mellitus, diyastolik disfonksiyon etyolojisinde önemli yer tutması nedeni ile ACC'nin 2001 yılındaki sınıflamasında Evre A kalp yetmezliği olarak kabul edilmiş, "KY gelişmesi için yüksek risk altında bulunan, fakat miyokardda yapısal bozukluğu olmayan hastalar" grubu içinde yer almıştır. Bu sınıflamadaki amaç, KY gelişme riski yüksek olan bireylerin erken dönemde tanımlanmasıdır (97).

Prediyabeti olanlar için 6 yılda diyabetin kümülatif insidansı %65'e kadar yükselmektedir. Prediyabetten diyabete progresyonun bu kadar hızlı olması ve düşük glisemik seviyelerde bile diyabet komplikasyonların gelişmesi, erken dönemlerde tanı ve tedaviyi gündeme getirmektedir.

Bajraktari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip II DM tanısı olan veya bozulmuş glukoz toleransına sahip insülin direnci bulunan hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının azaldığı ve diyabetin diyastolik disfonksiyon için bağımsız bir prediktör

olduğu gösterilmişti. (98,99).Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak sadece konvansiyonel ekokardiyografi kullanılmış, özellikle mitral E/A üzerinde durulmuştur.

MPI, kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi veren, kalp hızından etkilenmeyen tekrarlanabilen ve kolayca ölçülebilen ekokardiyografik bir parametredir (100,101). Bunun yanında dilate kardiyomiyopati, infiltratif kardiyomiyopati ve pulmoner hipertansiyon gibi pek çok hastalıkta da prognostik değerinin olduğu bilinmektedir (102). Ayrıca koroner arter hastalığında(103), diyabetik hastalarda, LV geometrisindeki gelişen değişiklik ile hipertansiyonlu hastalarda(104) ve hatta orta-ağır düzeyde obstrüktif sleep apne sendromu olanlarda da MPI artmaktadır. MPI konvansiyonel yöntemler ile ölçülebileceği gibi, Doku Doppler tekniği ile de ölçülebilmektedir. Hatta yapılan bir çalışmada konvansiyonel ekokardiyografiye teknik olarak ulaşmanın zor olduğu durumlarda ve kalp hızının yüksek olduğu durumlarda konvansiyonel ekokardiyografide oluşabilecek olası yanlış sonuçları engellemede DDG'nin daha iyi bir alternatif olabileceğinden bahsedilmiştir (105).

Çalışmamızda SV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını birlikte değerlendirebilen MPI, DDG tekniği ile hesaplandı. prediyabetik grupta MPI, kontrol grubuna göre yüksek saptandı. MPI'nin yüksek izlenmesinde en önemli etken IVRT'nin prediyabetik grupta kontrol grubuna göre yüksek çıkması olarak görülmüştür. IVRT son derece aktif bir dönem olup, enerji bağımlıdır. Sodyum, potasyum ve kalsiyum pompalarının enerji sarfederek çalışmaları ile oluşturulmaktadır. İskemi nedeni ile hücre içinde yeterince üretilip kullanılmayan ATP, zaman içinde gelişen laktik asit birikimi, bu işlevi kısıtlamakta, kasılma elemanlarının birbirinden ayrılma dönemini uzatmaktadır. Bu durum sadece iskemi değil, aynı zamanda, prediyabet gibi SV kitlesini arttırıp dolaylı iskemiye neden olan durumlarda da meydana gelebilmektedir.

Fujita ve arkadaşlarının çalışmasında, diyastolik disfonksiyon etiyojisine neden olacak diğer nedenler dışlandığında prediyabetik grup ile kontrol grubu arasında mitral E/A oranları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (106). Yine benzer bir çalışma olan Di Bonito ve arkadaşlarının yaptığı 86 genç, diyabetik, normotansif ve iyi glisemik kontrollü hastanın alındığı çalışmada %40'tan fazla bozulmuş mitral E/A oranı yani diyastolik disfonksiyon vardı (107). Bizim çalışmamızda diyastolik disfonksiyonun göstergesi olan mitral E/A oranında düşme gözlemlendi. Ayrıca MPI'nin de arttığı gözlemlendi.

MPI değerinin prediyabetik grupta daha yüksek tespit edilmiş olması, bunun olası patofizyolojik nedenlerini düşündürmemizi gerektirmiştir. Diyabetik kalpte miyosit hipertrofisi, artmış hücre dışı fibröz doku ve intramiyokardiyal mikroanjiyopati ile birlikte fonksiyonel değişiklikler içinde endotel bağımlı ve bağımsız mikrovasküler disfonksiyon, bozulmuş gevşeme, artmış pasif diyastolik katılığın geliştiği bilinmektedir (108). Fakat

prediyabette bu mekanizma net olarak bilinmemektedir. Önceleri yapılmış olan birkaç çalışmada olası patogenezlerden bahsedilmiştir. Prediyabetik ratlarda hiperinsülinemi ve hipergliseminin etkisi ile sol ventrikülde Transforming Growth Factor $\beta 1$ 'in (TGF- $\beta 1$) arttığı ve böylece miyokardiyal dokuda fibrozis geliştiği saptanmıştır (109). Yine bazı çalışmalarda prediyabetiklerde anabolik bir hormon olan insülin düzeyinin arttığı ve bu sayede miyosit ve fibroblastların uyarılarak kollajen üretimini arttığı gösterilmiştir (110,111). Ek olarak hiperglisemiye sekonder olarak artan glikolizasyon son ürünleri kalpte birikerek hem diyastolik fonksiyonları bozabilir hem de sol ventrikül kitlesini artırabilir.

Tip II Diabetes Mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların benzer genetik ve çevresel geçmişleri olduğu düşünülmektedir(112). Bu ilişkideki ortak patofizyolojik mekanizmalardan biri insülin direnci olup, insülin direncinin de temelinde oksidatif stres ve onunla ilişkili olarak inflamasyon yer almaktadır. Oksidatif stres ve inflamasyon , ateroskleroz ve bunun etkisiyle de diyastolik disfonksiyon sürecinde etkilidir(113).

Sistemik bir akut faz reaktanı olan C-reaktif proteinin (CRP) kardiyovasküler sonlanımları öngerebilen bir gösterge olmasından dolayı, kardiyovasküler hastalık prognozunu belirlemede kullanılması önerilmiştir.(114-115). Benzer olarak bizim çalışmamızda da CRP düzeyleri, prediyabetik grupta kontrol grubuna göre yüksek görüldü.

Diyabetin erken dönemlerinde, yapısal değişiklikler belirgin hale gelmeden önce retinada, glomerüllerde ve periferik sinirlerin vasa vasorumlarında kan akımında ve damar geçirgenliğinde bozukluklar meydana gelmektedir(116). Bu durum endotel disfonksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Damar duvarındaki nitrik oksit gibi vazodilatör moleküllerin salgılanmasında azalmanın endotel disfonksiyon etiyopatogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.(117). Buna göre hiperglisemi ile seyreden DM ve prediyabet durumlarında , eşlik eden inflamasyon ve ateroskleroza bağlı olarak serum CRP düzeyleri artar.Buna bağlı olarak endotel disfonksiyonu gelişebilmekte ve sonuç olarak diyastolik disfonksiyon görülebilmektedir.

DM olmaksızın yüksek kan glukoz düzeyleri de artmış hastaneye yatış oranları ile ilişkilidir(118). Yani hipergliseminin kendisi de diyastolik disfonksiyon için bir risk faktörü sayılabilir. Bir çalışmada HbA1c düzeylerindeki her %1 lik artışın KY riskini %12 oranında arttırdığını gösterilmiştir (119). Bu bilgiler ışığında hipergliseminin prediyabet ve diyabeti ayıran bir cut-off değerden bağımsız olarak gittikçe artan oranlarda diyastolik disfonksiyon yaptığını söyleyebiliriz.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Prediyabet, Diabetes Mellitus gelişmesinden önce var olan ve diyabetle ilişkili komplikasyonların ortaya çıkabildiği bir süreçtir.

Diyastolik disfonksiyon konvansiyonel ekokardiyografi ile olduğu gibi DDG ile de tespit edilebilmektedir. Ayrıca birçok hastalık ile ilişkili ve prognoz göstergesi kabul edilen Miyokardiyal Performans İndeksi, diyastolik disfonksiyonda artmaktadır.

MPI, kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi veren, kalp hızından etkilenmeyen ve ekokardiyografik olarak ölçülen bir parametredir. Çalışmamızda prediyabetik hastalarda MPI'yi kontrol grubu ile karşılaştırdık. Prediyabetik hastalarda, MPI'nin yüksek olduğunu Doku Doppler Görüntüleme yöntemi ile tespit ettik. Bu sonuç, prediyabetik hastalarda SV diyastolik fonksiyonlarının olumsuz olarak etkilendiğine işaret edebilir.

Herhangi bir hastalığın komplikasyonlarının önlenmesi, o hastalığın erken teşhisi ve erken dönemde uç organlara yaptığı hasarın saptanabilmesi ile mümkündür. Birçok kalp hastalığının ilk bulgusu olan diyastolik disfonksiyonun, kan şekeri yüksekliği ile ilişkisinin varlığı bu yüzden önemlidir. Komplikasyonların engellenmesi açısından prediyabetik hastalarda tanı hızlı ve etkin biçimde konulmalıdır. Ayrıca prediyabetin DM 'ye progresyonunun engellenmesi veya en azından geciktirilmesi amaçlanmalıdır.

Çalışmamızda prediyabetiklerde diyastolik disfonksiyon tespit edilmiş olmasına rağmen bu bilgi, daha fazla hasta sayılı çalışmalarla ve yeni ekokardiyografi teknikleriyle desteklenmelidir. Ayrıca prediyabet bir süreçtir ve bu sürecin iyi yönetilmesi ile sonuçların nasıl değişeceği bilinmemektedir.

7. ÖZET

Prediyabet; diyabetin ilk aşaması olup, bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve/veya bozulmuş glukoz toleransı (IGT) varlığı olarak tanımlanmaktadır. Prediyabetik hastaların %25'i 3–5 yıl içerisinde Diyabete Mellitus'a ilerlemektedir. Miyokardiyal Performans İndeksi, Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını gösteren ekokardiyografi ile ölçülebilen bir yöntemdir.

Çalışmamızda diyabet tanısından yıllar önce gelişen prediyabet ile MPI ilişkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmamıza Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji ve Endokrinoloji kliniklerine başvurmuş, 18-55 yaş arası, prediyabetik 53 hasta (%62'si [32] kadın, %38'i [21] erkek) ve 48 tane kontrol grubunu (%54'ü kadın [26] , %46'sı [22] erkek) içeren toplam 103 hasta alındı. Hastaların biyokimya değerleri, fiziksel ölçüleri kaydedildi. Çalışmaya tüm katılanların klinik ve ekokardiyografik değerlendirilmesi yapıldı. Ekokardiyografik incelemede Sol ventrikül ejeksiyon ftaksiyonu , mitral E ve A dalgaları, E/A oranı, IVCT, IVRT ve ET ölçümleri yapıldı. MPI değerleri, IVRT+IVRT/ET formülü ile hesaplandı.

Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve diğer demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Hasta grubundaki IVRT değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek olup, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. (91 ± 15 'e karşın 83 ± 16 ms; $p=0,019$). Prediyabetik grupta ET değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti (241 ± 28 'e karşın 204 ± 28 ms; $p<0,001$). Hasta grubundaki MPI değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek olup, bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($0,74\pm 0,09$ 'e karşın $0,64\pm 0,12$; $p<0,001$). Her iki grup arasında IVCT açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Sonuç olarak; Prediyabetik hastalarda MPI, kontrol grubundan daha yüksek saptanılmış olup, bu artış IVRT ve ET 'deki uzamadan kaynaklanabilir.

Anahtar kelimeler: Prediyabet, Miyokardiyal Performans indeksi, Doku Doppler Görüntüleme

8. SUMMARY

Prediabetes, first step of diabetes, is determined as presence of impaired fasting glucose (IFG) or impaired glucose tolerance (IGT). Twenty five percent of prediabetic patients progress to Diabetes Mellitus in following 3-5 years. MPI is a method that can be measured by echocardiography showing Left ventricular systolic and diastolic functions.

In our study, we aimed to investigate the relationship between prediabetes and Myocardial Performance Index that develops many years prior to diagnosis of diabetes. We enrolled 101 participants, admitted Bozok University Research Hospital Cardiology and Endocrinology clinics, ages between 18- 55. Fifty three participants were prediabetic (32 [62%] women, 21 [38%] men), forty eight participants were control group (26 [54%] women, 22 [46%] men). Biochemical, physical measurements were noted for all patients. Clinical and echocardiographic evaluations were done to all participants in the study. In echocardiographic examination, Left ventricular ejection fraction, mitrale E and A waves, E / A ratio, IVRT, IVCT and ET were measured. MPI values was calculated by $IVRT + IVCT / ET$ formula.

No statistically significant difference were found between the two groups in terms of age, gender and other demographic characteristics ($p > 0.05$). IVRT is higher in the patient group than the control group and the difference was statistically not significant (91 ± 15 vs 83 ± 16 ms, $p = 0.019$). ET is higher in the prediabetic group than control group and the difference was statistically significant (241 ± 28 vs 204 ± 28 ms; $p < 0,001$). MPI is higher in the patient group than the control group and this difference was also statistically significant (0.74 ± 0.09 vs. 0.64 ± 0.12 , $p < 0.001$). There was not statistically significant difference were found between the two groups in terms of IVCT ($p > 0.05$).

As a result; MPI, in patients with prediabetic, were found to be elevated above its normal reference values and this increament may be due to prolongation in IVRT and ET.

Key words: Prediabetes, Myocardial Performance Index, Tissue Doppler imaging

KAYNAKÇA

1. Ulusal Kalp Sağlığı Politikası Ana İlkeleri. http://www.tkd-online.org/UKSP/UKSP_Bölüm01.pdf Erişim tarihi 24/04/2016
2. The World Health Organization (Erişim tarihi: 18/10/2016) website. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>
3. Krishnamurti U, Steffes MW. Glycohemoglobin: a primary predictor of the development or reversal of complications of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2001; 47: 1157–65.
4. Michael M, Engelgau KM, Venkat N, William HH. Screening for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(10):1563-80.
5. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 14 (Suppl. 5): S1–85.
6. Laakso M. *Int Diabet Man*: 2003; 15:1-8
7. Belgi, A. , Diyabetik Kardiyomyopati ve Kalp yetmezliği, Türk Kardiyoloji Seminerleri, Ekim 2007, sayı 5, s474
8. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Progression From Newly Acquired Impaired Fasting Glucose to Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 228–233.
9. The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglcaemia and newly-diagnosed diabetes *Diabetologia* 2003; 46: 608–617.
10. The DECODE Study Group Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). *Diabetes Care* 1999; 22: 1667–1671.)
11. Chiasson JL et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486–494.
12. Svetkey LP. Management of Prehypertension. *Hypertension* 2005; 45: 1056

13. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ et al (1995) New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 26: 357–368
14. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB (1996) Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *Am Coll Cardiol* 28: 658–664
15. Bruch C, Schmermund A, Marin D, Katz M, Bartel T, Schaar J, Erbel R (2000) Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 21(22):888–895
16. Tavit Y, Ozturk MA, Sen N, Kaya MG, Hizal F, Poyraz F, Turfan M, Onder M, Gurer MA, Cengel A. The assessment of cardiac functions by tissue Doppler-derived myocardial performance index in patients with Behcet's disease. *Clin Rheumatol*. 2008 Mar; 27(3):309-14. Epub 2007 Aug 3.
17. Mishra RK, Kizer JR, Palmieri V, Roman MJ, Galloway JM., Fabsitz RR, Lee ET, Utility Of The Myocardial Performance Index In A Population With High Prevalences Of Obesity, Diabetes, And Hypertension: The Strong Heart Study Echocardiography: A Jnl. Of Cv Ultrasound & Allied Tech. Vol. 24, No. 4, 2007
18. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2016
19. Goldman's Cecil Medicine, 24rd ed., Elsevier Inc 2015, Chapter 237 : 1490-1491
20. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2016, 1. Bölüm, S:20-24
21. International Diabetes Federation. Title of subordinate document. In: Diabetes Atlas 6th ed. 2014 Update. http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_EN.pdf. Accessed 13 Nov 2016.
22. Hu H, Sawhney , Shi L, Duan S, Yu Y, Wu Z, Qiu G, Dong H. A Systematic Review of the direct Economic Burden of Type 2 Diabetes in China. *Diabetes Ther*. 2015 Feb 5. (Epub ahead of print)
23. American Diabetes Association. Standart of medical care in diabetes_2011. *Diabetes care*. 2011; 34. S11.
24. SGK Bakış Açısıyla Diyabet, Diyabet Liderler Zirvesi 2013.
25. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20–74 yr. *Diabetes* 987; 36(4): 523–34.
26. Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, et al. Prediabetes consensus statement, *Endocr Pract* 2008; 14(7): 935.

27. Sharma MD, Garber AJ. What is the best treatment for diabetes? *Curr Diab Rep* 2009; 9(5): 335–41.
28. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care*. 2011; 34 :S11-61.
29. Goldman: Cecil Medicine, 24rd ed., Elsevier Inc 2015, Chapter 237 Table 237-2
30. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
31. Kannel WB, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241(19):2035-8.
32. Cardiovascular Medicine, Brian P.Griffin. 4rd ed.Lippincott Williams&Wilkins 2014, Chapter 45: 732-733
33. Shishehbor MH, Hoogwerf BJ, Schoenhagen P, et al. Relation of hemoglobin A1c to left ventricular relaxation in patients with type 1 diabetes mellitus and without overt heart disease. *Am J Cardio* 2003; 91: 1514– 1517
34. Belgi, A. , Diyabetik Kardiyomyopati ve Kalp yetmezliği, Türk Kardiyoloji Seminerleri, Ekim 2007, sayı 5, s474
35. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004;93(7):870–5.
36. Zabalgoitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am JCardiol* 2001; 87(3):320–3.
37. Fang ZY, Yuda S, Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardio* 2003, 41.611–617
38. Vered Z, Battler A, Segal P, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (diabetic cardiomyopathy). *American Journal of Cardiology* 1984; 54: 633–637.
39. Zola B, Kahn JK, Juni JE, Vinik AI. Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 208–214.
40. Qiao Q, Hu G, Tuomilehto J, Nakagami T, Balkau B, Borch-Johnsen K et al. Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26: 1770–1780.
41. The DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current

definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care*.2003; 26: 688-696.

42. The DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*.2001;161:397-404

43. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*.1999;22:920-924.

44. Ilterci A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Relationship of impaired glucose tolerance to left ventricular structure and function: The Strong Heart Study. *Am Heart J*. 2001 Jun; 141(6): 992-8.

45. Lowe LP et al. Diabetes, asymptomatic hyperglycaemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 163–169.

46. Holzmann M, Olsson A, Johansson J, Jensen-Urstad M Left ventricular diastolic function is related to glucose in a middle-aged population. *J Intern Med* 2002; 251: 415–420.

47. M Fujita, H Asanuma, J Kim et al, Impaired glucose tolerance: A possible contributor to left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction, *International Journal of Cardiology* 118 (2007) 76–80

48. Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biol Biochem*. 1998;180,53–57

49. Depre C, Young ME, Ying J, et al. Streptozotocin-induced changes in cardiac gene expression in the absence of severe contractile dysfunction. *J Mol Cell Cardiol*. 2000; 32:985–996.

50. Airaksinen KEJ, Salmela PI, Linnaluoto MK, Ikaheimo MJ, Ahola K, Ryhanen LJ: Diminished arterial elasticity in diabetes: association with serum advanced glycosylation end products in collagen. *Cardiovasc Res* 27:942–945, 1993

51. Heinecke JW. Oxidative stress: new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003;91(Suppl):12–6A.

52. Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia* 1993;36: 1119–25.

53. Ceriello A, Falletti E, Motz E, et al. Hyperglycemia-induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress. *Horm Metab Res* 1998; 30: 146–9.

54. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813–20.
55. Tei C new non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J. Cardiol* 1995; 26: 396-404.
56. Zabalgoitia M, Rahman SN, Haley WE et al. Comparison in systemic hypertension of left ventricular mass and geometry with systolic and diastolic function in patients or = 65 years of age. *The American journal of cardiology* 1998; 82: 604-8.
57. Feigenbaum H. *Echocardiography*. 7th ed. Lipincott Williams&Wilkins, 2011: s:163
58. Lenihan DJ, Gerson MC, Hoit BD, Walsh RA. Mechanisms, diagnosis, and treatment of diastolic heart failure. *Am Heart J*. 1995 Jul;130(1):153-66.
59. Nishimura RA, Hatle LK, Abel MD, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: Background and current applications of Doppler echocardiography: Part II. Clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1989; 4:181- 204.
60. Isaaq K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989; 64: 66- 75.
61. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler Tissue Imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527–33.
62. Bruch C, Grude M, Muller J, et al. Usefulness of tissue Doppler imaging for estimation of left ventricular filling pressures in patients with systolic and diastolic heart failure. *Am J Cardiol* 2005 Apr 1; 95(7): 892-5.
63. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H, et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart* 2002; 87: 336–9.
64. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 865–75.
65. Sohn DW, Kim HC, Kim HS, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Aug; 30(2): 474-80.
66. Tei C. New noninvasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; 26: 135-136.
67. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J cardiol*: 1995 26: 357- 366.

- 68.** Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, et al. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 658-664.
- 69.** Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assesment of global right ventricular function. *J Am Soc.Echocardiography* 1996;9:838-847.
- 70.** Ozdemir K, Balci S, Duzenli MA, Can I, Yazici M, Aygul N, Altunkeser BB, Altintepe L, Turk S Effect of preload and heart rate on the Doppler and tissue Doppler-derived myocardial performance index. *Clin Cardiol.* 2007 Jul;30(7):342–8.
- 71.** Tekten T, Onbaşılı AO, Ceyhan C, Ünal S, Ağaoğlu P Tissue Doppler Myocardial Performance Index, *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31.262–9
- 72.** Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum’s Echocardiography. Sixth edition, Lippincott Williams- Wilkins 2005; 138-169, 437-486.
- 73.** Aurigemma GP, Douglas PS, Gaash WG. Quantitative evaluation of left ventricular structure, wall stres and systolic function. *The Practice of Clinical Echocardiography.* Ed. By Otto CM Second edition. WB Saunders Company 2002; 65-87.
- 74.** Vuille C, Weyman AE. Left ventricle I: General considerations, assessment of chamber size and function. *Principles and Practice of Echocardiography.* Ed. By Weyman AE. Second edition 1994; 575-624.
- 75.** Reynolds T. *The Echocardiographer’s pocket referance.* Arizona Heart Inst. 2001; 216.
- 76.** Nishimura RA, Housmans PR, Hatle LK, Tajick AJ. Assesment of diastolic function of the heart: Background and current application of Doppler echocardiography. Part I: physiologic and patophysiologic features. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 71-81.
- 77.** Jae K.OH, James B.SEWARD, A.Jamil TAJIK, *The Echo Manual Third Edition.*
- 78.** Tei C, Nishimura RA, Seward CB. Non-invasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 169-178.
- 79.** Lax JA, Berman AM, Cianciuli TF, Morita LA, Masoli O, Prezioso HA. Estimation of the ejection fraction in patients with myocardial infarction obtained from the combined index of systolic and diastolic left ventricular function: a new method. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:116-123.
- 80.** Poulsen SH, Nielsen JC, Anderson HR. The influence of heart rate on the Doppler derived myocardial performans index. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13:379-384.

- 81.** Moller JE, Poulsen SH, Egstrup K. Effect of preload alteration on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999; 12: 1065-1072.
- 82.** Karvounis HI, Papadopoulos CE, Zaglavara TA, Nouskas IG, Gemitzis KD, Parharidis GE, et al. Evidence of left ventricular dysfunction in asymptomatic elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Angiology* 2004; 55: 549-55.
- 83.** Örem C, Küçükosmanoğlu M, Hacıhasanoğlu A, Yılmaz R, Kasap H, Erdogan T, et al. Association of Doppler-derived myocardial performance index with albuminuria in patients with diabetes. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1185-90.
- 84.** Mishra RK, Kizer JR, Palmieri V, Roman MJ, Galloway JM, Fabsitz RR, Lee ET, Utility Of The Myocardial Performance Index In A Population With High Prevalences Of Obesity, Diabetes, And Hypertension: The Strong Heart Study Echocardiography: A Jnl. Of Cv Ultrasound & Allied Tech. Vol. 24, No. 4, 2007
- 85.** N. H. Andersen, S. H. Poulsen, K. Helleberg, P. Ivarsen, S. T. Knudsen and C. E. Mogensen, Impact of Essential Hypertension and Diabetes Mellitus on Left Ventricular Systolic and Diastolic Performance *Eur J Echocardiography* (2003) 4, 306–312
- 86.** Karvounis HI, Papadopoulos CE, Zaglavara TA, Nouskas IG, Gemitzis KD, Evidence of Left Ventricular Dysfunction in Asymptomatic Elderly Patients with Non-insulin-dependent *Angiology* 2004; 55; 549
- 87.** Shetty P, Kumanyika S, Ko GT. Waist circumference and waist–hip ratio: report of a World Health Organization expert consultation, Geneva, 8-11 December, 2008. Webpage: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44583/1/9789241501491_eng.pdf
- 88.** Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendation of quantitation of the left ventricle by two dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on standards, Subcommittee on Two-Dimensional Echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2:358-367.
- 89.** Wild S, Roglic G, Gren A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for year 2000 and Project for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5):1047-53
- 90.** Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biol Biochem.* 1998;180,53–57
- 91.** Airaksinen KEJ, Salmela PI, Linnaluoto MK, Ikaheimo MJ, Ahola K, Ryhanen LJ: Diminished arterial elasticity in diabetes: association with recently advanced glycosylation end products in collagen. *Cardiovasc Res* 27:942–945, 1993

- 92.** Depre C, Young ME, Ying J, et al. Streptozotocin-induced changes in cardiac gene expression in the absence of severe contractile dysfunction. *J Mol Cell Cardiol.* 2000; 32:985–996.
- 93.** Heinecke JW. Oxidative stress: new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003;91(Suppl):12–6A.
- 94.** Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia* 1993;36: 1119–25.
- 95.** Ceriello A, Falleti E, Motz E, et al. Hyperglycemia-induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress. *Horm Metab Res* 1998; 30: 146–9.
- 96.** Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813–20.
- 97.** Değertekin M: Kalp Yetersizliği Epidemiyolojisi Dünya’da ve Türkiye’de. Editörler Kozan Ö. Zoghi M. A’’ dan Z’’ ye Kalp Yetersizliği. Güneş Tıp Kitabevi 2010; 3: 39-44
- 98.** Bajraktari G, Rexhepaj N, Bakalli A, Elezi S. Reduced left ventricular diastolic function in asymptomatic patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Med Arh* 2004; 58:339– 41.
- 99.** Bajraktari G, Qirko S, Rexhepaj N, et al. Non-insulin dependent diabetes as an independent predictor of asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction. *Croat Med J* 2005; 46: 225– 31.
- 100.** Rudski LG,Lai WW,Afilalo J,et al.Guidelines for the echocardiographic assesment of the right heart in adults:a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography ,a registered branch of the European Society of Cardiology,and the Canadian of Ecocardiography,*J Am Soc Echocardiogr.*2010;23(7):685-713.
- 101.** Burgess MI, Mogulkoc N,Bright-Thomas RJ,Bishop P,Egan JJ,Ray SG,Comparison of echocardiographic markers of right ventricular functionin determining prognosis in chronic pulmonary disease.*J Am Soc Echocardiogr.*2002;15(6):633-639.
- 102.** Özer N. Kalp yetmezliğinin semptom ve bulguları. Editörler Kozan Ö. Zoghi M. A’’ dan Z’’ ye Kalp Yetersizliği. Güneş Tıp Kitabevi 2010; 7:89-94.
- 103.** Uzun M, Özkan M, Erinc K, Baysan O, Köz C, Yokuşoğlu M, et al. The value of augmentation index and myocardial performance index obtained from cardiac catheterization pressure recordings in predicting coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2006; 6:121-25.
- 104.** Yılmaz R, Seydaliyeva T, Ünlü D, Uluçay A. The effect of left ventricular geometry on myocardial performance index in hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004;4:217-

22.

105. Gaibazzi N, Petrucci N, Ziacchi V. Left ventricle myocardial performance index derived either by conventional method or mitral annulus tissue-Doppler: a comparison study in healthy subjects and subjects with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1270-6

106. M. Fujita et al. / *International Journal of Cardiology* 118 (2007) 76–80

107. Di Bonito P, Cuomo S, Moio N, et al. Diastolic dysfunction in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration. *Diabet Med* 1996; 13: 321–4.

108. Kaftan A. H. Kalp Yetersizliği Etiyolojisi. Editörler Kozan Ö. Zoghi M. A“ dan Z“ ye Kalp Yetersizliği. *Güneş Tıp Kitabevi* 2010; 5: 49-56

109. Mizushige K, Yao L, Noma T, et al. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulinresistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. *Circulation* 2000; 101: 899– 907.

110. Goldstein RH, Poliks CF, Pilch PF, Smith BD, Fine A. Stimulation of collagen formation by insulin and insulin-like growth factor I in cultures of human lung fibroblasts. *Endocrinology* 1989; 124: 964– 70.

111. Ito H, Hiroe M, Hirata Y, Tsujino M, Shichiri M. Insulin-like growth factor-I induces cardiac hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation* 1993; 87: 1715– 21.

112. Sterdlow AJ, Jones ME. Mortality during 25 years of follow-up of a cohort with diabetes, *Int J Epidemiol* 1999; 25(6):1250-61.

113. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, et al, Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes, *Diabetes care* 2002; 25(7):1129-34.

114. Ridker PM, Hennekes JH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women, *N Engl J Med* 2000; 342(12):836-43

115. Horowitz GL, Beckwith BA. C-reactive protein in the prediction of cardiovascular disease, *N England J Med* 2000; 343(7):512-3.

116. Kihara N, Sasson S, Feener EP, et al. Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes* 1993; 42(1):80-90.

117. Brownlee M, Friedman E, Vinik AI, Nesto RW, Boulton AJM. Complications of Diabetes Mellitus. Ed: K. Larsen, Kronenberg, Melmed, Polonsky, Williams *Texbook of Endocrinology*. pp.1510-1583, Saunders, Philadelphia, USA, 2003

118. Masoudi FA, Inzucchi SE. Diabetes mellitus and heart failure: Epidemiology, mechanisms, and pharmacotheraph. *Am Cardiol* 2007 ; 99 (4A) : 113B- 132B.

119. I Stratton, A. Alder, H. Neil, D. Matthews, S Manley, C. Cull and on behalf of the UKPDS Study Group, UKPDS 35: Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321; 405-12.

