

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

İNSÜLİN DİRENCİNİN SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK
FONKSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nihat MADAK

Tez Danışmanı
Yard. Doç. Dr. Özgür BAYTURAN

Manisa, 2007

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	
1-İNSÜLİN DİRENCİ	
1.1. İnsülin Direncinin Tanımı ve Tarihçesi	
1.2. İnsülin direncinini oluşturan etkenler	
1.3. İnsülin direncinin sınıflandırılması	
1.4. İnsülin Direncinin Mekanizması	
1.4.1. Prereseptör Düzeyde İnsülin Direnci	
1.4.2. Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci	
1.4.3. Postreseptör Düzeyde İnsülin Direnci	
2-İNSÜLİN VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM	
3-DİYASTOLİK DİSFONKSİYON	
3.1. Diyastolün Evreleri	
3.2. Diyastolik Fonksiyonların Fizyolojisi	
3.3. Diyastolik Fonksiyonları Etkileyen Başlıca Durumlar	
3.4. Diyastolik Disfonksiyonun Ekokardiyografik Evreleri	
III. GEREÇ VE YÖNTEM	
IV. BULGULAR	
V. TARTIŞMA	
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	
VII. ÖZET	
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	
IX. KAYNAKLAR	

ÖNSÖZ

Kardiyoloji ihtisası yaptığım beş yıl boyunca eğitimim için her türlü desteği veren bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Uğur kemal Tezcan, Prof.Dr. Talat Tavlı, Doç.Dr. Ali Rıza Bilge, Doç.Dr. Hakan Tıkız, Yard.Doç.Dr. Özgür Bayturan ve Yard. Doç. Dr. Ozan Ütük'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez Danışmanım Yard. Doç. Dr. Özgür Bayturan'a asistanlığımın her döneminde olduğu gibi tezimle ilgili olarakta verdiği destek için özellikle teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm doktor, hemşire, hasta bakıcı ve personel arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca desteklerini sürekli arkamda hissettiğim anneme, babama ve kardeşlerime. Literatür taramadan başlayıp basıma kadar her aşamada en büyük yardımcım olan meslektaşım ve hayat arkadaşım Dr. Bilge Madak'a en derin minnet duygularımı sunarım.

Dr. Nihat MADAK

Manisa, 2007

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıkların sıklığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yıllardır artış göstermektedir ve böylece günümüzde en önde gelen ölüm nedeni olmuştur. Ülkemizde erişkin yaş gurubu değerlendirildiğinde tüm kalp hastalıkları kadınlarda %7.3, erkeklerde %6.2 ve tüm nüfusta %6.7 prevalansında olduğu görülmektedir.¹ Kalp hastalıkları kendi içinde değerlendirildiğinde en fazla koroner kalp hastalıklarının görüldüğü anlaşılmaktadır.¹ Geçmişte hekimler kalp hastalıkları ortaya çıktıktan sonra meydana gelen katastrofik sonuçların tedavisi yada palyasyonu ile uğraşırken günümüzde asıl hedef bu hastalıkların ortaya çıkışının engellenmesi olmuştur. Bu görüş kardiyovasküler risk faktörlerine karşı daha dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymuştur. Son yıllarda diyabetes mellitusun da sıklığında önemli oranda artış söz konusudur. Ülkemizde %7.2 oranında diyabetik hasta , %6,7 oranında da bozulmuş glukoz toleransı olan hasta vardır. Bu buz dağınının görünmeyen kısmını teşkil etmektedir.² Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar 2/3 oranında morbidite ve %52-75 oranında mortalite nedeni olmaktadır. NCEP ATP III'de diabet kardiyovasküler hastalıklar için risk eşdeğeridir denilmektedir. Ne yazık ki diyabet teşhisi konulduğunda zaten kardiyovasküler hastalıklar çoğu hastada ortaya çıkmış bulunmaktadır.^{3,4}

Kalp hastalıkları ile diyabetin ilişkisini araştıran sayısız çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada diyabetin konvansiyonel yöntemlerle tanı

konulabilir olmasından yıllar önce ortaya çıkan insülin direnci ile çoğu kalp hastalığının ilk bulgusu olan diyastolik disfonksiyonun ilişkisini araştırmak istedik. Bir hastalığın komplikasyonlarının engellenmesi o hastalığın erken tanısı ve erken dönemde uç organlara yaptığı hasarın saptanabilmesi ile doğrudan ilişkilidir. Biz bu sebepten çalışmamıza konvansiyonel yöntemlerle diyabet tanısı konulan hiçbir hastayı almadık böylelikle diyabetin tanısından önce kardiyovasküler sistem üzerine yaptığı olumsuz etkiyi araştırmak istedik.

II. GENEL BİLGİLER

1-İNSÜLİN DİRENCİ

1.1. İNSÜLİN DİRENCİNİN TANIMI VE TARİHÇESİ

İnsülin direnci, insülinin biyolojik yanıtındaki bozukluktur. Bir başka deyişle “Hedef dokularda endojen ve eksojen insülinin yeterli ve beklenen düzeyde etkili olamaması”dır.⁵ Benzer şekilde invivo ortamda, plazma insülin düzeyi belirli bir kan şekeri düzeyine göre, bulunması gereken konsantrasyonun çok üzerinde ise insülin direncinden söz edilir.⁶ Metabolik açıdan insülin direnci, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin veya insüline karşı hücre düzeyinde normalde olması beklenen duyarlılığın azalması olarak da tanımlanabilir.⁷

İnsülin “İnsensitivitesi” terimi ilk olarak 1936 yılında Himsworth ve Kerr tarafından kullanılmıştır.⁸ Çalışmalarında obez diabetik vakalara oral glikoz vermişler ve sonrasında uyguladıkları ekzojen insüline göreceli olarak zayıf glikoz cevabı elde etmişlerdir ve bu durum insülin insensivitesini doğurmuştur. Bu araştırmacılar, ayrıca diabetes mellitusun insülin sensitif ve insensitif olarak ikiye ayrılabilceği tezini ileri sürmüşlerdir.

1960 yılında radioimmün assay yöntemi geliştirilmiştir ve kan insülin düzeyi ölçülmeye başlanmıştır. Böylelikle tip II diabetes mellitusda kan insülin düzeyinin yüksek olduğu anlaşılmıştır.

Obes bireylerde ön kol kasına intraarteriyel insülin uygulamasının, normal kişilere göre daha az glukoz uptake'ne neden olduğu 1962 yılında saptanmıştır. Bu durum insanlarda insülin direncinin gösterildiği ilk çalışmadır. 1980 yılında Modan ve arkadaşları insülin direnci ve hiperinsülineminin santral obezite ile birlikteliğinden söz etmişlerdir.⁹

Seksenli yıllarda plazma insülin düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğuna dair çalışmalar yayınlanmaya başlanmıştır.^{10,11,12}

1988 yılında Reaven obesite, diabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının, tesadüften öte bir sıklıkta, aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek bunların aynı metabolik hastalıktan kaynaklandığını ileri sürmüştür.¹⁰ Buradan yola çıkarak insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi, azalmış HDL kolesterol konsantrasyonu, hipertansiyondan oluşan "İnsülin direnci sendromu" nu (Sendrom X) tarif etmiştir.¹⁰ Ancak bugün için, insülin direnci ile bu patoloji arasındaki ilişki tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.¹³ Rölatif hiperinsülinemi ve insülin rezistans sendromuna ilişkin diğer özellikler, sağlıklı bireylerin bazılarında belirlenebilirken, insülin rezistansının prevalansı bilinmemektedir. İnsüline karşı duyarlılık, normal glukoz toleranslı ve görünürde sağlıklı insanlarda bile, çok geniş aralıkta dalgalanmaktadır.¹² Ayrıca insülin duyarlılığının önemli bir belirleyicisi olan vücut yağı, olguların ancak üçte birinde insülin direnci ile ilişkili bulunurken, intraabdominal yağ dokusu olguların büyük bir çoğunluğunda insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur.⁸ Birçok kalıtsal ve edinilmiş faktör insülin direncini etkileyebilmektedir.¹⁴ Örneğin bu faktörler arasında cinsiyet önemli bir yer tutar. Bunun yanında bölgesel yağlanma, iskelet kası kütlesi ve fizik aktivite durumu ile bağlantılı bazı faktörler potansiyel olarak modifiye edilecek özelliklerdendir. Puberte ve gebelik (2.

ve 3. trimester) ile ilişkili hormonal değişiklikler insülin gereksiniminde sıklıkla artışa neden olur. Yaşlanmanın insülin duyarlılığı üzerine etkisi ise tartışmalıdır.¹⁵

1.2. İNSÜLİN DİRENCİNİNİ OLUŞTURAN ETKENLER

1.2.1 Genetik Faktörler

Çoğu kronik hastalıkta olduğu gibi insülin direncinde de genetik en önemli etmenlerdendir. Genetik kökenli insülin direncinin en sık rastlanan şekli glikojen sentaz geni mutasyonudur. Groop ve arkadaşları tip II diabetik hastalarda 19. kromozomdaki glikojen sentaz genine ait iki polimorfik allelin bulunduğunu, bunlardan A2 allellerini taşıyan bireylerin tip II diyabete yatkınlık açısından genetik yüklü olduğunu ve bu kişilerde glikojen sentezinin bozulduğunu göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar, diyabetik hastaların bu aleli taşıyan sağlıklı akrabalarında arteriyel hipertansiyonun daha sık görüldüğünü belirtmektedirler.¹⁶ İnsülin reseptör genine ait mutasyonların, insülin direnci vakalarında önemli bir yerinin olmadığı ve sınırlı sayıda hastada bu gene ait allellerden birinde nokta mutasyonu olduğu bildirilmiştir^{17,18} Bu mutasyonlar strüktürel gende gelişmekte olup bir grup vakada insülin molekülünün bağlandığı yerde de reseptörün alfa alt ünitesinde, diğer bir grup hastada ise beta alt ünitesinde ve tirozin kinaz bölgesinde ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla mutasyonun bulunduğu noktaya göre, insülinin bağlanmasından uyarının iletilmesine ve otofosforilizasyonuna kadar, insülinin moleküler düzeydeki etkisi açısından farklılıklar gösteren hastalar tanımlanmaktadır. Ancak mutasyonlara bağlı konstitüsyonel insülin direnci olguları klinikte önemli bir yer tutmaktadır.

Glukoz taşıyıcı molekülleri ifade eden genlerin mutasyonuna bağlı, kostitüsyonel insülin direnci vakaları oldukça nadirdir. Nitekim Kusari ve arkadaşlarının 17. kromozom üzerinde bulunan ve insüline duyarlı glukoz taşıyıcısını (GLUT-4) kodlayan genin, nokta mutasyonuna bağlı olarak insülin direncinin geliştiğini, sadece tek bir tip II diyabet olgusu ile bildirilmiş olması da bu durumu açıklamaktadır.¹⁹

İnsülin reseptörü cDNA tarafından kodlanır. Beş kd uzunluğundadır ve 19p13.2. kromozom lokalizasyonunda bulunur. Aşırı insülin direnci sendromlu olgularda, farklı insülin reseptör mutasyonları gösterilmiştir.^{18, 20} Bu mutasyonlar, insülin reseptör sentez bozuklukları, reseptörün plasma membranına transferinde olan bozukluklar, insülin bağlanması sonrasında otofosforilasyon ve reseptör sinyal ileti defektleri şeklindedir. İnsülin reseptör substrat-1 (IRS-1), insülinin reseptöre bağlanması sonrasında, yapısındaki tirozin rezidülerini fosforilasyona uğratmak yoluyla, sinyal iletilde görevli olan ve 180 kd uzunluğunda sinyal ileti proteindir. Bugüne kadar insanlarda yapılan çalışmalar, yapısında nokta mutasyonu saptanamamış olup, insülin direncini tam olarak açıklayamamaktadır.²¹ Buna karşın, reseptör kinaz enziminin fonksiyonunu inhibe ederek veya uyarıları reversibl olarak bloke ederek değiştiren, insülin düzeyi, katekolaminler ve protein kinaz C gibi değişik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Faktörler içinde, protein kinaz C bir serin kinazı olup, insülin reseptör kinazı reversibl olarak baskılamakta ve bu baskılama hiperglisemi ile artmaktadır. Kinaz aktivitesini modüle eden diğer faktörler arasında hiperglisemi, tiroid hormonları, G proteinleri, lipidler, glukozilleşme, adozin ve polilizin sayılmaktadır.²²

Beta 3 adreno reseptörleri ise lipoliz ve termogenezde görevlidir. Waltson ve arkadaşları Pima kızıl derililerinde beta 3 adreno reseptörü şifreleyen gene ait bir mutasyonun bulunduğunu gösterdiler bunun sonucunda lipolizin engellendiğini ve visseral yağ dokusunun enerji metabolizması dengesinin bozulduğunu, sonuçta bu hastalarda tip II diyabetin ortaya çıkışının hızlandığını gösterdiler.²³ Widen ve arkadaşları

da metabolik sendrom özelliği taşıyan Batı Findlandiyalı hastalarda, beta 3 adrenerjik reseptör genine ait benzer mutasyon olduğunu bildirdiler. Söz konusu gen mutasyonunun, abdominal şişmanlık ve insülin direnci ile birlikte bulunduğunu ve sonuçta, tip II diyabetin oluşumunu çabuklaştırdığını belirttiler.²⁴

1.2.2. Çevresel Faktörler

Sedanter yaşam, aşırı kalorili gıda, kilo alma, android tip obezite ve sigara, insülin direncine yol açan önemli faktörlerdendir.²⁵ Anne karnında, annenin yetersiz beslenmesi, plasental geçişte azalma yahut metabolik anormallikler gibi etkenler, hayatın ilk döneminde malnütrisyon ve ilerleyen dönemlerde yüksek kalorili beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivitede azalmaya bağlı olarak kilolarında artış gibi faktörler nedeniyle insülin direnci oluştuğu gösterilmiştir.²⁶

1.2.3. Metabolik Bozukluklar

Yukarıda bahsedilen çevresel ve genetik faktörlerin yanısıra hastalığın ileri dönemlerinde metabolik bozukluklardan kaynaklanan glukoz toksisitesi ve lipotoksisite patolojilerinin olaya katılması ile insülinin etki ve uyarı zincirinde aksamalar oluşur. Metabolik bozukluklardan kaynaklanan defektler arasında en iyi bilineni, alfa alt ünitesinin down regülasyonudur. Kinaz defektleri yağ, çizgili kas ve karaciğer hücrelerinde tanımlanmıştır. Bunlar modülatör etkiler olup daha öncede belirtildiği gibi, yüksek glukoz düzeylerinin protein kinaz C'yi uyarması sonucu oluşur. İntrasellüler efektör sisteminin etkilenmesi ise, yağ ve çizgili kas hücrelerine glukoz taşıyıcılarının yetersizliği şeklinde kendini göstermektedir.²²

1.3. İNSÜLİN DİRENCİNİN SINIFLANDIRILMASI

Genelde hastalar iki ana grup altında değerlendirilirler. Bunlardan birincisi hafif-orta insülin direnci olan ve normal fenotipe sahip hastalardan oluşur, bunlar tablo 1’de listelenmiştir.¹³ Diğeri ise insüline cevabın ileri derecede azaldığı gruptur, bunlar ise tablo 2’de listelenmiştir. Bu ikinci grupta lipoatrofi, anovulasyon, akantozis nigrikans ve overyal tekal hiperandrojenizm gözlenebilmektedir.²⁷

Tablo 1: Hafif-orta derecedeki ve normal fenotipteki insülin direnci sendromlarının klinik sınıflaması

A) Primer

- 1- İnsüline bağımlı olmayan tip II diabetes mellitus
- 2- Obezite
- 3- Polikistik over sendromu
- 4- Hipertansiyon
- 5- Sendrom X
- 6- Beta hücresinin anormal insülin sekresyonu (Proinsülin-insülin inkomplet konversiyonu)
- 7- İnsülin reseptör ve postreseptör düzeydeki bilinmeyen defektler

B) Sekonder

- 1- Kalp yetmezliği
- 2- Böbrek yetmezliği
- 3- Siroz
- 4- Otoimmün insülin direnci

- 5- Tip I diabetes mellitus
- 6- Tip II diabetes mellitus
- 7- Fizyolojik durumlar
 - Puberte
 - Gebelik
 - Yaşlılık
- 8- Endokrinopatiler
 - Cushing sendromu
 - Akromegali
 - Feokromasitoma
 - Tirotoksikoz
- 9- İnsülin non-hormonal antogonistlerin artışı
 - Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)
 - Serbest yağ asitleri (FFA)
 - Antiinsülin antikor (Ab)
 - Antireseptör Ab
 - Amilin
 - Leptin
 - Rezistin
- 10- Diğer nedenler
 - Sepsis
 - Asidoz
 - Üremi

Tablo 2: Ciddi insülin direnci sendromlarının sınıflaması

A) Kalıtsal

- 1- Tip A sendromu ve varyantları
- 2- Leprechaunism

- 3- Rabson-Mendenhall sendromu
- 4- Lipodistrofiler
 - a. Yaygın lipodistrofi (Berardinelli- Seip; otozomal resesif)
 - b. Kısmi lipodistrofi
 - b.1. Yüzü tutmayan (Kobberling- Dunnigan sendromu)
 - b.2. Mandibulo akral displazi

B) Kazanılmış

- 1- Lipodistrofiler
- 2- Yaygın distrofi (Lawrence sendromu)
- 3- Yaygın ve diensefalik tümörler ile ilişkili olanlar
- 4- Sefalotorasik lipodistrofi (C3 nefritik faktör ile ilişkili)
- 5- İmmünolojik (İnsülin reseptör antikoru)
 - a. Tip B sendromu
 - b. Ataxi- telenjektazi (Ig G antikoru)

1.4. İNSÜLİN DİRENCİNİN MEKANİZMASI

İnsülin direnci hücresel düzeyde ele alındığında fizyopatolojinin basit bir ya da birkaç mekanizmayla açıklanamayacağı anlaşılır. Araştırmacılar insüline karşı direncin nasıl ve hangi mekanizmayla ortaya çıktığını açıklamak için çok sayıda teorem ortaya atmışlar ve bunları ispatlamışlardır. İnsanda bu sistemden biri ya da birkaçı bir araya gelerek klinikte kendini insülin direnci olarak göstermektedir. İnsülin direncini ortaya çıkartan mekanizmaların çokluğu işi oldukça kompleks bir hale getirmektedir ve yaklaşım kolaylığı açısından klasifiye etmeyi mecbur tutmaktadır. Klasik kitaplar insülin direncini prereseptör, reseptör ve postreseptör düzeyde olmak üzere üç ana başlık altında toplamaktadır.

1.4.1. Prereseptör Düzeyde İnsülin Direnci

Prereseptör insülin direnci ile ilgili ilk mekanizmada insülin sentezinden sorumlu gendeki yapısal mutasyon sonucunda anormal defektif insülin molekülleri oluşmaktadır. Aynı şekilde proinsülin molekülündeki proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anomaliye bağlı olarak proinsülin-insülin dönüşümü tam olarak gerçekleşemez ve sonuçta endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşur.

Bazı olgularda ise kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolaminler, serbest yağ asitleri, anti-insülin antikorlar, TNF α , leptin, amilin, adiponektin ve rezistin gibi insülin antagonistleri mevcut insülinin etkinliğini azaltmaktadır.^{11,28,29,30,31,32}

İskelet kası kan akımında ve kapiller endotel hücrelerindeki bozukluklar da insülin direncine sebep olmaktadır. Yapılan son araştırmalar iskelet kası kapiller dansitesi ve fiber tipinin insülin sensitivitesi ile çok yakın ilişki içinde olduğu ve tip II diyabette insülin direncine katkıda bulunduğu işaret etmektedir. Kas dokusunun tip 1 fibrilleri yavaş-seğirmeli oksidatif kas fibrilleri olup, insüline duyarlıdır, tip 2b fibriller ise hızlı seğirmeli glikolitik kas fibrilleri olup, insüline duyarlı değildir. Böylelikle tip 1 fibrillere göre daha az kapillere sahip olan tip 2b kas fibrillerinin insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir.³³ İnsüline duyarlı hedef dokuların fonksiyonel kan gereksinimlerindeki bozukluklar da, insülin etkisi için önemli sayılmaktadır. Fizyolojik hiper insülineminin sağlıklı non-obes bireylerde³⁴, tip 2 diabetlilerde³⁵ ve obeslerde³⁶ kas kan akımını artırdığı, vasodilatasyona yol açtığı ve bunun da, dokularda glukoz kullanımını artırdığı gösterilmiştir. Kan akımındaki bu artışın, daha önce kapalı olan vasküler yatağın açılmasına, yeni kas fibrillerinin devreye girmesine ve kas glukoz kullanımının artmasına neden olduğu savunulmaktadır. Bununla birlikte literatürde, kan akımındaki bu artışın

dokudaki glukoz kullanımında önemli bir değişikliğe yol açmadığını belirten çalışmalarında mevcuttur.³⁷

Vasküler endotelyal hücrelere insülinin taşınmasındaki bozukluklar da, prereseptör düzeydeki insülin direncine katkıda bulunurlar. Söz konusu bozukluklar, vasküler endotelyal hücresel defekt ve insülin diffüzyonundaki bozukluklar olmak üzere iki şekildedir.^{38,39} Bunlardan hücresel defektin katkısı daha belirgindir.

1.4.2. Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci

İnsan vücudundaki bir çok hormon gibi insülin de etki edebilmek için mutlaka kendine özgü insülin reseptörüne bağlanması gerekmektedir. İnsülin reseptörü tek bir cDNA tarafından kodlanmaktadır. Bu gen 19p 13.2 kromozom lokalizasyonunda bulunmaktadır. Birbirine disülfid bağı ile bağlı alfa ve beta olmak üzere iki subünitten oluşur. 130000 dalton ağırlıklı alfa subünitesi hücre dışında lokalize olup insülini, bağlar. 90000 dalton ağırlıklı olan beta ünitesi ise stoplazmada yerleşmiş olup insüline duyarlı protein kinaz aktivitesine sahiptir. İnsülin bağlandığında aktive olarak kendi kendini otofosforile eder. Bahsedilen bu sistemdeki defektler reseptör düzeyindeki insülin direncini doğurur.

Tip 2 diabette reseptör afinitesinde bir değişme olmaksızın insülin reseptör sayısında bir azalma söz konusudur.^{40,41} Ayrıca insülin reseptör internalizasyonunda ve işleyişinde bir çok defektler tanımlanmıştır.⁴²

İnsülin reseptörünü sentezleyen gende çok sayıda mutasyon tanımlanmıştır. Bu nokta mutasyonların her biri insülin reseptör fonksiyonlarındaki spesifik defekt ile, birkaçı ise bozulmuş insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesi ile ilgilidir. Ancak tip 2 DM'da insülin reseptör sayısındaki azalma tek başına insülin direncini açıklayamamaktadır.⁴³

1.4.3. Postreseptör Düzeyde İnsülin Direnci

Reseptöre insülin bağlandıktan sonra beta subüniti tirozin kinazı aktive eder. Böylelikle reseptörün tirozin otofosforilasyonu gerçekleşir. Bunu takiben insülin reseptör substrat 1 (IRS-1) olarak nitelendirilen bir protein fosforile olur. İnsan IRS-1 geni kromozom 2q 36-37'de lokalizedir. IRS-1 tirozin fosforile moleküllerinin etkileşimi ile fosfotidilinositol-3 kinaz (PI-3 kinaz) aktive olur. Bu da fosfotidilinositolün (PI) fosforilasyonunu katalize eder. Oluşan PI-4-fosfat ve PI-4,5 difosfat glukozun tranportunun stimülasyonunu sağlayarak glukoz transportörlerini (GLUT-4) aktive ederek glukozun hücre içine girişini sağlar. PI-3 kinaz inhibitörleri glukoz transportunu bozar.⁴⁴ IRS-1'in diğer bölgelerinde fosforilasyona uğramasında (Grb-2, Syp ve Shc gibi) mitojen activated protein (MAP) arasında bağlantı kurulduğu varsayılmaktadır. MAP önemli transkripsiyon faktörlerinin jenerasyonunda rol almaktadır ve mitojenik aktivasyonu ile proliferasyona neden olmaktadır. Bugün için IRS-1 fosforilasyonunun hangi mekanizma ile glikojen sentaz aktivasyonuna neden olduğu bilinmemektedir. Protein fosfataz-1 (PP-1) glikojen metabolizmasının ana düzenleyicisidir. İskelet kasında PP-1 spesifik glikojen bağlayan regülatör subünit ile beraber "glikojen sentazın" defosforilasyonuna, yani aktivasyonuna neden olur ve glikojen sentezi gerçekleşir.⁴³ PP-1 aynı şekilde glikojen fosforilazı defosforile (inaktive) ederek glikojenolizi baskılar. Son yıllarda, insülin reseptör tirozin kinazın aktivasyonu ile PP-1 stimülasyonu arasındaki bağlantı anlaşılmıştır. MAP kinazın insülin reseptörü ve glukojen sentezi arasında bağlantı kurduğuna inanılmaktadır. IRS-1'in diğer domainlerinin fosforilasyonu insülin reseptör kinaz aktivasyonu dışındaki ara yolları da aktive etmektedir. Sonuç olarak, IRS-1'in fosforilasyonu insülin sinyal transportuna ek olarak hücre içi

glukoz alımında ve metabolizmasında önemli bir görevi olduğu söylenebilir.

Son yapılan çalışmalarda insülin direnci oluşumunda en önemli katkıyı postreseptör düzeydeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir.^{45,46}

Postreseptör düzeyindeki defektler altı grupta toplanabilir bunlar :

- a-İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması
- b-İnsülin reseptör sinyal ileti sistemindeki anormallikler
- c-Glukoz transportunda azalma
- d-Glikojen fosforilasyonunda azalma
- e-Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma
- f-Glikolizis / glukoz oksidasyonunda defektler

Bunların insülin direnci üzerine olan etkisi ve bu yöndeki teorileri aşağıdaki gibi özetlenebilir.

a-İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması:

İnsülin direncinde, insülinin reseptör tirozin kinaz aktivitesini uyarması bozulmuştur ve bunun sonucu olarak insülin reseptöründeki tirozin kinazın otofosforilasyonunun uyarılması azalmıştır. Diabetli hastalarda tirozin kinaz aktivitesinin sayı ve bağlanmasıdaki azalmalar yağ, çizgili kas ve karaciğer hücrelerinde gösterilmiştir.^{21,41} Ayrıca diabetli olgularda hipergliseminin normoglisemik sınıra çekilmesi sonrasında tirozin kinaz aktivitesinin normale yaklaştığı kanıtlanmıştır. Kilo vermenin yanı sıra diğer medikal tedavi yöntemlerinin de (thiazolidinodionlar) kullanılmasıyla tirozin kinaz aktivitesinde meydana gelen düzelmelerin tirozin kinaz aktivitesinin azalmasının edinsel bir patolojiden kaynaklandığını ortaya koymaktadır.

b-İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anormallikler:

Reseptöre insülin bağlanmasıyla aktive olan tirozin kinaz insülin reseptör substrat-1'i (IRS-1) uyarmaktadır. İnsülin direncinde IRS-1'deki spesifik insülin kalıntılarının fosforilasyonu bozulduğundan, glikoz transportu için gerekli sinyal ileti oluşmamaktadır. Son yıllarda IRS-1 geninde saptanan mutasyonların, insülin direncini açıklamada yetersiz kaldığı iddia edilmektedir. Hem IRS-1 fosforilasyonu hem de insülin ile uyarılmış PI3- kinaz aktivasyonlarının azalması, insülin sinyal ileti yolundaki major patolojilere bağlı buradaki iletinin azalmasının insülin direncine katkıda bulunduğu söylenmektedir.⁴⁶

c-Glukoz transportunda azalma:

Bahsedilen direnç en nihayetinde glukozun hücreye transportunda bozulma ile kendini gösterecektir. Yukarıda anlatılan mekanizmalara ilaveten bu durum glukozu hücre içine taşıyan spesifik transporter proteinlerin azalmasına bağlıdır.⁴⁷ Hemen hemen tüm hücrelerde glukoz uptake'i plazma membranlarında glukozun çift yönlü diffüzyonunu gerçekleştiren glukoz transporter (GLUT) proteinlerince yönlendirilir. Günümüzde bunun beş farklı tipi tespit edilmiştir. Glut 1 beyinde, Glut 2 eritrosit, karaciğer ve beta hücrelerinde, Glut 3 ince barsak ve böbrekte, Glut 4 adiposit ve kasta bulunmaktadır. Burada dikkat edilecek olursa Glut 4 kas ve yağ dokusunun major transporter olduğu için azalması durumunda insülin direnci meydana gelmektedir.^{48,49} İnsülin ile yönlendirilen glukoz kullanımının % 5- 20'sinden yağ dokusu, % 80'inden ise iskelet kası sorumlu olduğundan glut 4 eksikliğinin insülin direncindeki önemi barizdir.⁴⁷ Bazı çalışmalarda ise Glut 4 transporter genindeki mutasyonların insülin direncine yol açmadığı savunulmaktadır. Reseptör tirozin kinaz aktivisindeki defekt sonucu sinyal peptidlerinin fosforilasyonun azaldığı, bunun da glukoz transportunun bozulmasından kısmen sorumlu olabileceği gösterilmiştir.⁵⁰

d- Glukoz fosforilasyonu azalması:

Hücre içine glukoz transportundan sonraki aşama glukozun fosforilasyonudur. İlk önce heksokinaz izoenzimleri ile glukoz, glukoz 6 fosfata dönüşür. Heksokinazın insülin sensitif dokularda bulunduğu ve transkripsiyonun insülin tarafından düzenlendiği gösterilmiştir. Hücreye glukoz transportunda hız kısıtlayıcı basamak heksokinaz II'nin aracılık ettiği glukoz fosforilasyonudur. Bu mekanizmadaki defekt insülin direncini oluşturmaktadır.⁴⁷

e- Glikojen sentezinde bozulma:

Hücreye giren glukoz ya oksidasyonla kullanılır ya da glikojene çevrilerek depo edilir. Bazı çalışmalarda prediabetiklerde glikojen sentezinin bozulduğu gösterilmiştir. Bir başka deyişle ileride diabet gelişecek normal glukoz toleranslı bireylerde insülin direncinden sorumlu tutulan ve en erken saptanabilen metabolik defektin bozulmuş glikojen sentezi olduğu gösterilmiştir.⁵¹ Glikojen sentetaz, kasta glikojen oluşumunu insüline bağlı olarak düzenleyen bir enzimdir. İnsülin fosforilasyon- defosforilasyon döngüsünü stimüle ederek protein fosfataz tip 1 (PP1) aktivasyonuna yol açar. Tip II diabetlilerde total glikojen sentetaz aktivitesi azalmıştır. İnsülinin glikojen sentetazı aktive etme gücünde de belirgin azalma vardır.

f- Glikolizis / Glukoz oksidasyonu:

Glukoz oksidasyonu diabetiklerin çoğunda bozulmuş olmakla beraber bazı diabetiklerde sağlam kalmıştır. Bu bozukluğun saptandığı diabetiklerde bunun insülin direncine katkısı sınırlıdır. Bu defektin artmış serbest yağ asidi / lipid oksidasyona sekonder olduğu düşünülmektedir.

2. İNSÜLİN VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Hiperinsülinemi kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörüdür. İnsülin direncinde vücut yükselen kan glukozuna karşı yeterli biyolojik cevabı sağlayabilmek için daha fazla insülin üretmekte ve böylece kanda insülin normalden çok yüksek düzeylerde bulunmaktadır. Metabolizmamızın vazgeçilmez bir unsuru olan insülin hormonu başta endotel olmak üzere tüm kardiyovasküler sistem için toksik bir ajan gibi davranmaktadır. Aynı zamanda mevcut direnç eninde sonunda hiperinsülinemiye sebep olmaktadır. Yüksek düzeylerde glukozun, endotel disfonksiyonun en önemli nedenlerinden olduğu yaygın kabul görmektedir. Günümüzde endotelin sadece vasküler bir bariyer olmaktan çok öte dolaşımın ve hemostazın sağlanmasında çok önemli görevleri olduğu bilinmektedir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemiye bağlı endotel fonksiyon bozukluğu durumunda, vazodilatatör sentezinde bozulmanın yanında, prokoagülan ve vazokonstriktör madde salınımında da artış olmaktadır.

İnsülin endotelden nitrik oksit (NO) salınımını uyarıcı etkiye sahiptir. İnsülin direnci durumunda NO salınımında azalma endotel fonksiyon bozukluğunun temel sebebinin oluşturmaktadır⁵².

Endotelin biyolojik işlevleri arasında damar tonusunun, trombosit işlevlerinin ve pıhtılaşmanın düzenlenmesi, damar düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu sayılabilir. Endotelin işlevsel özelliklerini değiştirebilen hastalık durumları, KAH'ın patogenezinde önemli rol oynayan damar tonusunun bölgesel denetimi, pıhtılaşma ve büyüme gibi olgularda ciddi değişikliklere yol açabilir. Endotel hücreleri doku

plazminojen aktivatörü ve inhibitörü gibi pıhtılaşma faktörlerinin de kaynağıdır. Ayrıca NO, prostaglandinler ve endotelin 1 gibi vazoaaktif maddeleri serbestleştirir, bunun yanısıra endotel hücreleri heparin sülfat ve dönüştürücü büyüme faktörü B1 gibi büyüme inhibitörlerinin ve temel fibroblast büyüme faktörü ve trombositten kaynaklanan büyüme faktörlerinin de kaynağıdır.⁵³

Endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma şeklinde tanımlanabilen endotel disfonksiyonu ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki vardır. Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip angiyoğrafik olarak koroner arterleri normal olan bireylerde insülin direnci varlığı anormal endotel bağımlı koroner arter cevabı ile korelasyon göstermiştir.⁵⁴ Bu çalışmalarda insülin direnci ve endotel disfonksiyonu arasında saptanan ilişkinin, tabloya eşlik eden hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olduğu saptanmıştır. Buna karşın bu risk faktörlerinin endotel disfonksiyonuna katkıları gözardı edilemez. Endotelin 1 endotelden insülin ve diğer agonistlere yanıt olarak salgılanan potent bir vazokonstriktör peptittir. Diabetik vasküler hastalığının fizyopatolojisinde, inflamasyonu tetiklemesi, vasküler düz kas hücre kontraksiyonu ve büyümesine neden olması nedeniyle endotelin 1 düzeyi özellikle önemlidir. Sonuçta hiperinsülinemi endotel hücrelerinde endotelin 1 sentezini arttırmakta, artan endotelin 1 düzeyi ile insülin direnci ağırlaşmakta ve endotel fonksiyonları bozulmaktadır.

Ateroskleroz ile insülin arasındaki ilişki çok net bir şekilde bilinmektedir. KAH, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı gibi aterosklerotik komplikasyonlar diabet hastalarında en sık mortalite ve morbidite nedenidir. Bu hastalarda bahsedilen komplikasyonların gelişme riski normal popülasyona göre 2- 5 kat daha yüksektir. İnsülin direnci sadece aterosklerozla ilişkili olmayıp aynı zamanda fibrinojen düzeyinde artış, trombosit agregasyonunda tetiklenme, tromboksan üretiminde artış, protein ve lipoprotein glikolizasyonunda artışa neden olmaktadır.

İnsülin direnci ile hipertansiyon arasında da önemli bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Yapılan prospektif çalışmalarda insülin direnci, hiperinsülinemi ve hipertansiyon arasındaki bağlantı tam olarak açıklanamasa da^{55,56} dokuların insüline karşı insülin duyarlılığını ölçen öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ile esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda insüline bağlı glukoz kullanımının % 30-40 azaldığı gösterilmiştir.⁵⁵ İdeal kilodaki, genç ve nondiyabetik esansiyel hipertansiyonlu hastalarda da insülin direnci ve hiperinsülinemi saptanmıştır. Esansiyel hipertansiyonlu bireylerin % 50-60'ında insülin direnci olduğu düşünülmektedir.

İnsülin direncini izleyen hiperinsülinizm, distal nefronda gösterdiği etki Na-K ATP'ase pompa disfonksiyonu ile su ve sodyum retansiyonundan sorumlu olabilir. İnsülinin antinatriüretik etkisi tüm vücudun sodyum içeriğini ve hücre içi sodyum konsantrasyonunu yükseltir. Artan sodyum konsantrasyonu, damar düz kas hücrelerinin anjiyotensin 2 ve norepinefrin duyarlılığını arttırarak vazokonstriksiyona neden olur. Ayrıca insülin, sempatik sinir sistemini aktive ederek hipertansiyon oluşmasına neden olur.

3- DİYASTOLİK DİSFONKSİYON

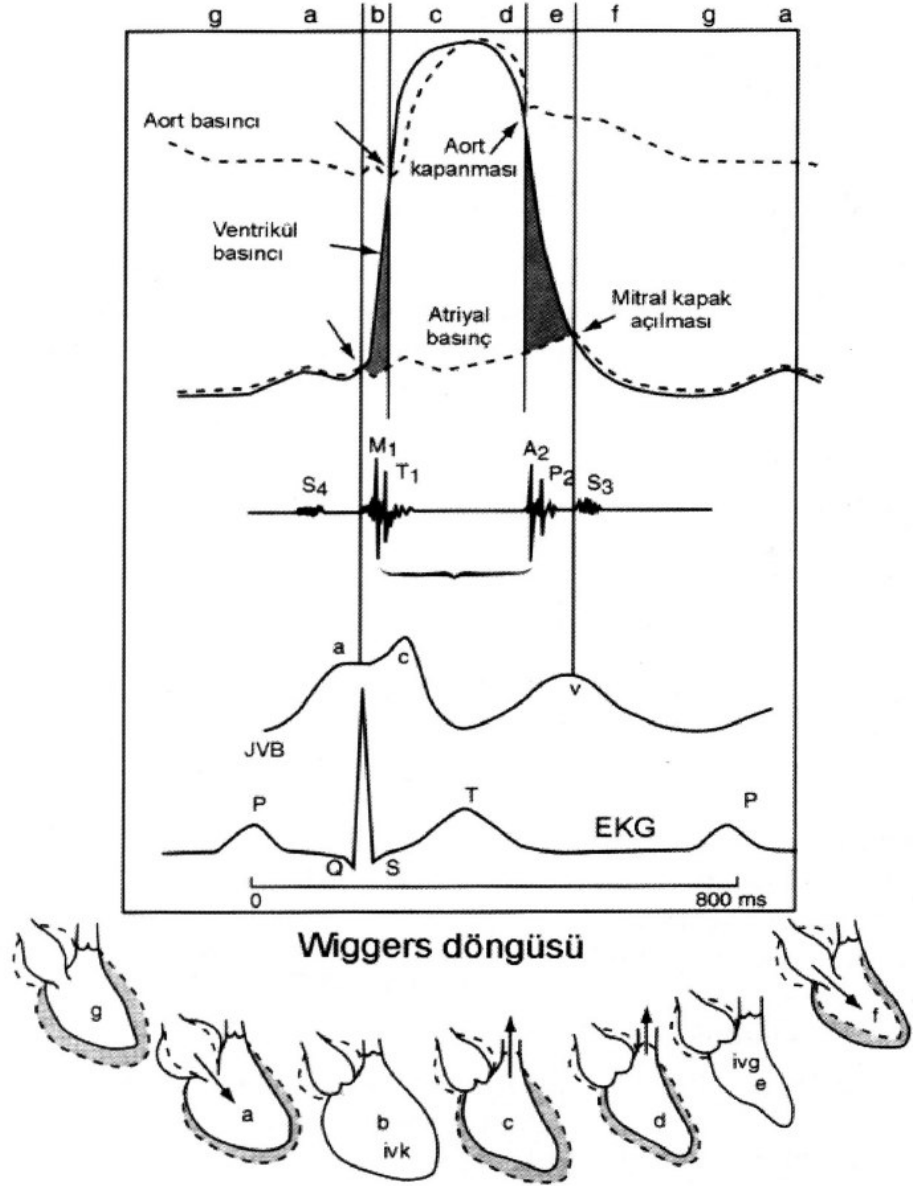
Kalp, tüm vücut organ ve dokularının ihtiyaç duyduğu kanı, normal doluş basınçları altında pompalayarak dağılımını sağlayabilme görevini sistol ve diyastolden oluşan bir döngü içinde yerine getirir. Sistolik evre kalbin kasılabilirlik ve ileri atım gücüyle, diyastolik evre ise kalbin relaksasyon kapasitesiyle ilişkilidir.

Diyastolik fonksiyonların önemi ilk kez 1923 yılında Yendell Handerson tarafından belirtilmiştir. Henderson “Kalbin gevşeme hızı neredeyse kalbin kasılması kadar önemlidir, eğer yaşlı bir insanın kalbinin relaksasyonu yavaşsa fiziksel egzersiz kapasitesi de bu oranda kısıtlanır” diyerek diyastolik fonksiyonların önemine yıllar önce işaret etmiştir.⁵⁷

Hem sistol hem de diyastol kendi içinde herbiri enerji gerektiren ve farklı görevleri olan evrelerden oluşmuştur. Bu evreler ilk olarak Wiggers tarafından bulunmuştur. Wiggers bu evreleri şekil 1’de olduğu gibi şematize etmiştir.⁵⁸

Diyastolün değişik tanımları yapılmakla beraber, klinik olarak genellikle aort kapakçıklarının kapanmasından mitral kapakçıkların kapanmasına kadar olan dönem diyastol olarak tanımlanmaktadır. Sol ventrikülün normal sistolik fonksiyonu ise kalbin istirahatta ve egzersizde olması gereken normal diyastol sonu volümünü diyastolik basıncı arttırmadan sağlayabilmesi olarak tanımlanır. Sol ventrikül diyastol sonu basıncının 12 mmHg’nin üzerine çıkması diyastolik disfonksiyonun başladığının göstergesidir. Bundan sonra kalp yeterli volümü sağlayabilmek için daha yüksek basınçlara ihtiyaç duyacaktır. Bu da

atriyumda ve geriye doğru pulmoner vasküler yatakta basınç artmasına ve buna bağlı semptomlara sebep olacaktır.⁵⁹



Şekil 1: Wiggers'in kalp döngüsü

Uzun yıllar doktorlar kalbin hep sistolik fonksiyonları üzerinde durmuş ve diyastolü ihmal etmişlerdir. Günümüzde diyastolün en az sistol kadar önemli olduğu anlaşılmıştır. Kalp yetmezliği vakalarının 1/3'ünde dominat olarak sistolik disfonksiyon varken 1/3'ünde dominant olarak diyastolik disfonksiyon vardır, geriye kalan 1/3'ünde ise hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyon bir aradadır.⁵⁹ Bu oranlara dikkat edilecek olursa diyastolik disfonksiyonun hiç de ihmal edilmemesi gereken bir sorun olduğu net bir şekilde anlaşılır. Ekokardiyografinin özellikle Doppler ekokardiyografinin geliştirilmesi ve klinik uygulamalarda yer almasından sonra diyastolik fonsiyonlar değerlendirilebilir hale gelmiştir.

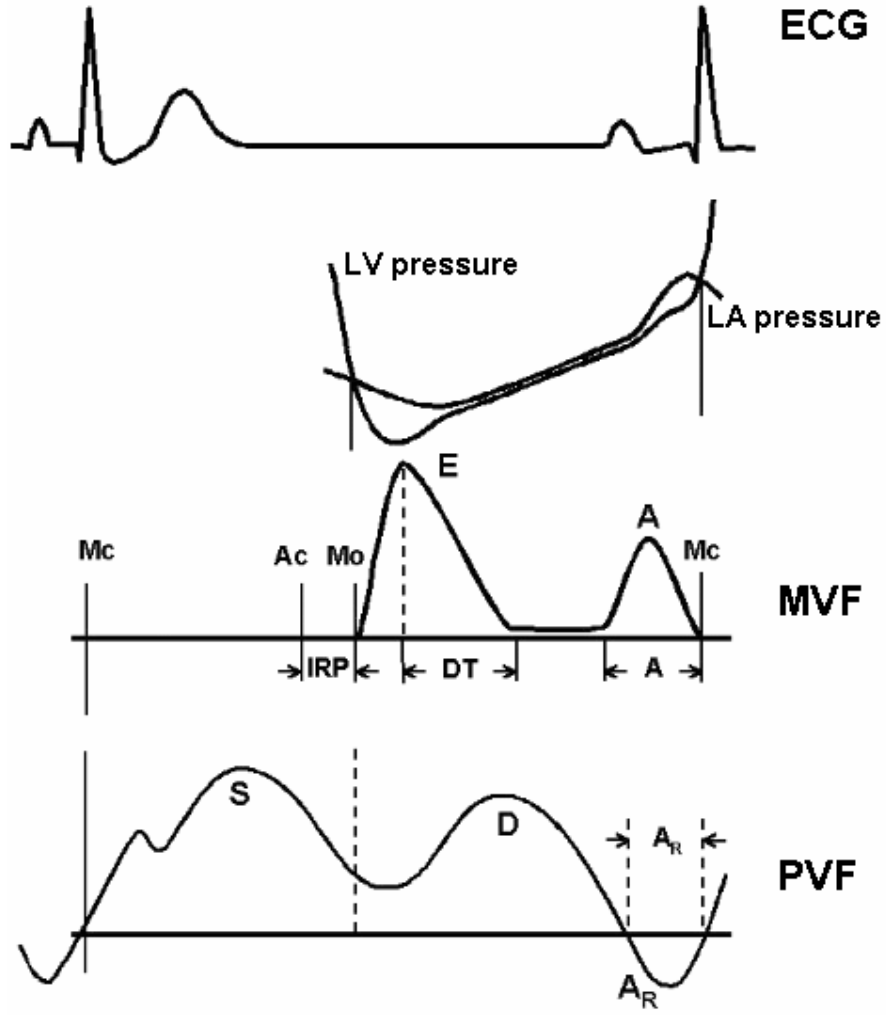
3.1.DİYASTOLÜN EVRELERİ

Diyastolik parametreler en güvenilir olarak kalp katerizasyonu ile tespit edilebilse de klinikte Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilir. Diyastol başlıca dört dönem altında incelenir.

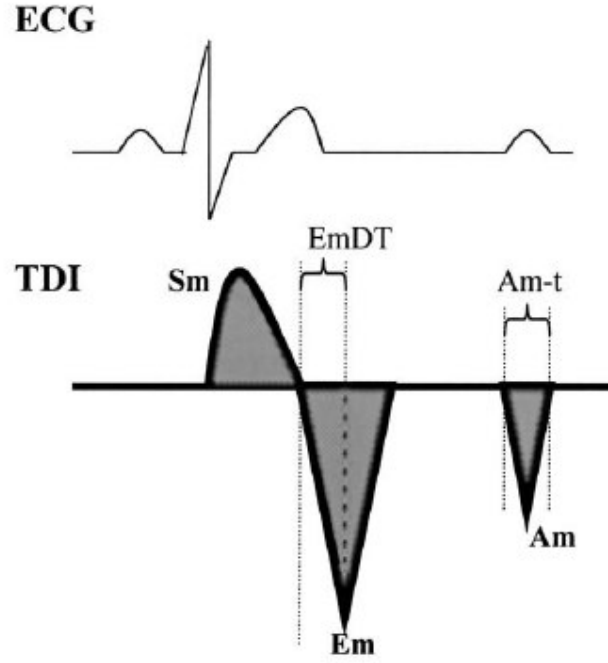
Diyastolün evreleri:

- 1- İzovolemik relaksasyon evresi (IVRT)
- 2- Hızlı dolum evresi
- 3- Yavaş dolum evresi (Diastasis)
- 4- Atriyal kontraksiyon evresi

Şekil 2 de konvansiyonel Dopler ile mitral akım ve pulmoner ven akımı traseleri EKG ile eş zamanlı olarak şematize edilmiştir.



Şekil 2: Konvansiyonel Doppler ile yazdırılan mitral diyastolik akım ve eşzamanlı EKG, Pulmoner ven akımı traseleri, sol ventrikül ve atriyum içi basınç traseleri(LV: sol ventrikül, Ac: aort kapağı kapanışı, Mo: mitral kapak açılışı, Mc: mitral kapak kapanışı, IRP: izovolemik relaksasyon dönemi, DT: deselerasyon süresi, MVF: mitral valv akımı, PVF: pulmoner ven akımı)



Şekil 3: Doku doppler ile yazdırılan miyokardiyal velasitelerin şematizasyonu ve eş zamanlı EKG trasesi (EKG: elektrokardiyografi, TDI: Doku Doppler, Sm: miyokardiyal sistolik hareket, Em: miyokardiyal E dalgası, Am: miyokardiyal A dalgası, EmDT: miyokardiyal E dalgasının deselerasyon süresi)

3.1.1. İzovolemik relaksasyon evresi (IVRT):

Semilüner kapakların kapanmasıyla atriyoventriküler kapakların açılması arasındaki süre izovolemik relaksasyon olarak tanımlanır. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde çok kıymetli bir ölçüttür.⁶⁰ Bu dönemde ventrikül volümü değişmeksizin ventrikül içi basınçta hızlı bir azalma ile karakterizedir. Sol atriyum basıncı yükselmiş olan hastalarda IVRT, LA-LV basınç ilişkisine bağlı olarak kısalır.⁶¹

3.2.2. Hızlı dolum evresi:

Atrioventriküler kapakların açılmasıyla bir önceki ventrikül sistolü boyunca atriyumlara dolan kan, ventrikülün gevşemesi ile beraber hızlı bir şekilde ventriküle dolmaya başlar. Böylece transmitral Doppler kayıtlarındaki E dalgası oluşur. Ventriküler diyastolik doluşun % 80' e yakın çok büyük bir kısmı bu dönemde olur.⁶²

3.2.3. Yavaş dolum evresi (Diyastasis):

Hızlı dolum fazını, diyastasis olarak adlandırılan yavaş dolum evresi izler. Atriyal ve ventriküler basınçların eşitlenmesi ile başlayıp, atriyumların kontraksiyonuna kadar olan evredir. Bu dönem kalp hızına bağlıdır. Kalp hızının artması ile diyastol kısaldığı için bu evre kaybolabilir. Diyastolik doluşun %5'ini oluşturur.⁶²

3.1.4. Atriyal kontraksiyon evresi:

Atriyum sistolünün başlangıcı, EKG'deki P dalgasının başlangıcından hemen sonra başlar. Böylece atriyum kasılarak içinde kalan kanı ventriküle aktarır. Diyastolik doluşun yaklaşık %15'ini oluşturur. Doppler kayıtlarında A dalgası olarak kendini gösterir. Son yıllarda LV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde mitral akım hızı modellerinin kullanılmasına büyük ilgi vardır.⁶³

3.2. DİYASTOLİK FONKSİYONLARIN FİZYOLOJİSİ

İzovolemik relaksasyon evresi dışında olan ve diyastolik doluşun gerçekleştiği son üç evreye oksotonik relaksasyon da denmektedir. Ventrikülün relaksasyon özelliğine "lusitropi" denmektedir. Relaksasyonu hızlandırarak diyastolik doluşun kolaylaştırılmasına "pozitif lusitropik etki", relaksasyonun bozularak doluşun güçleştirilmesine ise "negatif lusitropik etki" olarak tanımlanır.⁶⁴ Relaksasyon olayı enerji gerektiren aktif bir

olaydır. Relaksasyon etkinliğini belirleyen en önemli faktör kalsiyumun sitozolden uzaklaştırılmasıdır. Bu olay başlıca SERCA-2a denen ATP bağımlı bir enzim aracılığıyla gradiente karşı, enerji gerektiren bir olayla kalsiyumun sarkoplazmik retikulumuna alınmasıyla sağlanmaktadır. Relaksasyonu etkileyen diğer faktörler miyokardın viskoelastik özellikleri, troponin I'nın fosforilasyonu ve sistolik yüküdür. Ventrikülün viskoelastik özelliğinin bozulmasıyla relaksasyon olayının da bozulacağı açıktır. Troponin I'nın fosforillenmesi beta adrenerjik stimulusda olduğu gibi kontraktıl elemanlarının kalsiyuma olan afinitesini azaltarak kalsiyumun bu elemanlardan, dolayısıyla sitozolden uzaklaştırılmasını kolaylaştırmakta ve relaksasyonu hızlandırmaktadır. Sistolik basınç yükünün artması ile diyastolik relaksasyon olayı birbiriyle bağlantılı olaylardır. Belli bir mertebeye kadar sistolik yüklenme diyastolü kolaylaştırırken belli bir sınır aşıldıktan sonra, muhtemelen herbir çapraz köprüye düşen mekanik stresin artması nedeni ile relaksasyon yavaşlamaktadır.⁶⁵

Relaksasyon sırasında ventrikül içi basınç hızla eksponansiyel olarak azalmaktadır. Bu basıncın azalma hızı ne kadar fazla ise relaksasyon o kadar hızlı demektir. Bu da vakum etkisiyle hızlı doluş dönemindeki doluş miktarını belirlemede önemlidir. İzovolumetrik relaksasyon hızı “birim zamanda birim basınç değişikliği” olarak tanımlanabilen $-dP/dt$ kavramı ile ifade edilmektedir. $-dP/dt$ 'nin maksimum olduğu nokta, yani basıncıdaki azalma hızının maksimum olduğu nokta ($-dP/dt_{max}$) yaklaşık olarak aort kapağının kapandığı noktadır. $-dP/dt$ değeri mikromanometrelerle ölçülebilmektedir ancak aort kapağının kapanma zamanı bu değeri önemli ölçüde etkilediğinden, izovolumik relaksasyon hızının değerlendirilmesinde iyi bir parametre değildir.⁶⁶

Relaksasyon sırasındaki basınç değişimi, dolayısıyla ventrikülün relaksasyon hızı $P_v = P_o \cdot e^{-t/\tau}$ ile formulize edilmiştir. Buradaki P_v herhangi bir andaki ventrikül basıncını, P_o aort kapağının kapandığı andaki basıncı ($-dP/dt_{max}$), t relaksasyonun başlamasından sonra geçen zamanı, τ (τ)

ise izovolemik relaksasyonun zaman sabitini ifade etmektedir. Bu formüle göre relaksasyon hızı $-dP/dt$ 'den başka τ zaman sabitinde bir fonksiyondur. τ zaman sabiti insanlarda normalde 30-40 msn kadardır. Relaksasyon olayının yaklaşık olarak τ sabitinin 3 katı bir sürede tamamlandığı düşünülürse, normal bir ventrikülde relaksasyon süresi yaklaşık olarak 90-120 msn kadar olmaktadır ve bu değer erken diyastolik doluş hızının pik yaptığı zamanlardan kısa bir süre sonrasına denk gelmektedir. τ sabiti ne kadar kısa ise relaksasyon o kadar hızlı olur, bu değer kalp hızına göre değişiklik göstermektedir. Kalp hızı arttıkça bu değer giderek kısalmakta ve relaksasyon o kadar hızlı olmaktadır. Bir çalışmada atriyal pacing yapılarak giderek arttırıldığında, 180/ dk'a kadar olan hızlarda τ sabitinin progresif olarak kısaldığı saptanmıştır.

Mitral kapağın açılmasıyla oluşan hızlı doluş evresindeki doluşun etkinliğini belirleyen iki ana faktör sol atriyum basıncı ve sol ventrikül basıncının azalma hızıdır. Bu iki faktör etkisiyle sol atriyum ve sol ventrikül arasında oluşan gradient hızlı doluşa neden olmaktadır. Hızlı doluş evresinden sonra oluşan diastasis evresi sol ventrikülün pasif doluşunu yansıtmaktadır. Basınç-volüm eğrisinin eğimi, sol ventrikülün viskoelastik özellikleri, ventrikül büyüklüğü, şekli ve duvar kalınlığı, sağ ve sol ventrikülün basınç-volüm etkileşimi (interventriküler etkileşim), intratorasik basınç ve perikardın sınırlayıcı etkisi tarafından belirlenmektedir. Basınç volüm eğrisinin herhangi bir noktasından teğet geçen doğrunun eğimi ($\Delta P/\Delta V$ değeri), ventrikülün doluşa karşı gösterdiği direnci yansıtmaktadır. $\Delta P/\Delta V$ değerine "boşluk stiffness"i denmekte ve sol ventrikül birim volüm değişikliğinde ventrikül içi basıncın ne kadar arttığını ifade etmektedir. Stiffness'in bir bakıma tersi denilecek $\Delta V/\Delta P$ değerine ise "boşluk kompliansı veya boşluk distansibilitesi" denmektedir. Komplians kavramı ventrikülün basıncı fazla arttırmadan ne kadar volüm alabileceğini ifade etmektedir. Kompliansı fazla olan ventrikül, aynı derecedeki basınç artışıyla daha fazla volüm alabilir. Basınç-volüm eğrisi sağa kaydıksa aynı volümde daha az basınç değişikliği olmakta yani komplians artmaktadır.

Basınç-volüm eğrisi aort yetmezliği gibi volüm yükü oluşturan durumlarda sağa kayarken (boşluk kompliansı artıp boşluk stiffness'i azalırken), aort darlığı veya hipertansiyon gibi sol ventrikül hipertrofisine neden olan durumlarda sola kaymaktadır (boşluk kompliansı azalır, boşluk stifnesi artar). Yaşlanma da yaşa bağlı miyosit kaybı, fibrosis, reaktif hipertrofi gibi nedenlerle boşluk kompliansını azaltmaktadır. Relaksasyon kavramı ventrikül doluşunun erken dönemlerini ifade ederken, komplians ve stiffness doluşun pasif olarak gerçekleştiği dönemi ifade etmektedir. Diyastolik disfonksiyon yapan hastalıklar bu parametrelerden birini veya her ikisini etkileyebilmektedir.⁵⁹

3.3. DİYASTOLİK FONKSİYONLARI ETKİLEYEN BAŞLICA DURUMLAR

Diyastolik disfonksiyon bazen sistolik disfonksiyona eşlik etmekle beraber çoğu kere sistolik fonksiyonlar normal iken izlenebilmektedir. Klinikte alışkanlık üzere kalp yetmezliği sistolik fonksiyonlar ve kapak fonksiyonları üzerinde değerlendirilmektedir. Oysa ki diyastolik disfonksiyon ve bunun ileri safhasında ortaya çıkan diyastolik kalp yetmezliği buz dağının görünmeyen tarafını oluşturmaktadır. Diyastolik disfonksiyon yaşla birlikte artış göstermektedir. Yaşlı hasta popülasyonunda kalp yetersizliği olan hastaların yıllık ölüm hızı % 19 iken, diyastolik disfonksiyona bağlı kalp yetersizliği olan yaşlılarda bu oran % 8'dir.⁶⁷ Bu oranlar bize diyastolik kalp yetmezliğinin daha selim seyirli olduğunu gösterse de son zamanlarda diyastolik kalp yetmezliğinin sanılandan daha mortal bir klinik durum olduğu yönünde görüşler ortaya atılmaktadır.⁶⁸

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun başlıca nedenleri hipertansif kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, akut ve kronik koroner arter hastalığı, yaşlanma, infiltratif kardiyomiyopatiler (amiloidoz,

hemokromatoz gibi), tiroid hastalıkları, miyokard iskemisi ve perikard hastalığıdır. (Tablo 3)

Tablo 3: Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu nedenleri

LV diyastolik disfonksiyon nedenleri	
<ul style="list-style-type: none">• Hipertansif kalp hastalığı• Sol ventrikül hipertrofisi• Koroner arter hastalığı• Miyokardiyal iskemi	<ul style="list-style-type: none">• Yaşlanma• İnfiltratif kardiyomyopatiler• Tiroid hastalıkları• Perikard hastalıkları

Diyastolik disfonksiyonun en sık nedeni yaşlanmadır, çünkü yaşlanma sistemik arteriyel basıncın artmasına ve kardiyovasküler sistemin elastikiyetinin azalmasına neden olmaktadır, böylece miyokardiyal hipertrofi ve relaksasyon uzaması meydana gelir.⁶⁹

3.4. DİYASTOLİK DİSFONKSİYONUN EKOKARDİYOĞRAFİK EVRELERİ

Normal diyastolik fonksiyon sol ventrikülün gerek istirahatte gerekse egzersiz sırasında, diyastol sonu basınçta artış olmaksızın yeterli doluşunun sağlanması anlamına gelir. Normal doluş, sol ventrikül Frank Starling mekanizması ile normal atım hacminin pompalanmasını sağlar. Sol ventrikül doluşu kalbe ait ve kalp dışı pek çok faktörden etkilenen hemodinamik olaylar dizisinden oluşur. Diyastolik fonksiyonlar klinikte en sık Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilip aşağıda anlatıldığı gibi derecelendirilir.

Normal diyastolik fonksiyon:

Diyastolün ilk evresi miyokardın gevşemesidir. Sol ventrikül basıncı sol atriyum basıncının altına düştüğünde mitral kapak açılır ve sol ventrikülün hızlı erken diyastolik doluşu (E akımı) başlar. Normal koşullarda erken diyastolik doluşu etkileyen en önemli faktör, sol ventrikülün gevşeme hızıdır. Basınçlar middiyastolde eşitlenerek akım yavaşlar. Geç diyastolde, sol atriyum kontraksiyonu küçük bir gradiyent oluşturup transmitral akımı tekrar hızlandırarak, E dalgasından daha az büyüklükte ikinci bir zirveyle A dalgasını meydana getirir. Ancak sol ventrikül gevşemesi, kompliyansı ve doluş basıncı normal ise bu durum izlenir. Bu normal bireylerde $E/A > 1$, $EDT < 220$ ms'dir.⁷⁰

Evre 1 diyastolik disfonksiyon:

Sol ventrikül gevşeme hızı yavaşlamış, ancak hala normale yakın kompliyansı ve doluş basıncı olan vakalardır. Asemptomatik ya da hafif semptomatikler, Hafif sol atriyum genişlemesi görülebilir. $E/A < 1$, $EDT > 220$ ms'dir. $IVRT > 100$ ms'dir. Ayrıca pulmoner ven trasesinde $S > D$, doku Doppler ile $Em < 8$ cm/sn'dir.

Evre 2 diyastolik disfonksiyon (Psödonormal patern):

Tanısı en zor olan evredir. Standart Doppler ekokardiyografi parametreleri normal evreye benzer. Sol ventrikül gevşemesi ve kompliyansı azaldığı için doluş basıncı artırılarak kardiyak outputun idamesi sağlanır. Transmitral Doppler trasesinde $E/A > 1$, EDT 150-200 ms, $IVRT$ 60-100 ms'dir. Pulmoner ven trasesinde $S/D < 1$ 'dir. Doku Dopplerde $Em < 8$ cm/sn ölçülür.

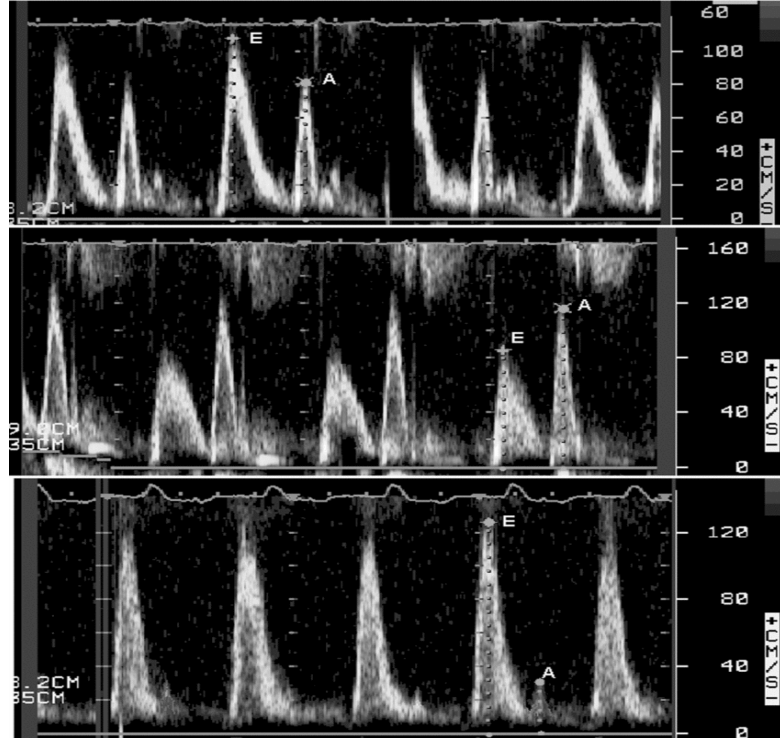
Evre 3 diyastolik disfonksiyon (restriktif patern):

Relaksasyon kusurunun en ileri evresidir. LV genişlemesi ve kompliyansı çok azalmış, sol atriyum basıncı ve LV sertliği belirgin artmış, erken diyastolik dolum hızları yükselmiş, deselerasyon hızı ve atriyal

kontraksiyonu takiben geç dolum belirgin azalmıştır. Ciddi düzeyde kalp yetersizliği bulguları, orta-ileri derecede sol atriyum genişlemesi vardır.^{71,72,73} Buna göre, A dalga hızından daha az olan ve uzamış deselerasyon hızına sahip bir E dalga hızı, Doppler ile bozulmuş erken diyastolik relaksasyon varlığını gösterirken, artmış E dalgası hızı azalmış A dalgası hızına eşlik eden azalmış deselerasyon süresi oldukça artmış sol atriyal basınç ile birlikte non kompliant LV yi gösterir.^{74,75}

Konvansiyonel Doppler ölçümlerinde $E/A > 2$, $EDT < 150$ msn, $IVRT < 60$ msn olarak saptanır. Pulmoner ven trasesinde S (sistolik dalga) kaybolur. Renkli M mode ile $V_p < 45$ cm/sn, doku dopler ile $E_m < 8$ cm/sn saptanır.

Restriktif model, restriktif koardiyomiyopati ya da hangi nedenle olursa olsun ilerlemiş LV disfonksiyonunu göstermesine karşın perikardiyal hastalıkta da görülebilir.⁷⁶ Restriktif patern ilerlemiş konjestif kalp yetmezliği olan hatsalar da artmış mortalite hızı ile ilişkilidir.⁷⁷ Ve bu paternin yüklenme durumunda ki değişikliğe karşın sebat etmesi ek bir kötü prognoz işaretidir.⁷⁸



Şekil 4: Üstte normal mitral akım paterni, ortada orta düzeyde relaksasyon bozukluğu altta ise ileri düzeyde relaksasyon bozukluğunu gösteren Doppler traseleri görülmektedir.

Diyastolik disfonksiyonu gösteren bu modeller klinik olarak anlamlıdır. Ancak diyastolik fonksiyon dışındaki bazı değişkenler trans mitral dolum hızlarını etkileyebilir. Trans mitral Doppler dolum parametreleri hastanın yaşı⁷⁹, kalp hızındaki değişiklikler⁸⁰, solunum⁸¹ ve mitral kapak orifisi içindeki sample volümün pozisyonundan⁸² etkilendikleri gösterilmiştir. Trans mitral akım yüklenme şartlarına çok duyarlıdır. Nitrogliserin ile LV ön yükündeki azalmalar ve vücut alt kısmında negatif basınç, diyastolik özelliklerdeki değişikliklerden bağımsız olarak erken trans mitral dolum hızlarında bariz azalmaya yol açabilirler⁸³. LV yüklenmesinin trans mitral doluma etkisi, kardiyak disfonksiyon nedeni ile sol atriyumdaki basınç artışı, erken diyastolik dolum hızlarını düzelterek bozulmuş relaksasyonu hafifleterek pseudonormalizasyona yol açar.⁸⁴

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Celal Bayar Üniversitesi hastanesi kardiyoloji kliniğine ayaktan başvuran ve ekokardiyografisinde erken başlangıçlı sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu tespit edilen 50 yaşını geçmemiş 28 hasta dahil edildi. Karşılaştırma için aynı demografik özelliklere sahip 24 gönüllü sağlıklı bireyden de kontrol grubu oluşturuldu. Tüm hastalardan ve kontrol grubu olgularından aydınlatılmış onam belgesi alındı. Çalışmamızın amacı insülin direncinin sol ventrikül diyastolik disfonksiyonları üzerine etkisini araştırmak olduğu için diyastolik disfonksiyona sebep olacak klinik durumu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tablo 4

Tablo 4: Çalışmanın dışlama kriterleri

Dışlama kriterleri	
<ul style="list-style-type: none">• Yaşlanma (Yaş >50)• Diyabetes mellitus• Hipertansiyon• Sistolik disfonksiyon• Sol ventrikül hipertrofisi• Koroner arter hastalığı• Miyokardiyal iskemi• Perikard hastalıkları	<ul style="list-style-type: none">• Kalp kapak hastalığı• Arityal fibrilasyon• Kardiyomiyopatiler• Tiroid hastalıkları• Gebelik• Kalp fonksiyonlarını etkileyen ya da kardiyotoksik olduğu bilinen ilaç kullanımı• Yetersiz göğüs ekojenitesi

Çalışmaya katılan tüm hastaların ekokardiyografisi yapıldı. Diyastolik fonksiyonlar Doku Doppler ekokardiyografi metodu ile ayrıntılı olarak incelendi. Ekokardiyografi General electric Vivid-3 Image Point rekli Doppler ekokardiyografi cihazı ile 1.7 MHz kardiyak prob kullanılarak transtorasik olarak hastalar sol lateral dekübit pozisyonuna yatırılarak yapıldı. Ayrıca standart iki boyutlu ekokardiyografi yapılarak organik kalp hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Doppler ile sistolik ve diyastolik akımlar yazdırılarak E ve A velositeler, İzovolemik relaksasyon zamanı (İVRT), İzovolemik kontraksiyon zamanı (İCT), ejeksiyon süresi (ET), E dalgasının deselerasyon zamanı (Edt) kaydedildi. Ekokardiyografi cihazı TDI moduna alınarak apikal dört boşluk kesitinde transdüser mitral anulusa yerleştirilerek sol ventrikülün global sistolik ve diyastolik hareketleri (Em, Am ve Sm) yazdırıldı. Ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Topluluğunun önerilerine göre yapıldı⁸⁵.

Yapılan ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyon tespit edilen hastaların ve benzer demografik özellikteki kontrol gurubunun en az sekiz saat açlık sonrası sabah alınan kan örneklerinden açlık glukozu ve açlık insülini seviyesi ölçüldü. Klinikte insülin direncinin indirekt tespitinde en çok kullanılan yöntem olan HOMA insülin resistansı (HOMA-IR:Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance) değeri Matthews tarafından geliştirilen aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{HOMA-IR değeri} = \text{Glukoz (mmol/L)} \times \text{İnsülin (}\mu\text{U/mL)} / 22.5$$

Plazma glukoz ve insülin düzeyleri Integra 800 otoanalizörü ile (Roche Diagnostic) spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

Çalışmada elde ettiğimiz veriler SPSS 10.0 bilgisayar istatistik paket programında değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler, Mann-Whitney U testi, student t testi kullanıldı

IV. BULGULAR

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olan ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonları normal olan grupların demografik özellikleri tablo 5' ve 6'da gösterilmiştir. Diyastolik disfonksiyon gelişiminde en önemli unsur yaşlanmadır. Tablo 5'de her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir.($p>0.05$)

Tablo 5: Grupların sayısı, yaş ve cinsiyet dağılımları

	Diyastolik disfonksiyon n:28	Normal Kontrol n:24	
Yaş ortalaması	45,64	41,60	P:0.07*
Cinsiyet	%46 Erkek, %54 Kadın	%58Erkek,%42 kadın	P:0.80*

* İndependent T testi

Tablo 6: Grupların LDL (düşük dansiteli lipoprotein), BMI (vücut kitle indeksi, TSH (tiroid stimulan hormon) seviyeleri ve sigara kullanımı durumunu

	Diyastolik disfonksiyon n:28	Kontrol Grubu n:24	
LDL	115±31	119±30	P:0.73*
BMI	29±5	27±4	P:0.09*
TSH	1.31±1.18	2.14±1.20	P:0.02*
Sigara	%60	%40	P:0.52**
LDL: Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein, BMI: vücut kitle indeksi, TSH: Tiroid stimulan hormon			

Student T testi, **Ki kare*

Tabloda görüldüğü gibi gruplar arasında LDL, Vücut kitle indeksi ve sigara kullanım oranları arasında farklılık yoktu. ($P>0.05$) fakat TSH seviyelerinde Normal grupta istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme görüldü fakat tüm vakaların TSH seviyeleri normal sınırlar içindeydi ve tiroid hastalıkları ile ilgili klinik bulguları yoktu.

Olguların Ekokardiyografik bulguları Tablo 7' de özetlenmiştir.

Tablo 7: Ekokardiyografik parametreler.

	Diyastolik Disfonksiyon n:28	Normal Kontrol n:24	
LA	3,38±0.24	3.10±0.37	p:0.04
IVS	0.98±0.12	0.91±0.11	p:0.02
PW	0.95±0.13	0.84±0.10	p:0.01
LVMİ	85±15	69±13	p:0.03
LVEDD	4.38±0.41	4.46±0.36	p:0.48
LVESD	2.76±0.44	2.83±0.35	p:0.53
IVRT	85.6±22.9	72.6±11.3	p:0.02
ICT	69.1±23.6	69.7±18.8	p:0.93
ET	302±31	302±26	p:0.94
Edt	244±25	188±33	p:0.01
E vel	0.62±0.10	0.76±0.11	p:0.01
A vel	0.77±0.12	0.58±0.10	p:0.01
Em	9.0±2.5	13.6±2.7	p:0.01
Am	11.6±3.0	8.5±2.0	p:0.01
LA: Sol Atriyum, IVS: İnter ventriküler septum, PW: Arka duvar, LVMİ: Sol ventrikül kitle indeksi, LVEDD: Sol ventrikül enddiastolik çap, LVESD: Sol ventrikül endsistolik çap, E vel: E velosite, A vel: A velosite, Edt: E dagası deselerasyon zamanı, IVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı, ICT: İzovolemik kontraksiyon zamanı, ET: Ejeksiyon süresi, Em: Miyokardiyal E volosite (Doku Doppler), Am: Miyokardiyal A velosite (Doku Doppler)			

Independent samples test

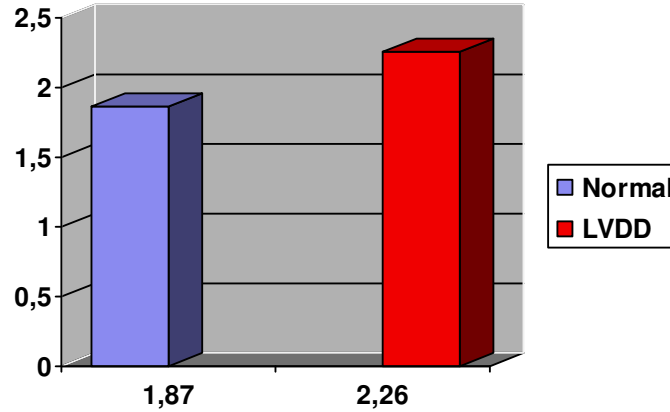
Grupların insülin direnci düzeyini gösteren HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması tablo 8’ de gösterilmiştir.

Tablo 8: Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile HOMA değerinini karşılaştırılması

	HOMA- İR değeri
Diyastolik disfonksiyon grubu	2.26±0.13
Kontrol grubu	1.87±0.85

P:0.033 Student t testi

Tabloda diyastolik disfonksiyonu olan hastaların HOMA-insülin resistansı değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum istatistiksel olarak student t testine göre anlamlılık arz etmektedir.(P:0.033)



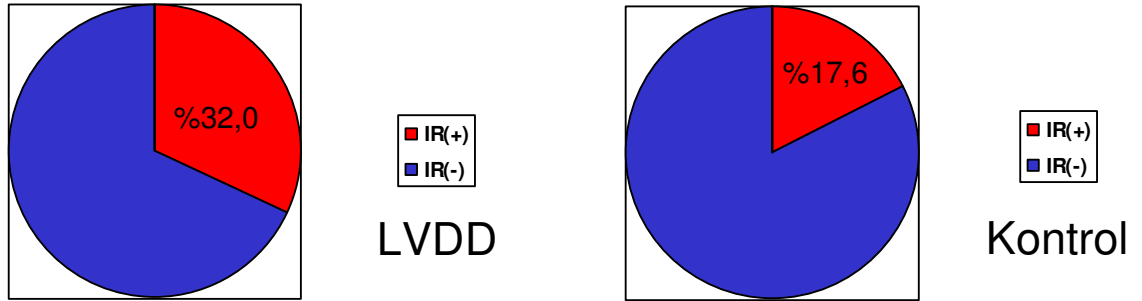
Şekil 5: Diyastolik disfonksiyon (LVDD) grubu ve kontrol grubunun HOMA-İR değerlerinin karşılaştırılması. (P:0.033)

Günümüzde yaygın olarak HOMA-İR değeri 2.6 ve üzerinde olduğu zaman insülin direncinden bahsedilmektedir. Bizim çalışmamızda hastalar 2.6 sınır değeri alınarak insülin direnci olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldığında görülen oranlar tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9: Grupların İnsülin direnci olup olmamasına göre karşılaştırılması.

	İnsülin direnci var (HOMA-İR>2.6)	İnsülin direnci yok (HOMA-İR<2.6)
Diyastolik disfonksiyon grubu	%32.0 (n:8)	%68.0 (n:17)
Kontrol grubu	%17.6(n:3)	%82.4 (n:14)

P:0.29 Student t testi



Şekil 6: Gruplarda izlenen insülin direnci oranlarının grafik ile karşılaştırılması

V. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıkların insidansı ve prevelansı yıllar içinde artış göstermiş ve günümüzde tüm toplumlar için en önde gelen mortalite ve morbidite nedeni olmuştur. Kardiyovasküler hastalıkların tanısı, takibi ve tedavisi ilerleyen teknoloji ile daha kolay hale gelmiştir. Tanı ve tedavide önemli mesafeler kat edilmesine rağmen bu yeterli olmamaktadır. Çoğu kalp hastalığının tedavisi küratif değildir. Modern tıbbın eğilimleri ile paralel olarak kardiyolojide de yeni bakış açısı hastalıkları ortaya çıkmadan engellemek yani bir başka ifade ile koruyucu hekimlik yapmaktır. Bu durum kardiyologları kalp hastalıklarının risk faktörleri ile ilgilenmeye itmiştir. Diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, sigara, aile öyküsü gibi klasik risk faktörleri değerlendirildiğinde diyabet diğerlerine göre belirgin düzeyde öne çıkmaktadır. Öyle ki NCEP ATP III'te diyabet kardiyovasküler hastalıklar için risk eşdeğeridir denilmektedir.^{3,4}

Risk faktörü modifikasyonu kardiyovasküler hastalık riskini belirgin olarak azaltmakla beraber ne yazık ki diyabetin tedavisi ile ortaya çıkardığı kardiyovasküler riskte anlamlı bir azalma sağlanamamaktadır ve diyabet tanısı konulduğunda çoğu hastada kardiyovasküler hastalık zaten ortaya çıkmış durumdadır.³ Diyabet tanısı konulmasından yaklaşık 10 yıl önce makrovasküler değişiklikler ortaya çıkmaya başlar.⁸⁶ Bu sebepten dolayı diyabetin tedavisi kardiyovasküler mortaliteyi belirgin düzeyde azaltamamaktadır. Burada akla gelen soru acaba kardiyovasküler hastalıklar mı geç tanı alıyor, yoksa diyabet mi geç tanı alıyordur. Fakat cevap ne olursa olsun asıl önemli olan diyabet öncüsü bir klinik durum

olan insülin direncinin kardiyovasküler etkilerini erken dönemde nasıl tespit edebileceğimizdir. Çalışmamızın amacı bu ilişkiyi araştırmaktır.

Özellikle insülin direncinin önemli rol oynadığı tip II diyabetes mellitusta ölümler %75 oranla kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır.⁴

Diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki birçok çalışma ile kanıtlanmıştır^{87,88}. Bu nedenle çalışmamızda bunu araştırmak yerine tip II diyabetin ilk ortaya çıkan bulgusu olan insülin direnci ile çoğu kardiyovasküler hastalığın ilk bulgusu olan diyastolik disfonksiyon arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık. Çalışmamızın sonucunda gördük ki erken başlangıçlı diyastolik disfonksiyon görülen hastalarda HOMA insülin direnci seviyesi normal popülasyona göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. (ortalama $2,26 \pm 1,37$ ye karşın $1.85 \pm 0,85$, P:0.033)

HOMA-IR değerleri rakamsal olarak alınmayıp cut-off değeri 2.6 olarak kabul edilerek olgular insülin direnci var ya da yok diye ayrıldığında, diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda %32,0 oranında insülin direnci görülürken, kontrol grubunda sadece %17,6 oranında insülin direnci görüldü. Bu dizayn ile yapılan değerlendirmede diyastolik disfonksiyonlu olgularda oransal olarak belirgin düzeyde daha fazla insülin direnci görüldü fakat bu değerler istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Biz bunu hasta sayımızın yeterince fazla olmamasına bağladık.

Diyabet ve diyastolik fonksiyon ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bizim çalışmamız ise diyastolik disfonksiyonu olan ve henüz aşikar diyabet gelişmemiş hastalarda yapılmış olması nedeniyle önemlidir.

Poirier ve arkadaşları diyabetik hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun prelinik diyabetik kardiyomiyopatinin bir göstergesi olduğunu göstermişlerdir⁸⁹. Fakat bu çalışma konu olarak bizimkine benzese de dizaynı çok farklıdır. Çünkü biz henüz klinik ve biyokimyasal açıdan diyabet teşhisi almamış hastaları dahil ederek diyabetin aşikar hale gelmeden önce kardiyovasküler sistem

üzerine yaptığı etkiyi inceledik. Poirier ise teşhis konulmuş hatta optimal şekilde tedavi almakta olan diyabetik hastaları incelemiştir.

Guida ve arkadaşlarının insülin direnci ve sol ventrikülün diyastolik fonksiyonları üzerine yapmış oldukları çalışmada 60 hipertansif hastanın HOMA insülin direncini ölçmüşler ve bu değere göre üç gruba ayırmışlardır. HOMA değeri en yüksek olan grupta erken başlangıçlı diyastolik disfonksiyonun daha fazla görüldüğünü tespit etmişler.⁹⁰ Bu çalışmada önce hastalar HOMA değerine göre ayrılıp sonra ekokardiyografi yapılmış. Yani diyastolik fonksiyon bozukluğu olanların insülin direnci değil, insülin direnci olanların diyastolik fonksiyonları irdelenmiş. Yani sebep-sonuç ilişkisine farklı bir bakış açısı söz konusudur. Tüm hastaların tedavi altında olmayan hipertansiflerden seçilmesi diyastolik disfonksiyona insülin direncinin ne derece katkıda bulunduğu anlaşılabilmesini önemli oranda engellediğini düşünüyoruz. Bu sebepten biz çalışmamızda hipertansiyonu (tedavi altında yada tedavisiz) mutlak bir dışlama kriteri olarak kabul ettik böylece insülin direncinin diyastolik disfonksiyona olan direkt etkisini anlamaya çalıştık.

İnsülin rezistansı ve sol ventrikül hipertrofisi arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^{91,92} Fakat sol ventrikül hipertrofisinin kendisinin de diyastolik disfonksiyona neden olması nedeniyle, biz sol ventrikül hipertrofisi olan hastaları çalışma dışı bıraktık. Ayrıca hipertansiyon, yaş, koroner arter hastalığı, infiltratif hastalıklar, perikard hastalıkları gibi diğer diyastolik disfonksiyon nedenlerini çalışma dışı bırakarak insülin direncinin diyastol üzerine etkisini anlamaya çalıştık.

Bajraktari ve arkadaşlarında benzer bir çalışmayı Ağustos 2005'de yayınladılar. Bu çalışmada hastalar normal bireyler, bozulmuş glukoz toleransına sahip bireyler ve aşikar diyabetikler olmak üzere üç grup halinde dahil edilmişler ve her grubun diyastolik disfonksiyon görülme sıklığı birbiri ile karşılaştırılmıştır. Normal grupta %27.6, Bozulmuş glukoz toleransı grubunda %55.0 ve diyabetik grupta %75.7 oranında diyastolik disfonksiyon tespit etmişler ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş

($p < 0.001$). Bu çalışmada da önce insülin cevabı düzeyine göre hastalar ayrılıp sonra ekokardiyografi ile tespit edilen diyastolik disfonksiyonlar karşılaştırıldığı için dizayn yönü ile bizim çalışmamızdan ayrılrsa da ulaştıkları sonuçlar bizim tezimizi desteklemektedir.

Çalışmamızda grupların denklliğini karşılaştırmak için incelediğimiz biyokimyasal testlerin çoğunu benzer görsek de diyastolik disfonksiyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda TSH değerini düşük tespit ettik. Literatürde tiroid fonksiyonları ile diyastolik fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren araştırmalar mevcuttur fakat biz tarama testi olarak rutinde TSH çalışılması önerildiği ve FT3, FT4 çalışılmasının rutin taramada cost-efektif olmadığı bilindiği için vakalarımızın sadece TSH değerini ölçmüştük. Bu sebepten hem elimizde tiroid fonksiyonları ile ilgili yeterli veri olmadığı hem de çalışma dizaynımız bu konuyu irdelemeye yönelik olmadığı için LVDD ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki üzerine yorum yapmaktan kaçınıyoruz.

Framingham çalışmasına göre diyastolik disfonksiyonu ortaya çıkaran doku düzeyindeki miyokardiyal değişikliklerin, kas hücresi metabolizmasındaki değişiklikler, serbest yağ asidi oksidasyonundaki artma ve glukoz utilizasyonundaki azalma nedeniyle ortaya çıktığı savunulmuştur.⁹³

Biz çalışmamızı henüz diyabet gelişmemiş olgularda yapsak da, diyastolik disfonksiyon olan grupta insülin direncinin istatistiksel olarak daha yüksek görülmesi bize diyastolik disfonksiyonun diyabetin kardiyovasküler sistem üzerindeki erken dönem bulgusu olabileceğini düşündürmektedir.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamızda erken başlangıçlı sol ventrikül disfonksiyonu olan olguları, benzer demografik özelliklere sahip ve diyastolik fonksiyonları normal olan olgularla karşılaştırarak, İnsülin direnci ile diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişkiyi araştırdık. Diyastolik disfonksiyon grubunun HOMA insülin rezistansı değerinin (2.64 ± 1.37) normal kontrol grubundakinden (1.87 ± 0.85) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p:0.033$). Bu sonuç bize diyabetin en erken bulgusu olan insülin direncinin çoğu kalp hastalığının ilk bulgusu olan diyastolik disfonksiyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir, bu durum aşikar diyabetin ortaya çıkmasından yıllar önce kardiyovasküler hastalık sürecinin başlamasını açıklayabilir.

Diyastolik disfonksiyonun etiyolojisinin multifaktöriyel olması, hasta sayısının az olması, tek merkezden yürütülmesi, örneklemin poliklinikte değerlendirilen hastalar üzerinden yapılması gibi çalışmamızı kısıtlayan faktörler olması nedeniyle, bu konuda daha sağlıklı bilgiye ulaşılabilmesi için geniş vaka sayısına sahip araştırmalara ihtiyaç vardır.

VII. ÖZET

Bilinen bir sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu nedeni olmayan hastalarda insülin direncinin etiyolojideki yerini araştırmayı amaçladık.

Araştırmaya 18-50 yaş arası ekokardiyografide erken yaşta diyastolik disfonksiyon saptanan 28 hasta dahil edildi. Diyabetes mellitus, gebelik, sol ventrikül konsantrik hipertrofisi, koroner arter hastalığı, ciddi kapak hastalıkları, kardiyomyopatiler, sistolik disfonksiyon ve hipertansiyon gibi relaksasyon kusurunu açıklayabilecek başka klinik durumu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Diyastolik fonksiyonlar transtorasik ekokardiyografi cihazının Doppler ve tissue Doppler imaging modu (TDI) kullanılarak yapıldı. EKO'da E ve A velositeler, izovolemik relaksasyon time (IVRT), izovolemik kontraksiyon time (ICT), ejeksiyon time (ET), E dalgasının deselerasyon zamanı (Edt) ölçüldü. Ayrıca doku doppler ile miyokardiyal velositeler ölçüldü. Ekokardiyografisi tamamen normal olan 24 olgu kontrol grubuna dahil edildi. HOMA insülin rezistansı testi ($HOMA-IR = \frac{\text{glukoz (mmol/l)} \times \text{insülin } (\mu\text{U/mL})}{22.5}$) formülü ile hesaplandı. Diyastolik disfonksiyonu olan ve olmayan olguların HOMA-IR değeri karşılaştırıldı. Böylece insülin direncinin diyastolik disfonksiyon üzerine olan etkisi araştırıldı.

Diyastolik disfonksiyonu olan 28 hastanın ($45,64 \pm 5,47$ yaş) HOMA insülin rezistansı değeri ortalama $22,64 \pm 1,37$, kontrol grubundaki 24 olgunun ($41,60 \pm 9,7$ yaş) HOMA insülin rezistansı değeri $1.87 \pm 0,85$ olarak bulundu. Student t testi ile $p:0.033$ olarak hesaplandı. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu bulunan hastalarda kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek HOMA insülin direnci seviyeleri saptandı. Bu bulgu erken başlangıçlı diyastolik disfonksiyon gelişiminde insülin direncinin etiyolojik rol oynadığını düşündürmektedir.

VIII. ABSTRACT

Our aim was to study the etiological role of insulin resistance in patients having left ventricular diastolic dysfunction without any known cause.

28 patients (age between 18-50) having diastolic dysfunction diagnosed by electrocardiography at early age were included in the study. Patients having clinical conditions such as diabetes mellitus, pregnancy, left ventricular concentric hypertrophy, coronary arter disease, severe valvular disease, cardiomyopathies, systolic dysfunction and hypertension that may contribute to relaxation defect were excluded from the study.

Diastolic functions were measured using Doppler and tissue Doppler imaging mode (TDI) of echocardiography equipment. In echocardiography, E and A velocities, isovolemic relaxation time (IVRT), isovolemic contraction time (ICT, ejection time (ET), deceleration time of E wave (Edt) were measured. Moreover, tissue doppler and myocardial velocities were measured. 24 patients with totally normal echocardiographies were included in case control group. HOMA insulin resistance was calculated with the formula: $HOMA-IR = \frac{\text{glukoz (mmol/l)} \times \text{insülin } (\mu\text{U/mL})}{22.5}$. HOMA-IR values of cases having and not having diastolic dysfunction were compared. Thus, the effect of insulin resistance on diastolic dysfunction was evaluated.

The average HOMA insulin resistance value of 28 patients (age $45,64 \pm 5,47$) having diastolic dysfunction was found as $2,26 \pm 1,37$ while HOMA insulin resistance of 24 patients in control group was $1.87 \pm 0,85$. Student's t-test revealed $p:0.003$. In patients having left ventricular dysfunction, HOMA insulin resistance levels were found to be significantly higher compared to control group. This suggest that insulin resistance has an etiological role in development of early onset diastolic dysfunction.

IX. KAYNAKLAR

- 1- Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, ve ark:Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması:3. Kalp hastalıkları prevalansı. Türk Kardiyol Dern Araş 1991;19:26-33.
- 2- Satman I, et all;Prevalence of Diabetes in Turkey(TURDEP); Diabetologia 43 (suppl. 1) :433, A111, 2000.
- 3- Laakso M, Int Diabet Man:2003;15:1-8.
- 4- Gray RP & Yudkin JS Int Textbook of Diabets mellitus, 1997.
- 5- American Diabetes Assosiation. Diabetes care. 1998;21;310-314.
- 6- Siddle K. The insulin receptor. Insulin: Molecular biology to pathology, FM Ashcroft, SJH Ashcroft, chapter 6, sayfa 191-234, Oxford University Pres, Oxford, 1992.
- 7- World Health Organiztion: Definition, diagnosis and classification. Diabetes Mellitus: Report of a WHO study groupe, World Health Organiztion (Tech Rep Ser No 727), Geneva, 1985.
- 8- Araz M, İnsülin duyarsızlığı, tanım ve sınıflaması. Türk Diabet yıllığı. Türk Diabet Vakfı ve Türk Diabet Cemiyeti, 2000-2001, İstanbul:25-28.
- 9- Modan M, Haklin H. Hyperinsulinemia or increased sypathetic drive as links for obesity and hypertension. Diabetes Care. 1991;14:470-481.
- 10- Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human dieases. Diabetes 1988;37:1595-1607.
- 11- Altuntaş Y. İnsülin direnci ve ölçüm metodları. Yenigün M: Her yönü ile diabetes mellitus. Nobel Tıp Kitabevi; 2001, İstanbul;839-853.
- 12- Kahn R. Insulin resistance insensitivity and insulin Unresponsiviness. A ncessary distinction. Metablism 1987; 27 (suppl 2):1893-1902.
- 13- Bell PM. Clinical signifinance of insulin resistance. Diabetic Med 1996; 13: 504-509

14- Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of type II DM. *Diabetologia* 1995;38:1378-1388.

15- Ferrannini E, Vichi S, Beck Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. European group for the study of insulin resistance (EGIR) Insulin action and age. *Diabetes* 1996;45:947-953.

16- Groop LC, Kankuri M, Schalin-Jantti C, et al.: Association between polymorphism of the glycogen synthase gene and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J. Med.* 328:10;1993.

17- Seino S, Seino M, Nishi S, et al. : structure of the human insulin receptor gene and characterization of its promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 86;114:1989.

18- O' Rahilly S, Moller DE: Mutant insulin receptors in syndromes of insulin resistance. *Clin. Endocrinology* 36;121:1992.

19- Kusari J, Verma US, Buse JB, et al. :Analysis of the gene sequences of the insulin receptor and the insulin-sensitive glucose transporter (GLUT-4) in patient with common-type non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest* 88:1323,1991.

20- Taylor SI, Cama A, Acilci D, et al. :Mutations in the insulin receptor gene, *Endocr. Rev.* 1992; 13: 566.

21- Nolan JJ, Freidenberg GR, Henry R, Reichart D, Olefsky JM. Role of human skeletal muscle insulin receptor kinase in the in vivo insulin dependent diabetes and obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994;78:471-477.

22- Firth R, Bell P, Rizza R. Insulin action in non-insulin dependent diabetes mellitus; The relationship between hepatic and extra hepatic and insulin resistance and obesity, *Metabolism* 1987;36:1091-1095.

23- Waltson J, Silver K, Bogardus C, et al. : Time of onset non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3 adrenergic-receptor gene. *N. Eng. J. Med* 333: 343, 1995.

24- Widen E, Lehto M, Kanninen T et al. : Association of a polymorphism in the beta 3 adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N. Eng. J. Med.* 333: 348, 1995.

25- Bağrıaık N. İnsülin Resistansı ve Tedavisi. Diyabet ve Metabolizma Hastalıkları kitabında. Bağrıaık N. Türk Diyabet ve Obezite Vakfı yayınları; 1999, İstanbul: 133-143.

26- Stern MP. The insulin resistance syndrome. In: International Textbook of Diabetes Mellitus, Second Edition. Edited by: KGMM Alberti, P Zimmet, RA DeFronzo, H Keen. Chichester: John Wiley and Sons, Ltd, 1997, 255-283.

27- Braimon JC, Moller DE. Hereditary and acquired syndromes of severe insulin resistance. In: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of Diabets. Blackwell Science Ltd. Osney Mead, Oxford, UK, 1997;26:1-13.

28- Uysal KT, Wiesbrock SM and Hotamışlıgil GS. Functional Analysis of Tumor Necrosis factor (TNF) receptors in TNF- α mediated Insulin Resistance in Genetic Obesity. Endocrinology 1999; 139(12):4832-4837.

29- Friedman JM, Halas JL. Leptin and regulation of body weight in mammals. Nature 1998; 395: 763-769.

30- Lee GH, et al.: Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. Nature 1996; 379:632-635.

31- Ayvaz G. İnsülin resistansı sahasına yeni girenler. Türk diabet yılığı 1999-2000, Türk Diabet vakfı ve Türk Diabet Cemiyeti, 2000, İstanbul:75-80.

32- Pellme F, Smith U, Funashashi T,: Circulating adiponectin Levels are Reduced in Nonobese Insulin Resistant first-degree Relatives of type 2 diabetic patients. Diabetes 2003;52:1182-1186.

33- Krotkiewski M, Siedel JB, Bjorntop P, Glucose tolerance and hyperinsulinemia in obese woman: Role of adipose distribution, muscle fiber characteristics and androgens. J Intern. Med. 1990;228:385-392.

34- Baron AD, Hemodynamic action of Insulin. Am J . Physiol. 1994;267:187-202.

35- Baron AD, Laakso M, Brechtel G, Edelman SV, reduced capacity and affinity of skeletal muscle for insulin mediated glucose uptake in non-insulin-dependent diabetic subjects effects of insulin therapy. J. Clin. Invest. 1991;87:1186-1194.

36- Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin resistance. *J. Clin. Invest* 1996;97:2601-2610.

37- Nuutila P, Raitakari M, Laine H et al.. Role of blood flow in regulating insulin stimulated glucose uptake in humans. *J. Clin. Invest.* 1996;97:1741-1747.

38- King GL, Johnson SM. Receptor-mediated transport of insulin across endothelial cells. *Science* 1985;227:1983-1986.

39- Prakash S, Moskhagundam L, Peris AN, Stagner JI, Gingerich RL, Samols E. Interstitial insulin during euglycemic-hyperinsulinemic clamp in obese and lean individuals. *Metabolism* 1996;45:951-956.

40- Olefsky JM. Insulin resistance and action. An in vitro and in vivo perspective. *Diabetes* 1981;30:990-995.

41- Thies R, Molina JM, Ciavaldi TP, Friedenbergr GR, Olefsky JM. Insulin Receptor Autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation in human adipocytes from control, obese and type 2 DM subjects. *Diabetes* 1990;39:250-258.

42- Trichitta V, Brunetti A, Chiavetta A, Benzi L, Papa V, Vigneri R. Defect in insulin-receptor internalization and processing in monocyte of obese subject obese Type 2 DM patients. *Diabetes* 1989;38:1579-1584.

43- Olefsky JM, Reaven GM. Insulin Binding in Diabetes. Relationships with plasma insulin levels and insulin sensitivity. *Diabetes* 1997;26:680-688.

44- Gedik O. İnsülin rezistansında hücrel mekanizmalar. Türk diabet yılığı 1999-2000'den. Türk Diabet vakfı ve Türk Diabet Cemiyeti, 2000, İstanbul:71-74.

45- Friedenbergr GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RP. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J. Clin. Invest.* 1988;82:1398-1406.

46- DeFronzo RA, Bonadonna D, Ferrannini E. Pathogenesis of type II DM In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H (eds.). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. John Wiley & Sons Ltd. 1997;31:635-689.

47- Karşıdağ K. İntrasellüler glukoz transporterleri ölçüm metodolojisi ve klinik önemi. Kitap: *Diabetolojiye giriş*. Editörler: Büyükdevrim S, Yılmaz T,

Satman İ, Dinççağ N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. Fatih ofset, İstanbul, 1996:79-86.

48- Kashiwagi A, Verso MA, Andrews J, Vasquez B, Reaven G, Foley JE. In vitro insulin resistance of human adipocytes isolated from subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus, J. Clin. Invest. 1983;72:1246-1254.

49- Zieranth JR, Galuska D, Nolte LA, Thorne A, Kristensen JS, Walberg-Henrisson H. Effects of glycemia on glucose transport in isolated skeletal muscle from patients with TIP 2 DM: In vitro reversal of muscle insulin resistance. Diabetologia. 1994;37:270-277.

50- Carey JO, Azevedo JL, Morris PG, Pories WJ, Dohn GL. Okadaic Acid, vanadate and phenylarsine oxide stimulate 2-deoxyglucose transport in insulin resistant human skeletal muscle. Diabetes 1995;44:682-688.

51- Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Hafner S, DeFronzo RA. The metabolic profile of TIP II DM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American TIP II DM parents. Diabetes 1992;41:1575-1586.

52 De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J et al. Endothelial dysfunction in diabetes. Br J Pharmacol 2000;130:963-973

53- Makita Z, Vlassara H, Cerami A, et al. Immunochemical detection of advanced glycosylation end products in vivo. J Biol Chem 1992;267:5133-5138.

54- Inoue T, Matsunaga R, Sakai Y, et al. Insulin resistance affects endothelium-dependent acetyl choline-induced coronary artery response. Eur Heart J 2000;21:895-900.

55- Ferrannini GM, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. N. England J. Med. 1987;317:350-357.

56- Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. Metabolism 1990;39:167-174.

57- Roeland JRTC, Pozzoli M. Non-invasive assessment of left ventricular diastolic (Dys) function and filling pressure. 2nd Virtual Congress of Cardiology Argentina, 2001.

-
- 58- Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK et al. Assesment of diastolic function of the heart: background and current applications of doppler echocardiography.2.clinical studies. Mayo clin. Proc. 1989;64:181-204.
- 59- Candan İ, Oral D. Kardiyoloji. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ANTIP A.Ş yayınları,2002:524-534.
- 60- Chen W,Gibson D. Relation of isovolumic relaxation to left ventricular wall movement in man. Br Heart J 1979;42:51-56.
- 61- Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Rlation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1988;12:426-440.
- 62- Enar R. Temel Kardiyoloji, semiyoloji ve kardiovasküler hastalıklar. Ankara: Nobel tıp kitabevi, 2007:21.
- 63- Rakowski H, Apleton C, Chan KL, et al. Canadian consensus recomendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiographi. J Am Soc Echocardiogr 1996;9:736-760.
- 64- Litwin SE, Grossman W. Diastolic disfunction as a cause of heart failure. J Am Coll Cardiol 1993, 22 (Suppl A):49-55.
- 65- Schwartz K, Mercadier JJ. Molecular and sellular biology of heart failure. Current opinionin cardiology 1996;11:227-244.
- 66- Lenihan DJ, Gerson MC, Hoit BD, et al. Mechanisms, diagnosis and treatment of diastolic heart failure. Am Heart J 1995;130:153-166.
- 67- Coh JN, Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT study. Circulation 1990;81:48-53.
- 68-Francesca Bursi, MD, MSc;Suzab A. Weston, MS; Margaret M. Redfield, MD et al. Systolic and Diastolic heart failure in the community. JAMA 2006;296:2209-2216
- 69- Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, et al. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. Mayo Clin Proc 1994;69:212-224.
- 70- Stlörk T, Müller RM, Piske G, et al. Noninvasive measurement of left ventricular filling presure by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound. Am J Cardiol 1989;64:655-660.

71- Feigenbaum H. Echocardiography. 5th ed. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1994: 151-8.

72- Quinones MA. Doppler assessment of left ventricular diastolic function. In:Nanda, N.,ed. 2nd ed. Pennsylvania: Lea & Febiger 1993:197-215.

73- Little WC, Downes TR. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. Prog Cardiovasc Dis 1990; 32: 273-90.

74- Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1996; 27:1753-1760.

75- Pai RG, Suzuki M, Heywood JT, et al. Mitral A velocity wave transit time to the outflow tract as a measure of left ventricular diastolic stiffness: Hemodynamic correlations in patients with coronary artery disease. Circulation 1994; 84:553-557.

76- Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Cardiac tamponade and pericardial effusion: Respiratory variation in transvalvular flow velocities studied by Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1988; 11:1020-1030.

77- Xie G-Y, Berk MR, Smith MD, et al. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart disease. J Am Coll Cardiol 1994; 24:132-139.

78- Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, et al. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. Circulation 1997; 95:1222-1230.

79- Miyatake K, O'Kamoto M, Knoshita N, et al. Augmentation of atrial contribution to left ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac Doppler flowmetry. Am J Cardiol 1984; 53:586-589.

80- Appleton C, Carucci M, Henry C, Olajos M. Influence of incremental changes in heart rate on mitral flow velocity: Assessment of lightly sedated, conscious dogs. J Am Coll Cardiol 1991; 17:227-236.

81- Dabestani A, Takenaka K, Allen B, et al. Effects of spontaneous respiration on left ventricular filling assessed by pulsed Doppler echocardiography. Am J Cardiol 1988;61:1356-1358

82- Pearson AC, et al. Effect of sample volume location on pulsed Doppler-echocardiographic evaluation of left ventricular filling. *Am J Cardiac Imaging* 1988;21:40.

83- Choong CY, Abascal VM, Thomas JD, et al. Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation* 1988; 78:672-683.

84- Klein AL, Hatle L, Burstow DJ, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1017-1026.

85- Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, et al. Recommendation for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167-184.

86-Adapted from type II diabetes basics. Minneapolis MN: International diabetes center, 2000.

87- Poirier P, Bogaty P, Garneau C, et al. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001;24:5-10

88- Zabolgoitia M, Ismaeil MF, Maclady FA. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001;87:320-323

89- Poirier P, Bogaty P, Philippon F, et al. Preclinical diabetic cardiomyopathy: relation of left ventricular diastolic dysfunction to cardiac autonomic neuropathy in men with uncomplicated well-controlled type 2 diabetes. *Metabolism* 2003;52(8):1056-1061.

90- Guida L, Celentano A, Iannuzzi R, et al. Insulin resistance, ventricular mass and function in normoglycaemic hypertensives. *Nurt Metab Cardiovasc Dis.* 2001;11(5): 306-311.

91- Geffner ME, Golde DW. Selective insulin action on skin, ovary and heart in insulin resistant states. *Diabetes Care* 1998;11:500-505.

92- Paolisso G, Galderisi M, Tagliamonte MR, et al. Myocardial wall thickness and left ventricular geometry in hypertensives:relationship with insulin. *Am J Hypertens* 1997;10:1250-1256.

93-Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, et al. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991;68:85-89.