

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) miyokard hasarını koroner makrovasküler hastalık, otonomik disfonksiyon, diyabetik kardiyomiyopati (DMKMP) ve koroner mikrovasküler hastalıklara yol açarak oluşturmaktadır. Bu fizyopatolojik mekanizmalar nadiren izole olarak bulunurlar, sıklıkla overlap yaparlar ve birbirlerini potansiyalize ederler.

Tip 2 DM ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür ve son yıllarda “Koroner Arter Hastalığı Eşdeğeri Klinik Durum” olarak kabul edilmektedir. DM’li hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar mortalitenin %70’inden fazlasından sorumludur. Mortalite ve morbidite açısından en sık karşılaşılan kardiyovasküler komplikasyon ise Koroner Arter Hastalığı (KAH)’dır. Diyabetik hastalarda KAH’a bağlı mortalite normal popülasyona göre 2-4 kat daha yüksektir<sup>1</sup>.

KAH diabetiklerde hem daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta hem de koroner lezyonlar daha kompleks ve yaygın olma eğilimi göstermektedir. Ayrıca Miyokard İnfarktüsü (MI) geçirmemiş diyabetik hastalar infarktüs riski açısından önceden MI geçirmiş nondiyabetiklerle benzer oranlar göstermiştir<sup>2</sup>.

DM’nin kalp üzerine KAH dışında etkileri de vardır. Strong Heart Çalışması’nda diyabetin kalp üzerine diğer faktörlerden bağımsız olarak olumsuz etkiler oluşturduğu, sol ventrikül kitle ve duvar kalınlığında artışa neden olduğu ve miyokard işlevlerini baskıladığı bulunmuştur<sup>3</sup>.

DM kalp yetersizliği riskini de 2-5 kat arttırmaktadır. Diyabette kalp yetersizliği gelişimine katkıda bulunan major faktörler KAH, sistemik hipertansiyon ve DMKMP’dir. DMKMP koroner arterlerdeki makro-anjiyografik değişikliklerden ve hipertansiyondan bağımsız olarak tanımlanmaktadır. DMKMP subklinik seyredebileceği gibi konjestif kalp

yetersizliğine kadar uzanan bir klinik seyir gösterebilir. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu DMKMP' nin asemptomatik erken evrelerinde görülmektedir. Subklinik miyokard hasarından klinik olarak belirgin kalp yetersizliğine geçiş dönemi uzun süre asemptomatik seyredebilir.

Asemptomatik subklinik evredeki bu hastaların değerlendirilmesinde ekokardiyografi önemli bir yere sahiptir. Konvansiyonel Doppler tekniklerine valsalva manevrası ve doku Doppler yöntemlerinin de eklenmesiyle diyabetik hastalardaki diyastolik disfonksiyon prevalansı daha doğru belirlenebilmektedir. Günümüzde sol ventrikülün bazal segmentlerinden elde edilen ortalama pik sistolik ve pik diyastolik velositeler diyabetik miyokard hasarın belirlenmesinde rutin uygulamada kolay ve geçerli parametreler olarak görülmektedir <sup>4</sup>.

Doku Doppler yöntemleri sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yeni bir tekniktir. Sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluklarının birbiriyle ilişkisini değerlendiren bir çalışmada diyastolik kalp yetmezliği kliniği olan hastaların yaklaşık % 50' sinde ve diyastolik disfonksiyonu olan hastaların % 14' ünde sistolik miyokardiyal velosite (Sm) değeriyle belirlenen sistolik fonksiyon bozukluğunun da eşlik ettiği gösterilmiştir. Ayrıca konvansiyonel metodlarla (ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma gibi) henüz sistolik fonksiyon bozukluğu tespit edilmeden daha erken evrelerde Sm anormal sistolik fonksiyonu ortaya koyabilmektedir. Bundan dolayı Sm erken sistolik fonksiyonu göstermede ejeksiyon fraksiyonundan daha sensitif bir yöntem olarak görünmektedir <sup>5</sup>.

Bizim bu çalışmadaki amacımız sol ventrikül fonksiyonları korunmuş asemptomatik tip 2 DM' li hastalarda KAH varlığında konvansiyonel ve doku Doppler parametrelerinin ne düzeyde etkilendiğini göstermekti. Ayrıca bunun noninvazif olarak diyabetik hastalarda KAH ve şiddetini öngörmeye bir değeri olup olmadığını araştırmaktı.

## II. GENEL BİLGİLER

DM ve kardiyovasküler hastalık ikilisi son dekatlarda bir epidemiye dönüşmüştür. Sanayileşme, hızlı sosyoekonomik gelişim, ortalama yaşam beklentisinde artma ve batı tarzı yeme alışkanlıkları bu salgını pekiştiren araçlar olmuştur. Dünyada 150 milyon insanın DM' ye sahip olduğu (erişkin nüfusun yaklaşık % 4' ü) ve 2025 yılında bu rakamın 300 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir<sup>6</sup> . Ülkemizde yakın tarihte yapılan TURDEP Çalışması' nda saptanan DM prevalansının (% 7,2) dünya ortalamasının üzerinde olduğu tespit edilmiştir<sup>7</sup>. Bu hastaların % 95' i tip 2 DM' li hastalardır.

İnsülinin 1921' de keşfiyle DM' nin tamamen tedavi edilebileceği düşünülmüşken, günümüzde artan prevalansı ve ilişkili komplikasyonları nedeniyle giderek ciddiyeti artan bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir. DM kronik komplikasyonları nedeniyle hem izlemi ve tedavisi zor hem de maliyeti yüksek bir hastalıktır. Mortalite için ana neden makrovasküler komplikasyonlar olarak izlenirken, mikrovasküler komplikasyonlarıyla da önemli morbidite kaynağıdır.

### 1- DİYABETES MELLİTUS VE ATEROSKLEROZİS

DM' li hastalar ateroskleroz ve KAH' ın artmış prevalansına sahiptir. DM' li hastalar nondiyabetiklere göre akut koroner sendrom ve MI sonrası daha fazla mortalite ve morbiditeye maruz kalırlar.

Ayrıca DM ateroskleroz gelişimini uyarmakta ve gelişmekte olan ateroskleroza ise hızlandırmaktadır. Bu da aterosklerozun diyabete yüksek oranda eşlik etmesini ve ölüm nedenlerinin en önemli kaynağı olmasını açıklamaktadır. Aterosklerozun risk faktörlerinden biri de erkek

olmaktır. Kadınlar ise östrojen ve kadın tipi yağlanma nedeniyle KAH' dan korunuyor görünmektedir. Ancak DM, kadınların bu premenepozal avantajlarını ortadan kaldırmaktadır.

KAH, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı gibi aterosklerotik komplikasyonlar diyabet hastalarında en sık mortalite ve morbidite nedenidir. Diyabet hastalarında bu komplikasyonların riski, nondiyabetiklere göre 2-5 kat daha yüksektir. Aterosklerozda rol oynayan diyabete özgü diğer faktörler arasında fibrinojen düzeylerinde artış, trombosit agregasyonunda tetiklenme, tromboksan üretiminde artış, protein ve lipoprotein glikolizasyonu sayılabilir.

İster anormal glikoz toleransı, ister açlık hiperglisemisi, isterse de belirgin diyabet biçiminde ortaya çıksın, bozulmuş glikoz toleransı kardiyovasküler olaylar gelişebileceğinin habercisidir. Tip 2 DM' li hastalarda sıkı glikoz kontrolü retinopati ve nefropatiden korunma için önemli olmasına rağmen kardiyovasküler hastalık insidansı ile ilişkisi zayıftır.

Diyabetiklerde aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları ile hipertansiyon birlikteliği yüksek oranda görülür. Bu oran diyabetin süresi, diyabetin kontrolündeki başarı düzeyi ve genetik faktörlerle değişmesine rağmen % 65' lere kadar yükselebilmektedir.

Diyabetiklerde glisemik kontrolün, ateroskleroz gelişimini önlemede yetersiz olması aterosklerozun multifaktöryel doğası ve hipergliseminin bu faktörlerden sadece bir tanesi olmasıyla açıklanmaya çalışılmaktadır. Eğer hipertansiyon veya hiperkolesterolemi gibi ek risk faktörleri varsa KAH riski diyabeti olmayanlara göre katlanarak artmaktadır<sup>8</sup>. Glisemik kontrolün kardiyovasküler komplikasyonları azaltamamasının bir diğer önemli nedeni ise aterosklerozun prediyabetik dönemde başlamış olmasıdır. Norhommar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koroner yoğun bakıma akut koroner sendrom tanısı ile yatırılan ve önceden diyabet tanısı olmayan

hastaların % 31' ine yeni tanı DM ve %35' ine bozulmuş glikoz tolerans tanısı konmuştur<sup>9</sup>. Sonuçta aterosklerotik süreç prediyabetik dönemden itibaren hızlanmaktadır. Daha da önemlisi sadece kötü takipli hiperglisemik seyreden diyabetiklerin değil, iyi takipli ve normoglisemik diyabetiklerin de makrovasküler komplikasyonlardan korunamadığı ortaya çıkmaktadır.

Diyabetik makrovasküler hastalığın etyopatogenezinde şunlar özellikle etkilidir; 1- Kan lipid profili ve düzeyi 2- Dolaşan kan elemanlarındaki değişiklikler 3- Ateroskleroz gelişiminde hızlanma 4- Endotel ve intima değişiklikleri 5- Protein-lipoprotein glikasyonu ve oksidasyonu 6- İnsülin direnci ve hiperinsülinemi 7- Obezite. Bu faktörlerin çoğu hiperglisemi ile açık bir ilişki göstermezler.

Hipertansiyon, sigara kullanımı ve lipid anormallikleri, diyabetik ve non-diyabetik hastalardaki ateroskleroz riski üzerinde benzer rol oynamaktadır. Glikoz dengesini düzenlemeye yönelik tedavi yaklaşımları kardiyovasküler sekelleri azaltmada pek başarılı olamamıştır. Buna karşılık, diyabetlilerde sık görülen hiperlipidemi ve hipertansiyona yönelik tedaviler daha başarılı görünmektedir. Diyabetle ilişkili aterosklerozu tetikleyici mekanizmalar şu alt başlıklarda incelenebilir.

#### **a- Endotel Disfonksiyonu**

Diyabete bağlı vasküler komplikasyonların gelişiminde anahtar rolü yüksek glikoz düzeylerine bağlı gelişen endotel disfonksiyonunun oynadığı kabul edilmektedir. Vasküler endotelyum bir takım vazodilatatör maddelerin sentez yeridir. Endotel fonksiyon bozukluğu durumunda, vazodilatatör sentezinde bozulmanın yanında prokoagülan ve vazokonstriktör madde salınımında da artış olur. Bu nedenle endotel fonksiyon bozukluğu diyabete bağlı vasküler komplikasyonların

gelişiminde önemli rol oynar. İnsülin endotelden nitrik oksit (NO) salınımını uyarıcı etkiye sahiptir. İnsülin direnci durumunda NO salınımindaki azalma endotel fonksiyon bozukluğunun temel nedenini oluşturmaktadır.

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 ve inhibitörlerinin de kaynağıdır. Ayrıca NO, prostoglandinler ve endotelin 1 gibi vazoaaktif maddeleri de serbestleştirir. Bunun yanı sıra endotel hücreleri heparin sülfat ve dönüştürücü büyüme faktörü B1 gibi büyüme inhibitörlerinin ve temel fibroblast büyüme faktörü ve trombosit kaynaklanan büyüme faktörü gibi faktörlerin de kaynağıdır<sup>10</sup>.

NO guanil siklazı aktive ederek vazodilatasyon sağlar. Ayrıca interlökin-1, intrasellüler adezyon molekülü 1(ICAM-1), monosit kemoaktif protein1 (MCP1) gibi sitokinleri baskılayarak lökosit ve trombosit adezyonunu, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe eder. Hiperglisemi, mitokondriyal elektron transport zincirini etkileyerek reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına neden olur. Ortaya çıkan reaktif oksijen radikalleri, nitrik oksiti peroksinitrit oluşturmak üzere yıkarak inhibe ederler. NO' nun sözü edilen işlevleri bozulduğunda intimaya monosit adezyonu, düz kas hücresi migrasyonu ve bunun sonucunda makrofaj köpük hücreleri oluşumu başlar. Böylelikle ateroskleroz süreci tetiklenmiş olur. Diyabette görülen hiperglisemi, serbest yağ asit salgılanmasındaki artış ve insülin direnci; endotel üzerindeki olumsuz etkilerini NO' nun sentezini baskılayarak veya yıkımını arttırarak yapar<sup>11</sup>.

NO ayrıca trombosit adezyonunun ve trombositlerin damar duvarıyla olan ilişkilerini inhibe eder ve prostasiklinin trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisini artırır.

İnsülin direnci ile endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma şeklinde öngörülen endotel disfonksiyonu arasında güçlü bir ilişki vardır. Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip anjiyografik olarak koroner arterleri normal olan bireylerde insülin direnci varlığı anormal endotel bağımlı koroner arter cevabı ile korelasyon göstermiştir<sup>12</sup>. 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 göz ardı edilemez.

İnsülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, yüksek trigiliserid ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri, okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL), hipertansiyon ve artmış reaktif oksijen radikalleri üretimini kapsayan metabolik sendrom komponentleri endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir.

Endotelin 1 endotelden insülin ve diğer agonistlere yanıt olarak salgılanan potent bir vazokonstriktör peptittir. Diyabetik vasküler hastalığın fizyopatolojisinde, inflamasyonu tetiklemesinde vasküler düz kas hücre kontraksiyonu ve büyümesine neden olması sebebiyle endotelin 1 özellikle önemlidir.

Sonuçta hiperinsülinemi endotel hücresinde endotelin 1 sentezini arttırmakta, artan endotelin 1 düzeyi ile insülin direnci ağırlaşmakta ve endotel fonksiyonları bozulmaktadır.

## **b- İnflamasyon ve Diyabet**

Aterogenez yaşamın ilk yıllarında başlayarak subklinik olarak ilerler ve 3. dekattan sonra klinik bulgularla karşımıza çıkar. Lezyon klasik olarak intimada yağlı çizgilenme şeklinde başlar, bunu yağlı fibröz plak ve sonuçta fibröz plak çatlaması ve kanaması ile trombus ve emboliler izleyebilir. Damar lümeninin daralması veya tıkanması ile dokularda gelişen iskemi ve nekroz sonucunda manifest klinik prezentasyonlar ortaya çıkar.

Diyabetin vasküler inflamasyon için tetikleyici olduğu kabul edilmektedir. DM' nin kanda akut faz inflamatuvar reaktanlarının artışı ile karakterize inflamatuvar bir hastalık olduğu belirtilmektedir<sup>13</sup>. Tümör nekroz faktör, interlökin 6 ve C reaktif protein gibi inflamasyon belirteçleri insülin direnci ile ilişkilidir. Bunların ötesinde C reaktif proteinin aterosklerotik süreçte sadece bir inflamasyon belirteci olmadığı, adezyon molekülleri ve doku faktörü yapımını uyarması, LDL' nin fagositler tarafından fagosite edilmesini kolaylaştırması ve monosit göçünü tetiklemesiyle sürece doğrudan katıldığı düşünülmektedir.

Diyabetik hastalarda sık görülen abdominal obezitedeki karın içi yağ dokusu düşük seviyeli kronik inflamatuvar durumun önemli bir belirleyicisidir ve buna bağlı olarak bu kişilerde interlökin 6, tümör nekroz faktör ve C reaktif protein düzeyleri artmaktadır. Bu kronik inflamasyon, insülin direnci ve obezite ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu görüşünü güçlendirir.

Ateroskleroz süreci birçok karmaşık humoral ve hücrel inflamatuvar elementin katılımıyla gerçekleşir. MCP1 ve makrofaj koloni uyarıcı faktör gibi kemoatraktanlar, interlökin gibi sitokinler monositlere bağlanan büyüme faktörü ve hücre yüzeyi adezyon molekülleri aracılığı ile inflamatuvar bir ateroskleroz süreci tetiklenir ve ilerler<sup>14</sup>. İntimada



monositler ve T lenfositleri bu inflamatuvar cevabı düzenleyip sonunda köpük hücrelerin oluşumu, intimal kalınlaşma ve plak formasyonuna neden olur. Daha sonraki safhalarda ise damar lümeninde daralma izlenir. Bundan başka tetiklenen inflamatuvar mekanizmalar hücre dışı matriksin temel bileşenlerinin dağılmasına ve bunun sonucunda fibröz kılıfın zayıflamasıyla birlikte plağın yırtılmaya daha dayanıksız hale gelmesine neden olur<sup>13</sup>.

İnsülin direncinde makrofajların CD 36 proteini upregüle olur ve okside LDL alımları artar. Hiperglisemi, makrofaj matriks metalloproteinaz (MMP) üretimini arttırır. MMP' nin diyabetik ateroskleroz gelişiminde makrofajları tetikleyerek kilit rol oynadığı düşünülmektedir.

Diyabetik hastalarda ortaya çıkan oksidatif stress sonucunda adventis- yada başlayan inflamasyon aynı zamanda tunika mediyaya ulaşarak atrofi ve fibroza neden olur. Bu hastalarda artmış MMP aktivitesi sonucu internal elastik laminada bozulma görülür ve bu da plak yırtılmasının bağımsız bir prediktörüdür. Diyabetik hastalarda aterom plağı kompozisyonu da farklılık gösterir. Makrofaj infiltrasyonu ve trombüs oluşumu bu hasta grubunda artar. Diyabetik ateroskleroz da tipik olan adventisyal inflamasyon ve vazovazorum neovaskülarizasyonu; plak içi kanamaya, makrofaj aktivasyonuna ve lipid çekirdeğin genişlemesine neden olarak yüksek riskli aterosklerotik lezyonlar meydana getirir.

### **c- İleri Glikozillenme Ürünleri**

Artan hücre içi glikoz düzeyleri ileri glikozillenme ürünlerinin (Advanced glycation end products;AGE) oluşumuna yol açarak intra ve ekstrasellüler proteinleri enzimatik olmayan yolla glikozillemektedir. AGE düzeyi serum glikoz düzeyiyle paralellik gösterir, kollojen ve ekstrasellüler matriks proteinleriyle çapraz ilişkiye girerek yapılarını bozar, böylece ateroskleroza hızlandırır. Ayrıca endotel disfonksiyonuna yol açarak endotelde üretilen NO sentezini azaltır.

AGE' ler LDL modifikasyonu, birikimi ve oksidasyonuna, dolayısıyla ateroskleroz oluşumuna katılırlar. Bunun dışında vasküler hücre adezyon molekül (VCAM-1) ve intrasellüler adezyon molekülü (ICAM-1) ekspresyonunu artırır ve bunun sonucu olarak da aterom plağı oluşumunu tetiklerler<sup>16</sup>.

Uzun ömürlü proteinler muhtemelen daha fazla nonenzimatik glikasyona uğrar. Diyabette kollajenin artan glikasyonu iyi bilinmekle beraber bunun diyabetik aterosklerozdaki yeri tam olarak bilinmemektedir. Potansiyel bir mekanizma glikolize kollajenin lipoproteinleri ekstrasellüler matrikste tutup, onları oksidatif modifikasyona daha meyilli hale getirmesidir. Glikasyona uğramış kollajen saf haline göre trombositlerin agregasyonunu daha fazla uyarıp, aterosklerotik sürecin daha ileri safhalarını kolaylaştırır.

Glikasyona uğramış lipoproteinler LDL reseptörlerine bağlanarak LDL' nin katabolizma hızını azaltır yine glikolize HDL' nin saf HDL' ye göre arteriyel hücrelerden kolesterol çıkışını kolaylaştırma yeteneği azalmıştır.

Lipoprotein oksidasyonunun sonucunda diyabetiklerde damar lezyonu artışının pek çok sebebi olabilir. Birincisi protein glikasyon işlevinin süperoksit gibi oksijen türlerinin ortaya çıkmasına sebep olduğu gösterilmiştir ki bunlar lipoproteinlerin oksidatif değişimini başlatabilir. İkinci olarak da LDL' nin glikasyonu kendisinin oksidatif modifikasyonunu aktive eder. Glikolize olmuş ve özelliği bozulmuş LDL kolesterol monositlerin endotele adezyonunu uyarabilir, koloni uyarıcı faktör ekspresyonunu aktive ederek monosit kemotaksisini tetikleyebilir ve endotel hücreleri gibi hücrelere sitotoksik etki gösterebilir. Dolayısıyla LDL' nin değişikliğe uğramış şekli aterogenezin en erken dönemlerinde bile önemli bir rol oynayabilir.

#### **d- Prokuagulan Etki ve Trombozis**

Diyabetiklerde tromboz eğilimi artmıştır, trombosit fonksiyonlarında bozukluk söz konusudur. Trombositlerin adezyon ve agregasyon özellikleri artmış, NO' ya yanıtları azalmıştır. Hiperglisemi, trombositlerde protein kinaz C aktivasyonunu tetikler, azalmış NO yapımı ve oksidan iyonların artmış oluşumu da kalsiyum hemostazını bozarak trombositlerde agregasyon artışına neden olur. Ayrıca aktive trombositlerden trombin ve Von Willebrand Faktör salınımı artmıştır ve bunlarda trombüs oluşumuna katkıda bulunur. Diyabetiklerde fibrinojen düzeyleri ile plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeylerinin de artmış olması fibrinolitik dengeyi olumsuz yönde etkilemektedir.

Ayrıca glikoprotein 1b, 2b/3a üretimi artar, trombosit-Von Willebrand Faktör ve trombosit-fibrin ilişkisi güçlenir. Uyarılmış makrofajlar, kollajeni degrade eden proteolitik enzimler (matriks metalloproteinazlar) salgılar, bu da plağın koruyucu fibröz başlığını zayıf, ince ve rüptüre olmaya hassas hale getirir. Diyabetin damara olumsuz etkisi sadece endotel ile sınırlı değildir. Diyabet vasküler düz kas hücrelerinin aterosklerotik lezyonlara migrasyonunu, replike olmasını ve hücre dışı matriks üretimini artırır. Aterosklerotik lezyonlarda vasküler düz kas hücresi apoptozu hızlanır, böylece aterom plağı daha az düz kas hücresi ve daha çok hücre dışı matriks içerir. Bu plağın güçsüzleşmesine yol açar ve yırtılma riskini artırır<sup>17</sup>.

Endotel hasarı sonrasında damar çeperinin onarılması pıhtı oluşumu ile pıhtının eritilmesi arasında varolan denge ile sağlanır. Fibrinoliz ile fibrin pıhtısının eritilmesi vasküler endotel düzenini ve bu suretle kanın rahat akışını sağlar. Normal koşullarda doku plazminojen aktivatörü endotelden lümeneye geçerek plazminojeni plazmine dönüştürür. Plazmin

ise fibrini küçük parçalara (fibrin yıkım ürünleri) ayırır ve bu ürünler monosit-makrofaj sistemi tarafından fagosite edilerek temizlenir. Plazmin plazmada bulunan alfa-2 plazmin inhibitörüne hızla bağlanarak nötralize edilir ve ayrıca damar endoteli doku plazminojen aktivatörünün etkisini baskılayan plazminojen aktivatör-1' i serbestleştirir<sup>18</sup>.

Koroner ateroskleroz oluşuktan sonra bir travma sonucu genellikle aterom plağı üzerinde trombositlerin agregasyonu ve trombüsün büyümesi (trombogenezis) ile fibrinoliz (trombolizis) arasında bir denge oluşur. Fibrinolitik sistem koroner arter içindeki fibrin tıkaçının rekanalize oluşu açısından koroner arter trombozunun prognoz tayininde önemli bir faktör gibi görünmektedir. Hamsten ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MI geçirip hayatta kalanlarda sağlıklı kontrollere kıyasla doku plazminojen aktivatör kapasitesinin azaldığı buna karşılık plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyinin arttığı tespit edilmiştir<sup>19</sup>. Aynı araştırmada koroner arter hastalarında trigliserid artışı ile fibrinolitik aktivitenin azalması arasında bir ilişki bulunmuştur.

### **e- Diyabet ve Dislipidemi**

Diyabet ve dislipidemi birlikteliği sık görülen, ancak özelliği olan bir birlikteliktir. Diyabetik hastalarda genellikle HDL düzeyi azalır, LDL değişmez yada artar ve trigliserid düzeyi ise artar. Diyabetli olgulardaki LDL oksidasyona daha duyarlı ve daha aterojenik olan küçük ve yoğun LDL' dir<sup>20</sup>. Buna ek olarak hiperglisemi LDL ve diğer lipoproteinlerin glikozillenmesini kolaylaştırarak daha kolay okside olmalarına ve daha aterojenik etkinlik göstermelerine yol açar.

Bu özel dislipidemiden sorumlu olan DM' nin metabolizmada oluşturduğu bozukluklardır. Diyabetik hastalarda yağ dokusundan serbest yağ asit (FFA) salgılanmasında artış ve iskelet kaslarından da alımın

azalmasına bağlı olarak dolaşımda FFA artar. Karaciğer ise FFA düzeyindeki artışa VLDL ve kolesterol ester sentezini arttırarak yanıt verir, bunun sonucunda diyabetik hastalarda tipik olarak görölen hipertrigliseridemi ortaya çıkar. İnsülin direncinde tipik bulgular olan hipertrigliseridemi ve düşük HDL' nin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. FFA' lar serbest oksijen radikallerini arttırarak protein kinaz C' yi aktif hale getirir ve dislipidemiği arttırır. Bunlarda endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar. FFA infüzyonunun endotele bağlı vazodilatasyonu azalttığı gösterilmiştir<sup>21</sup>.

Sonuçta bir yandan oksidasyon artarken öte yandan antioksidan etkinlik azalır, dolayısıyla oksidatif yük artar. Hipergliseminin reaktif oksijen radikallerini arttırarak lipoproteinlerin nonenzimatik oksidasyonunu hızlandırması sonucunda aterosklerotik sürecin başlamasına katkıda bulunduğu düşünölmektedir. Diyabetlilerde üretilen aşırı miktardaki karbonil grubunun antioksidan etkinliği iyice baskıladığı böylelikle de hastaları diğer oksidatif streslere karşı daha korumasız bıraktığı başka bir varsayımdır.

#### **f- Kardiyovasköler Otonomik Dengesizlik ve Hipertansiyon**

Otonomik dengenin parasempatik tonusta belirgin azalma ve sempatik tonusta rölatif artış şeklinde bozulması diyabetin bilinen özelliklerindedir. Özellikle hiperglisemi ve hiperinsülinemi, hipotalamus gibi santral sinir sisteminde otonomik kontrolü sağlayan serebral merkezlerde insülin bağımlı glikoz salınımının artması sempatik regölatuar merkezlerde dis-inhibisyona ve sonuçta sempatik tonusun artışına yol açmaktadır<sup>22</sup>. Normal sağlıklı bireylerde de yemek sonrası tokluk döneminde sempatik aktivite artmakta, bu durum da kalp hızı, kan basıncı ve renal fonksiyonlarda artışa yol açmaktadır. Normal fizyolojik bir yanıt olan yemek

sonrası sempatik aktivasyon artışı diyabetiklerde süregen hiperglisemi nedeniyle devamlı hale gelmektedir. Diyabetiklerdeki devamlı sempatik tonus artışı kardiyak ve vasküler fonksiyonları etkileyerek hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyak otonom nöropatiye yol açmaktadır. Kardiyak otonom nöropati gelişimi diyabetiklerde kötü prognostik bir gösterge olup, aritmi, sessiz infarktüs ve ani ölüme neden olmaktadır.

Kardiyak otonom nöropati gelişimi ile diyabetiklerde mortalite 3-5 kat artmaktadır. Otonom nöropati miyokardın herhangi bir nedenle hasarlanması sonrası remodeling sürecini de bozarak diyabetik miyokardın fonksiyonel toparlanmasına engel olmaktadır. Diyabetiklerdeki süregen sempatik tonus artışı %50 sıklıkta olan hipertansiyonun etyolojisinde önemli bir yere sahiptir<sup>23</sup>. Diyabetiklerde hipertansiyon varlığı tek başına diyabet varlığından çok daha kötü bir prognoza sahiptir ve kalp yetmezliği riski 2-3 kat artmaktadır. Hipertansif diyabetiklerde önce sol ventrikül hipertrofisi gelişmekte, bu da diyastolik ve sistolik fonksiyon bozukluğu tarafından izlenmektedir. Diyabetiklerde hiperinsülinemi de sol ventrikül hipertrofisine katkıda bulunmaktadır. Bu fizyopatolojik süreçler göz önüne alındığında diyabetiklerde hipertansiyonun önlenmesi ve sempatikovagal dengenin düzenlenmesini hedef alan tedavilerin mortalite üzerine olumlu etkilerinin olması beklenmektedir. UKPDS çalışmasında tip 2 diyabetiklerde sistolik kan basıncında 10 mmHg ve diyastolik kan basıncında 5 mmHg'lık düşme inme gelişimini % 44, diyabete bağlı ölümleri %32 ve mikrovasküler komplikasyonları %37 oranında azaltmıştır<sup>24</sup>. Hipertansif diyabetiklerde yapılan çalışmalarda özellikle anjiyotensin dönüştürü enzim (ACE) inhibitörlerinin kalp koruyucu etkileri kanıtlanmıştır. Bir meta analizde tip 2 DM'li hipertansif hastalarda ACE inhibitörü kullanımının alternatif ajanlara göre MI gelişimini %63, kardiyovasküler olay gelişimini %51 ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %62 azalttığı gösterilmiştir<sup>25</sup>. Bu nedenle hem diyabetik hem de

prediyabetik hipertansiflerde başta ACE inhibitörleri kullanılarak erken ve etkin bir kan basıncı düşüşü sağlanmalıdır.

Diyabetlilerde kan basıncına yükselmeye yol açan olası mekanizmalar;

- Renal sodyum ve su geri emiliminin artışı
- Yüksek kan basıncında yemekle alınan tuza duyarlılıkta artış
- Anjiyotensin 2 'ye aldesteron yanıtının kuvvetlenmesi
- Transmembranöz elektrolit transportunda değişiklikler
- İntrasellüler kalsiyum aktivitesinde artış
- Büyüme faktörlerinin uyarılması (özellikle vasküler düz kas hücrelerinde)
- Sempatik sinir sistemi aktivitesinin uyarılması
- Vazodilatatör prostoglandinlerin sentezinin azalması
- Vazodilatasyonun bozulması
- Endotelin sekresyonunun artması şeklinde özetlenebilir

## **2- DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİ**

Önümüzdeki iki dekatta hem tip 2 DM hem de konjestif kalp yetmezliği insidansının endüstriyel ve gelişmekte olan ülkelerde artacağı beklenmektedir. Diyabetli hastalar büyük oranda diyabetik KAH' ın ve hipertansiyonun da katkısıyla artmış kalp yetmezliği olasılığı ile karşı karşıyadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda diyabetik kalp hastalığı ayrı bir klinik antite olarak kabul edilmektedir. Deneysel, patolojik, epidemiyolojik ve klinik çalışmalar diyabetin hipertansiyon, KAH veya bilinen diğer kardiyak hastalıklardan bağımsız olarak kardiyak

fonksiyonlarda ve yapısal elemanlarda değişikliklere yol açtığını göstermiştir.

## **2a- Diyabetlilerde Diyastolik Disfonksiyon**

Diyastolik fonksiyonların noninvazif değerlendirilmesi başlıca Doppler ekokardiyografik yöntemlerle transmitral akım velositelerinin, deselerasyon zamanının ve izovolümetrik gevşeme zamanının değerlendirilmesiyle yapılır. Diyastolik fonksiyon bozulduğunda erken diyastolik sol ventrikül dolumu (E dalgası) azalır ve hastalar gecikmiş relaksasyon paterni gösterir.

Bununla birlikte sol atriyal basınç artışları E dalgasını normal görünüme döndürebilir (pseudonormalizasyon). Daha ileri aşamada ise daha yüksek sol atriyum basınçları ile restriktif patern gelişir ve bu genellikle kalp yetmezliği semptomlarıyla birlikte. Bu tekniklerin kısıtlılığı ön yük bağımlı olmaları nedeniyledir. Doku Doppler yöntemi ile mitral anuler velositenin ölçümü gibi yeni teknikler diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde görece olarak ön yükten bağımsızdır<sup>26</sup>. Yeni duyarlı tekniklerin gelişmesi subklinik hastalığın teşhisini kolaylaştırmaktadır.

Diyabetlilerin diyastolik akım parametreleri sıklıkla anormaldir. Bu altta yatan relaksasyon anormallikleri ve/veya azalmış miyokardiyal kompliyansı yansıtır. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon iyi kontrol tip 2 diyabetiklerde klinik olarak tespit edilebilir kalp hastalığı olmaksızın da oldukça sık ortaya çıkmaktadır. Poirier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 46 iyi kontrollü tip 2 diyabetik hastanın (diyabetik komplikasyonu, hipertansiyonu, KAH ve sistolik fonksiyon bozukluğu olmayan) 28' inde (%60) sol ventrikül diyastolik disfonksiyon tespit edilmiş, bunların 13'ü (%28) pseudonormal paterne sahipken, 15' inde (%32)



görece ılımlı bir diyastolik fonksiyon bozukluğu olan relaksasyon kusurunun olduğu gösterilmiştir<sup>27</sup>.

DM kardiyak hasarı koroner makrovasküler hastalık, otonomik disfonksiyon, diyabetik kardiyomiyopati ve koroner mikrovasküler hastalıklara yol açarak farklı düzeylerde provoke edebilir. Bu sendromlar seyrek olarak izole olabilir ama daha sıklıkla overlap yapar ve birbirlerini potansiyalize ederler. DM özellikle koroner endotelial disfonksiyonla ilişkili olan koroner akım rezervinin bozulmasına yol açan yapısal ve fonksiyonel koroner mikrovasküler hastalıklara neden olur<sup>28</sup>. Koroner mikroanjiyopati komponenti diyabetin major komplikasyonu olan koroner makroanjiyopatının etkilerini potansiyalize edebilir ve ayrıca kardiyomiyopatinin progresyonunda önemli olabilir. Kronik diyabetlilerde kontraktıl bozulma ve kalp disfonksiyonu ayrıca membranda lipid metabolitlerinin birikimine bağlı olarak sarkolemmal kalsiyum transportu ve sarkoplazmik retikulumdaki defektler nedeniyle subsellüler remodelingle ilişkili olabilir .

## **2b- Diyabetlilerde Sistolik Disfonksiyon**

Framingham Çalışması' nda 292 diyabetik ile 4900 nondiyabetik hastanın analizinde cinsiyetin sol ventrikül fonksiyon bozukluğu gelişmesinde önemli bir rol oynadığı gözlenmiştir<sup>29</sup>. Diyabetik erkeklerde kalp yetmezliği insidansı 2,4 kat artarken kadınlarda bu artış 5,1 kat bulunmuştur. Önceden bilinen koroner ve romatizmal kalp hastalığının yokluğunda diyabetlilerde yaş, hipertansiyon, serum kolesterol ve vücut ağırlığından bağımsız olarak kalp yetmezliği insidansı artmıştır.

Klinik pratikte DMKMP varlığını ilk kez Rubler ve arkadaşları tanımlamıştır. Çalışmalarında KAH, hipertansiyon, valvuler veya konjenital kalp hastalığı ile açıklanamayan 4 diyabetik konjestif kalp yetmezlikli hastayı yayınlamışlardır<sup>30</sup>.

DM ile sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu ilişkisini gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen bu bulgular uniform olarak kayıt edilmemiştir. Bununla birlikte diyabetik hastaların çoğunda istirahatte normal sol ventrikül sistolik fonksiyonları varken egzersizle veya dobutamin stress testiyle sistolik fonksiyonlarda bozulma meydana gelmektedir<sup>31</sup>, bu da diyabetik hastalarda sol ventrikül sistolik rezervin bozulduğunu göstermektedir. Koroner veya diğer kardiyovasküler hastalığın olmadığı 30 normal istirahat sol ventrikül fonksiyonlu hastada egzersiz sonrası 5' inde (%17) sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) azalmış, 8' inde (%27) değişmemiş, sadece geriye kalan 17' sinde ise normalde olması gereken artış gözlenmiştir<sup>31</sup>.

Bununla birlikte bir başka çalışmada uzun süreli diyabeti olan hastalarda egzersize cevapta bir bozukluk tespit edilmemiştir<sup>32</sup>. Belki de egzersiz sırasında anormal ejeksiyon fraksiyonu gösteren olgulara ventriküler yüklenme durumları veya kardiyak otonomik inervasyonla ilgili değişiklikler katkıda bulunuyor olabilir.

Diyabetik hastalardaki çoğu çalışmalar diyastolik fonksiyonların bozulmasına rağmen sistolik fonksiyonların normal olduğunu göstermektedir. Sistolik fonksiyonları değerlendirmede diyastolik fonksiyonları incelemeye kadar duyarlı yöntemlerin olmayışı ile ilişkili bir sorun olabilir. Fang ve arkadaşları sistolik fonksiyonları değerlendirmede strain, strain-rate ve miyokardiyal doku Doppler velosite gibi incelemelerle diyabetik hastalarda prelinik sistolik anormalleri tespit etmişlerdir<sup>33</sup>.

## **2c- DMKMP' nin Mekanizmaları**

DMKMP' nin gelişimi multifaktoriyeldir. Metabolik anormallikler, miyokardiyal fibrozis, mikrovasküler hastalık, otonomik disfonksiyon ve insülin direnci olası mekanizmalardır.

## a- Metabolik Bozukluklar

Diyabetlilerdeki metabolik değişiklikler direkt olarak hiperglisemi tarafından tetiklenir. Diyabetik kalplerdeki primer defekt glikolizis ve glikoz oksidasyonun stimilasyonu ile ilgilidir. Diyabetik hasta ve izole diyabetik kardiyomyositlerde glikoz destek ve dağılımında önemli bir azalma tespit edilmiştir. Diyabetik kalpte glikoz dağılımında sarkolemma membranına karşı yavaş glikoz transportu nedeniyle major bir kısıtlanma vardır. Bu olasılıkla glikoz taşıyıcılarının hücre azalmasıyla ilişkilidir ve insülin tedavisi ile düzelebilir<sup>34</sup>.

Artmış FFA düzeylerinin diyabet patogenezinde katkıda bulunan major etmenlerden biri olduğuna inanılır. FFA artışı periferik insülin direncini artırır ve hücre ölümünü tetikler, bu değişiklikler artmış adipoz doku lipolizi ile dolaşımda FFA miktarı artışına neden olur. FFA glikoz oksidasyonunu inhibe eder (glikozun hücre içine girişini sınırlayan bir etki yapar) dolaşımdaki ve hücre içindeki yüksek FFA düzeyleri, metabolizması için yüksek oksijen ihtiyacı ve potansiyel toksik ara ürünlerinin hücre içi birikimi nedeniyle problem olabilir. Bunların tümü bozulmuş miyokardiyal performans ve ciddi morfolojik değişiklere yol açar<sup>35</sup>.

Toksik moleküller aracılığıyla oksidatif stress subsellüler remodeling ve kalsiyum homeostazında kritik rol oynayabilir ve DMKMP oluşumuna katkıda bulunabilir. Sarkoplazmik retikulum Ca-ATPase ve sodyum-kalsiyum değişim fonksiyonu ile ilgili bozukluklar diyabetiklerdeki anormal miyokard karbonhidrat ve lipid metabolizmasına önemli katkıda bulunabilir. Bu değişiklikler olasılıkla uzun zincir açilkarnitin, serbest radikaller ve anormal membran lipid içeriği gibi toksik moleküllerin birikiminden kaynaklanır. Sonuçta düzenleyici proteinlerin kalsiyum sensitivitesinde değişiklikler olur ve sarkomerik protein troponin I' nin fosforilasyonuna bağlı kardiyak aktomyosinin regülasyonu da etkilenir<sup>36</sup>, azalmış kalsiyum sensitivitesi ve sarkoplazmik retikulum Ca-ATPase ile sarkoplazmik

retikulum kalsiyum pompa proteinindeki azalma bozulmuş sol ventikül fonksiyonlara katkıda bulunuyor olabilir.

Belirgin sistolik disfonksiyonu olmayan hem tip 1 hemde tip 2 diyabetik hastalar (özellikle tip 2 DM daha belirgin olmak üzere) diyastolik fonksiyon bozukluğuna sahiptirler. Bir çalışmada HbA1c düzeyleri ile pik geç dolun velositesi (A dalgası) arasında ters bir ilişki gözlenmiştir<sup>37</sup>.

#### b- Miyokardiyal Fibrozis

Miyokardiyal fibrozis ve miyosit hipertrofisi DMKMP' deki kardiyak yapısal değişiklikleri açıklamakta kullanılan en sık mekanizmalardır. Miyosit ölümü, apopitozis veya nekrozis ya da her ikisiyle birden meydana gelebilir. Hem apopitozis hemde nekrozis diyabetik kalp hastalığında tanımlanmıştır. Yalnız diyabetik ve diyabetik hipertansif iki ayrı grupta yapılan çalışmada miyosit nekrozu diyabetik hipertansiflerde yalnızca diyabeti olanlardan 1.4 kat daha fazla görülmüştür. Oysa miyosit apopitozisi hipertansiyon ilavesinden etkilenmemiştir<sup>38</sup>. Bu iki farklı hücre ölümü farklı sonuçlara yol açar, apopitozis skar veya önemli intersitisyel kollajen birikimine neden olmaz, nekrozda ise tersi geçerlidir. Hem ekstra-sellüler kompartmanda kollajen birikimi ve fibrozis hem de bağ doku hücre proliferasyonu gözlenir.

Diyabetik miyokardiyumdaki kollajen birikimi kollajenin lizin parçasındaki glikolizasyonu nedenli bozulmuş kollajen degradasyonundan kaynaklanabilir. Hiperglisemi, ayrıca reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerine neden olur. Oksidatif stress artar ve anormal gen ekspresyonu, sinyal iletiminde değişiklikler meydana gelerek miyokardiyal apopitozis aktive olur.

Deneysel çalışmalar diyabetiklerde miyokard disfonksiyonu ve yapısal değişiklikler arasında ilişki olduğunu kuvvetle desteklemektedir. Diyabetik hastalarda noninvazif yöntemler özellikle hipertansiyon varlığında sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda anormallik olduğunu ortaya koymuştur.

Patolojik incelemelerde de diyabetik hastalarda miyokardiyal hipertrofi ve fibrozis tespit edilmiştir<sup>39</sup>.

Sistolik disfonksiyon, miyosit kaybı ve miyosit hasarı derecesine daha bağımlı olabilir. Miyosit hasarı ve ölümü miyokardiyumun kasılabilme özelliğini zedeler. Bu durum azalmış kontraktilite, azalmış pompa fonksiyonu ve ejeksiyon fraksiyonunu da açıklar. Bazı hastalarda egzersiz sırasında sistolik disfonksiyon gelişmesi miyosit hasarıyla ilişkili kontraktıl rezervin kaybını yansıtabilir.

Diyastolik disfonksiyon olasılıkla hem kalpte kollajen birikiminin hem de miyosit hasarının sonucudur. Miyosit hasarı diyastolik fonksiyonları etkiler, DM glikolize son ürünler aracılığı ile miyokardiyal fibrozis gelişimi öncesi sert miyokardiyuma neden olabilir<sup>40</sup>. Bununla birlikte diyastolik disfonksiyona miyosit hasarının katkısı kollajen birikiminden daha az etkili görünmektedir. Miyokardiyal yapıdaki değişiklikler diyabetin erken safhalarında genellikle hafiftir ve geri dönüşümlü olabilir. Diyabet süresi ilerledikçe kollajen birikimi belirginleşir ve diyastolik disfonksiyonun gelişiminde en önemli rolü oynayabilir.

Metabolik bozukluk, fibrozis ve diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişki noninvazif testlerle 3 aşamada incelenebilir. Evre 1, bozulmuş miyokardiyal gevşemeyi yansıtır (hem miyokardiyal anulus doku hemde mitral akım için  $E/A < 1$ ). Erken gevşeme aktif bir süreçtir, bundan dolayı bu evre fibrozisten ziyade metabolik değişikliklerle karakterizedir. Evre 2, orta derecedeki diyastolik disfonksiyonu yansıtır (miyokardiyal anulus  $E/A < 1$ , mitral  $E/A > 1$  –pseudonormal- akım paterni). Bu evre orta derecede fibrozis ve sol atriyum basınç artışı ile karakterizedir. Evre 3, şiddetli diyastolik disfonksiyonu yansıtır (miyokardiyal anulus  $E/A < 1$ , mitral  $E/A > 1,5$  restriktif akım paterni). Bu evre şiddetli fibrozis ve sol atriyum basıncındaki belirgin artışı yansıtır.

### c-Küçük Damar Hastalığı

Diyabetik miyokardiyumda görülen küçük damarların morfolojik değişiklikleri hiyalen arteriyosklerozisle arteriyol, kapiller ve venülleri tutan bir mikroanjyopatiyle karakterizedir. Bu değişiklikler genellikle temel membran kalınlaşmasının arteriyolar kalınlaşmayı, kapiller mikro-anevrizmaları ve azalmış kapiller yoğunluğu kapsar. Bunlar, olasılıkla diyabetik kapillerlerin anormal permeabilitesine sekonder gelişen periarteriyel fibrozis, fokal subendotelyal proliferasyon ve fibrozis nedeniyle oluşabilir.

Bir biyopsi çalışmasında sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal veya hafif deprese diyabetik hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin kapiller bazal membran kalınlaşması, intersitisyel fibrozis ve miyosit atrofisi görülmüş, hipertansiyonun varlığı bu bulgularla sinerjistik etkileşim yaptığı sonucuna varılmıştır<sup>41</sup>. Diyabete bağlı kapillerlerde gözlenen bu değişiklikler miyokardiyal hücre hasarına ve interstisyel fibrozise yol açarak DMKMP' ye katkıda bulunabilir.

Azalmış koroner akım rezervi özellikle koroner stenoz varlığında miyokardiyal iskemi eşiğini düşürebilir. DMKMP' nin küçük damarlardaki yapısal ve fonksiyonel anormallikler veya kalsiyum dağılımındaki değişikliklere bağlı mikrovasküler spazm nedeniyle tekrarlayan miyokardiyal iskemi sonucu olduğu düşünülmektedir. Koroner mikrovasküler hastalığın diyabetlilerde nasıl DMKMP' ye yol açtığı çok iyi bilinmese de, hem diyabetikler hem de dilate kardiyomyopatide benzer koroner mikrovasküler fonksiyon değişikliğinin olması DMKMP ile mikrovasküler hastalık ilişkisini desteklemektedir. Bundan dolayı DMKMP mikrovasküler spazm ve reperfüzyon hasarı ile fokal hücre kaybına yol açabilir. Miyokardiyal nekroza cevap olarak da reaktif hipertrofi ve fokal fibrozis gelişebilir.

#### d- Hipertansiyonla Etkileşim

Hipertansiyonun prevalansı diyabetiklerde nondiyabetiklerin yaklaşık iki katıdır. Sistolik hipertansiyonun diyabetik hastalarda diyastolik disfonksiyon gelişiminde bağımsız bir katkısı olduğu ayrıca gösterilmiştir, diğer taraftan hipertansif hastalar normotensiflere kıyasla diyabet gelişimine 2.5 kat daha yatkındır.

Hafif subklinik DMKMP' ye tedavi edilmemiş hipertansiyon ve/veya miyokardiyal iskeminin eklenmesiyle klinik sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna ilerleyiş hızla artabilir. Klinik pratikte DMKMP' nin gelişmesine hipertansiyon ve/veya iskeminin katkısını ayırt etmek oldukça zordur. Bunun yanısıra diyabetiklerde gözlenebilen sessiz iskemi, durumu daha da komplike hale getirmektedir.

Hipertansif diyabetik hastalarda kalp hastalığının klinik ve morfolojik özellikleri tek başına diyabet olanlara göre daha şiddetlidir. Çalışmalarda diyabetik hipertansiflerde daha fazla interstisyel bağ doku birimi gözlenmiştir<sup>42</sup>. Birlikte hipertansiyon bulunması miyosit ve endotel hücrelerinde nekrotik hücre ölümüne yatkınlığı daha fazla artırırken, apoptozisi arttırmaz. Bu farkların diyabetik kalpteki anjiyotensin 2 reseptör artışı ve oksidatif strese kaynaklandığı düşünülmektedir. Hipertansif diyabetiklerdeki histopatolojik miyokardiyal hasar daha çok hipertansiyon nedeniyle olabilirken, miyosellüler disfonksiyon daha çok diyabetle ilişkili olabilir.

#### e-İskemik Kalp Hastalığıyla Etkileşim

Diyabetli hastalar erken ateroskleroz gelişimine özellikle yatkındır. Endotelial disfonksiyon aterosklerozisin başlangıç döneminde özellikle sürükleyici rolü oynar. Diyabetik miyokardiyumdaki anjiyotensin 2 artışı ve diyabetteki özel lipid metabolizma anormallikleri erken aterogenez ve aterosklerotik plağın ilerlemesinde merkez rol oynayabilir. İnsülin rezistansı özellikle KAH şeklinde akselere ateroskleroz ile ilişkilidir.

Aterojenik süreç diyabetik kontrol ve diyabetin süresine bağlıdır. Koroner arterlerdeki ileri aterosklerozis miyokardiyal iskemi, artmış oksidatif stres ve vasküler endotelial disfonksiyonla direkt ilişkilidir. Ayrıca DMKMP gelişmesinde promotor rol oynayabilir. Sonuçta hem diyabeti hem de hipertansiyonu olan hastalar daha yüksek KAH insidansına sahiptir ve kardiyak yapısal ve fonksiyonel anormallikler bu grupta tek başına diyabet veya hipertansiyon olmasına göre daha fazla gelişmektedir<sup>43</sup>.

## **2d- DMKMP' nin Evreleri**

DMKMP başlıca 2 ana komponentten oluşur. Birincisi kısa dönemde oluşan metabolik değişikliklere fizyolojik cevaptır. Oysa ikinci dönemde onarım için kapasitesi sınırlı olan miyokard da dejeneratif değişiklikler ortaya çıkar. Bundan dolayı diyabetin erken evreleri sırasındaki tedaviler daha kalıcı şekillere ilerlemeyi geciktirebilir veya önleyebilir. Bununla birlikte bu gibi tedavilerde metabolik karakteristikler, lipid profili ve diğer kişisel farklılıkların DMKMP' nin gelişimini etkileyeceğini unutmamak gerekir. Ayrıca diyabetik hastaların tümü aynı faktörden etkilenmeyebilir veya aynı derecede etkilenmeyebilir.

1- Erken dönem: DMKMP erken evrelerde hiperglisemi ile başlatılır ve glikoz transfer edici 4 eksikliği, artmış FFA, karnitin eksikliği, kalsiyum denge değişikliği ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklarla karakterizedir. DMKMP' nin bu evresi miyokardiyal yapıda önemsiz değişikliklerle birlikte veya yalnızca miyositlerde değişiklikler vardır. Kardiyak disfonksiyon yalnızca miyokardiyal doku Doppleri gibi duyarlı yöntemlerle tespit edilebilir.

2- Ara dönem: Kalsiyum transport defekti veya FFA metabolizması gibi sellüler değişiklikler miyosit apoptozisi ve nekrozuna yol açabilir. DMKMP' nin bu evresi başlıca miyosellüler hipertrofi ve miyokardiyal hipertrofi



ile karakterizedir. Bu evrede hastalar yapısal minör değişikliklere (sol ventrikül çapları, duvar kalınlığı ve kitlede hafif artış gibi) ve önemli diyastolik değişikliklere sahip olabilir (konvansiyonel ekokardiyografi ile tespit edilebilen). Miyokardiyal vasküler yapısal lezyonlar bu evrede genelde önemsizdir.

3- Geç dönem: Miyokardiyal fibrozisin gelişimi ve metabolizmadaki daha ileri değişiklikler miyokardiyal mikrovasküler değişikliklerle sonuçlanır. DMKMP' nin bu evresi hem miyokardiyal mikrovasküler yapısal, hem de olasılıkla mikrovasküler spazmın eşlik ettiği fonksiyonel değişikliklerle karakterizedir. Kardiyak yapı ve fonksiyonlardaki değişiklikler belirgindir. Bu evredeki DMKMP sıklıkla hipertansiyonla ve iskemik kalp hastalığının erken evreleriyle ilişkilidir<sup>44</sup>.

### **3- DİYABETİKLERDE DOKU DOPPLER YÖNTEMLERİ**

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun semptomatik kalp yetmezliğine ilerleyebilen DMKMP' nin erken prelinik manifestasyonu olduğu düşünülmektedir. Son çalışmalarda asemptomatik normotensif hastalarda diyastolik disfonksiyon insidansının %60' lara kadar ulaştığı gözlenmiştir<sup>27,45</sup>.

Doku Dopler incelemeleri gibi daha duyarlı ve daha kolay uygulanabilir yöntemler diyastolik disfonksiyonu daha doğru ve ön yükten bağımsız olarak gösterebilmektedir<sup>46</sup>. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon; sol ventrikül elastik recoil, sol atriyum basıncı ve sol ventrikül kompiyans gibi birçok faktörün dinamik bir rol oynadığı kompleks bir süreçtir. Doku Doppler yöntemleri miyokardın bölgesel olarak hem sistolik hemde diyastolik velositelerinin değerlendirilmesine olanak tanır. Ortalama diyabet süresi 1.8 yıl olan 49 diyabetik hasta ile aynı yaş grubundan 15 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir doku Doppler çalışmasında; kontrollerle karşıla-

tırıldığında diyabetik hastalarda diyabet süresinin kısa olmasına ve henüz komplikasyonların gelişmemiş olmasına rağmen hem sistolik hem de diyastolik velositelerin önemli düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur<sup>47</sup> . Aynı zamanda konvansiyonel ekokardiyografik yöntemler kontrol grubuyla benzer özellikler göstermişti. Sistolik ve diyastolik velositelerdeki azalma hasar görmüş miyokardiyal fonksiyonları desteklemekteydi.

Sol ventrikül bölgesel diyastolik ve sistolik fonksiyonlar hakkındaki bilgiler yeni noninvazif teknikler sayesinde gün geçtikçe artmaktadır. Tip 2 DM de sol ventrikül diyastolik disfonksiyon prevalansı değişik çalışmalarda farklı oranlarda bulunmuştur. Strong Heart Çalışması' nda diyabetik normoalbuminürik bir alt grupta bu oran %16 iken<sup>48</sup> iyi kontrollü 46 diyabetik hastanın alındığı başka bir çalışmada bu oran %60 olarak bulunmuştur<sup>27</sup>. Bu geniş aralık kısmen hasta seçimine kısmen de standart ekokardiyografi ölçümlerinin zayıf tespit gücüne bağlanabilir.

Standart ekokardiyografi sinyalleri ile düşük amplitüde ve yüksek frekansta analizler yapılabildiğinden kardiyak boşluklardaki kan akımı velositeleri değerlendirilebilir. Bununla birlikte diyastolik dolum paternleri önyük, artyük, kan viskozitesi, sol ventrikül kitle ve ventrikül içi basınç gibi birçok parametreden etkilenmektedir. Doku Doppler parametreleri ise yüksek amplitüd ve düşük frekanslıdır. Bundan dolayı görece yük bağımsız olarak duvar hareket velositelerinin ölçümüne izin verir<sup>26</sup>.

Başka bir erken dönem diyabet çalışmasında normotensif, obez olmayan, nonkomplike 40 diyabet hastası 20 sağlıklı kontrol bireyi ile karşılaştırıldığında, Em velositeleri (miyokardiyal lateral anulus E velositesi) ve Em/Am oranı (Am=miyokardiyal lateral anulus A velositesi) diyabetik hastalarda önemli derecede daha düşük bulunmuştur. Ayrıca konvansiyonel yöntemlerle kardiyak disfonksiyon tespit edilmeyen diyabetik hastaların %50'sinde Em/Am oranı 1' in altında bulunmuştur<sup>49</sup>. Miyokardiyal fonksiyon bozukluğunun olasılıkla metabolik anormalliklere bağlı olabileceği düşünülmüştür .

İnsülin direnci oluşturulan ratlarda kardiyomiyositlerin mekanik özelliklerinin değiştiği gözlenmiş (daha yavaş kısalma ve gevşeme oranları). Metformin ile tedavi edildiğinde ise kardiyomiyosit disfonksiyonunun gelişmesi önlenmiştir<sup>50</sup>.

Konvansiyonel yöntemlerle (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma) sol ventrikül (LV) sistolik fonksiyonları henüz normalden doku dopler yöntemi ile subklinik LV sistolik disfonksiyonu gösterilebilmiştir. Global sol ventrikül sistolik rezervin değerlendirildiği MYDID 2 Çalışması'nda DM ve hipertansiyonu olup koroner arter hastalığı bulunmayan hastalardaki sistolik rezervin kontrol bireyleriyle kıyaslandığında dobutamin stress ekokardiyografi inceleme sırasında deprese olduğu gözlenmiş ve bu iki klinik bozukluğun birlikte bulunmasının aditif zararlı etki oluşturduğu düşünülmüştür<sup>51</sup>.

### III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma lokal etik komite tarafından onaylandıktan sonra hasta alımına Mart 2005' te başlandı. Mayıs 2006' ya kadar Celal Bayar Üniversite Hastanesi kardiyoloji ve endokrinoloji polikliniklerine başvuran tip 2 DM' li 63 hasta bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Hastalardan dördü ekokardiyografik görüntüleri yeterli olmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Kalan 59 hasta koroner anjiyografi sonuçlarına göre 3 gruba ayrıldı. 1) Kritik koroner arter stenozu olan hastalar (%50'nin üzerinde stenoz) 2) Nonkritik hastalar (%50'nin altında koroner stenoz) 3) Koroner arter stenozu olmayan hastalar. Birinci grupta 32 hasta (20 erkek, 12 kadın, 59±7,6 yaş), ikinci grupta 14 hasta (6 erkek, 8 kadın 56±9,9 yaş), 3. grupta ise 13 hasta (4 erkek, 9 kadın 58±5,5 yaş) vardı.

Önceden bilinen KAH veya geçirilmiş MI, inme, ritim bozukluğu, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (LVEF<%50), konjenital kalp hastalığı, kalp

kapak hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, böbrek yetmezliği (serum kreatinin>1,5 mg/dl) ve nonekojen göğüs yapısı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların transtorasik ekokardiyografi incelemeleri General Electric Vivid-3 Image Point cihazı ile 1,7 MHz multifrekans transduser kullanılarak sol lateral dekübit pozisyonda yapıldı. Tüm ekokardiyografik parametre ölçümleri aynı araştırmacı tarafından her parametre için ardışık 3 kardiyak siklusun ortalaması alınarak gerçekleştirildi. Sol ventrikül çapları ve duvar kalınlıkları 2 boyutlu ekokardiyografi baz alınıp M-mod inceleme ile Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu önerilerine göre ölçüldü<sup>52</sup>. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastolik ve sistolik boşluk volümleri arasındaki oran kullanılarak apikal dört boşluktan Simpson yöntemi ile ölçüldü. Sol ventrikül fraksiyonel kısalma standart formülden elde edildi.

Konvansiyonel transmitral pulse waved spectral Doppler ölçümleri ile pik erken (E) ve geç (A) diyastolik akım velositesi, erken diyastolik mitral akım deselerasyon zamanı, izovolumetrik relaksasyon zamanı ve total ejeksiyon izovolum indeksi ölçüldü.

Pulse waved doku Doppler ölçümleri apikal 4 ve 2 boşluk görüntülerden yapıldı. Miyokardiyal velositeler septal, lateral, anterior ve inferiyor bazal segmentlerden elde edildi. Velosite profilleri sample volume <5 mm ayarlanarak Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu önerilerine göre ölçüldü<sup>53</sup>. Kayıtlar 100 mm/sn hızda yapıldı. Ultrason dalga yönünün mitral anüler hareket yönüne paralel olmasına dikkat edildi. Filtre ayarları düşük tutulup kazanç arka plandaki gürültüyü elimine edecek ve sinyallerin ölçümünü engellemeyecek şekilde optimal düzeye ayarlandı.

Mitral anüler bölgelerden anulus apekse doğru hareket ederken oluşan pik pozitif sistolik velosite (Sm) ve anulus tabana doğru geri dönerken elde edilen 2 pik negatif diyastolik velosite (Em= erken diyastolik, Am= geç

diyastolik velosite) olmak üzere 3 ana velosite kaydedildi. Global sol ventrikül miyokardiyal fonksiyonun göstergesi olarak 4 ayrı bölgeden elde edilen Sm ve Em velositelerinin ortalamasını kabul ettik. Ayrıca izovolumetrik gevşeme, izovolumetrik kontraksiyon ve izovolumik ejeksiyon zamanları ölçüldü. Miyokard performans indeksi (MPI) hesaplamak için apikal beş boşluk penceresinde sample volüm diyastolde sol ventrikül çıkış yoluna hareketlenen mitral ön yaprakçığın distaline yerleştirilerek kayıtlar alındı. İzovolümetrik relaksasyon (IVRT), İzometrik kontraksiyon (ICT) ve ejeksiyon zaman (ET) ölçümleri yapıldı. MPI, IVRT ile ICT değerlerinin toplanıp ET değerine bölünmesi ile hesaplandı.

Plazma glikoz ve hemoglobin A1 c (HBA1 c) düzeyleri Integra 800 oto analizörü ile (Roche Diagnostic) spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 10.0.3 programıyla yapıldı. Kategorik değişkenler 'ki kare' ile karşılaştırıldı. Diğer değişkenler ise 'kruskal wallis' yöntemi ile değerlendirildi. İstatistik anlam düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

#### **IV. BULGULAR**

Gruplar arasında yaş, cinsiyet kalp hızı, sigara öyküsü, aile öyküsü, vücut kitle indeksi ve plazma kreatinin düzeyi açısından fark yoktu. İstatistiksel anlam olmaksızın KAH olan diyabetik hastalarda HDL düzeyi KAH olmayan diyabetiklere göre daha düşüktü. LDL açısından ise farklılık tespit edilmedi. (Tablo 1)

Gruplar arasında diyabetik tedavi, diyabetin süresi, plazma glikoz düzeyi, HBA1 c ve diyabetik komplikasyonlar açısından da fark izlenmedi. (Tablo 1)

Tablo1 : Çalışma popülasyonunun klinik karakteristikleri			
Değişken	Kritik KAH (n:32)	Nonkritik KAH (n:14)	KAH yok (n:13)
Yaş	59±7	56±9	58±5
Erkek/Kadın	20/12	6/8	4/9
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	28±4	29±6	30±4
DM süre	11±6	9±6	9±8
DM tedavi			
İnsülin	10	4	4
Oral antidiyabetik	18	8	6
Metformin	11	5	3
Diğer ilaçlar			
Statin	12	6	5
Beta bloker	4	2	-
ADE	8	4	3
Ca bloker	4	-	1
Plazma glikoz (mg/dl)	167±58	162±43	176±71
Plazma kreatinin (mg/dl)	0,7±0,2	0,6±0,1	0,6±0,1
Total kolesterol (mg/dl)	198±51	184±33	202±52
LDL (mg/dl)	111±45	112±37	125±42
HDL (mg/dl)	43±8	43±12	52±10
Trigliserit (mg/dl)	204±171	145±68	141±45
HbA1c (%)	8,5±1,9	7,6 ±1,0	7,7±1,2
Diyabetik retinopati	10	2	2
Sigara	5	2	2
Aile öyküsü	9	4	2
Hipertansiyon öyküsü	20	12	7
SKB (mmHg)	130±23	140±25	134±14
DKB (mmHg)	76±14	80±16	79±9
ADE: anjiyotensin dönüştürücü enzim VKI: vücut kitle indeksi SKB: sistolik kan basıncı DKB: diyastolik kan basıncı			

Konvansiyonel transmitral pulse waved Doppler parametrelerinden erken diyastolik akım velositesinin geç diyastolik akım velositesine oranı (E/A<1) esas alındığında tüm hastaların %71' inde diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edildi. Ancak önemli derecede KAH olanlar ile diğer gruplar arasında diyastolik fonksiyon bozukluğu oranı açısından

konvansiyonel ölçümlerde fark izlenmedi. Aynı şekilde deselerasyon zamanı, IVRT ve MPI açısından da fark yoktu. Hastaların konvansiyonel ekokardiyografik özellikleri tablo 2' de sunulmuştur .

Tablo 2: Standart ekokardiyografi,konvansiyonel Doppler ve M mod parametreleri				
	Kritik KAH	Nonkritik KAH	KAH yok	p değeri
LVEF (%)	63±5	61±8	63±6	0,508
SV (ml/atım)	59±12	67±18	60±13	0,412
LVEDD (cm)	4,7±0,5	4,7±0,4	4,5±0,6	0,562
FS	32±6	34±5	37±6	0,079
IVS (cm)	1,18	1,16	1,15	0,489
E/A	0,84±0,2	0,93±0,2	0,86±0,1	0,765
Edt (msn)	235±81	248±61	298±137	0,298
IVRT (msn)	100±33	108±32	108±33	0,662
MPI	0,50± 0,14	0,54±0,15	0,52±0,17	0,753
LVEF=sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu SV=sol ventrikül atım volümü, LVEDD=sol ventrikül diyastol sonu çapı, FK=fraksiyonel kısalma, IVS= interventriküler septum kalınlığı, Edt=erken deselerasyon zamanı, IVRT= izovolumik gevşeme zamanı, MPI= miyokard performans indeksi, cm= santimetre, msn= milisaniye, ml= mililitre				

Bozulmuş longitudinal sistolik miyokardiyal fonksiyonun kanıtı olarak ortalama pik sistolik velosite (Sm) alındığında yine gruplar arasında fark yoktu .

Doku Doppleri ile tespit edilen ( $E_m/A_m < 1$ ) diyastolik disfonksiyon oranı tüm hasta popülasyonunun %72' sinde gözlemlendi. Yine konvansiyonel ekokardiyografik değerlendirmede olduğu gibi KAH varlığı veya yokluğu diyabetik hastalarda diyastolik disfonksiyon oranını değiştirmedir. Hastaların doku Doppler özellikleri tablo 3' te sunulmuştur.



Tablo 3: Doku Doppler parametreleri				
	Kritik KAH	Nonkritik KAH	KAH yok	p değeri
Mitral lateral (cm/sn)				
Sm	8,0±2,1	7,8±2,1	7,6±1,5	0,824
Em	7,6±2,6	7,5±2,4	8,1±4,2	0,949
Am	10±1,8	9,2±2,1	11,5±2,5	0,106
Mitral septal (cm/sn)				
Sm	7,2±2,0	6,6±1,6	7,3±1,9	0,713
Em	5,5±1,8	5,0±1,6	5,5±2,2	0,947
Am	8,5±1,5	8,5±2,5	10±2,2	0,172
Anterior bazal (cm/sn)				
Sm	7,5±1,6	7,2±1,0	7,0±1,2	0,414
Em	5,7±1,9	5,8±1,5	6,1±2,0	0,658
Am	9,6±2,0	9,6±2,2	10,2±2,5	0,443
İnferior bazal (cm/sn)				
Sm	7,6±2,2	6,9±2,7	7,7±1,4	0,494
Em	6,7±2,7	6,7±2,5	7,8±2,8	0,444
Am	9,4±2,3	9,6±2,5	11,2±2,8	0,119
Global (cm/sn)				
Sm	7,5±1,6	7,0±1,5	7,4±0,9	0,434
Em	6,5±2,0	6,2±1,5	7,3±2,5	0,779
Global= lateral,septum,anterior ve inferior miyokardiyal doku velositelerinin ortalaması, Sm=miyokardiyal sistolik doku velositesi, Em=erken diyastolik miyokardiyal velosite, Am=geç diyastolik miyokardiyal velosite				

Sonuç olarak doku Doppler parametreleri, KAH yaygınlığı ve şiddeti ile diyabet kontrolünü gösteren indeks kabul edilen hemoglobin A1c ve diyabetin süresi arasında korelasyon gözlenmedi. Diyastolik ve sistolik fonksiyon parametrelerini içermek üzere pulse waved doku Doppler görüntüleme ile konvansiyonel 2D ve M mod incelemeler arasında fark izlenmedi.

Tüm karşılaştırmalar % 70 üzeri stenoz olan alt gruba uygulandığında da (>%70 üzeri stenoz 24 hasta, <%70 stenoz 14 hasta ve stenoz olmayan 11 hasta) gruplar arasında konvansiyonel ve doku Doppler yönünden fark izlenmedi.

## V. TARTIŞMA

Miyokardiyal radyal kasılma apekten yapılan Doppler incelemeye dik açıyla yansıdığı için bu konuda doku Doppler ile güvenilir bir bilgi edinilemez. Bununla beraber longitudinal kılma velositeleri apikal pencereden güvenilir bir açıklıkla ölçülebilir. Normal myokardiyal hareket üç ayrı komponenti olan kompleks bir süreçtir; radyal kasılma, longitudinal kılma ve rotasyon. Günümüzde hiçbir ekokardiyografi tekniği tümünü eşzamanlı olarak değerlendiremez. Longitudinal kılma global kontraktıl fonksiyonun ayrılmaz bir parçasıdır ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun oluşumunda radyal kalınlaşma kadar önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir<sup>54</sup>.

Sol ventrikül myokardiyumun longitudinal kılma ve gevşeme velositeleri bazal segmentlerde en yüksek düzeydedir ve apekse doğru progresif olarak azalır. Normal sağlıklı bireylerde bazal lateral duvardan elde edilen sistolik velosite ortalama 10.3 (±1,9) cm/sn'dir<sup>55</sup>. Çalışmamızda bulunan ortalama değer ise 7,9 (±1,9) cm/sn' dir. Ancak KAH bulunan gruplar ile olmayanlar arasında sistolik ortalama velositelerin

farklı olmaması, bu değişikliğin yalnızca diyabetin kendi yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri ile ilgili olduğu şeklinde açıklanabilir. Henüz sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu gelişmemiş KAH' ı olan diyabetik hastalarda miyokardiyal velositelere de anlamlı bir değişikliğin olmadığını gözlemledik.

Sistolik ve diyastolik işlevlerin yakın ilişkisi nedeniyle hücre içi kalsiyum dengesi ve myofilamentlerin etkileşimi ile ilgili fonksiyonel anormallikler diyastolik fonksiyon bozukluğu dışında sistolik fonksiyonları da etkilemektedir. Sistolik ve diyastolik süreçler kardiyak siklusa yakından ilişkilidir ve her ikisi de enerji gerektiren olaylardır. Sistolik ve diyastolik parametrelerin değerlendirildiği bir çalışmada konvansiyonel yöntemlerle LVEF > %50 olmasının özellikle diyastolik kalp yetmezliği olanlarda sistolik fonksiyonları tam olarak yansıtmadığı gösterilmiştir<sup>5</sup>. Bu çalışmada ortalama bazal Sm değerinin <4,4 cm/sn olduğunda anormal sistolik fonksiyonları doğru bir şekilde predikte ettiği öngörüsüyle bakıldığında; diyastolik kalp yetmezliği hastalarının %50' sinde, sadece diyastolik disfonksiyonu olan hastaların ise %14' ünde sistolik fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir. Bu değer baz alındığında hastalarımızda % 7 oranında sistolik fonksiyon bozukluğu mevcuttu ve bu gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark oluşturmuyordu.

Reversible miyokardiyal iskemi öncelikle diyastolik fonksiyonu etkilemektedir. Normal sol ventrikül dolumuyla pik erken diyastolik velosite (Em) longitudinal aksta gençlerde >10 cm/sn olarak bulunmuş ve yaşla birlikte yetişkinlerde >8 cm/sn olacak şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Hem erken hem de ara dönem diyastolik disfonksiyonu için Em velositesi <8 cm/sn olur. Daha şiddetli düşüşler ileri evre restriktif bozukluklarla birlikte<sup>56</sup>. Çalışmamızda hem konvansiyonel hem de doku Doppler yöntemiyle bulunan diyastolik disfonksiyon benzer oranlardaydı (sırasıyla % 71 ve %72). Daha önceki diyabetik hastalarla yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda diyastolik disfonksiyon tespit

edildi<sup>27,45,47,49</sup>. Bu durumun hipertansif ve KAH olan (sistolik fonksiyonları normal olsa bile) hastaların da çalışmamıza eklenmesi ve ortalama diyabet süresinin nispeten daha uzun olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Doku Doppler yöntemi ile konvansiyonel Doppler arasında diyastolik disfonksiyonu tespit etme açısından fark tespit edilmedi. Oysa Boyer ve arkadaşlarının çalışmasında (ortalama yaş 45, diyabet süresi 5,8 yıl) hastaların %46'sında konvansiyonel yöntemlerle tespit edilen diyastolik disfonksiyonu varken doku Doppler ile bu oran % 63'e çıkmaktaydı<sup>46</sup>. Çalışmamızdaki sonuçlara göre, hastalarda diyabet süresinin artması, hipertansiyonun eklenmesi ve iskemik kalp hastalığı ile komplike olması ile bu hastalardaki diyastolik disfonksiyonun tespiti açısından doku Doppler' in avantajı ortadan kalkıyor gibi görünmektedir.

Konvansiyonel yöntemlerle sol ventrikül fonksiyonları korunmuş olarak tespit edilen diyabetik hastalarda KAH varlığı ve derecesi; pulse waved doku Doppler miyokardiyal velositeler üzerine diyabetin tek başına varlığından farklı olarak bir etkide bulunmamaktadır.

Son zamanlarda sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde MPI giderek önem kazanmaktadır. Diyabetik hastalarda gelişen miyokardiyal yapısal, fonksiyonel değişiklikler koroner arter hastalığından KAH bağımsız olarak miyokardiyal relaksasyon ve kontraksiyon bozukluğu oluşturarak MPI değerini arttırmaktadır.

Diyabetik, yaş ortalaması 67 olan asemptomatik bir grupta bakılan MPI, aynı yaş grubundan sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda daha yüksek değerler elde edilmiştir (sırasıyla  $0,64\pm 0,17$  ve  $0,36\pm 0,09$ )<sup>59</sup>.

Tei ve arkadaşlarının tanımladığı sol ventrikül fonksiyonlarının sistolik ve diyastolik zaman intervalleri aracılığıyla değerlendirilmesi özellikle kalp yetmezliği değerlendirilmesinde prognostik değere sahiptir<sup>57,58</sup>. Bu index

kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncından bağımsızdır. İlimli kalp yetmezliği hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada MPI için 'cutpoint' değerini > 4,7 alındığında bu değerini kalp yetmezliğini %86 duyarlılık ve % 82 özgüllükle belirleyebildiği bulunmuştur<sup>58</sup>.

Çalışmamızda MPI yönünden gruplar arasında istatistiksel fark olmamakla birlikte kalp yetmezliği ekokardiyografi ve klinik bulguları olmaksızın tümünde bu cutpoint değerini üzerinde sonuçlar elde edilmiştir. Böylece alışma hastalarımızın diyabetin makrovasküler komplikasyonları (KAH) dışında araştırmadığımız kardiyak komplikasyonları (otonomik nöropati, mikrovasküler hasar, DMKMP) yoluyla kalp yetmezliği gelişimi yönünden yüksek risk taşıdığını düşünebiliriz.

## VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

KAH eşdeğeri kabul edilen DM' li hastalar kardiyovasküler semptomları olmasa bile yüksek koroner arter hastalığı riski ile karşı karşıyadır. Asemptomatik diyabetik hastalarda KAH' ın erken dönemde noninvazif yöntemlerle saptanabilmesi gelişebilecek daha ciddi komplikasyonları önleme açısından oldukça önemlidir.

Literatürde pulse waved doku Dopplerin diyastolik fonksiyonları göstermede konvansiyonel yöntemlere göre daha üstün olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda kardiyovasküler mortalite ve morbiditesi yüksek olan diyabetik hastalarda subklinik KAH' ı erken tanımda doku Doppler üstünlüğünün olmadığını gözlemledik. Ancak literatürde çalışmamıza benzer dizayna sahip çalışma bulunmadığı için rutin klinik uygulamada “diyabetik hastalarda KAH'ı öngörmeye doku Doppler kullanımı” ile ilgili önerilerde bulunmanın erken olduğunu ve daha geniş araştırma sonuçlarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## VII. ÖZET

Diyabetes mellitus kalp yetersizliği gelişimini bağımsız olarak arttırmaktadır. Kalp yetersizliği gelişimine katkıda bulunan en önemli faktörler ise koroner arter hastalığı, sistemik hipertansiyon ve diyabetik kardiyomyopatidir. Biz farklı koroner arter hastalığı düzeylerinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisini pulse waved doku Doppler yöntemiyle araştırdık.

Kardiyovasküler yönden asemptomatik tip 2 diyabetes mellituslu 59 hasta standart 2-D, M-mod, konvansiyonel Doppler ve doku Doppler yöntemleriyle incelendi. Koroner anjiyografi sonuçlarına göre gruplara ayrıldı ve parametreler karşılaştırıldı.

Konvansiyonel ekokardiyografik yöntemle sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal saptanan diyabetik hastaların doku Doppleri ile miyokard fonksiyonları değerlendirildiğinde koroner arter hastalığının düzeyi ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlar arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptandı.

Ayrıca kardiyovasküler yönden asemptomatik uzun süreli diyabetik hastalarda diyastolik disfonksiyonu belirlemede hem konvansiyonel hem de pulse waved doku Doppler' in kullanılabileceği düşünöldü. Böylelikle literatürde yaygın olarak kabul edilen "Doku Doppler' in diyastolik disfonksiyonu saptamadaki konvansiyonel Doppler' e üstünlüğü" görüşü çalışma grubumuzu oluşturan diyabetik hastalarda ortadan kalkıyor gibi görünmektedir.

## VIII. SUMMARY

Diabetes mellitus increases is an acknowledged risk factor for the occurrence of heart failure. Risk factors leading to the development of heart failure are coronary disease, systemic hypertension and diabetic cardiomyopathy. We investigated the relation between the extent of coronary disease and cardiac function using pulse waved tissue Doppler.

59 patients with adult type diabetes mellitus followed for 10 years, had been evaluated using Standard 2 Dimensional, conventional Doppler, M mode and tissue Doppler.

Patients had been classified in different groups according to the severity of coronary lesions assessed by coronary angiography. We compared parameters of different groups.

In asymptomatic diabetic patients with normal left ventricular function, the presence and the extent of coronary artery lesions, had no significant additional effect on systolic and diastolic function assessed by tissue Doppler compared to diabetic patients without coronary disease.

Furthermore, conventional Doppler and pulse tissue Doppler are found to be comparable for assessment of diastolic functions in diabetic patients with coronary disease.

We presume that the clinical value of tissue Doppler for assessing diastolic dysfunction in long term diabetic patients is not superior to conventional Doppler.



---

## IX. KAYNAKLAR

1-King H,Aubert RE,Herman WH. Global burden of diabetes,1995-2025:prevalence, numerical estimates,and projections.Diabetes Care;21:1414-1431

2-Haffner SM,Lehto S,Ronnemaa T,Pyorolaa K,Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-234

3-Devereux RB, Roman MJ,Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function. Circulation 2000;101:2271-2276

4-Kosmola W, Kucharski W, Kosmola MP,et al.Comparison of left ventricular function by tissue Doppler imaging in patients with diabetes mellitus without systemic hypertension versus diabetes mellitus with systemic hypertension. Am J Cardiol 2004; 94:395-399

5-Yu C-M,Lin H, Yang H , et al. Progression of systolic abnormalities in patients with 'isolated' diastolic heart failure and diastolic dysfunction. Circulation 2002;105: 1195-1201

6-Green A,Hirsch HC,et al. The changing world demography of type 2 diabetes. Diabetes Metab res 2003;19:5-7

- 
- 7- Satman I, Yılmaz T, Sengul A, et al. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-1556
- 8-Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham study. *Circulation* 1979;59: 8-13
- 9- Norhommar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359: 2140-2144
- 10-Makita Z, Vlassara H, Cerami A, et al. Immunochemical detection of advanced glycosylation end products in vivo. *J Biol Chem* 1992;267:5133-5138
- 11-King GL. The role of hyperglycaemia and hyperinsulinaemia in causing vascular dysfunction in diabetes. *Ann Med*.1996;28:427-432
- 12-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
- 13-Crook MA, Tutt P, Pickup JC. Elevated serum sialic acid concentration in NIDDM and its relationship to blood pressure and retinopathy. *Diabetes Care* 1993;16:57-60
- 14-Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk. Theory versus practice. *Circulation* 1999 ;100:1148-1150
- 15-Gonzalez MA, Selwyn AP. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. *Am J Med* 2003;115:99-106
- 16-Vlassara H, Fuh H, Donnelly T, et al. Advanced glycation end products promote adhesion molecule expression and atheroma formation in normal rabbits. *Mol Med* 1995;1:447-456

- 
- 17-Fukumoto H,Naito Z,Asano G,et al. Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 1998;5:29-35
- 18-Hamilton TA, Ma G,Chisolm GM. Oxidized low density lipoprotein supresses the expression of tumor necrosis factor-mRNA in stimulated murine peritoneal macrophages. *J Immunol* 1990; 144:2343-2350
- 19-Hamsten A,Wiman B, Faire U,et al. Increased plasma levels of a rapid inhibition of tissue plasminogen activator in young survivors of myocard infarction. *N Engl J Med* 1985 ;313:1557-1560
- 20-Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126
- 21-Steinberg HO,Tarshoby M,Monestel R,et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* 1997 ;100:1230-1239
- 22-Landsberg L, Young JB. Insulin-mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity. *Int J Obes* 1985;9 : 63-68
- 23-Young LH,Russell RR,Chyun D,Ramahi T. Heart failure in diabetic patients. In: Johnstone MT and Veves A,Editors, *Diabetes and Cardiovascular Disease*, Humana Pres ,Totowa ,NJ 2001,281-297
- 24-American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 2003;26:S28-S32
- 25-Pahor M,Psaty BM,Alderman MH,et al. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000 ;23:888-892
- 26-Sohn DW, Chai IH, Lee DJ,et al. Assesment ofmitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-480
- 27-Poirier P,Bogaty P,Garneau C,Marois L,Dumesnil JG. 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

- 
- 28-Nitenberg A, Ledoux S, Valensi P, Sachs R, Attali JR, Antony I. Impairment of coronary microvascular dilation in response to cold pressor-induced sympathetic stimulation in type 2 diabetic patients with abnormal stress thallium imaging. *Diabetes* 2001;50:1180-1185
- 29-Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29-34
- 30-Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972 ;30:595-602
- 31-Vered A, Battler A, Segal P, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1984;54:633-637
- 32-Nugent AM, Steele IC, Modaris F, et al. Exercise responses in patients with IDDM. *Diabetes Care* 1997;20: 1814-1821
- 33-Fang ZY, Yuda S, Anderson V, Short L, Case C, Marwick TH. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:611-617
- 34-Eckel J, Reinauer H. Insulin action on glucose transport in isolated cardiac myocytes : signalling pathways and diabetes induced alterations. *Biochem Soc Trans* 1990 ;18:1125-1127
- 35-Rodrigues B, Cam MC, Mcneill JH. Metabolic disturbances in diabetic cardio-myopathy. *Mol Cell Biochem* 1998 ;180:53-57
- 36-Malhotra A, Sanghi V. Regulation of contractile proteins in diabetic heart. *Cardiovasc Res* 1997;34:34-40
- 37-Astorri E, Fiorina P, Contini G, et al. Isolated and preclinical impairment of left ventricular filling in insulin-dependent diabetic patients. *Clin Cardiol* 1997 ;20:536-540
- 38-Frustaci A, Kajtsura J, Chimenti C, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 2000 ;87:1123-1132
- 39-Das AK, Das JP, Chandrasekar S. Specific heart muscle disease in diabetes mellitus-a functional structural correlation. *Int J Cardiol* 1987;17:299-302

- 
- 40-Norton GR,Candy G,Woodiwiss AJ. Aminoguanidine prevents the decreased myocardial compliance produced by streptozocin-induced diabetes mellitus in rats. *Circulation* 1996;93:1905-1912
- 41-Kawaguchi M,Techigawara M,Ishihata T,et al. A comparison of ultrastructural changes on endomyocardial biopsy specimens obtained from patients with and without hypertension. *Heart Vessels* 1997;12:267-274
- 42-Hoeven KH,Factor SM. a comparison of the pahological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 1990;82:848-855
- 43- Grossman E,Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996;125:304-310
- 44-Fang ZY,Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy:evidence, mechanism.and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004;25:543-567
- 45-Zabolgoitia M,Ismaeil MF,Maclady FA. Prevelance of diastolic dysfunction in normotensive ,asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001;87:320-323
- 46-Boyer JK,Thanigaraj S,Scechtman KB,Perez J. Prevelance of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic , normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004;93:870-875
- 47-Loimaala A,Groundstroem K,Majahalme S,Nenonen A,Vuoril. Impaired myocardial function in newly onset type 2 diabetes associates with arterial stiffness *Eur J Echo*( article in press)
- 48-Liu JE,Robbins DC,Palmieri V,et al. Association of albuminuria with systolic and diastolic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41 :2022-2028
- 49-Bonito D,Moio N,Cavuto L, et al. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. *Diabetic Med* 2005;22:1720-1725
- 50-Dutta K,Podolin DA,Davidson MB,Davidoff AJ. Cardiomyocyte dysfunction in sucrose-fed rats is associated with insuli-resistance. *Diabetes* 2001;50:1186-1192

---

51-Govind S,Saha S,Brodin LA,et al. Impaired myocardial functional reserve in hypertension and diabetes mellitus without coronary artery disease: searching for the possible link with congestive heart failure in the myocardial Doppler in diabetes (MYDID) study 2. *Am J Hyper* 2006;19:851-857

52-Sahn DJ,Demaria A, Kisslo J,Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography;results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083

53-Quinines MA,Otto CM,Stoddard M,Waggoner A,Zoghbi WA. Recommendation for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler quantification task force of the nomenclature and standarts committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002 ;15:167-184

54-Lundbeck S. Cardiac pumping and function of the ventricular septum. *Acta Physiol Scand Suppl* 1986;550:1-101

55-Alam M,Wardell J, Andersson E,et al. Characteristic of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulse waved Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999 ;12:618-628

56-Farias CA,Rodriguez L, Garcia MJ,et al. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography:comparison with standart transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:609-617

57-Tei C,Ling LH, Hodge DO, 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

58-C. Bruch, A. Schermund, D. Marin, M. Katz, T. Bartel, J. Schaar and R. Erbel .Tei-Index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart Jour* 2000;21:1888-1895

---