



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TIP 2 DİYABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA SOL VENTRİKÜL
DİYASTOLİK DİSFONKSİYON VE NT-ProBNP'NİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr.Sedat ÇİFTEL
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS
2010**



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TIP 2 DİYABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA SOL VENTRİKÜL
DİYASTOLİK DİSFONKSİYON VE NT-ProBNP'NİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr.Sedat ÇİFTEL
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr.Serhat İÇAĞASIOĞLU**

**SİVAS
2010**

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İMZA

Üye: Prof.Dr. Mehmet ŞENCAN

Üye: Yrd.Doç.Dr. Serhat İÇAĞASIOĞLU

Üye: Yrd.Doç.Dr. Hilmi ATASEVEN

Bu tez tarih 10.06.2010 ve 2010 / 10 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir. Adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

/ /2010

DEKAN

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10.02.2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile uygun görülen Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi' ne göre yazılmıştır.

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşumunda değerli katkılarını benden esirgemeyen ve çalışmamın her aşamasında beni yönlendiren Sayın Hocam Yrd.Doç.Dr. Serhat İÇAĞASIOĞLU'na teşekkürü bir borç bilir, yine değerli katkılarından dolayı, Prof.Dr. M. Zahir BAKICI, Yrd.Doç. Dr. Ziynet ÇINAR, Arş.Gör. Dr.Gonca TEKİN'e teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen Hocalarım Prof.Dr. Mehmet ŞENCAN, Prof.Dr. H.Sebila DÖKMETAŞ, Prof.Dr. Saniye TOPÇU, Prof.Dr. Füsun GÜLTEKİN, Prof.Dr. Mansur KAYATAŞ, Prof.Dr. Hakan ALAGÖZLÜ, Prof.Dr. Ferhan CANDAN, Doç.Dr. N. Özlem YÖNEM SAYGILI, Yrd.Doç.Dr. Cihat ŞARKIŞ , Yrd.Doç.Dr.Hilmi ATASEVEN, Yrd.Doç.Dr. Soner ŞENEL ve Yrd.Doç.Dr. Saadettin KILIÇKAP'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca benden tez süresince desteklerini esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince bana destek olan ve sorumluluklarımı paylaşan eşime teşekkürü borç bilirim.

**Tip 2 Diyabetes mellituslu hastalarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyon ve
NT-proBNP nin değerlendirilmesi**

Dr.Sedat ÇİFTEL

Tıpta uzmanlık tezi

Sivas-2010

ÖZET

Diyabetes mellitus (DM) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de görülme sıklığı artan önemli bir sağlık sorunudur. Diyabetik hastalardaki en önemli mortalite ve morbidite nedeni kardiyovasküler hastalık (KVH)'lardır. Diyabetik hastalarda KVH'nın erken tanısı, tedaviye erken başlamada önemli olabilir. Ekokardiyografi ventriküler fonksiyonları göstermede kullanılan bir yöntemdir. Son yıllarda KVH için dolaşımda bulunan biyokimyasal markerların klinik olarak faydalı olduğuna dair araştırmalar vardır. Ventrikül fonksiyonundaki değişiklikleri erken dönemde belirlemede, ventriküler bir hormon olan Brain Natriuretik Peptid (BNP) kullanılmaktadır. BNP'in ölçümünde yarı ömrü daha uzun ve daha kararlı bir birleşik olan N-terminal proBNP (NT-proBNP)'den yararlanılmaktadır. Bu çalışmada asemptomatik tip 2 diyabetik hastalarda, sol ventrikül diyastolik disfonksiyon (LVDD) varlığını ve LVDD ile NT-proBNP arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Çalışmamıza; Aralık 2009 – Şubat 2010 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran, yaşları 30-70 arasında olan tip 2 DM tanısı ile takip edilen 44 (22 Erkek, 22 Kadın) hasta alındı. Kontrol grubunu ise aynı yaş grubundan sağlıklı 40 (22 Erkek,18 Kadın) birey oluşturdu. Tip 2 DM'lı hastaların 23 (%52.2)'sinde ekokardiyografi bulgularına göre LVDD saptandı. NT-proBNP seviyeleri, LVDD saptanan diyabetik hastalarda 566.73 ± 738.52 pg/ml, LVDD saptanmayan diyabetik grupta 166.33 ± 137.06 pg/ml kontrol grubunda ise 134.50 ± 77.15 pg/ml bulundu. Ejeksiyon fraksiyonları (EF) arasında bir farklılık olmaksızın, NT-proBNP seviyeleri LVDD olan grupta, LVDD saptanmayan grup ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.05$).

Anahtar kelimeler: **Tip 2 diyabetes mellitus, sol ventrikül diyastolik disfonksiyon, NT-proBNP, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP; Proje no:407)**

**Evaluation of left ventricular diastolic dysfunction and
NT-proBNP in type 2 diabetes mellitus**

Dr.Sedat ÇİFTEL

Thesis in medicine

Sivas-2010

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is an important health problem for both the world and our country. Cardiovascular diseases (CVD) are the major causes of mortality and morbidity in diabetic patients. Therefore, early identification of CVD in diabetic patients may be particularly important in leading to early initiation of treatment. Echocardiography is a diagnostic method used to evaluate ventricular functions. In recent years there have been researches biochemical marker of CVD are clinically useful. Brain natriuretic peptide (BNP) which is a ventricular hormone is used to identify the changes in ventricular function in early steps. As N-terminal proBNP is more stable compound and having a longer half-life, it is used in measuring of BNP. In this study we aimed to identify the relationship between plasma NTproBNP levels and left ventricular diastolic dysfunction in Type 2 diabetic patients. In our study; we observed 44 (22 M, 22 F) type 2 diabetic asymptomatic patients aged 30-70 to the Cumhuriyet University Internal Medicine Clinic in the between December 2009- February 2010. The control group consisted the same aged 40 (22 M,18 F) healthy subjects. LVDD is detected in 23 patients (%52.2) with asymptomatic type 2 DM according to findings of echocardiography. NT-proBNP level in diabetic patients with LVDD is 566.73 ± 738.52 pg/ml, 166.33 ± 137.06 in the diabetic patients without LVDD and 134.50 ± 77.15 in control group. NT – proBNP levels in diastolic dysfunction were significantly higher than the group without LVDD and control group. Even though there was no difference in ejection fractions(EF) ($P < 0.05$)

Key words; Type 2 diabetes mellitus, left ventricular dysfunction, NT-proBNP, Cumhuriyet University Scientific Research Projects Unit (Project no:407)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	vi
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Diyabetes mellitus.....	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2.Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Tanı.....	4
2.2. Tip 2 diyabetes mellitus.....	5
2.2.1. Tip 2 diyabetes mellitus patogenezi.....	5
2.3. Diyabetik kardiyomiyopati.....	6
2.3.1. Diyabetiklerde diyastolik disfonksiyon.....	6
2.3.2. Diyabetik kardiyomyopatinin mekanizmaları.....	7
2.3.2.1. Metabolik bozukluklar.....	7
2.3.2.2. Miyokardiyal fibrozis.....	8
2.3.2.3 Diyastolik disfonksiyonun noninvaziv değerlendirilmesi.....	9
2.3.2.4 Diyastolik disfonksiyonun tedavisi.....	10
2.4 Diyabetik nefropati.....	10

2.5. Brain Natriüretik Peptid	11
2.5.1. Natriüretik peptid sistemi ve yapıları	11
2.5.2. Brain natriüretik peptid sekresyonu	13
2.5.3. Brain natriüretik peptidin fizyolojik etkileri	13
3.GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. Çalışmanın şekli	15
3.2. Olgu seçimi	15
3.3.Biyokimya	16
3.4.Mikroalbumin değeri.....	16
3.5.Kan basıncı ölçümü ve EKG	16
3.6.Vücut Kitle indeksi.....	16
3.7. NT-proBNP Laboratuvar İncelemesi	17
3.8.Renal fonksiyonların değerlendirilmesi	17
3.9. Ekokardiyografi.....	17
3.10. İstatiksel Analiz.....	20
4.BULGULAR	21
5.TARTIŞMA	32
6.SONUÇLAR	43
7. KAYNAKLAR.....	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- ACE-i:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitör
- ADA:** Amerikan Diyabet Derneği
- ALT:** Alanin Transaminaz
- ANP:** Atrial natriüretik peptid
- AKŞ:** Açlık Kan Şekeri
- Ark. :** Arkadaşları
- AST :** Aspartat Transaminaz
- BNP:** B-tipi natriüretik peptid
- BUN:** Kan üre azotu
- Ca:** Kalsiyum
- Cr :** Kreatinin
- CRP:** Compleman regulator protein
- CHF:** Konjesif Kalp Yetmezliği
- CHS:** Kardiyovasküler Sağlık Çalışması
- CNP:** C-tipi natriüretik peptid
- CÜBAP:** Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
- DÇ:** Diyastolik çap
- DFB:** Diyastolik fonksiyon bozukluğu
- DKB:** Diyastolik Kan Basıncı
- DKY:** Diyastolik kalp yetmezliği
- DM:** Diyabetes mellitus
- DMKMP:** Diyabetik kardiyomiyopati
- DT:** Deselarasyon time
- ELİSA :** Enzyme Linked Immunosorbent Assay
- ESRD:** Son dönem böbrek yetmezliği
- EF:** Ejeksiyon fraksiyonu
- FFA:** Serbest yağ asitleri
- FDA:** Food and Drug Administration

- GFR:** Glomerular Filtration Rate
- HbA1c:** Glikozilenmiş hemoglobin A1c
- HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein
- IGT :** Bozulmuş glikoz toleransı
- IFG:** Bozulmuş açlık glukozu
- IVRT:** Izovolumetrik relaksasyon time
- IVS:** İnterventrikuler septum
- KAH:** Koroner Arter Hastalığı
- KKY:** Konjestif Kalp Yetmezliği
- KOAH:** Kronik obstruktif akciğer hastalığı
- KVH:** Kardiyo vasküler hastalık
- LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein
- LVDD:** Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyon
- MI:** Miyokard infarktüsü
- MDRD :** Modification of Diet in Renal Disease
- NT-proBNP:** N-terminal brain natriüretik peptid
- NHANES:** National Health Anel Nutrition Examination Survey
- OGTT:** Oral glukoz tolerans testi
- RAA:** Renin-anjiyotensin-aldosteron
- SA:** Sol atriyum
- SKB:** Sistolik Kan Basıncı
- SVAD:** Sol ventrikül arka duvarı
- TG:** Trigliserit
- VLDL:** Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
- VKİ:** Vücut Kitle İndeksi
- WHO:** World Health Organization

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 Transmitral doppler akım paternleri	9
Şekil 2.2.Kardiyak natriüretik peptidlerin yapısı.	12
Şekil 2.3. BNP ‘nın kalp kası hücresinden sekresyonu.....	13
Şekil 4.1.Diyabetik gruptaki bireylerin LVDD durumuna göre dağılımı	21
Şekil 4.2.Gruplara ait NT-proBNP değerlerini dağılımı	27
Şekil 4.3. Grupların kendi içindeki E/E’ değerlerinin dağılımı	31

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1. DM ve glukoz intoleransı tanı kriterleri.....	4
Tablo 2. 2. Amerikan Diyabet Derneği Mikroalbuminüri Tanımı.....	11
Tablo 4. 1. Gruplar arasındaki yaş ve cinsiyet dağılımı.....	22
Tablo 4. 2. Gruplar arası demografik özelliklerin değerlendirilmesi.....	23
Tablo 4. 3. Grupların HbA1c ,AKŞ değerlerinin değerlendirilmesi.....	24
Tablo 4. 4. Grupların biyokimya parametrelerin değerlendirilmesi.....	25
Tablo 4. 5. Gruplar arası NT-proBNP değerlerin karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.6. Microalbuminüri varlığında NT-proBNP düzeyleri.....	28
Tablo 4.7. Ekokardiografik bulgular.....	29
Tablo 4.8. NT-proBNP'nin E/E' oranları ayırımına göre dağılım değerleri...	30

1.GİRİŞ

Diyabetes mellitus, (DM) sol ventrikül disfonksiyonu ve iskemik kardiyomyopatinin en yaygın sebebidir (1). DM miyokard hasarını koroner makrovasküler hastalık, otonomik disfonksiyon, diyabetik kardiyomiyopati (DMKMP) ve koroner mikrovasküler hastalıklara yol açarak oluşturmaktadır. Bu fizyopatolojik mekanizmalar nadiren izole olarak bulunur, sıklıkla üst üste binerek birbirlerini potansiyalize ederler. Tip 2 DM ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür. 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 (2). KAH diyabetiklerde hem daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta hem de koroner lezyonlar daha kompleks ve yaygın olma eğilimi göstermektedir. Ayrıca miyokard infarktüsü (MI) geçirmemiş diyabetik hastalar infarktüs riski açısından önceden MI geçirmiş nondiyabetiklerle benzer oranlar göstermiştir (3).

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 myokard işlevlerini baskıladığı bulunmuştur (4). 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 makroanjyografik 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. Diyastolik kalp yetmezliği olan hastaların tanınması, bu hastaların neredeyse sistolik kalp yetmezliği olan hastalar kadar kötü prognoza sahip olmaları ve diyastolik disfonksiyona sahip asemptomatik hastaların bile istenmeyen kardiyovasküler olaylar yönünden artmış risk altında bulunmaları nedeni ile önemlidir (1). 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 (5).

Diyastolik fonksiyon bozukluğunun anamnez ve klinik muayene ile teşhisi ve sistolik fonksiyon bozukluğundan ayrımı oldukça zordur. İnvaziv yöntemler ve ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyon bozuklukları rahatlıkla tespit edilmektedir (6). Ancak deneyimli eleman gerektirmesi, her zaman kolaylıkla yapılamaması ve obezite, KOAH gibi durumlarda yeterli görüntü alınamaması ekokardiyografinin sınırlayıcılarından. Diyastolik disfonksiyonun en erken dönemlerinde tespit edilmesinde kullanılabilir, invaziv olmayan yöntemler, halen incelenmekte ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptandığında kullanılabilir potansiyel tedaviler araştırılmaktadır (7). B-tipi natriüretik peptid (BNP) 32 aminoasitli olup volüm ve basınç yüklenmesine bağlı olarak ventriküllerin gerilimi sonrası salgılanan bir nörohormondur (8,9). Bu nörohormon preproBNP olarak salgınır ve daha sonra ventriküler myositlerin gerilmesiyle enzimatik olarak parçalanarak N-terminal proBNP ve BNP ye ayrılır (8). BNP ve NT-proBNP'nin kan ölçümleri konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalarında teşhis amacıyla kullanılmaktadır (8,9). BNP'nin akut koroner sendromda prognostik marker olarak kullanımı da onaylanmıştır (10). Ayrıca ani kardiyak ölümlerin önceden tahmin edilebilmesinde BNP'nin güvenilir olduğu gösterilmiştir (9). Yani BNP hem diyagnostik hemde prognostik bir belirteçtir.

Bu çalışmada amacımız; asemptomatik tip 2 diyabetik hastalarda, diyastolik fonksiyon bozukluğunu araştırmak ve bu durumun NT-proBNP ile arasındaki ilişkiyi belirleyerek, diyastolik disfonksiyonun erken dönemde saptanabilmesi için daha pratik bir yöntem ortaya koyabilmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Diyabetes Mellitus

2.1.1.Tanım

Diyabetes mellitus, insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ve/veya insülin direnci ile oluşan hiperglisemi ile kendini gösteren, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozukluğudur (11). İnsülin yetersizliği insülin salınımının tam veya kısmi salınım kusuruna yada göreceli olarak insülin direncine bağlıdır (12,13). Hastalığın seyrinde retinopati, nöropati, nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ve miyokard infarktüsü (MI), inme, periferik arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonlar sıklıkla gelişmektedir (14).

2.1.2.Epidemiyoloji

Dünya sağlık örgütü, DM sıklığının 150 milyondan 2025 yılında tahmini 300 milyona çıkacağını öngörmektedir (15). National Health Anel Nutrition Examination Survey (NHANES)'e göre. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 1976-1994 yılları arasında diyabet prevalansı %6.6'dan %7.8'e yükselmiştir (16,17). Yine aynı dönemde bozulmuş glikoz toleransı (IGT) % 6.5'dan % 9.7'e çıkmıştır (12,18). DM ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) yaşla birlikte artar. ABD'de 50 yaş üstünde DM oranı %10-15'lere varmıştır (13). NHANES verilerine göre, günümüzde ABD'de erişkinlerin %5-6'sında diyabet vardır ve her yıl yaklaşık 625.000 yeni tanı alan olgu bildirilmektedir (18).

Türkiye'de ise 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi çalışmalarına göre, 20-80 yaş grubunda DM sıklığı % 7.2 ve glukoz tolerans bozukluğu sıklığı % 6.7 bulunmuştur (19). Bu çalışmada bilinen her diyabetliye karşın 3 gizli diyabetli olduğu saptanmıştır.

2.1.3 Tanı

Diyabetes Mellitusta tanı, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile konur. Diyabetes Mellitus ve glukoz intoleransı tanı kriterleri Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve World Health Organization ((Dünya Sağlık Örgütü (WHO)) tarafından gözden geçirilmiştir (21).

Tablo 2.1. DM ve glukoz intoleransı tanı kriterleri

	<u>ADA (1997)</u>	<u>WHO (1999)</u>	<u>ADA(2004)</u>
<u>DIYABET</u>			
Açlık*	126 mg/dl veya	126 mg/dl ve	
OGTT** 2.st	200 mg/dl	200 mg/dl	
<u>BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU</u>			
Açlık	110-125 mg/dl	110-125 mg/dl	100-125 mg/dl
OGTT 2.st	-	<140 mg/dl	
<u>BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI</u>			
Açlık	-	<126 mg/dl	
OGTT 2.st	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	

*Açlık en azından son 8 saattir kalori alınmamasıdır.

**OGTT (Oral glukoz tolerans testi): Dünya Sağlık Örgütünün tanımladığı şekilde 75 gr glukoz ile yapılır (20).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada WHO kriterleri ile karşılaştırıldığında, ADA'nın açlık glukozunu temel alan kriterleri, yaşlı kişilerde olan glukoz anomalilerini tespit etmede yetersiz kalmaktadır (22,23). Kardiovasküler sağlık çalışmasında (The Cardiovascular Healthy Study) WHO ile karşılaştırıldığında ADA kriterlerinin yaşlılarda (>65 yaş) diyabet sıklığını %50 daha düşük tespit ettiği bildirilmiştir (24).

2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 diyabet, iskelet kası ve karaciğerde artan insülin direnci, karaciğerden glukoz çıkışının artması ve lipotoksisite ve glikotoksisite sonucu pankreasın beta hücresinde insülin salgısının giderek azalması gibi faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkar (25,27). Tip 2 diyabet, daha önce insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus (NIDDM) veya erişkin başlangıçlı diyabet olarak adlandırılmakta idi. Bu hastaların büyük çoğunluğunda eninde sonunda hipergliseminin kontrolü için insülin tedavisi gerekmektedir (12,14,26). Bu yüzden insülin bağımlılığı temeli üzerine kurulan bu sınıflama artık kullanılmamaktadır (12,14). Tip 2 diyabetiklerin çoğunluğu erişkin yaşta, %2-4 gibi bir bölümü çocuklukta başlar (25). Tip 2 diyabet en sık 40 yaşından sonra görülür. Erkeklerde 65-69, kadınlarda 70-74 yaşlarında doruğa çıkar (25).

2.2.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Patogenezi

Tip 2 diyabet karaciğer, kas ve yağ dokularının insüline duyarlılığının azalması ve bunların üzerine eklenmiş beta hücresi sekretuar fonksiyonlarında bozulma ile karakterize kronik bir hastalıktır (14). Bu metabolik bozukluk genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkar (28). Bir çok kanıt tip 2 DM' un genetik hastalık olduğunu göstermektedir. Bu hastalığa yol açan genler henüz belirlenememiş olsa da bu hastalığın poligenik ve multifaktöryel olduğu açıktır (12). Çoğunlukla genetik risk birçok genin etkileşimi ile olur ve her bir gen bireyi artmış yemek alımı ve azalmış fiziksel aktivitelerin sonuçlarına karşı korur veya duyarlaştırır (14). Her iki ebeveyni tip 2 DM olan bireylerin DM gelişme riski %40'lara ulaşır. Farklı sosyal çevrelerde büyütölseler bile, monozigot ikizlerden birinde tip 2 diyabet göröldüğünde diğesinde de sonraki yıllarda klinik olarak belirgin tip 2 diyabet gelişme olasılığı çok yüksek olduğu gösterilmiştir (29).

DM gelişmesi için toplam kalori alımından bağımsız olarak karbonhidrat, yağ veya protein türü gıdanın hangisinin daha zararlı olduğunu gösteren veriler yoktur (14). Obezite ve fiziksel inaktivite tip 2 DM gelişimini arttıran en önemli iki çevresel faktördür (21).

2.3. Diyabetik Kardiyomiopati

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.

2.3.1. Diyabetiklerde 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 (30). 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 disfonksiyonu iyi kontrol tip 2 diyabetiklerde klinik olarak tespit edilebilir kalp hastalığı olmaksızın da oldukça sık ortaya çıkmaktadır. Poirier ve ark. (31)'nin yaptığı çalışmada 46 iyi kontrollü diyabetik komplikasyon, hipertansiyon, KAH ve sistolik fonksiyon bozukluğu olmayan tip 2 diyabetik hastanın 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 .

DM, kardiyak hasarı, koroner makrovasküler hastalık, otonomik disfonksiyon, diyabetik kardiyomyopati ve koroner mikrovasküler hastalıklara yol açarak farklı düzeylerde provake edebilir. Bu sendromlar seyrek olarak izole olabilir ama daha sıklıkla overlap yapar ve birbirlerini potansiyalize ederler. DM özellikle koroner endotelyal disfonksiyonla ilişkili olan koroner akım rezervinin bozulmasına yol açan yapısal ve fonksiyonel koroner mikrovasküler hastalıklara neden olur (32). Koroner mikroanjyopati komponenti diyabetin major komplikasyonu olan koroner makroanjyopatinin etkilerini potansiyalize edebilir ve ayrıca kardiyomyopatinin progresyonunda önemli olabilir. Kronik diyabetiklerde kontraktıl bozulma ve kalp disfonksiyonu ayrıca membranda lipid metabolitlerinin birikimine bağlı olarak sarkolemmal kalsiyum transportu ve sarkoplazmik retikulumdaki defektler nedeniyle subsellüler remodelingle ilişkili olabilir (32).

2.3.2. Diyabetik Kardiyomyopatinin Mekanizmaları

DMKMP'nin gelişimi multifaktoriyeldir. Metabolik anormallikler, miyokardiyal fibrozis, mikrovasküler hastalık, otonomik disfonksiyon ve insülin direnci olası mekanizmalardır (32).

2.3.2.1. Metabolik Bozukluklar

Diyabetiklerdeki metabolik değişiklikler direkt olarak hiperglisemi tarafından tetiklenir. Diyabetik kalplerdeki primer defekt glikolizis ve glikoz oksidasyonun stimilasyonuyla 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 nedenli major bir kısıtlanma vardır. Bu olasılıkla glikoz taşıyıcılarının hücre azalmasıyla ilişkilidir ve insülin tedavisi ile düzelebilir (33). Artmış serbest yağ asitleri (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. Toksik moleküller, oksidatif stres aracılığıyla, subsellüler remodeling ve kalsiyum (Ca) homeostazında kritik rol oynayabilir ve DMKMP oluşumuna katkıda bulunabilir. Sarkoplazmik retikulum Ca ATPase ve

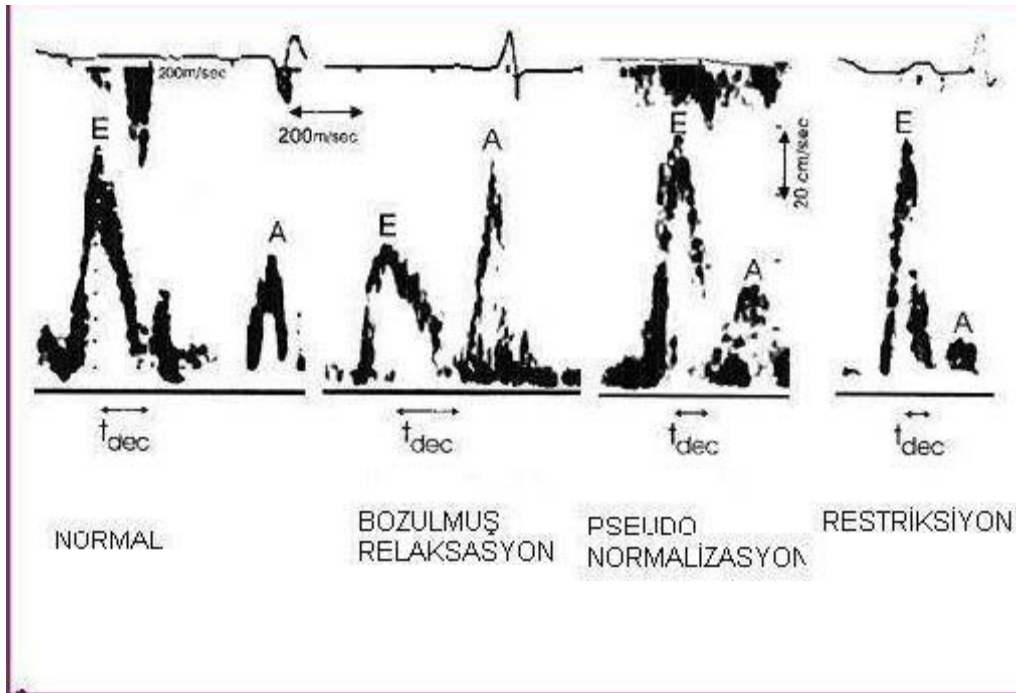
sodyum kalsiyum değişim fonksiyonu ile ilgili bozukluklar diyabetiklerdeki anormal miyokard karbonhidrat ve lipid metabolizmasına önemli katkıda bulunabilir.

2.3.2.2. 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 hem de 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 (34). Diyabetik miyokardiyumdaki kollajen birikimi kollajenin lizin parçasındaki glikolizasyonu nedenli bozulmuş kollajen degradasyonundan kaynaklanabilir. Hiperglisemi, ayrıca reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerine neden olur. Oksidatif stres 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. Patolojik incelemelerde de diyabetik hastalarda miyokardiyal hipertrofi ve fibrozis tespit edilmiştir (35). 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 (36). 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 (36).

2.3.2.3 Diyastolik Disfonksiyonun Noninvaziv Değerlendirilmesi

Diyastolik disfonksiyon, fizik muayene, kalp kateterizasyonu, nükleer görüntüleme yöntemleri, ekokardiyografi ve CT/MRI gibi birtakım invazif ve noninvazif yöntemlerle değerlendirilebilir. Bununla birlikte 2 boyutlu ekokardiyografi diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan tanı metodudur. Ekokardiyografi kullanılarak transmitral akım, pulmoner venöz akım, renkli M mode akım paterni değerlendirilirken doku doppleri ile miyokard hareketleri değerlendirilebilir. Ekokardiyografide en sık kullanılan ölçümler E ve A dalgalarının hızlarıdır. Normal bir sol ventriküle sahip genç hastada diyastolik dolumun büyük bir kısmı belirgin E dalgasıyla ifade edilen erken fazda olur. Diyastolik dolumda atrial kontraksiyon daha az rol oynadığı için A dalgası E dalgasına kıyasla daha küçüktür. Bununla birlikte sol ventrikülün pasif dolumunda daha yüksek basınçlara ihtiyaç duyulursa, diyastolik dolum atrial kontraksiyona daha fazla bağımlı olur. Bu nedenle A dalgası E dalgasından daha büyük olur. Dolum hızlarının değerlendirilmesi, E ve A dalga hızlarının ölçümü, E/A oranının hesaplanması, deselerasyon zamanının ve pulmoner ya da hepatik venlerdeki akım hızlarının ölçümü ile olur.



Şekil 2.1 Transmitral doppler akım paternleri

Doku doppleri son dönemlerde kullanılmaya başlanan ve ekokardiyografinin diagnostik ve prognostik değerini artırabilecek bir yöntemdir. Renkli M Mode taramaları da dolum şeklinin oluşturduğu eğiminin diyastolik dolum ile uyumlu olması bakımından yararlıdır. Klasik doppler yüksek hızlı kan akımını ölçerken doku doppleri ise sol ventrikül kasına ait hız paternlerini ölçmesi bakımından daha duyarlıdır. Diyastolik disfonksiyonun tanısında ve prognozun belirlenmesinde ekokardiyografi önemli bir yer tutmaktadır. Bununla birlikte hemodinamik değişiklikler tarafından oluşturulan hatalar en önemli kısıtlayıcı yanıdır. Bu sebeple yeni teknik üzerinde de çalışılmaktadır.

2.3.2.4 Diyastolik Disfonksiyonun Tedavisi

Genel olarak tedavi altta yatan hastalığı düzeltmeye yönelik olmalıdır. Bu noktada özellikle hipertansiyon ve iskeminin düzeltilmesi önem taşımaktadır. Diyastolik kalp yetmezliği olan hastaların farmakolojik tedavisinde; diüretikler, ACE-i, kalsiyum kanal blokerleri ve beta blokerler kullanılabilir. Bu noktada kalp hızının yavaşlatılarak ventrikül dolumu için yeterli zaman sağlanması (Beta bloker, kalsiyum kanal blokeri gibi), diüretik kullanımı ile pulmoner konjesyonun ve semptomatik rahatlamanın sağlanması, ACE-i kullanımıyla hipertrofinin geriletmeye çalışılması tedavi esaslarını oluşturmaktadır (37). Bütün bunlara rağmen diyastolik yetmezliğin tedavisi sorun olmaya devam etmekte ve bu konuda büyük randomize çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Diyastolik disfonksiyonun patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte ileride daha etkin tedavi biçimleri ortaya çıkacaktır (38).

2.4 Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati, diyabetli hastaların %20-40'ında oluşmaktadır ve son dönem böbrek yetmezliğinin (ESRD) en önemli tek nedenidir. 30–299 mg/24 saat aralığında olan persistan albuminürinin, tip 1 diyabetlilerde diyabetik nefropatinin en erken evresi olduğu ve tip 2 diyabette nefropati gelişeceğinin göstergesi olduğu gösterilmiştir. Mikroalbuminüri, artmış KVH riskinin de en iyi göstergelerindedir. Diyabetik nefropatinin en erken ve klinik olarak takipte en iyi kullanılabilen bir

bulgusudur (39,40). 15 yaşını aşmış, 5 yıldan uzun zamandır tip 1 diyabeti olan ve yeni tanı alan tüm tip 2 diyabetiklerde, nefropatinin erken evrede yakalanabilmesi amacıyla mikroalbuminüri taraması yapılmalıdır. Mikroalbuminüri taraması üç yöntemle yapılabilir (41) (Tablo 2.2).

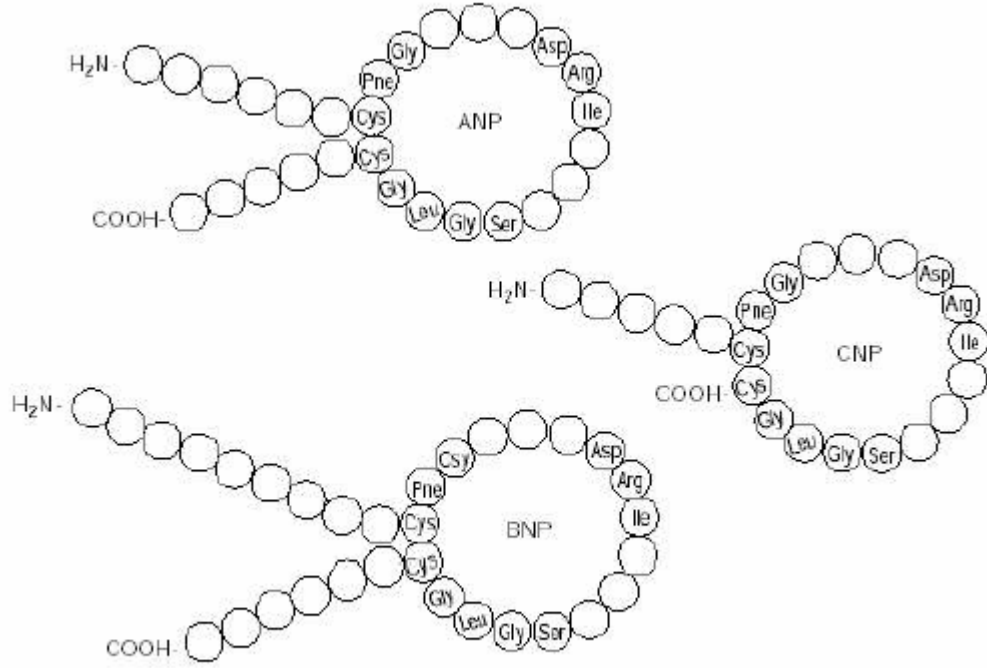
Tablo 2. 2. Amerikan Diyabet Derneği Mikroalbuminüri Tanımı

<u>KATEGORİ</u>	<u>24-SAAT</u> <u>NUMUNE ALMA</u>	<u>ZAMANLI</u> <u>TOPLAMA</u>	<u>SPOT TOPLAMA</u>
Normal	<30mg/24 saat	<20µg/dak	<30 µg/mg kreatinin
Mikroalbuminüri	30-300mg/24 saat	20-200µg/dak	30-300µg/mg kreatinin
Klinik albuminüri	300mg/24 saat	>200µg/dak	>300µg/mg kreatinin

2.5. Brain Natriüretik Peptid

2.5.1. Natriüretik Peptid Sistemi ve Yapıları

Kalbin bir endokrin fonksiyona sahip olduğu şüpheleri yaklaşık olarak 50 yıl önce, atriyumlardaki dilatasyonun natriürez ile ilişkili olduğunun gösterilmesiyle doğmuştur (42). 1988 yılında Sudoh ve ark. (43) ANP benzeri bir natriüretik peptidin domuz beyinde varlığını göstererek beyin (brain) natriüretik peptid adını vermiştir. Takip eden araştırmalarda BNP'nin kalp kası hücrelerinde sentezlendiği ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir (44). Bilinen diğer natriüretik peptid olan C-tipi natriüretik peptidin (CNP) ise kardiyak fonksiyonlara olan etkisinin minimal olduğu ve farklı bir mekanizma ile etki gösterdiği düşünülmektedir. Natriüretik peptid ailesinin yapısı Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



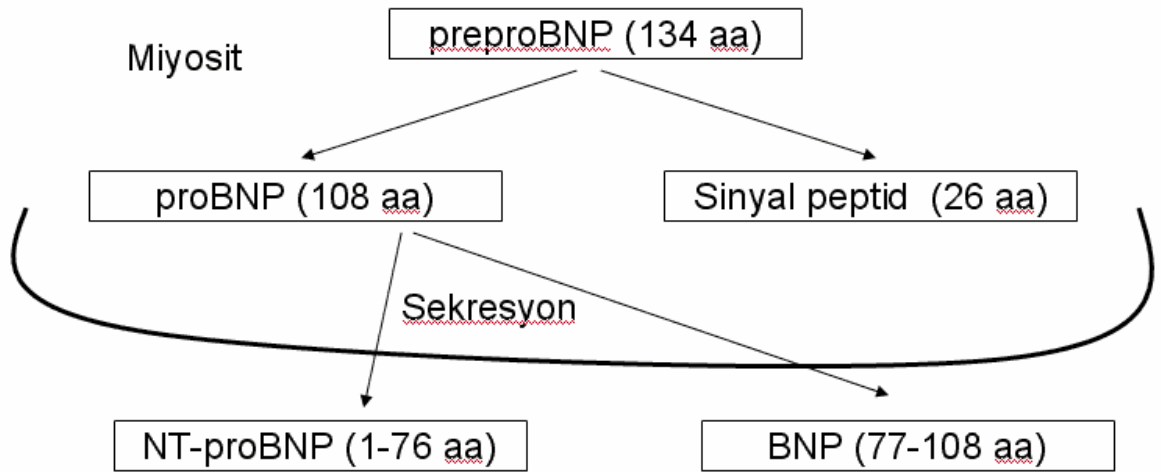
Şekil 2.2. Kardiyak natriüretik peptidlerin yapısı.

Belirtilen aminoasitler her üç peptidde ortak olarak bulunmaktadır. ANP: Atriyal natriüretik peptid, BNP: Brain natriüretik peptid, CNP: C tipi natriüretik peptid.

Brain natriüretik peptid bütün natriüretik peptidlerde ortak 17 aa halka yapısını içeren 32 aminoasitlik bir polipeptiddir (45). Temel depolanma yeri atriyum olan ANP'nin aksine temel kaynağı kalp ventrikülleridir. Bu nedenle diğer natriüretik peptidlerden farklı olarak ventriküler hastalıkların tanısında daha duyarlı ve özgül bir göstergedir. Sol ventrikül duvarındaki gerilme ve hacim yükü ile BNP sekresyonu uyarılır. Ayrıca BNP'nin plazma seviyesi ANP'den daha fazla ve yarılanma ömrü daha uzundur (20 dk). Tıpkı NT-ANP de olduğu gibi BNP sentez yan ürünü olan NT-proBNP, BNP'den daha kararlı ve uzun yarı ömürlüdür (60-120 dk) (46).

2.5.2. Brain Natriüretik Peptid Sekresyonu

Dolaşımdaki BNP'nin temel kaynağı kalp kası hücreleridir. Son zamanlarda kalpteki fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir (45). Artmış duvar gerilimi pek çok kalp hastalığının ortak paydası olması nedeni ile dolaşımdaki BNP düzeyleri bu hastalıkların klinik göstergesi olarak kabul edilebilir. İnsan BNP'si kalpte 108 aminoasit içeren öncü BNP "pro-BNP" şeklinde patlamalar ve ani salınımlar şeklinde üretilir. Daha ileri işlemler ile biyolojik olarak aktif, olgun 32-aminoasit BNP molekülü salınır. Bu fragman BNP öncüsünün C-terminal zincirine tekabül ederken, geriye kalan 76 aminoasitten oluşan fragman NTproBNP'dir. Biyolojik olarak aktif BNP, intak 108 aminoasit içeren pro-BNP ve proBNP'nin geri kalan kısmı NT-proBNP'nin üçü birden plazmada bulunurlar ve immünoassay testleri ile ölçülebilirler (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. BNP'nin kalp kası hücresinden sekresyonu. aa: aminoasit, NTproBNP: N-terminal proBNP

2.5.3. Brain Natriüretik Peptidin Fizyolojik Etkileri

BNP'nin fizyolojik etkileri diürez, vasodilatasyon, renin ve aldosteron üretimi ile kalp ve vasküler kas hücre büyümesinin inhibisyonu şeklinde gerçekleşmektedir. Özellikle volüm fazlalığı durumunda BNP'nin damar gevşetici etkisi belirgindir ve kan basıncında belirgin düşme sağlar. BNP sempatik tonusu, RAA sistemini, katekolamin ve endotelin gibi vasokonstriktör moleküllerin sentezini inhibe eder (47,48). Renal etkileri arasında glomerül filtrasyon hızı ve sodyum atılımını artırması sayılabilir (47,48).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 02.06.2009 tarih ve 2009-06/23 sayılı karar ile izin alınmıştır.Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından 406 nolu proje ile desteklenmiştir. Hastalara ve kontrol grubunu oluşturacak bireylerin tümüne bilgilendirme formu okutulup, aydınlatılmış onam formu imzalatılmış, kabul edenler çalışmaya alınmıştır. Yapılan bu çalışma prospektif bir çalışmadır.

3.2. Olgu Seçimi

Bu çalışmaya, Aralık-2009 ile Şubat-2010 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'ne başvuran, Tip 2 DM tanısı olan, yaşları 30-70 arasında değişen, 22 erkek, 22 kadın olmak üzere toplam 44 hasta alındı. Kontrol grubu ise; benzer yaş grubundan ve ekokardiyografileri normal toplam 40 (22 erkek ve 18 kadın) sağlıklı bireyden oluşturuldu.

Tip 2 DM'lu hastalar aşağıdaki kriterler göz önüne alınarak çalışmaya alındı ya da dışlandı.

Çalışmaya alınma kriterleri;

- Diyabetik diyete uyan ve/veya oral antidiyabetik ilaç alanlar
- Sistolik disfonksiyonu olmayan hastalar
- Kronik bir kalp hastalığı olmayanlar
- Bir gece öncesinde kafeinli içecek, sigara ve alkol almamış olanlar
- 30-70 yaş arasında olanlar

Dışlama kriterleri;

- İnsülin kullananlar
- Tip 1 DM'lu hastalar
- Konjesif kalp yetmezliği tanısı olanlar

- Koroner Arter hastalığı tanısı olanlar
- Aritmisi olanlar
- Akut ve/veya kronik böbrek hastalığı olanlar

3.3.Biyokimya

Açlık kan şekeri, kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), total protein, albumin, sodyum, potasyum, c-reaktif protein(CRP), total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid (TG) düzeyi için antekübital venden kan alınarak, kuru düz ve EDTA'lı tüplere boşaltıldı. Kan örnekleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak Biyokimya Anabilim Dalı'nda Beachman Coulter Lx20 cihazıyla çalışıldı.

3.4.Mikroalbuminüri Değeri

İdrar yolu enfeksiyonu bulguları olmayan ve 48 saat içerisinde ağır egzersiz yapmamış hastaların sabah spot idrarları alındı. İdrar örnekleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Syncihron LX20 otoanalizöründe İmmünoturbidimetrik yöntemle çalışıldı. Mikroalbumin değerleri için 0-30 µg/mg kreatinin arası negatif, 30µg/mg kreatinin üstü pozitif olarak kabul edildi.

3.5.Kan Basıncı Ölçümü ve EKG

Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan bireylerin kan basınçları, uygun manşonlu civalı tansiyon aletiyle, en az 10 dakika istirahat ettikten sonra, supin pozisyonda, her iki koldan aynı kişi tarafından Korotkoff faz I ve faz V sesleri baz alınarak ölçüldü. Kan basıncı yüksek saptanan kişilerin 10 dakika sonra ölçümleri tekrar edildi. Hipertansiyon tanısı için JNC -7 kriterleri kullanıldı (49). Tüm bireylerin Pm ECG-1200 cihazı ile EKG' leri çekildi.

3.6. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

VKİ indeksi (vücut ağırlığı (kg) / metre cinsinden boy uzunluğunun karesi) kullanılarak hesaplandı.(VKİ=kg/m²)

3.7. NT-proBNP Ölçümü

Yirmi dakikalık istirahat periyodunu takiben, NT-proBNP ölçümü için EDTA'lı tüplere antekübital venden 10 ml kan örneği alındı. Örnekler, + 4 C°'de 14600 x g' de 10 dakika santrifüj edildi ve üst faz plazma kısmı NT-proBNP ölçümü için başka bir tüpe alındı. Plazma ayrıştırıldıktan sonra, -70 °C'de analiz yapılincaya kadar saklandı. Plazma NT-proBNP düzeyi, Biomedica (Slovakia) marka NT-proBNP ticari kiti kullanılarak tam otomatik olarak Triturus (İtaly) cihazında Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELİSA) yöntemi ile ölçüldü.

3.8. Glomerüler Filtrasyon Hız (GFR) 'nın Değerlendirilmesi

Tüm bireylerin GFR'si Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü (Formül 3.1) ile hesaplandı (50). GFR değerlerinden 70-145 ml/dk arasında olan değerler normal , 70 ml/dk 'nın altında olan değerler düşük olarak kabul edildi.

MDRD formülü

$$\text{GFD} = 186 \times ([\text{Scr}]^{-1.154}) \times ([\text{Yaş}]^{-0.203}) \times (0.742 \text{ kadın ise}) \quad (\text{Formül 3.1})$$

GFD: ml/dakika/1.73 m² [Scr]: serum kreatinin düzeyi, mg/dl

Not: Bulunan değer zencilerde 1.21 ile çarpılmalıdır.

MDRD formülünün kullanılabileceği web sayfaları www.tsn.org.tr (Türk Nefroloji Derneği web sayfası)

3.9. Ekokardiyografi

Tüm ekokardiografiler Vivid 7 Pro marka (USA) ekokardiografi cihazı ile 3,5 mHZ prob kullanılarak transtorasik olarak yapıldı. Ekokardiyografik inceleme, hasta sırt üstü yatar pozisyonda veya sol yana yatar şekilde, uygun ekokardiyografik pencereler kullanılarak parasternal uzun, kısa aks, apikal dört boşluk, beş boşluk görüntüleri eşliğinde iki boyutlu, M Mode, C- Doppler ve akım doppleri kulanılarak ölçümler yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Birliği'nin önerileri doğrultusunda; tüm ekokardiografiler aynı kişi tarafından ve sirkadyen değişikliklerin diyastolik disfonksiyona olan etkisini ortadan kaldırmak için gün ortasında yapıldı (51). M-mod ekokardiyografi ölçümleri uygun parasternal uzun aks görüntülerinden elde edildi . Bu yöntemle sol ventrikül diyastol sonu boyutları ve ejeksiyon fraksiyonu, diyastol

sonu septum ve arka duvar kalınlıkları ve sol atriyum diyastol ve sistol sonu çapları ölçüldü. Transmitral akım doppleri incelemelerinde aşağıdaki parametrelere bakıldı;

1-) E dalgası pik hızı (cm/sn): Erken diyastolde pik transmitral dolum hızı.

2-) A dalgası pik hızı (cm/sn): Geç diyastolde pik transmitral atrial dolum hızı.

3-) Deselerasyon time (ms) (DT): E dalgası pik hızının sıfıra yaklaşırken gösterdiği eğimin süresi.

4-) Izovolumetrik relaksasyon time (ms) (IVRT): Aort kapağı kapandıktan sonra mitral kapak açılana kadar geçen süre.

5-)E/A oranı

6-)E/E' oranı

Ölçülen bu parametler ile; normal sistolik fonksiyon, ejeksiyon fraksiyonunun %50'nin üzerinde olması ve sol ventrikul segmenter hareket bozukluğu izlenmemesi olarak tanımlandı.

Transmitral akımın pulsed wave (PW) incelemesinde E / A hız oranının > 1 olması, DT'nin 160- 240 msn arasında olması, IVRT'nin 60-105 msn arasında olması normal diyastolik patern olarak tanımlandı.

Ekokardiyografi bulgularına göre LVDD 3 evreye ayrıldı.

Evre I; uzamış relaksasyon paterni

55 yaş altı hastalarda;

- E / A oranı < 1
- DT > 240 msn
- IVRT > 100 msn

55 yaş ve üstü hastalarda;

- E / A < 0.8

- DT > 240 msn
- IVRT > 105 msn olarak tanımlandı.

Evre II;

- E / A oranı 1-1.5 arasında
- DT 160-240 msn
- IVRT 60-105 msn olarak tanımlandı.

Bu grubun pseudonormal paternden ayrımı için pulmoner ven kayıtları ve PWDD kayıtları incelendi.

Pseudonormal paterni destekleyici bulgular olarak;

- Pulmoner ven akım kayıtlarında

-PVd / PVs > 1.5

-PVa dalga maximum hızı 35cm/sn'den fazla olması

-Pulmoner ven ters A dalgası süresinin transmitral A dalgası süresinden farkının 30 msn'den fazla olması

-Valsalva manevrası ile E / A oranının < 1'e dönmesi arandı.

Ayrıca mitral anulusun septal komşuluğundan alınan Em (E') değerinin 8'in altında olması da LVDD olarak değerlendirildi.

Evre III; Restriktif patern

- E / A oranının > 2.0
- DT < 160 msn
- IVRT < 70 msn
- PVd / PVs > 1.5
- Pulmoner ven ters A dalgası süresinin transmitral A dalgası süresinden farkının 30 msn'den fazla olması olarak tanımlandı.

Doku Doppler görüntüleme ile lateral mitral anülüs seviyesinden elde edilen E/E' oranı sol ventrikül dolum basıncını hesaplamak için kullanıldı.

Ayrıca hastalar E/E' oranlarına göre de üç gruba ayrıldı:

-E/E' < 8

-8 < E/E' < 15

-E/E' > 15.

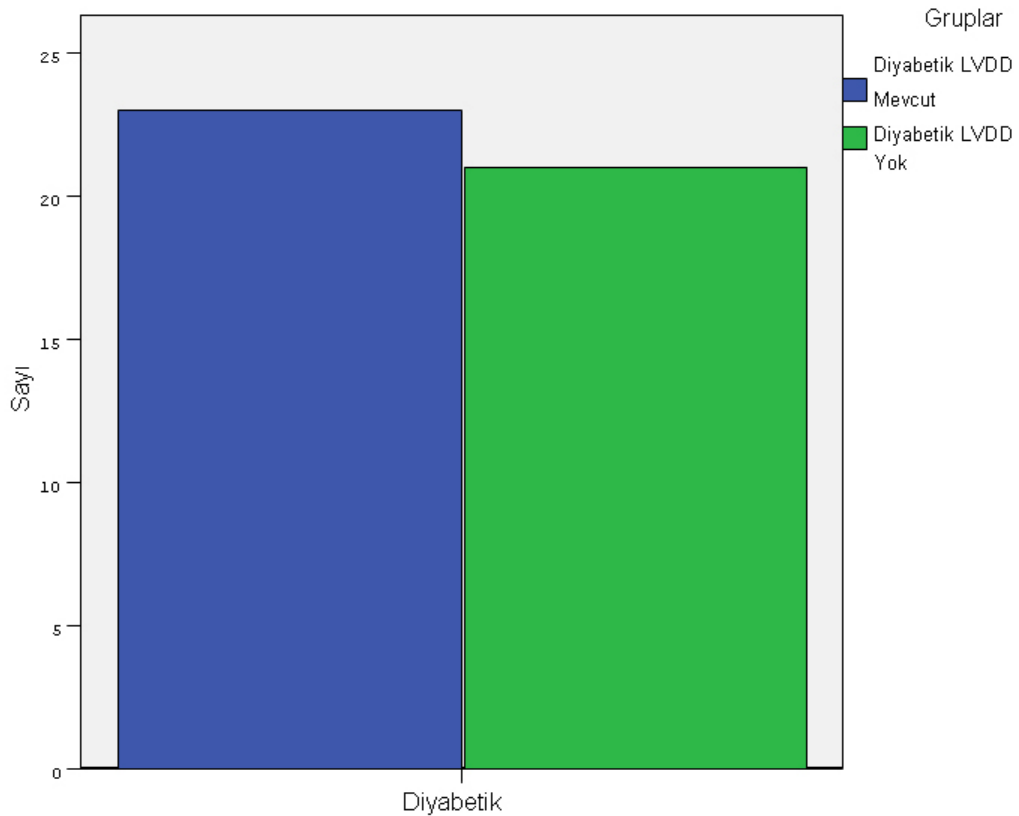
3.10. İstatiksel Analiz

Çalışmamızın verileri SPSS (ver:14.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde, Mann Whitney U testi, khi-kare testi, ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Veriler tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma yüzdesi 0.05 olarak alındı.

4.BULGULAR

Çalışma grubumuzu oluşturan tip 2 DM'lu hastaların, 23 (%52.2)'ünde LVDD saptanırken, 21 (%47.8)'inde LVDD gözlenmedi (Şekil 4.1). LVDD saptanan olguların 11 (%47.8)'i kadın, 12(%52.2)'si erkek, LVDD saptanmayan olguların 10 (%47.6)'u kadın, 11 (%52.4)'i erkek, kontrol grubunun ise 23 (%52.4)'ü kadın 17 (%47.6)'si erkekti. Gruplar cinsiyet yönünden karşılaştırıldıklarında aradaki fark istatistiksel açıdan önemsiz bulundu ($X^2 = 0,80$, $p = 0.670$, ($p > 0.005$), (Tablo 4.1).

LVDD olan diyabetik bireylerin yaşları 56 ± 5.74 yıl, tip 2 DM olup LVDD olmayan olguların yaşları 54.14 ± 5.91 yıl, kontrol grubunun ise 53.00 ± 6.76 yıl bulundu. Yaş açısından gruplar arası fark önemsizdi ($KW=5.71$; $p=0.058$ $p>0.05$), (Tablo 4.1).



Şekil 4.1.Diyabetik gruptaki bireylerin LVDD durumuna göre dağılımı

Tablo 4. 1. Gruplar arasındaki yaş ve cinsiyet dağılımı

		Yaş (yıl)	Cinsiyet			
		X±S	<u>Erkek</u>		<u>Kadın</u>	
			n	%	n	%
DM (n= 44)	LVDD + n: 23	56.82±5.74	12	52.2	11	47.8
	LVDD – n: 21	54.14±5.91	11	52.4	10	47.6
Kontrol grubu n: 40		53.00±6.76	17	45.2	23	52.4
Sonuç		p>0.05	p>0.05			

Tip 2 DM'li olgular, LVDD ve diyabet süresi açısından karşılaştırıldı. LVDD saptananlarda ortalama diyabet süresi 7.86±2,66 yıl, LVDD saptanmayanlarda ise 5.18±2.47 yıl olarak bulundu. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel yönden anlamlı idi ($p<0.05$), (Tablo 4.2).

Çalışma grubunu oluşturan tip 2 DM'li hastalar (LVDD + olan ve LVDD- olanlar) ve kontrol grubundaki bireylerin SKB, DKB, nabız sayıları, VKİ ve GFR değerleri Tablo 4.2'de görülmektedir.

Her üç gruptaki bireylerin sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Gruplara ait SKB'ları ve DKB'ları ikişerli karşılaştırıldığında; LVDD olan diyabetik grup ile LVDD olmayan diyabetik grup ve LVDD olan diyabetik grup ile kontrol grubu arasındaki fark önemli bulunurken ($p<0.05$), LVDD olmayan diyabetik grup ile kontrol grubu arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

LVDD saptanan, LVDD saptanmayan ve kontrol gruplarına ait VKİ değerleri sırası ile 29.01±3.59 kg/m², 28.62±4.67 kg/m², 26.38±2.53 kg/m² olarak bulundu. Bu

gruplar ikişerli karşılaştırıldığında, LVDD saptanan ve saptanmayan grupla kontrol grubu arasındaki fark önemli idi ($p<0.05$) (Tablo 4.2). Diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$) (Tablo 4. 2).

Her üç grubun GFR değerleri karşılaştırıldığında da gruplar arası farklılık önemsiz olarak değerlendirildi ($p>0.05$), (Tablo 4. 2).

Tablo 4. 2. Gruplar arası demografik özelliklerin değerlendirilmesi

	DM		Kontrol	Sonuç
	LVDD (+) n: 23 X±S	LVDD (-) n: 21 X±S	n: 40 X±S	
Diyabet süresi (yıl)	7.86±2,66	5.18±2.47	-	p=0.002 *
SKB (mmHg)	132.60±8.77	124.28±8.39	122.77±7.83	KW=15.55 p=0.001 *
DKB (mmHg)	80.43±8.30	75.95±7.51	72.62±8.39	KW=10.69 p=0.005 *
Nabız (dak.)	78.73 ±10.46	77.66±8.39	73.82±6.97	KW=4.89 p=0.086
VKİ (kg/m ²)	29.01±3.59	28.62±4.67	26.38±2.53	KW=9.22 p=0.010 *
GFR (ml/dak)	91.59±25.24	88.62±21.75	88.47±13.94	KW=0.87 p=0.647

DM:Diyabetes Mellitus

SKB:Sistolik Kan Basıncı

LVDD:Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyon DKB:Diyastolik Kan Basıncı

p*:Gruplar arası farklılık anlamlı

Her üç gruptaki HbA1C ve AKŞ değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılığın önemli olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Gruplar ikişerli olarak

karşılaştırıldığında ise; LVDD olan diyabetik grup ile kontrol grubu ve LVDD olmayan diyabetik grup ile kontrol grubu arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$), diğer gruplar arasındaki farklılık önemsizdi ($p>0.05$), (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Grupların HbA1c ,AKŞ değerlerinin değerlendirilmesi

	DM		Kontrol	Sonuç
	LVDD(+)	LVDD(-)	n: 40	
	n: 23	n: 21	X±S	
	X±S	X±S	X±S	
HbA1c (%)	9.4±2.34	9.8±3.33	4.3±1.08	p=0.0001*
AKŞ (mg/dl)	161.30±75.74	180.66±83.86	96.97±10.87	p=0.0001 *

*:Gruplar arası farklılık anlamlı

LVDD: Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyon

Tüm grupların mikroalbumin, Kreatin, BUN, T.Protein, Albumin, LDL, HDL, T.Kolestrol, Trigliserit, ALT, AST, Sodyum, Potasyum, CRP değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz saptandı ($p>0.05$), (Tablo. 4.4).

Tablo 4. 4. Grupların biyokimyasal sonuçlarının değerlendirilmesi.

	DM		Kontrol n: 40 X±S	Sonuç	
	LVDD(+) n: 23 X±S	LVDD(-) n:21 X±S			
Trigliserit (mg/dl)	164.82±99.37	186.09±126.01	157.42±118.64	KW=1.36	p=0.506
T.Kolestrol(mg/dl)	194.04±53.67	185.52±60.49	193.45±44.57	KW=0.27	p=0.872
LDL (mg/dl)	127.59±45.39	120.09±38.28	121.52±36.48	KW=0.76	p=0.878
HDL (mg/dl)	37.86±10.74	39.28±10.46	36.37±12.8	KW=0.82	p=0.661
T.Protein (mg/dl)	7.03±0.50	6.94±0.48	7.17±0.54	KW=5.34	p=0.069
Albumin (mg/dl)	3.63±0.50	3.70±0.30	3.82±0.68	KW=0.572	p=0.057
BUN (mg/dl)	16.30±11.54	13.14±4.82	12.32±4.35	KW=1.37	p=0.502
Kreatin (mg/dl)	0.86±0.30	0.87±0.20	0.89±0.16	KW=2.72	p=0.256
ALT (IU/L)	30.47±24.41	26.61±24.97	30.07±23.89	KW=2.19	p=0.33
AST (IU/L)	39.00±65.83	23.19±13.08	26.87±13.03	KW=5.26	p=0.072
Sodyum(mmol/L)	137.33±4.79	137.64±2.23	138.56±2.42	KW=2.22	p=0.329
Potasyum(mmol/L)	4.42±0.46	4.31±0.47	4.18±0.28	KW=4.59	p=0.100
CRP (mg/dl)	5.99±3.89	7.54±4.42	6.97±8.60	KW=2.193	p=0.332
Mikroalbumin(mg/dl)	17.60±12.60	24.42±29.16	16.20±13.33	KW=0.30	p=0.860

*: Gruplar arası farklılık anlamlı

LVDD: Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyon

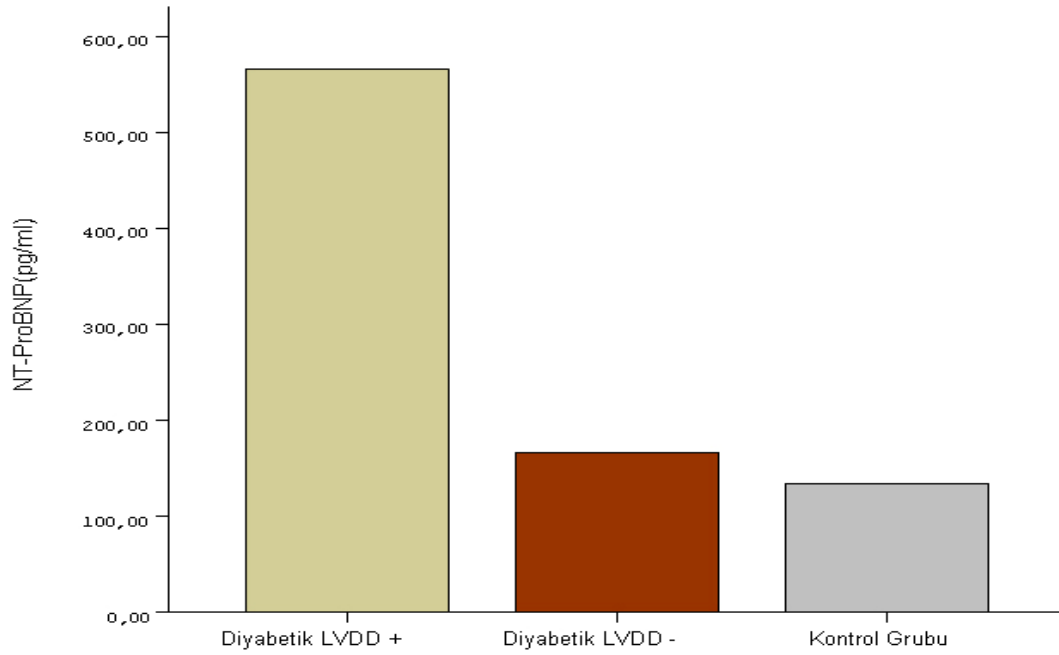
DM: Diyabetes Mellitus

NT-proBNP düzeyi, LVDD mevcut olan diyabetik grupta 566.73 ± 738.52 pg/ml, LVDD mevcut olmayan diyabetik grupta 166.33 ± 137.06 pg/ml, kontrol grubunda 134.50 ± 77.15 pg/ml bulundu. Bu üç grup birbirleri ile ikişerli olarak karşılaştırıldığında, LVDD mevcut olan diyabetik grup ile LVDD mevcut olmayan diyabetik grup ve LVDD mevcut olan diyabetik grup ile kontrol grubu arasında T-proBNP değerleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arası farklılık anlamlı idi ($p < 0.05$). Ancak LVDD mevcut olmayan diyabetik grubu ile kontrol grubu arasında ise farklılık gözlemlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 4.5), (Şekil 4.2).

Tablo 4. 5. Gruplara arası NT-proBNP değerlerini karşılaştırılması.

	DM		Kontrol	Sonuç
	LVDD(+)	LVDD(-)	n: 40	
	n: 23	n: 21		
	X±S	X±S	X±S	
NT-proBNP (pg/ml)	566.73 ± 738.52	166.33 ± 137.06	134.50 ± 77.15	KW=21.66 p=0.001*

*:Gruplar arası farklılık önemli LVDD: Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon



Şekil 4.2.Gruplara ait NT-proBNP değerlerinin dağılımı.

Tüm grupların mikroalbuminürinin varlığına göre NT-proBNP seviyeleri karşılaştırıldı. Mikroalbuminürisi ve LVDD mevcut olan diyabetik grupta NT-proBNP değeri 757.29 ± 728.47 pg/ml bulundu. Bu değer, diğer grupların değerlerine oranla daha yüksek olamakla birlikte, tüm gruplar ikşerli karşılaştırıldığında istatistiksel olarak gruplar arası farklılık önemsizdi ($p > 0.05$), (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. Mikroalbuminüri varlığında NT-proBNP düzeyleri.

	DM				Kontrol Grubu	
	LVDD(+)		LVDD(-)			
	NT-proBNP (pg/ml)	NT-proBNP (pg/ml)	NT-proBNP (pg/ml)	NT-proBNP (pg/ml)	n	X±S
	n	X±S	n	X±S	n	X±S
Mikroalbuminüri	7	757.29±728.47	6	101.83±17.96	11	95.54±60.58
Normoalbuminüri	16	483.35±750.54	15	192.14±155.64	29	149.28±78.46
Sonuç	p=0.181	p>0.05	p=0.161	p>0.05	p=0.052	p>0.05

LVDD:Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon DM:Diyabetes mellitus

Gruplara ait A dalgası, E/A oranı, E/E' oranı, ventriküler septum, sol ventrikül arka duvarı değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ($p<0.05$). Gruplar ikişerli olarak karşılaştırıldığında, LVDD mevcut olan diyabetik grup ile LVDD'nu mevcut olmayan diyabetik grup ve LVDD mevcut olan diyabetik grup ile kontrol grubu arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$), diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Gruplara ait E dalgası, IVRT, DT, diyastolik çap, EF, SA (Sol Atriyum) değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemsizdi ($p>0.05$), (Tablo 4.6).

Tablo 4.7. Ekokardiografik bulgular.

	DM		Kontrol	Sonuç	
	LVDD(+) n: 23 X±S	LVDD(-) n: 21 X±S	n:40 X±S		
E (m/s)	0.66±0.22	0.72±0.17	0.70±0.14	KW= 2.16	p=0.339
A (m/s)	0.77±0.14	0.60±0.14	0.67±0.13	KW= 14.36	p=0.001*
E/A	0.83±0.38	1.15±0.18	1.06±0.29	KW= 11.23	p=0.004*
E/E'	8ç74±2.66	4.86±1.87	5.57±1.86	KW=30.26	p=0.001*
DT (ms)	226.21±72.74	178.66±22.93	194.15±54.16	KW=4.83	p=0.625
IVRT (ms)	84.39±20.33	82.66±12.82	87.32±15.75	KW= 1.33	p=0.513
SA (cm)	3.63±0.62	3.40±0.30	3.64±0.28	KW=5.63	p=0.055
SVAD (cm)	1.01±0.16	0.88±0.08	0.92±0.09	KW= 12.88	p=0.002*
İVS (cm)	1.02±0.12	1.22±1.55	0.93±0.12	KW=11.97	p=0.003*
DÇ (cm)	4.44±0.42	4.32±0.31	4.38±0.33	KW=0.94	p=0.625
EF (%)	62.69±2.22	63.19±1.86	63.37±1.83	KW= 2.14	p=0.343

E/A: Mitral zirve erken diyastolik akımın zirve geç diyastolik akıma oranı

E/E': Mitral zirve erken diyastolik akımın mitral lateral anülüs zirve erken miyokard hızına oranı

SA:Sol Atriyum

IVRT: İzovolumetrik relaksasyon time

DT: Deselerasyon time

İVS: İnterventrikuler septum

DÇ: Diyastolik çap

SVAD: Sol ventrikül arka duvarı

*:Farklılık önemli

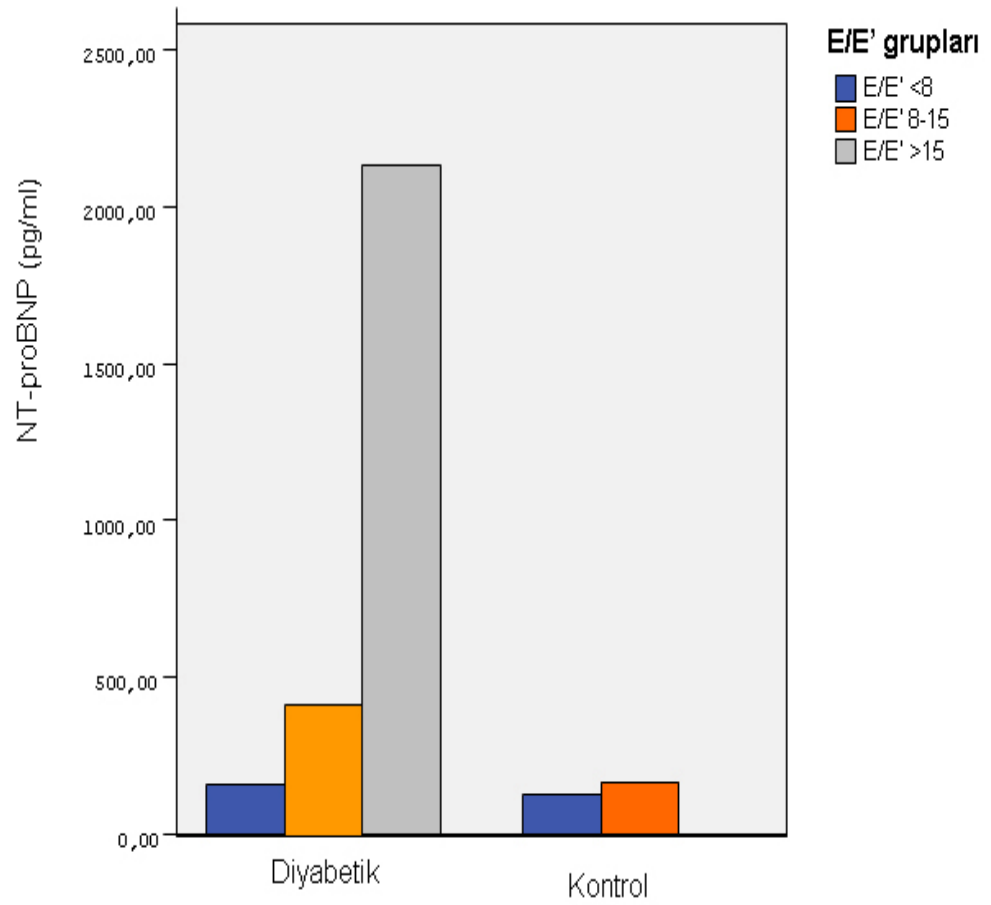
Ekokardiyografide E/E' oranına göre E/E'<8, 8<E/E'<15 ve E/E'>15 olmak üzere üç gruba ayrılan hastaların NT-proBNP düzeyleri Tablo 4.8'de görülmektedir. E/E' oranına göre ayrılan bu grupların tümünün NT-proBNP düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (p<0.05). Hasta grubundaki E/E'<8 olarak ayrılan 27 olgunun NT-proBNP düzeyleri ortalama 161.77 ± 95.23 pg/ml bulundu. 8<E/E'<15 ve E/E'>15 olan gruplardaki NT-proBNP düzeyleri E/E'<8 grubuna göre sırasıyla 3 kat ve 13 kat daha yüksek bulundu (Şekil 4.3) (Tablo 4.8). Kontrol gurubunda gruplar arası farklılık önemsizdi (p>0.05), (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. NT-proBNP'nin E/E' oranları ayırımına göre dağılım değerleri.

Gruplar	n	DM	n	Kontrol
		X±S		X±S
E/E'<8	27	161.77±95.23 pg/ml	35	129.69±79.67 pg/ml
8<E/E'<15	14	411.96±322.32 pg/ml	5	168.14±49.61 pg/ml
E/E'>15	3	2130.80±1013.24 pg/ml	-	-
Sonuç		p=0.001*		p=0.090

E/E': Mitral zirve erken diyastolik akımın mitral lateral anülüs zirve erken miyokard hızına oranı.

*:Farklılık önemli



Şekil 4.3. Grupların kendi içindeki E/E' değerlerinin dağılımı

5.TARTIŞMA

Diyabet dünyadaki en yaygın hastalıklardan biridir. Prevalansı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde gittikçe artmaktadır. Yetişkinlerin %5' i bu hastalığa sahiptir. Bu yaygınlık gençlerde %1 iken 60 yaş üstü kişilerde %13'e kadar çıkmaktadır. Son otuz yıl içinde diyabetik popülasyon sıklığının artmasından dolayı diyabete bağlı KVH'nın önemi artmaya devam edecektir (52). Amerikan Diyabet Derneğinin (ADA) verdiği bilgilere göre 20,8 milyon kişinin diyabet, 54 milyon kişinin ise prediyabet, bozulmuş açlık glukozu (IFG) veya bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olduğu tahmin edilmektedir (53).

Diyabet hastalığı dünya çapında sağlık sistemi için önemli bir sorumluluk gerektirir. Hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabet çocuk ve yetişkinlerde artış göstermektedir. Bununla birlikte daha endişe verici durum Amerika ve Kanada'daki bazı nüfus verilerinde gösterildiği gibi gençlere özgü tip 2 diyabetteki artışın obezite ve fiziksel inaktivite oranındaki artışla ilişkili bulunmasıdır (54,55).

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların morbidite ve mortalitenin ana nedeni olduğu bilinir. Çünkü tüm diyabetik hastaların %75'i KVH'lardan dolayı ölmektedir. İskemik kalp hastalığı ve kardiyomyopati oranındaki artış koroner ateroskleroz olmadan konjestif kalp yetmezliğine (KKY) sebep olabilir. Framingham çalışması göstermiştir ki diyabetik hastalarda kalp yetmezliğinde artan bir risk görülmüştür ve bu risk özellikle kadınlarda konjestif kalp yetmezliği oluşmasında daha etkilidir (56). Sol ventrikül hipertrofisi, arteriel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, obesite ve diyabetes mellitus gibi risk faktörlerinin yokluğunda diyastolik anormallikler ve diyastolik disfonksiyon yaşlı hastalarda bile nadir görülür. 25-75 yaş arası 1274 kişilik bir grupta yapılmış çalışma verilerine göre risk faktörleri yokluğunda 50 yaşın altındakilerde, diyastolik anormallik %4.3, diyastolik disfonksiyon %1.1; 50 yaşın üzerindekiilerde yapılan değerlendirmede diyastolik anormallik %4.6, diyastolik disfonksiyon %1.2 saptanmıştır (57). Aynı çalışmada diyastolik anormallik erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (erkeklerde %13.8, kadınlarda %8.6) (57). Diyabetik erkeklerde kalp yetmezliği oranında 2 kat, kadınlarda ise 5 kat artış belirtilmiştir. Katkı sağlayan çalışmalar; LVDD çalışmaları, Kardiyovasküler Sağlık Çalışması (CHS) ve dünya

çapındaki kontrollü çalışmalar, kalp yetmezliği gelişmesinde diyabetin büyük bir risk faktörü olduğunu tanımlamaktadır (58-60). Son zamanlarda yapılan bir sağlık organizasyon çalışmasında; yaklaşık on bin tip 2 diyabetik hastada kalp yetmezliği oranı başlangıçta %12 olarak saptanmış ve her yıl % 3,3 olguda kalp yetmezliği gelişeceği öngörülmüştür (61).

Çalışmamızda diyastolik fonksiyonu normal olan hastalarda yaş ortalaması $53,00 \pm 6,66$ yıl iken, diyastolik disfonksiyon saptananlarda $56,82 \pm 5,74$ yıl idi. Bireylerin yaşa göre dağılımları karşılaştırıldığında farklılık önemsizdi ($p > 0,05$). Genel kanı, yaşı arttıkça diyastolik disfonksiyon oranının da artması şeklindedir. Çalışmamızda diyabet süresi arttıkça diyastolik disfonksiyon oranının da arttığı gözlemlendi ve diyastolik disfonksiyonun genellikle 7.8 yıldan uzun süre diyabeti olanlarda daha sık olduğu bulundu. Bu konu ile ilgili çalışmaların sonucu genelde diyabetik kardiyomyopatinin diyabetin ilk yıllarında da ortaya çıkabileceği şeklindedir (62). Tip 2 diyabet, genellikle, yıllarca gizli kaldıktan sonra tanınmaktadır. Bu durum, daha tanı sırasında kalp fonksiyonu bozukluğu saptanmasının nedenini açıklamaktadır.

Diyabetik hastalarda kalp yetmezliği oluşumunda en belirgin risk faktörü önceki koroner arter hastalığı öyküsüdür. Ayrıca kalp yetmezliğinin sebep olduğu iskemik miyokard hasarı nondiyabetik hastalardan daha çok diyabetik hastalarda görülür. Mikrovasküler anormalliklere, endotelial disfonksiyona, myokardiyal metabolizmada dengesizliğe ve otonomik nöropatiye sebep olan hiperglisemi, hipertrigliseridemi ve hipertansiyon gibi durumlar etyolojik faktörlerdir (60,63-65).

KAH olmayan, sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal saptanan 59 u diyabetik, 20'si hipertansif, 27'si hem diyabetik hem de hipertansif ve 22'si de kontrol grubundan oluşan bir çalışmada, dobutamin stres ekokardiografi ve doku doppler ekokardiografi ile myokard fonksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmaya göre hipertansiyona diyabet eklendiğinde, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine aditif zararlı etki olduğu bildirilmiştir (66).

Strong Heart Çalışması'nın normotansif ve hipertansif erişkinlerde diyabetin sol ventrikül doluş paterni üzerine etkisini araştırdığı 616'sı diyabetik, 394'ü

hipertansif, 671'i hipertansif ve diyabetik ve 730'u normotansif non diyabetik olan çalışmaya göre; diyabete bağlı abnormal sol ventrikül relaxasyonunun ciddiyeti, iyi bilinen hipertansiyonun bozulmuş relaxasyon ile ilişkisi ile benzer bulunmuştur (67). Diyabet ve hipertansiyon kombinasyonunda her iki grubun tek başına olan durumundan daha ciddi abnormal sol ventrikül relaxasyonu görüldüğü bildirilmiştir (67).

Hipertansif hastalarda diyabetin sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine etkisinin araştırıldığı, bir diğer çalışmada, 315'i hipertansif, 124'ü hipertansif ve diyabetik 439 kişilik bir grupta; diyabeti olanlarda (%80.6) diyabeti olmayanlara (%69.2) göre diyastolik disfonksiyon daha yüksek saptanmış. Üstelik diyabeti olanlarda diyastolik disfonksiyon derecesi de daha ciddi bulunmuş (68). Çalışmamızda normotansif diyabetik hastaların %20'sinde LVVD saptanırken, hipertansif diyabetik grupta LVDD oranı % 62'ye ulaşmıştır. Çalışmamızın bir benzeri Nicolino ve ark. (69) tarafından gerçekleştirilmiştir; 41 normotansif diyabetik ile 43 hipertansif diyabetik karşılaştırmış, normotansif diyabetik grupta %32 oranında görülen diyastolik disfonksiyon, hipertansif diyabetik grupta % 40'a ulaşmıştır.

Diyabetik kardiyomyopatinin en önemli mekanizmaları; metabolik bozukluklar (serbest yağ asitlerinde artış, karnitin eksikliği, kalsiyum hemostazında değişiklikler), myokardiyal fibrozis (artmış anjiotensin 2, İGF-1 ve inflamatuvar sitokinlere bağlı), mikrovasküler hastalıklar (mikroanjiopati, koroner akımın bozulması, endotelial disfonksiyon), kardiyak otonomik nöropati (miyokardiyal katekolamin seviyelerinde denervasyon ve değişiklik) ve insülin rezistansı (hiperinsülinemi ve insülin duyarlılığında azalma) dır (70).

Diyabetik kardiyomyopatinin varlığı ilk olarak Rubler ve ark. (71) tarafından postmortem bulgular temelinde 1972'de gündeme getirilmiştir. Sonradan diyabetik bireylerde sistolik ve diyastolik performansta anormallikler gösterilmiştir. Son zamanlarda diyabetik hastalarda koroner kalp hastalığı ve hipertansiyondan bağımsız olarak fonksiyonel, biyokimyasal ve morfolojik myokardiyal anormallikler bildirilmiştir. Bu durumda bozulmuş diyastolik fonksiyon ve klinik olarak diyastolik kalp yetmezliğine gidış gösterebilir (59). Diyastolik kalp yetmezliği yüksek mortalite

ve hastaneye yatış oranlarını etkileyen ve giderek gelişen epidemiyolojik etkiye sahip bir hastalıktır (72).

Diyastolik kalp yetmezliği olan hastaların yaklaşık %30'u diyabettir. Hipertansiyon kontrolü, dışındaki ilaçla müdahalenin diyastolik disfonksiyonun oranının değişmesine bir katkı sağlayıp sağlamayacağı, açıklığa kavuşmamıştır. Egzersizle, diyastolik fonksiyon düzelebilir ve ACE inhibitörleri, ile sıkı glisemik kontrol diyabetik hastalarda bireysel kalp yetmezliği riskini azaltır (73-76). Kanıtların bir çoğu göstermiştir ki sol ventrikül diyastolik disfonksiyon diyabetik kardiyomyopatinin en erken prelinik olarak ortaya çıkış biçimidir (77,78). Kalp yetmezliği nedeniyle hastanede yatan hastaların %35-40'ında diyastolik disfonksiyon vardır ve toplum içinde bu oran %45-55'e kadar çıkmaktadır (79). Ne yazık ki sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği arasındaki farklılık; sadece anamnez, fizik muayene, EKG veya radyografiyle anlaşılmaz. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastaların %20'sinde semptom olmamasına rağmen dikkatli bir anamnez ile KKY semptomları tespit edilebilir. Böylece kalp yetmezliğinin tanısını özellikle komorbid durumların eşlik ettiği diyabetik hastalarda en doğru şekilde koyabilmek için daha fazla teste ihtiyaç duyulabilir. EKG ve radyografi hipertrofi veya sol ventrikül genişlemesini göstermede yardımcı olmasına rağmen ekokardiyografi kalpteki yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri göstermede çok önemlidir. Bundan dolayı KKY şüphesi varsa en çok tavsiye edilen testtir (80). Zile ve ark. (81)'na göre diyastolik fonksiyon ölçümü olmadan da şu 2 kriter birlikteyse diyastolik kalp yetmezliği tanısı konabilir ;

1.Kalp yetmezliğinin semptom ve bulguları mevcutsa

2.EF >%50 ise,

Bu nedenle diyastolik fonksiyonun objektif ölçümü teşhisi koymaktan çok doğrulamaya yöneliktir. Eşzamanlı basınç ve hacim ölçümü olan kardiyak kateterizasyon sol ventrikül diyastolik disfonksiyon tanısı için altın standarttır. Bununla beraber invaziv olduğu için diyastolik disfonksiyon şüphesi olan hastaların büyük çoğunluğunda yapılamamaktadır (82).

Diyastolik kalp yetmezliğinde sistolik kalp yetmezliği kadar yerleşmiş olmasada, sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği olan hastalarda BNP seviyeleri artmıştır. BNP seviyeleri birçok biyokimyasal anormallik de altta yatan hastalık için tanıs olup, diyastolik kalp yetmezliği tanısında rol oynayabilir (83,84).

Diyabetik kardiyomyopati gelişimi ile ilgili faktörlerden biri hiperglisemidir. Tip 2 diyabetik hastalarda kardiyak tutulum olmasa bile kontrol edilmemiş hiperglisemi sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna sebep olabilir (85,86). Sol ventrikül diyastolik fonksiyonundaki değişiklik, açlık plazma glukoz ve glikolize hemoglobin değeriyle ilişkilidir. Ayrıca Hb A1c değeriindeki her %1'lik artış kalp yetmezliği riskinde artışa sebep olur her ne kadar glisemik kontrol sağlanması diyastolik disfonksiyonu geri çeviremeye de glikolize hemoglobin değerinin >8 olması diyastolik disfonksiyonla ilişkili bulunmuştur (59,76,87-90). İyi glisemik kontrol diyabetiklerde normal diyastolik fonksiyonun sürdürülmesinde yardımcı olabilir. Strong Heart Study' de gösterilmiştir ki glisemik kontrolün niteliği, diyastolik fonksiyonun ekokardiografik bulguları ile ilişkilidir (67). Ancak diyabetik hastalardaki sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun glisemik kontrolü ile ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Gough ve ark. (91) 20 normotansif diyabetik hastada 6 aylık bir izleme sonucunda, HbA1c değerlerini istenilen düzeylere çekebilmiş, ancak E/A oranında herhangi bir değişiklik saptayamamışlardır. Biz de çalışmamızda glisemik kontrolü gösteren parametreler olarak açlık plazma glukozu ve glikolize hemoglobilin düzeylerini değerlendirdik. LVDD saptanan diyabetik grupta açlık plazma glukozu ve glikolize hemoglobin değerleri, LVDD saptanamayan diyabetik grub ile karşılaştırıldığında farklılık önemsiz iken, kontrol grubuna göre ise anlamlı yüksekti ($p < 0.05$). Bizim sonucumuz diğer çalışmalardaki sonuçlarla benzerlik göstermekte idi.

Boyer ve ark. (92) asemptomatik, normotansif tip 2 diyabetik hastaların %46'sında doppler çalışmasıyla sol ventrikül doluşunda değişiklik tespit etmişlerdir. Herhangi bir kardiyovasküler hastalığı olmayan tip 2 diyabetik hastalarda daha yeni yapılan bir çalışmada kişilerin %47'sinde diyastolik disfonksiyon tespit edilmiş olup, %30'unda birinci derecede disfonksiyon (bozulmuş gevşeme paterni), ve %17'sinde 2. derece disfonksiyon (psödonormal paterni) ventrikül doluşu, tespit edilmiştir

(93). Valle ve ark. (94) tip 2 diyabetik hastalarda sistolik fonksiyonları sağlam olup subklinik sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olan hastaların yüksek prevalansını (%51.3) bildirmişlerdir. Vale ve ark.(94)'nın çalışması bizim çalışmamızla benzerlik göstermekteydi. Yapılan bu çalışmada kalp yetmezliği bulgularını göstermeyen ve yapısal kalp bozukluğu olmayan asemptomatik tip 2 diyabetik hastalarda LVDD taramasında, hastaların %51'inde LVDD tespit etmişler ve LVDD saptanan vakaların %97'sinde bozulmuş gevşeme, %3'ünde de psödonormal patern saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da yapısal kalp bozukluğu olmayan asemptomatik tip 2 diyabetik hastaların korunmuş sistolik fonksiyonlarına rağmen %52.2 oranında subklinik LVDDna rastlandı. Olgularımızın %38.6' sında bozulmuş relaksasyon, %13.6' sında ise psödonormal patern mevcuttu. Elde ettiğimiz bu bulgular yapısal kalp bozukluğu olmayan diyabetiklerde LVDD sıklığını doğrular nitelikte idi (90,95-97).

Tip 2 diyabetik hastalara tanı konduğunda %50 hastada zaten vasküler bir hastalık belirtisi bulunduğu için, DM ve genç yaşlarda görülen metabolik sendroma erken müdahale edilmelidir (98). Diyabetik hastalarda KVH'nın erken teşhisi tedaviye erken yönelmede önemli olabilir. Sol ventrikül disfonksiyonunu erken teşhis etmek zordur çünkü hastalar asemptomatik olabilir veya fizik muayenede anormal bulgular genellikle tespit edilmez (99). Son yıllarda kardiyovasküler hastalık için dolaşımda bulunan markerların klinik olarak faydalı olduğuna dair araştırmalara yönelim olmuştur. Son zamanlara kadar ekokardiyografi genel popülasyonda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunu değerlendirmek için tanı aracıyken, diyabetik hastaların genelinde masraflı ve sınırlı erişimden dolayı tarama amaçlı kullanımı zor olmaktadır. Ayrıca semptomsuz preklinik hastalarda kullanımında da bir sınırlama vardır. Çünkü sadece ventrikül volümüyle ilgili parametreleri değerlendirir. Basit kolaylıkla ulaşılabilir ve noninvasiv biyokimyasal testler ise subklinik kardiyak disfonksiyonu taramada ve diyabetik hastalardaki sonuçları düzeltmede yardımcı olduğu için ideal kabul edilir.

BNP plazma seviyeleri şimdilerde myokardiyal disfonksiyonun bir işareti olarak kabul edilir, C-terminal BNP hem de NT- pro BNP kalp fonksiyon anormallikleri düşünüldüğünde aynı bilgiyi vermektedir (100).

NT-proBNP, 76 aminoasitlik bir peptittir, 108 aminoasitlik pre proBNP nin ayrışması sonrasında BNP ile beraber oluşan bir kalıntıdır. İntravasküler volüm artışı, myokard iskemisi ve basınç artına cevap olarak ventrikül myositlerinden hızla salınır (101). Kalp fonksiyon anormallikleri taranırken NT-proBNP, BNP'ye göre daha avantajlı olabilir. BNP'nin yarı ömrü 20 dk' iken, NT-proBNP' nin yarı ömrü 70 dk'dır. Ayrıca, BNP serumdan natriüretik peptid reseptör-C ve endopeptitazlar aracılığı ile hızlıca ortadan kaldırılmaktadır (102). NT-proBNP ise nötral endopeptidaz tarafından yıkıldığı için plazmadaki düzeyi daha uzun ömürlüdür ve daha kararlı bir serum düzeyine sahiptir, gece ve gündüz varyasyon göstermez. Ayrıca bu test hızlı bir şekilde çalışılabilir. Daha stabil olup kardiyak durumu göstermede iyi bir marker olarak kullanılabilir (103). Ancak bu testin en önemli sıkıntısı NT-proBNP'nin daha çok renal yol ile atılmasından dolayı böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda BNP'ye göre daha kullanışsız olmasıdır. Ayrıca bu peptidin dolaşımdaki seviyeleri kısa dönem dalgalanmalarını göstermede daha az duyarlıdır ve kişisel tekrarlanabilirliği daha iyi sonuçlar doğurabilir ve bu özelliklerinden dolayı makrovasküler komplikasyonları göstermede de avantaja sahiptir (102). Bu nedenlerle biz çalışmamızda, NT-proBNP'yi kullandık.

NT-proBNP tip 2 diyabetik hastalarda daha az araştırılmıştır. Biz Tip 2 diyabetik hastalarda NT-proBNP seviyeleri ve sol ventrikül fonksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirdik ve ayrıca NT-proBNP ve üriner albümin atılımı ilişkisini araştırdık. Çalışmamızda LVDD saptanan diyabetik grupta (566.73 ± 738.52 pg/ml) NT-proBNP seviyeleri LVDD saptanmayan diyabetik gruptan (166.3 ± 137.06 pg/ml) ve kontrol grubundan (134.50 ± 77.215 pg/ml) anlamlı derecede yüksek bulunup farklılık gösteriyordu ($p < 0.05$).

ji-youn Kim ve ark. (104) 81'i oral diyabetik, 26'sı da insülin kullanan hastaları ekokaryografi bulgularına göre gruplara ayırmışlardır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde LVDD olanlarda EF değerlerinde bir farklılık olmamasına rağmen, diyastolik grupta NT-pro BNP seviyesi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Aynı şekilde sistolik disfonksiyon olan grupta da NT-proBNP seviyeleri yüksek olup farklılık gösteriyordu. Ancak biz sistolik fonksiyonu normal olan bireyleri çalışmaya dahil ettiğimizden, sistolik disfonksiyonda NT-proBNP seviyelerini değerlendirmedik

ve sol ventriküler sistolik ve diyastolik disfonksiyonunda NT-proBNP seviyeleri karşılaştırmadık. Ancak sistolik ve diyastolik disfonksiyonun ayrımında, NT-proBNP'nin kullanışlı olmadığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.

Sol ventrikül disfonksiyonu için BNP kullanılarak yapılan toplum araştırmalarında değerler karşılaştırıldığında ekokardiografi gibi altın standart olduğu gösterilmiştir (105). Nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen yaşlılarda ve kadınlarda ventriküler sertleşmenin daha belirgin olduğu tahmin edilmektedir; dolayısıyla, tüm toplumlarda BNP ve NT-proBNP düzeyleri kadınlarda ve ileri yaşlarda daha yüksek bulunmaktadır (106,107). Bizim çalışmamızda her iki grup yaş ve cinsiyet açısından benzer olduğundan bu değişikliklerin yaş ve cinsiyete bağlı olmadığını düşünmekteyiz. Her ne kadar bizim çalışmamızın aksine, Maisel ve ark. (108) normal hastalarla hipertansiyon veya diyabet varlığında aynı yaş grubunda BNP düzeylerinde artış saptamasalar da, çoğu araştırmalarda özellikle diyastolik disfonksiyonun gelişimine bağlı olarak bu iki durumda da BNP'nin arttığı ortaya gösterilmiştir (109-112). Sonuç olarak diyastolik disfonksiyonunun en hafif formu olan gevşeme bozukluğunun geliştiği diyabetik bireyler de bile normal bireylere göre daha yüksek NT-proBNP düzeyi mevcuttur.

Mikroalbuminüri, yaygın endotel hasarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir ve lipid anormallikleri ile ilişkili olduğu kabul edilmiştir. Mikroalbuminüri, sadece diyabetik nefropatinin bir belirleyicisi değil, aynı zamanda güçlü bir kardiyovasküler hastalık risk göstergesidir (113). Nefropati sürecinde olan tip 2 diyabetiklerde, hastalık süresinin daha uzun olduğu ve koroner arter hastalığı riskinin arttığı gözlenmiştir. Mikroalbuminürik hastalarda hemostatik değişiklikler tespit edilmiştir. Bu hemostatik değişikliklerin, mikroalbuminüri ve kardiyovasküler hastalık arasındaki patogenetik ilişkinin nedeni olabileceği düşünülmektedir (114).

Diyabetik nefropatili hastalardaki mikroalbumin derecesi ile plazma BNP seviyeleri korelasyon göstermektedir. Tip 2 diyabetik ve mikroalbuminürisi olan hastalardan oluşan bir uzun dönemli çalışmada plazma NT-proBNP seviyeleri ve gelecekteki kardiyovasküler hastalık, mortalite ve hospitalizasyon arasında bağımsız bir korelasyon görülmüştür. Plazma NT-proBNP ve BNP seviyeleri sol ventriküler dilatasyon, remodelling ve disfonksiyon ile ilgilidir (115-117). Şu vurgulanmalıdır

ki; Steno-2 çalışmasında kayıtlı tip 2 diyabetik hastalarda plazma NT-proBNP seviyeleri düşük saptanmış olsa bile hastaların hepsinde generalize vasküler hasarın belirteci olarak mikroalbuminüri mevcuttu (118).

Nefropatiyle NT-proBNP birlektiği, üriner albümin atılımını belirler ve bu durum da İotani ve ark. (119) ve Siebenhofer ve ark. (120) çalışmalarında da gösterilmiştir. Kronik renal yetersizlikte, hem BNP hem de NT-proBNP plazma düzeyleri etkilenebileceğinden, çalışmamızda tüm bireylerin GFR'lerini MDRD formülü ile hesapladık (121). Tüm gruplar arasında GFR değerleri açısından anlamlı fark bulmadık ($p>0.05$). Çalışmamızda diyabetik hastaların %29.5'in de mikroalbuminüri saptadık. Mikroalbuminüri varlığına göre NT-proBNP değerlerini karşılaştırdığımızda mikroalbuminüri ve normoalbuminüri bireyler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Ancak hem mikroalbuminürisi hem de LVDD mevcut olan diyabetik grupta diğer gruplara göre NT-proBNP düzeyi artmış olduğu görülmekle birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun bireylerde saptanan değerlerin heterojen bir dağılım göstermesinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Yano ve ark. (122) tip 2 diyabetli 42 olguda yaptıkları çalışmalarında, mikroalbuminüri varlığında, yokluğuna göre daha yüksek plazma BNP seviyeleri gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Siebenhofer ve ark. (120) son dönem böbrek yetmezliği ve KAH olmayan, normal ekokardiyografik bulgulara sahip 71 tip 1 diyabetik hastayı incelemişlerdir. Bu çalışmalarında plazma NT-pro BNP seviyelerinin normoalbuminürik kişilere göre makroalbuminürisi veya mikroalbuminürisi olan kişilerde 4 kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (120). Japonyada normotansif tip 2 diyabetik hastalarda yapılan diğer bir çalışmada normoalbuminüri ve mikroalbuminüri gruplar arasında plazma BNP seviyeleri benzer düzeyde ölçülmüştür (123).

Çalışmamızda ekokardiyografik parametrelerden E/A oranını LVDD saptanan diyabetik grupta 0.89 ± 0.38 , LVDD saptanmayan diyabetik grupta 1.15 ± 0.18 ve kontrol grubunda da 1.06 ± 0.29 bulduk. Bu sonuçlara göre, LVDD saptanan tip 2 diyabetik hastaların E/A oranı diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşüktü. E/E' oranını ise kontrol grubunda, LVDD saptanmayan ve saptanan diyabetik grupta

sırasıyla 5.57 ± 1.86 , 4.86 ± 1.87 , 8.74 ± 2.66 olarak bulduk. Bu değerler de istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, LVDD saptanan diyabetik grupta anlamlı olarak yüksekti. Bir erken dönem diyabet çalışmasında normotansif, obez olmayan, nonkomplike 40 diyabet hastası 20 sağlıklı kontrol bireyi ile karşılaştırılmış, Em velositeleri (miyokardiyal lateral anulus E velositesi) ve Em/Am oranı (Am=miyokardiyal lateral anulus A velositesi) diyabetik hastalarda çalışmamıza benzer şekilde önemli derecede daha düşük bulunmuştur. Ayrıca konvansiyonel yöntemlerle kardiyak disfonksiyon tespit edilmeyen diyabetik hastaların %50'sinde Em/Am oranı 1' in altında olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada miyokardiyal fonksiyon bozukluğunun olasılıkla metabolik anormalliklere bağlı olabileceği düşünülmüştür (124).

Doku Doppler görüntüleme yöntemi ile değerlendirilen E/E' oranı, SV dolum özelliklerinin değerlendirilmesinde kullanılan girişimsel olmayan yöntemlerden birisidir. Ommen ve ark. (125) E/E' >15 olmasının, ortalama sol ventrikül (SV) basıncı >15 mmHg öngörmedeki duyarlılığının olduğunu bildirmişler; E/E' <8 olan hastaların %85'inde normal dolum basınçları, E/E' >15 olan hastaların ise tümünde artmış SV basıncı gözlemlemişlerdir. Mak ve ark. (126) ekokardiyografik inceleme için başvuran hasta grubunda, BNP'nin diyastolik fonksiyon bozukluğundaki yerini incelemişler ve E/E' >15 saptamada BNP'nin duyarlılığını bulmuşlardır. Bizde çalışmamızda, E/E' oranlarının NT-proBNP ile iyi bir ilişki gösterdiğini gözledik. Tüm bireyler E/E' oranının değerlerine göre üç gruba ayrılarak incelendiğinde ve E/E' <8 olan bireylerle karşılaştırıldığında, NT-proBNP düzeyleri E/E' 8-15 olan bireylerde üç kat, E/E' >15 olan bireylerde ise onüç kat fazla olduğu görüldü.

Birey sayısının az olması çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biridir. Çalışmamızdaki diyabetik bireylerin tamamı diyet ve oral hipoglisemik ilaç kullanıyordu ve glisemik kontrolü kötü idi. İkinci kısıtlama, çalışmaya sistolik fonksiyonları normal bireyler alduğumuzdan sistolik fonksiyon bozukluğu ile diyastolik fonksiyon bozukluğunda NT-proBNP düzeylerini karşılaştıramadık.

Sonuç olarak, çalışmamızda NT-proBNP düzeylerini, sistolik fonksiyonları normal asemptomatik tip 2 DM bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Doku Doppler görüntüleme yöntemi ile elde ettiğimiz, LVDD parametrelerinden E/E' oranları ile NT-proBNP arasında pozitif yönde ilişki

saptadık. Bu bulgular, asemptomatik diyabetik hastaların LVDD tanısında, özellikle de ileri derecede diyastolik fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde NT-proBNP'nin kullanılabilirliği ve ulaşılabilirliği kolay, pratik ve uygun bir biyokimyasal parametre olduğu fikrini destekleyebilir kanısındayız.

6.SONUÇLAR

1- Tip 2 DM LVDD olan bireylerin 11 (%47.8)'i kadın, 12 (%52.2)'si erkek, Tip 2 DM olup LVDD olmayan bireylerin 10 (%47.6)'u kadın, 11(%52.4)'i erkek, kontrol grubu bireylerin ise 23 (%52.4)'ü kadın, 17 (%47.6)'si erkekti. Cinsiyet yönünden gruplar arası fark önemsizdi ($X^2 = 0,80$, $p = 0.670$, $p<0.005$).

2- Çalışmamızdaki 44 Tip 2 DM bireyin 23 (%52.2)'ünde LVDD saptandı. DM bireylerden LVDD mevcut olan bireylerin diyabet süreleri $7.86\pm 2,66$ yıl, LVDD mevcut olmayan bireylerin ise 5.18 ± 2.47 yıld. Gruplar, DM süreleri yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ($p<0.05$).

3- Her üç grubun AKŞ ve HbA1C değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunurken, gruplar ikişerli olarak karşılaştırıldığında, LVDD mevcut olan diyabetik grup ile kontrol grubu ve LVDD mevcut olmayan diyabetik grup ile kontrol grubu arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$). Diğer gruplar arasındaki farklılık ise önemsizdi ($p>0.05$).

4- Her üç gruptaki bireylerin SKB değerleri karşılaştırıldığında, farklılık önemli bulundu ($p<0.05$). Gruplara ait SKB'ları ikişerli karşılaştırıldığında ise, LVDD mevcut olan grup ile LVDD mevcut olmayan grup LVDD, mevcut olan grup ile kontrol grubu arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0.05$).

5-Her üç gruptaki bireylerin DKB değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ($p<0.05$). Gruplar arası DKB ları ikişerli olarak karşılaştırıldığında LVDD mevcut olan grup ile kontrol grubu arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$), diğer gruplar arasındaki farklılık ise önemsiz bulundu ($p>0.05$).

6- VKİ'leri LVDD'u saptanan grupta 29.01 ± 3.59 kg/m^2 , LVDD olmayan grupta 28.62 ± 4.67 kg/m^2 , kontrol grubunda ise 26.38 ± 2.53 kg/m^2 bulundu. Bu üç gruptaki VKİ'leri karşılaştırıldığında aradaki fark önemli idi ($p<0.05$). Gruplar ikişerli karşılaştırıldığında ise, LVDD'u mevcut olan grup ile kontrol grubu, arasında ve LVDD mevcut olmayan grup ile kontrol grubu arasındaki fark önemli ($p<0.05$), diğer gruplar arası fark ise önemsiz bulundu ($p>0.05$), (tablo 4.2).

7- Her üç grubun GFR değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsizdi ($p>0.05$) (Tablo 4.2)

8- Her üç grubun NT-proBNP değerleri sırası ile 566.73 ± 738.52 pg/ml, 166.33 ± 137.06 pg/ml, 134.50 ± 77.15 pg/ml bulundu. Bu gruplar karşılaştırıldıklarında farklılık önemli idi ($p<0.05$). Gruplar ikişerli olarak karşılaştırıldığında ise; LVDD olan diyabetik grup ile LVDD olmayan diyabetik grup arasında ve LVDD olan diyabetik grup ile kontrol grubu arasındaki farklılık önemli ($p>0.05$), bulunurken, LVDD olmayan diyabetik grup ile kontrol grubu arasındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$).

9- Ekokardiyografik parametrelerden E/E' oranına göre ($E/E'<8$, $8<E/E'<15$ ve $E/E'>15$) gruplara ayrılan bireylerin NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında DM 'lu bireylerde tüm gruplar arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$), diyabetik grupta $E/E'<8$ olan grup 161.77 ± 95.23 pg/ml ile karşılaştırıldığında NT-proBNP düzeyleri $8<E/E'<15$ olan grupta, 411.96 ± 322.32 pg/ml üç kat, $E/E'>15$ olan grupta 2130.80 ± 1013.24 pg/ml, on üç kat daha yüksek bulundu.

10- Gruplar mikroalbuminürinin varlığına göre NT-proBNP seviyeleri açısından karşılaştırıldı. Mikroalbuminürisi ve LVDD olan diyabetik grupta NT-proBNP düzeyi 757.29 ± 728.47 pg/ml saptandı. Bu değer diğer grupların değerine göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak gruplar arası farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$).

7. KAYNAKLAR

1. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 100:1134-46,1999.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 21:1414-1431,1995.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema 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*, 339:229-234, 1998.
4. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M. Impact of diabetes on cardiac structure and function. *Circulation* , 101:2271-2276, 2000.
5. Kosmola W, Kucharski W, Kosmola MP. 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*, 94:395-399, 2004.
6. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function *Circulation*, 105:1387–1393, 2002.
7. Christopher PA. Diastolic heart function. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook* (third ed.) Mayo Clinic Scientific Pres, 1087-8, 2008.
8. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: A diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med*, 4:72–80, 2003.
9. Wallen T, Landahl S, Hedner T, Nako K, Saito Y, Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart*, 77:264-67, 1997.
10. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 345:1014-21, 2001.

11. Gürlek A. Diabetes Mellitus: tipleri, sınıflandırılması ve tanısı. Eds: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları Cilt: 2 (eki) . Güneş Kitabevi, Ankara, 1-4, 1997.

12-Powers AC. Diabetes mellitus. Eds: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15'th edition (vol 2) McGraw-Hill Company USA, 2109-2137, 2001.

13. Sherwin RS. Diabetes Mellitus. Eds: Goldman LJ, Bennett JC. Cecil Textbook of Medicine. 21'th edition W.B.Saunders Company Philadelphia USA, 1263-1285, 2000.

14. Burant F C. Tip 2 Diabetin Tıbbi Tedavisi. Ed: Özata M Çeviri: Uzel B. 5. Baskı Sigma Publishing Danışmanlık ve Organizasyon İstanbul, 1-29, 2004.

15. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA, 287: 356-9, 2002.

16. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation, 91:979-89 , 1995.

17. Van Belle E, Bauters C, Hubert E. Restenosis Rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. Circulation, 96:1454-1456, 1997.

18. Haris MI, Flegal KM, Cowie CC et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Diabetes Care, 21:518-24, 1998.

19. Satman I, Yılmaz T, Şengül A. Population based study of diabetes and risk characteristic in Turkey: result of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care, 25 (9): 1551–1556, 2002.

20. American Diabetes Association, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 27: 55-58, 2004.

21. Reaven G, Strom T. Tip 2 Diabet Sorular ve Cevaplar. Çeviri: Satman İ. Merit PUBLISHING International İstanbul, 54-55, 2003.

22. Laakso M. Tip 2 diabetin epidemiyolojisi ve tanısı. Ed: Goldstein JB, Wieland DM. Tip 2 Diabet. Çeviri: Dursun AN, Akman M, Akdeniz Z, Sucaklı B, Aksan AD. AND Danışmanlık ve Yayıncılık İstanbul, 1-28, 2003.

23. Resnick HE, Harris MI, Brock DB, Haris TB. American Diabetes Association diabetes diagnostic criteria, advancing age, and cardiovascular disease risk profiles. Results from the Third Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care, 23:176-80, 2000.

24. Whal PW, Savage PJ, Psaty BM . Diabetes in older adults: comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. Lancet, 352:1012-15, 1998.

25. İmamoğlu Ş. Beta hücre fonksiyonu. Ed: Kabalak T, Yılmaz C. Endokrinoloji El Kitabı, Güven Kitabevi İzmir, 597-642, 2004.

26. Masharani U, Karan HJ. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. Ed: Greenspan FS, Gardner DG. Basic and Clinical Endocrinology. Mc Graw Hill Company USA Sixth edition, 633-697, 2000.

27. Willa A. Hsueh, Lisa Moore. Tip 2 Diabet Güncel Tanı ve Tedavi. Ed: Hakan Karpuz Çeviri:K Taşçılar, N Kahraman, M.T Ağaç, E Duygu. Mart Matbaacılık Sanatları Ltd. İstanbul, 21-31, 2004.

28. Lyssenko V, Almgren P, Anevski D, Perfekt R, Lahti K, Nissen M, Isomaa B. Predictors of and Longitudinal Changes in insulin Sensitivity and Secretion Preceding Onset of Type 2 Diabetes, 54 (1) :166-174, 2005.

29. Medici F, Hawa M, Ianari A, Leslie REG. Concordance rate for type 2 diabetes mellitus in monozygotic twins: actuarial analysis. Diabetologica, 42:145-50, 1999.

30. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. J Am Coll Cardiol, 30:474-480, 1997.

31. 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*, 24:5-10, 2001.
32. 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*, 50:1180-1185, 2001.
33. Eckel J, Reinauer H. Insulin action on glucose transport in isolated cardiac myocytes: signalling pathways and diabetes induced alterations. *Biochem Soc Trans*, 18:1125-1127, 1990.
34. Frustaci A, Kajtsura J, Chimenti C. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res*, 87:1123-1132, 2000.
35. Das AK, Das JP, Chandrasekar S. Specific heart muscle disease in diabetes mellitus—a functional structural correlation. *Int J Cardiol*, 17:299-302, 1987.
36. Norton GR, Candy G, Woodiwiss AJ. Aminoguanidine prevents the decreased myocardial compliance produced by streptozocin-induced diabetes mellitus in rats. *Circulation*, 93:1905-1912, 1996.
37. Masuyama T, Kodama K, Nakatani S. Effects of changes in coronary stenosis on left ventricular diastolic filling assessed with pulsed wave doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 11:744-751, 1988.
38. Howard Leong MD, Stuart Hutchison MD. Diastolic dysfunction. *Cardiology Rounds*, 5: 1-7, 2000.
39. Almdal T, Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, et al: Predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five-year follow-up study, *Diabetes Care*, 17:120–125, 1994.
40. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 1:1430–1432, 1982.

41. American Diabetes Association, "Diabetic Nephropathy", *Diabetes Care*, 20 Supp, 1 1: 524-7, 1997.
42. Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res*, 4:85-90, 1956.
43. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*, 332:78-81, 1988.
44. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology*, 130:229-39, 1992.
45. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol*, 29:707-69, 2004.
46. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev*, 24:341-56, 2003.
47. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*, 77:828-31, 1996.
48. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation*, 86:1081-8, 1992.
49. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure The JNC 7 Report *JAMA*, 289:2560-71, 2003.
50. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 130:461-70, 1999.
51. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. For The Committee on M-Mode Standardization of the American Society of Echocardiography,

Recommendations regarding quantitation in Mmode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*, 58:1072-1083, 1978.

52. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller RH, et al. Prevention conference VI: diabetes and cardiovascular disease: writing group I: epidemiology. *Circulation*, 105(18):132-7, 2002.

53. American Diabetes Association Home Page. Available at: <<http://www.diabetes.org>>

54. Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ. Increasing prevalence in type 2 diabetes in American Indian children. *Diabetologia*, 41(8):904-10, 1998.

55. Harris SB, Perkins BA, Whalen-Brough E. Non-insulin-dependent diabetes mellitus among First Nations children: new entity among First Nations people of north western Ontario. *Can Fam Physician*, 42:869-76, 1996.

56. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*, 34:29-34, 1974.

57. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. *European Heart Journal*, 24:320-8, 2003.

58. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol*, 77(11):1017-20, 1996.

59. Piccini JP, Klein L, Gheorghiade M, Bonow RO. New insights into diastolic heart failure: role of diabetes mellitus. *Am J Med*, 116(suppl 5A):64-75, 2004.

60. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. *Diabetes Care*, 26(10):2791-5, 2003.

61. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*, 24(9):1614-9, 2001.
62. Mercanoğlu F, Karşıdağ K, Oflaz H ve ark. Yeni başlayan tip II diabetes mellituslu normotensif hastalarda sol ventrikül diyastol fonksiyonları. *Türk kardiyoloji dern. Arş.*, 25(2):84-9, 1997.
63. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 27:567-74, 1996.
64. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation*, 97:1695-701, 1998.
65. Solang I, Malmberg K, Ryden I. Diabetes Mellitus and congestive heart failure. *Eur Heart J*, 20:789-95, 1999.
66. Govind S. Impaired myocardial functional reserve in hypertension and diabetes mellitus without coronary arter disease: Seaching fort he possible link with congestive heart failure in the Myocardial Doppler in Diabetes (MYDID) Study 2. *AJH*, 19:851-7, 2006.
67. Jennifer E. Liu, Vittorio Palmieri, Mary J. Roman, Jonanthan N. Bella, Richard Fabsitz, Barbara V. Howard. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults:The Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*, 37, 2001.
- 68 . Watcher R et al .Impact of diabetes on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension.*Eur J Heart Fail*, 9:469-76, 1943-9, 2007.
69. Nicolino A, Longobardi G, Furgi G. Left ventricular diastolic filling in diabetesmellitus with and without hypertension. *Am J Hypertens*, 8(4Pt 1):382-9, 1995.

70. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*, 25(4):543-67, 2004.

71. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *AmJ Cardiol*, 30:595-602, 1972.

72. Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol* ., 38:1277-82, 2001.

73. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*, 362:777-81, 2003.

74. Forman DE, Manning WJ, Hauser R, Gervino EV, Evans WJ, Wei JY. Enhanced LV diastolic filling associated with long-term endurance training. *J Gerontol*, 47:M56-8, 1992.

75. Hoffmann U, Globits S, Stefenelli T, Loewe C, Kostner K, Frank H. The effects of ACE inhibitor therapy on LV myocardial mass and diastolic filling in previously untreated hypertensive patients: a cine MRI study. *J Magn Reson Imaging*, 14:16-22, 2001.

76. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*, 103:2668-73, 2001.

77. Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. *Diabetes Care*, 17(7):633-9, 1994.

78. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care*, 18(5):708-14, 1995.

79. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the

community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*, 289(2):194-200, 2003.

80. Bell DS. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care*, 26(8):2433-41, 2003.

81. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaer GL. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation*, 104(7):779-82, 2001.

82. Mirsky I. Assessment of diastolic function: suggested methods and future considerations. *Circulation*, 69(4):836-41, 1984.

83. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R.. Utility in B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocities recordings. *Circulation*, 105:595-601, 2002.

84. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med*, 111:274-9, 2001.

85. von Bibra H, Hansen A, Dounis V, Bystedt T, Malmberg K, Rydén L. Augmented metabolic control improves myocardial diastolic function and perfusion in patients with non-insulin dependent diabetes. *Heart*, 90:1483-4, 2004.

86. Grandi AM, Piantanida E, Franzetti I, Bernasconi M, Maresca A, Marnini P. Effect of glycemic control on the left ventricular diastolic function in type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 97:17-76, 2006.

87. Cosson S, Kevorkian JP. Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy? *Diabetes Metab*, 29(5):455-66, 2003.

88. Freire CMV, Nunes Mdo C, Barbosa MM, Longo JR, Nogueira AI, Diniz SS. Gestational diabetes: a condition of early left ventricular diastolic abnormalities. *J Am Soc Echocardiography*, 19(10):1251-6, 2006.

89. Freire CMV. Avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo em pacientes com diabetes gestacional, no terceiro trimestre de gestação e no pós-parto. (Mestrado). UFMG, 2005.
90. Sanchez-Barriga JJ, Rangel A, Castaneda R, Flores D, Frati AC, Ramos MA. Left ventricular diastolic dysfunction secondary to hyperglycemia in patients with type II diabetes. *Arch Med Res*, 32(1):44-7, 2001.
91. Gough SC, Smyllie J, Barker M, Berkin KE, Rice PJ, Grant PJ. Diastolic dysfunction is not related to changes in glycaemic control over 6 months in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. A cross-sectional study. *Acta Diabetol*, 32(2): 110-5, 1995.
92. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 93(7):870-5, 2004.
93. Zabalgoitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 87(3):320-3, 2001.
94. R. Valle, E. Bagolin, C. Canali, P. Giovinazzo. The BNP assay does not identify mild left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic diabetic patients *Eur J Echocardiography*, 7, 40-44, 2006.
95. Di Bonito P, Cuomo S, Moio N, Sibilio G, Sabatini D, Quattrin S. Diastolic dysfunction in patients with NIDDM of short duration. *Diabet Med*, 13:321-4, 1996.
96. Beljic T, Miric M. Improved metabolic control does not reverse LV filling abnormalities in newly diagnosed NIDDM patients. *Acta Diabetol*, 31:147-50, 1994.
97. Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y, Endert EL, Smit JW, Bax JJ. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 42:328-35, 2003.

98. Davidson MB. Metabolic syndrome/insulin resistance syndrome/ pre-diabetes: new section in diabetes care. *Diabetes Care*, 26,11:3179, 2003.

99. J. Remes, H. Miettinen, A. Reunanen, K. Pyorala, Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care, *Eur. Heart J*, 12 :315–321, 1991.

100. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachinger O, Puschendorf B, Mair J. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clinica Chimica Acta*, 310:193-7, 2001.

101. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction, *Circulation* , 96:509–516, 1997.

102. Wu AH, Smith A, Wiecek S. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 92:628-31, 2003.

103. N.C. Davidson, A.A. Naas, J.K. Hanson, N.S. Kennedy, W.J. Coutie, A.D. Struthers, Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction, *Am. J. Cardiol*, 77:828–831, 1996.

104. ji-youn Kim, Eun Young Lee, Jae-Han Jee, Byung –wan Lee ; N-terminal pro bnp in Type 2 diabetes with left ventricular dysfunction ; *Diabetes Research and Clinical Practice*, 77:238-242, 2007.

105. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol*, 39:202-9, 2002.

106. Daly C, Fox K, Henein M. N atriuretic peptides in the diagnosis of heart disease-first amongst equals? *Int J Cardiol*, 84:107-13, 2002.

107. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure: primary results from the Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *N Engl J Med*, 347:161–7, 2002.
108. Maisel AS, Kazanegra R, McCord J. The effect of diabetes on B-type natriuretic peptide levels in patients with acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol*, 39:182A, 2002.
109. Yu CM, Sanderson JE, Shum IOL. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. *Eur Heart J*, 17:1694–702, 1996.
110. Matsuda M, Matsuda Y. Mechanism of left atrial enlargement related to ventricular diastolic impairment in hypertension. *Clin Cardiol*, 19: 954-9, 1996.
111. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension*, 28:22-30, 1996.
112. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P. Utility of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 26:2081-87, 2003.
113. Deckert T, Kofoed-Enevoldsen A, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen T. Microalbuminuria: Implications for micro- and macrovascular disease. *Diabetes Care*, 9:1181-91, 1992.
114. Gruden G, Cavallo-Perin P, Bazzan M. PAI-1 and factor VII activity are higher in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes*, 43:426-9, 1994.
115. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, 97:1921–1929, 1998.
116. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations. *Am Heart J*, 143:923–929, 2002.

117. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH et al The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 345:1014–1021, 2001.
118. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*, 32: 219-26, 1989.
119. Isotani H, Kameoka K, Sasaki I, Hida H, Kakutani S, Tasaki T. Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive type 2 diabetic patients without cardiac disease. *Diabetes Care*, 23:859-60, 2000.
120. Siebenhofer A, Ng LL, Plank J, Berghold A, Hodl R, Pieber TR. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Type 1 diabetic patients with and without diabetic nephropathy. *Diabet Med*, 20:535-9, 2003.
121. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis*, 41:571-9, 2003.
122. Yano Y, Katsuki A, Gabazza EC. Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive noninsulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *J Clin Endocrinol Metab*, 84:2353-6, 1999.
123. Asakawa H, Fukui T, Tokunaga K, Kawakami F ,Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive type 2 diabetic patients without cardiac disease and macroalbuminuria. *J Diabetes Complicat*, 16:209–213, 2002.
124. Bonito D, Moio N, Cavuto L. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. *Diabetic Med*, 22:1720-1725, 2005.
125. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* , 102:1788-94, 2000.

126. Mak GS, DeMaria A, Clopton P, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: comparison with tissue Dopplerimaging recordings. *Am Heart J*, 148:895-902, 2004.