

T. C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREDİYABETİK OLGULARDA DOKU DOPPLER
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ İLE KARDİYAK
FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)
DR. ŞEREF VARDI

TEZ DANIŞMANI
YARD. DOÇ. DR. MUSTAFA KANAT

Ağustos 2009, BOLU

İzzet Baysal Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince çabalarını bizden esirgemeyen ve eğitime katkıda bulunan başta Anabilimdalı başkanımız Prof Dr Mehmet SOY olmak üzere tüm öğretim üyelerine saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında değerli katkı ve yardımlarını esirgemeyen Dr Mustafa Kanat'a minnet ve şükranlarımı sunarım. Tez çalışmamaya yaptıkları katkı ve yardımlarından dolayı Kardiyoloji Anabilim dalından Doç. Dr. Hüseyin Arınç'a, Dr Serhan Özyıldırım'a, Dr Mehmet Coşgun'a, Dr Nuri Ergüzel'e ve Dr Mustafa Yolcu'ya teşekkür ederim.

Son olarak yardım ve desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr Şeref VARDI, Bolu 2009

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1. KISALTMALAR	iv
2. GİRİŞ	1
3. GENEL BİLGİLER.....	3
3.1.Diyabetik Kardiyomiyopati.....	9
3.2. Diyabetik Kardiyomiyopatide İleri Sürülen Mekanizmalar	17
4. AMAÇ	50
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	51
5.1.Hasta Grubu	51
5.2.Ekokardiyografik Değerlendirmeler	52
5.3.Istatistiksel Değerlendirmeler	54
6. BULGULAR.....	54
7. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	56
8. TÜRKÇE ÖZET	60
9. İNGİLİZCE ÖZET	61
10. KAYNAKLAR	64

1. KISALTMALAR

LV:	Sol ventrikül
LA:	Sol atriyum
RA:	Sağ atriyum
RV:	Sağ ventrikül
LAD:	Sol atrium çapı
PW:	<i>Pulsed wave</i>
PWTDI:	<i>Pulsed wave</i> doku Doppler
PCWP:	Pulmoner kapiller kama basıncı
CW:	Devamlı akım Doppler
E:	Erken diyastolik pik velosite
A :	Geç diyastolik pik velosite
E' vel:	Doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen E' dalga velositesi
A' vel:	Doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen A' dalga velositesi
LVEDP:	Sol ventrikül diyastol sonu basıncı
IVR:	İzovolumetrik relaksasyon
IVRT:	İzovolumetrik relaksasyon zamanı
IVC:	İzovolumetrik kontraksiyon
IVCT:	İzovolumetrik kontraksiyon zamanı
LVEDD:	Sol ventrikül diyastol sonu çap
LVESD:	Sol ventrikül sistol sonu çap
FS:	Fraksiyonel kısalma
EF:	Ejeksiyon fraksiyonu
IVS:	İnterventriküler septum kalınlığı
PW:	Sol ventrikül arka duvar kalınlığı
Edec:	E' dalgasının deselerasyon zamanı

2. GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM) dünya genelinde en sık görülen hastalıklardandır. Sıklığı; dünya nüfusunun hızla artması ve yaşlanması, kentleşme, obezite ve sedanter yaşamın epidemik hal almasının sonucu olarak gerek gelişmiş gerekse de gelişmekte olan toplumlarda gittikçe artmaktadır. 1998 de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda DM sıklığının 2025 de yaklaşık %5,4 olacağı ve dünya genelinde diyabetik hasta sayısının 300 milyonu aşacağı öngörülmüştür. Bu artışın gelişmiş ülkelerde %42, gelişmekte olan ülkelerde ise %170 olması beklenmektedir. Prevalansın 65 yaş üstü ve kentte yaşayan kadınlarda en yüksek olduğu görülmektedir¹.

DM nin erken dönemlerde tanınması amacıyla Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanısal kriterlerde değişikliklere gitmiştir². 1997 yılında tanı kriterlerinde revizyon yapılmış ve 2003 yılında bozulmuş açlık glukozu (IFG) kriterleri değiştirilmiştir. Bu terim “pre-diyabetik peryod” olarak nitelendirilmektedir³⁻⁴.

DM ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki ilk olarak 1800 lü yılların sonlarına doğru fark edilmiştir⁵. Geçtiğimiz 30 yılda sıklığındaki artış göz önüne alındığında diyabetle ilişkili kardiyovasküler hastalık sıklığında da artış beklenmektedir². Diyabetik hastalarda major morbidite ve mortalite kaynağının kardiyovasküler hastalıklar olduğu ve bu hastaların %75 den fazlasının kardiyovasküler olaylara bağlı öldüğü bilinmektedir⁶.

Kalp yetmezliği diyabetin sık ve ciddi bir komplikasyonudur. Koroner ateroskleroz yokluğunda bile bu hastalarda iskemik kalp hastalığı ve kardiyomiyopatiye bağlı Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY) sıklığı artmıştır. Framingham Çalışmasında diyabetiklerde başta KKY olmak üzere kalp yetmezliğinin arttığı saptanmıştır⁷. Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)⁸, Heart Outcomes Prevention Evaluation study (HOPE)⁹, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)¹⁰, Euro Heart Failure Surveys (EHFS)¹¹, Cardiovascular Health Study (CHS)¹³ gibi çalışmalarda da

diyabetin kalp yetmezliği açısından bağımsız ve majör bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı, kalp yetmezliğine sebep olan diğer komorbid durumlar olarak bilinir ve diyabetik bir hastada kalp yetmezliği açısından en önemli risk faktörü koroner arter hastalığı hikayesinin bulunmasıdır. Ayrıca kalp yetmezliği sıklığı miyokardiyal iskemik hasarı olan diyabetiklerde, nondiyabetiklere göre daha sıktır ⁸. Diyabet, American College of Cardiology/American Heart Association tarafından kalp yetmezliği için de bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir ¹².

Deneysel, patolojik, epidemiyolojik ve klinik çalışmalar göstermiştir ki koroner aterosklerozis, hipertansiyon (HT) yada bilinen diğer kardiyak hastalık yokluğunda bile diyabet; kardiyak yapı ve fonksiyonlarda değişikliklere yol açmaktadır. Bunun yanında miyokardiyal iskemi, HT ve diyabetik kardiyomiyopati, bağımsız birer risk faktörü olarak kardiyak hücre ve dokularda biyokimyasal, anatomik ve fonksiyonel değişikliklere yol açmaktadırlar. Hiperglisemi, hipertrigliseridemi ve HT; endotelial disfonksiyon, miyokardiyal metabolizmanın bozulması, mikrovasküler anormallikler ve otonomik nöropati gibi değişikliklere yol açan etiyolojik faktörler olarak kabul edilmektedir ¹³⁻¹⁶.

Diyabetik kardiyomiyopati; HT, koroner arter hastalığı (KAH) ve ciddi kapak hastalığı olmaksızın miyokardiyal performans veya yapıdaki anormallik olarak tanımlanabilir. Diyabetik kardiyomiyopati kompleks bir tablo olup gelişmesinde birçok faktör rol oynamaktadır. Bunlar; konnektif doku ve insolubl kollajenin sol ventrikül duvarında birikmesi sonucu artmış sertlik ¹⁷⁻¹⁸ bozulmuş otonomik fonksiyon ¹⁹, endotel disfonksiyonu, çeşitli ligand (β-agonistler) sensitivitesinde bozulma ²⁰ ve başta intrasellüler kalsiyum olmak üzere iyon akışını düzenleyen proteinde anormalliktir ^{21,22}. Diyabetik kardiyomiyopati ilk olarak 1972 de Rubler ve arkadaşları tarafından diyabetik renal mikroangiopatisi olan ve diğer nedenler olmaksızın sol ventrikül dilatasyonu mevcut olan, dört diyabetik hastanın otopsisinden sonra tanımlanmıştır ²³. Bu klinik antitenin patofizyolojisi üç buçuk dekadlık temel ve klinik araştırmalara rağmen halen net olarak anlaşılamamıştır ²⁴.

Diyabetik kardiyomiyopatinin klinik önemi:

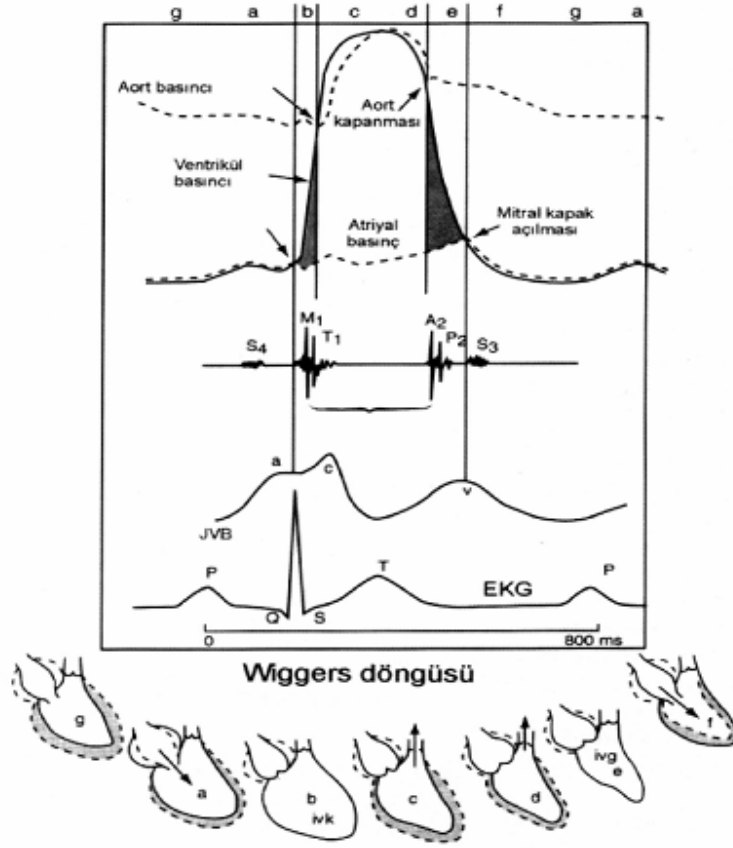
- Diyabetik kardiyomiyopati diyabetik hastalarda bulunan artmış sıklıktaki kalp yetmezliğine katkıda bulunuyor olabilir
- Diyabetik kardiyomiyopati; spesifik tedavilere hastalığın erken evrelerinden itibaren başlandığında geciktirilebilir ve/veya engellenebilir.
- Diyabetik kardiyomiyopatinin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Diyabetik kardiyomiyopatinin özellikle erken dönemlerinde konvansiyonel ekokardiyografi ile yapılan incelemelerde LV sistolik ve diyastolik fonksiyonu çoğunlukla normaldir. Yeni geliştirilmiş ve oldukça hassas bir teknik olan Doku Doppler Görüntüleme (TDI) ile duvar hareket velositeleri ölçülerek erken dönemde diyastolik disfonksiyon saptanabilmektedir^{25,28}.

3.GENEL BİLGİLER

Kalp, dokuların ihtiyaç duyduğu kanı normal doluş basınçları altında pompalayarak dağılımını sağlayabilme görevini kasılma ve gevşeme evrelerinden oluşan bir döngü içinde yerine getirir. Sistolik evreyi kalbin kasılabilirlik ve ileri atım gücü, diyastolik evreyi ise kalbin gevşeme kapasitesi belirler. Hem sistol hem de diyastol kendi içinde her biri enerji gerektiren ve farklı fizyolojik olayların gerçekleştiği birkaç evreden oluşur. Bu evreler ilk olarak Wiggers tarafından tanımlanmış olup, sistol ve diyastolün evrelerini anlamamıza yardımcı olacak şekilde şematize edilmiştir (Şekil 1)

²⁹



Şekil 1: Wiggers kalp döngüsü

Sistolik Evreler:

I. İzovolumetrik kasılma evresi:

Genellikle mekanik döngünün, hemen sistol öncesinde ventrikül içi basıncının hızla artıp ventriküllerin aktif olarak basınç meydana getirdiği diyastol sonunda başladığı kabul edilir. Ventriküllerin içinde oluşan sistolik basınç henüz kan ventrikülden atılmadan yükselerek atriyal basınçları geçer ve bunun sonucunda da mitral

ve triküspid kapaklar yukarıya doğru itilerek kapanır. Bu faz esnasında ventrikül basıncı henüz aort ve pulmoner arter basıncı değerlerine altında olduğundan semilunar kapaklar kapalıdır. Ventrikül hacmi sabit kalırken basınçta artmanın olduğu bu evreye “izovolumik veya izovolumetrik kasılma evresi” denir. Bu evre elektrokardiyografideki "R" dalgasının zirve noktası veya birinci kalp sesinin duyulması ile başlar ve semilunar kapakların açılmasına kadar devam eder. İzovolumetrik kasılma evresinde kalbin rotasyonel hareketine bağlı olduğu düşünülen düşük hızlı, çok kısa süreli, tek yönlü veya iki yönlü bir dalga oluşur. Çünkü izovolumetrik kasılma sırasında ventrikül volümü sabit olup, miyokard uzun eksen veya kısa eksen boyunca hareket etmemektedir. Bu evrede ventrikül içi basınç artarken kalp rotasyonel hareket eder³⁰.

Bu evre longitudinal aksta transvers aksa göre daha kısa olup arada ortalama 25 msn fark vardır^{31,32}. Bu evre pulse dalga doppler ekokardiyografide izovolumetrik kasılma zamanına (IVCT) denk düşer. Zamarano ve arkadaşları kardiyak siklusun farklı evrelerini inceledikleri çalışmalarında, IVCT'nin birinci kalp sesinden önce oluştuğunu ve tamamı sistole ait bir izovolumetrik kasılma evresinin olmadığını saptamışlardır³³.

II. Ejeksiyon evresi (sistolik kasılma evresi):

QRS kompleksi sonu ile T dalgasının sonu arasında olan pozitif dalgadır. Ventrikül basıncının aort ve pulmoner arter basıncını aşması ile semilunar kapaklar açılır ve sistemik ve pulmoner dolaşıma pompalanır. Bu döneme “ejeksiyon evresi” denir. Bu evre pulse dalga doppler ekokardiyografide S dalgasına denk düşer. Sistolik zirveye kadar olan bölüm "erken ejeksiyon evresi, zirveden sonraki bölüm ise "geç ejeksiyon evresi" olarak adlandırılır. Erken bölümde kanın aortaya atılması ventrikül volümünde hızlı azalma yapar, geç bölümde ise volüm azalması ile birlikte basınç azalması da oluşur. Semilunar kapakların kapanması ile son bulur.

Renkli doppler ya da pulse dalga doppler ile ölçülen annuler sistolik hızların ortalaması, sol ventrikül sistolik fonksiyonunun global olarak değerlendirilmesinde kullanılabilir^{34,35}. Miyokardiyal kalınlaşma bölgesel sol ventrikül kasılmasının

önemli bir göstergesidir. Normal kalpte kasılma esnasında endokard, epikarddan daha hızlı hareket eder. Bu nedenle sistolde endokardiyum ile epikardiyum arasında saptanan hız gradiyenti, bölgesel miyokardiyal kasılmanın göstergesidir ^{36,37}.

Sol ventrikülden farklı olarak, sağ ventrikül kasılma paterni üç farklı fazdan oluşmaktadır. Sirkumferansiyel kasların kasılması, sağ ventrikül serbest duvarının interventriküler septuma doğru hareketi ve son olarak da sol ventrikül kasılmasının neden olduğu burkulma aksiyonu (Wringer) ile sağ ventrikül kasılması tamamlanmaktadır ^{38,39}.

Diyastolik Evreler: I. İzovolumetrik gevşeme evresi:

Sistolün geç ejeksiyon evresinde, ventrikül içi basınç hızla düşer. Ventrikül içi basınç aort sistolik basıncının altına indiğinde aortik kapak kapanır. Ancak bu dönemde ventrikül içi basınç hala sol atriyum basıncından yüksek olduğu için mitral kapak kapalıdır. Bu evrede ventriküllere kan akışı olmadan, yani volüm değişikliği olmadan basınç hızla düşmektedir ^{33,40}. Bu evre pulse dalga doppler ekokardiyografide izovolumetrik gevşeme zamanı (IVRT) olarak belirlenir. Ventrikül içi hacim sabit kalırken miyokardın gevşemesi sonucu basınç azalması devam eder ve bir süre sonra ventrikül içi basınç sol atriyum basıncının da altına düşerek mitral kapağın açılmasına neden olur. Aort kapağının kapalı olduğu ve mitral kapağın açılmasına kadar devam eden bu döneme izovolumik veya izovolumetrik gevşeme evresi denir. IVRT aralığı ikinci kalp sesinden sonra başlar, en iyi ölçüm metodu fonokardiyogram eşliğinde ölçüm yapmaktır ^{41,42}. Çünkü sistolik duvar hareketi anomalisi olan bazı hastalarda sistol sonunu lokalize etmek güçtür. Bölgesel izovolumetrik gevşeme zamanı normal bireylerde ortalama 59 ± 22 msn olup, minimum değeri sıfır, maximum değeri ise 110 msn dir. Sol ventrikülün farklı segmentleri arasında izovolumetrik gevşeme zamanı minimal heterojenite gösterir ^{43,44}. Pulse dalga doku doppler ile her segment için ayrı ayrı ölçülebilen bölgesel IVRT, mitral akımdan ölçülen global IVRT den daha kısadır. Çünkü erken diyastolde sol ventrikül doluşu pasif olmayıp aktif miyokardiyal gevşeme sonucu gerçekleşir. İzovolumetrik gevşemeyi takiben, sol ventrikül doluşunu başlatan

erken diyastolik miyokardiyal gevşeme hareketi, mitral giriş erken akımdan daha önce başladığından dolayı bölgesel IVRT global IVRT den daha kısadır. Kondo ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada, bölgesel izovolumetrik gevşeme zamanını sağlıklı bireylerin % 93,8 inde global izovolumetrik gevşeme zamanından daha kısa olduğunu bulmuşlardır ⁴⁵.

II. Erken hızlı doluş evresi:

Erken diyastolik hızlı doluş evresi mitral kapağın açılması ile başlar ve ventrikül içi basınç sol atriyum basıncına eşitlendiğinde veya bunu geçtiğinde sona erer. Mitral kapağın açılması ile birlikte sol ventriküle hızla kan doluşu gerçekleşir. Bu doluş atriyoventriküler basınç farkı ile pasif olarak gerçekleşir. Ancak atriyoventriküler kan akımının hızı; atriyoventriküler basınç farkı yanında, her iki boşluğun kompliyanslarına (esneyebilirliğine) ve ventrikülün gevşemesine bağlıdır. Bu faktörler sol ventrikülün erken diyastolik dönemindeki doluşunda sol atriyum basıncından çok daha önemli bir yere sahiptir. Her ne kadar pasif doluş evresi olarak adlandırılrsa da ventrikülün gevşemesi enerji gerektiren bir süreçtir.

Sol atriyum basıncı kanın sol ventriküle geçmesi ile azalır ancak, ventrikül basıncı da kan doluşunun başlamasını hemen sonrasında ventrikül gevşemesi sayesinde düşer ve en düşük değerlerine ulaşır, hızlı doluş devam ettirilir. Kan sol ventriküle geçtikçe ventrikül içi basınç artmaya başlar. Başlangıçta dengelenebilen basınç değeri miyokard gevşemesinin de azalması ile hızla yükselmeye başlar. Sol atriyum basıncındaki düşüş ve sol ventrikül içi basıncındaki artış sonucunda atriyoventriküler basınç farkı ve dolayısıyla kanın sol ventriküle doluşu giderek azalır. Normal şartlarda sol ventrikül diyastolik doluşunun yaklaşık olarak %80 i bu dönemde gerçekleşir. Bu evre EKG de T dalgasından sonra kaydedilir. Pulse dalga doku doppler incelemesinde kaydedilen ilk baskın negatif dalga olup E dalgası olarak adlandırılır. E dalgası erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin

oluşturduğu dalgadır. Burada oluşan E dalgası direkt olarak miyokardiyal gevşemeye bağlı olup önyükten kısmen bağımsızdır ^{46,47}.

Sağlıklı kalpte, erken diyastolde aktif sol ventrikül miyokardiyal gevşemesinden dolayı sol ventrikül basıncı, sol atriyum basıncının altına iner. Bunun sonucu olarak mitral kapağın açılması ile mitral giriş erken akım oluşur. Yani miyokardiyal gevşeme ile oluşan hareket, mitral giriş akımdan daha önce başlar. Bu sebeple sağlıklı kalplerde pulse dalga doku doppler ile kaydedilen E dalgası, mitral giriş erken diyastolik E dalgasından daha önce başlar. Akselerasyon zamanı atriyoventriküler kapakların açılmasından en yüksek akım hızına ulaşana kadar geçen süredir ⁴⁸. Deselerasyon zamanı ise en yüksek akım hızının (pik E akım hızının) bazal düzeye inmesine kadar geçen süredir ^{49,50}.

Doku doppler incelemedeki E dalgası ön yükten etkilenmez ve elastik geri çekilme gösterir ³⁵. Bazal miyokardın E dalgası, mitral giriş E dalgasından hemen önce gelir. Bu da miyokardın elastik geri çekilme ve emme etkisinin olduğunu gösterir ⁵¹. Mitral annulus ve lateral duvarda E dalga hızı apikal bölge ve septumdan daha yüksektir. Bu da gevşeme aktivitesinin lateral duvarda daha belirgin olduğunu göstermektedir. Miyokardiyal liflerin anatomik yerleşimi ve kısıtlı rotasyonundan dolayı apikal bölgede E dalgasının hızı düşüktür ³⁵.

Shan ve arkadaşları S ve E dalga hızlarını belirleyen en önemli faktörün, miyokardiyal adrenerjik reseptör miktarı ve interstisyel fibrozis oranının olduğunu öne sürmüşlerdir ⁵². Kronik iskemide E dalga hızının azalması en önde gelen bulgu iken, akut iskemide ise S dalga hızı azalması daha belirgindir ³³.

Diyastazis evresi:

Bu evrede sol atriyum ve sol ventrikül basınçları hemen hemen eşittir, atriyoventriküler basınç farkı ortadan kalkmıştır ve pulmoner venlerden sol atriyuma

gelen kanın sol ventriküle akması ile ilave sol ventrikül doluşu gözlenir. Bu evre, diyastolik doluş periyodu nisbi olarak uzun ise görülür.

Geç doluş evresi:

Sol atriyal kasılma yeni bir mitral giriş basınç farkı oluşturarak, diyastazis evresinde yarı açık konuma gelen mitral yaprakçıkları tekrar açarak, geç diyastolde kanın atriyumdan ventriküle geçişini sağlar. Bu dönem geç doluş evresi olarak adlandırılır ve normal kalplerde tüm sol ventrikül doluşunun % 15-20 si bu dönemde gerçekleşir. EKG de P dalgasından sonra gelen bu dönem pulse dalga doku doppler incelemesinde saptanan ikinci negatif dalga olup A dalgası olarak adlandırılır ^{33,44}. Atriyal kasılmanın olmadığı atriyal fibrilasyon varlığında bu dalga ortadan kalkar. A dalgasının orijini hakkında yeterli ve kesin deliller bulunmamakla birlikte, Pai ve arkadaşları miyokardiyal A dalgasının, mitral giriş A dalgasından önce oluştuğunu bildirerek atriyal kasılmanın, A dalgasının oluşumunda tek başına belirleyici olmadığı, sadece oluşumuna katkı sağladığını ileri sürmüşlerdir ⁵³. Elastik geri çekilmenin azalması veya miyokardiyal sertliğin artması sonucu A dalga hızında artış gözlenmektedir. Normal sağlıklı bireylerde, tüm miyokardiyal segmentlerde E/A dalgalarının oranı her zaman birden büyüktür ⁴⁴.

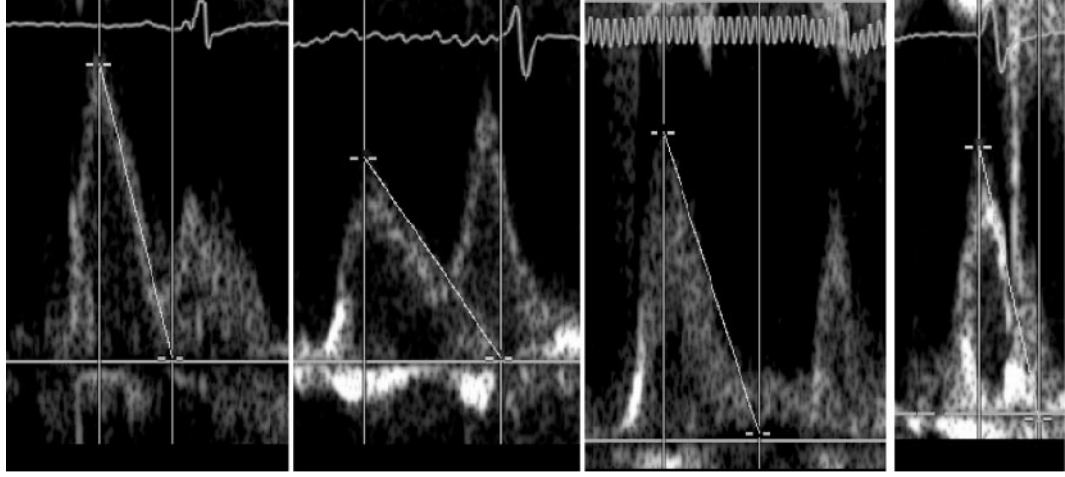
3.1. DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİ:

Deneysel, patolojik, epidemiyolojik ve klinik çalışmalar diyabetes mellitusun; hipertansiyon, koroner arter hastalığı ya da diğer kardiyak hastalıkların yokluğunda dahi kardiyak yapı ve fonksiyonlarda değişikliklere sebep olabileceğini göstermiştir. Bu durum “diyabetik kardiyomiyopati” varlığını desteklemektedir. Diyabetik kardiyomiyopatide temel olarak üç klinikopatolojik tablo görülmektedir. Diyastolik

disfonksiyon, sistolik disfonksiyon ve miyokardiyal yapısal değişiklikler.

I. DİYABETTE DİYASTOLİK DİSFONKSİYON:

Diyastolik disfonksiyonun noninvaziv değerlendirilmesi temeli Doppler ile transmitral akım, mitral akım hızları, deselerasyon süreleri, izovolumetrik relaksasyon süresi ve akım paternleri çalışmalarına dayanmaktadır (Şekil 2). Diyastolik fonksiyon bozuldukça “erken diyastolik LV dolumu (E dalgası) azalır ve hastada gecikmiş relaksasyon paterni görülür. Fakat sol atrial basınç arttıkça E dalgası normalleşir ve “pseudonormal” denilen normal akımdan ayrılamayan bir mitral akım paternine dönüşür. Bu durum; sol kalp yetmezliğine uzanan, yüksek sol atrial basıncın geliştiği restriktif dolma paterni oluşana kadar devam eder. Artmış dolum basıncı pulmoner venöz akım ölçülerek tanımlansa da (Şekil 3) patern kombinasyonları komplikedir ve kalp yetmezliği ilerledikçe lineer değişen bir parametre değildir. Diyastolik disfonksiyonu değerlendiren standart tekniklerin kısıtlılıkları kalp üzerine diyabetin ve diğer subklinik hastalıkların etkilerini araştırmada önemli bir zorluktur. Mitral annulus hızlarının TDI görüntüleme gibi yeni teknikler (Şekil 4) ile değerlendirilmesi diyastolik fonksiyonları değerlendirmede, görece ön-yükten bağımsız ölçümlerdir^{46,54,55} ve diyastolik disfonksiyonu tespit etmede kolaylık sağlamaktadır^{56,57}. Bu tekniklerin avantajları; mükemmel temporal çözünürlük, progresif kardiyak anormallikle monodireksiyonel ilişki göstermeleridir.



BOZULMUŞ

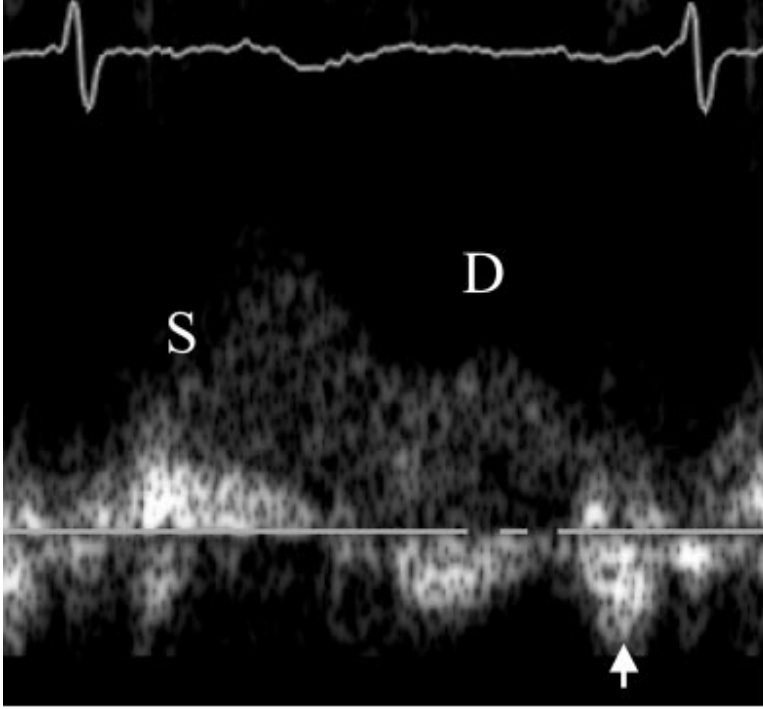
NORMAL

RELAKSASYON

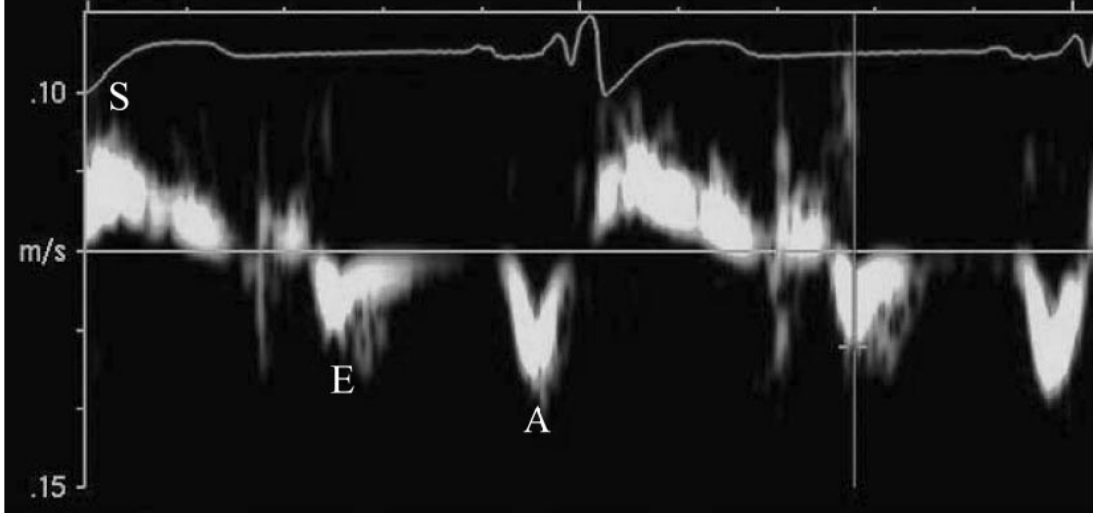
PSEUDONORMAL

RESTRIKTİF

Şekil 2: Transmitral akımdan elde edilen LV dolma paternleri. LV fonksiyonlarındaki bozulma E dalgasında azalma ve deselerasyonda uzamayla karakterize relaksasyonla sonuçlanır. Süreç ilerledikçe LV dolma basıncı artar ve E dalgasında artış ile beraber deselerasyon zamanı kısalır. (Pseudonormal ve restriktif)



Şekil 3: Pulmoner venöz akımda sistolik (S) ve diyastolik (D) komponentlerin paternleri ve atrial reversal. Sol atrial basınçtaki artış S dalgasındaki azalma ve atrial reversal amplitütünde ve süresindeki artışa bağlıdır.



Şekil 4: Sistolik (S) ve diyastolik (E ve A) dalgaları gösteren TDI sinyali. Bu sinyaller LV hasarına karşı konvansiyonel dopplere göre daha lineer cevap oluşturmaktadır.

Diyabetik hayvanlarda yapılan birçok çalışmada diyastolik fonksiyon değişiklikleri gösterilmiştir ^{58,59}. Hayvanlardaki diyastolik fonksiyon parametreleri insanlarınkiyle analogdur. LV ejeksiyon zamanı çoğu kez azalmış, preejeksiyon periyodu uzamış ve “preejeksiyon periyodu/ LV ejeksiyon zamanı” oranı artmıştır. Diyastolik akım paternleri, relaksasyondaki anormallikleri ve/veya azalmış miyokardiyal kompliyansa bağlı olarak anormaldır. LV diyastolik disfonksiyonu belirgin kalp hastalığı olmayan, iyi kontrollü tip 2 DM hastalarında oldukça sıktır ⁶⁰.

Herhangi bir diyabetik komplikasyon, HT, KAH, KKY, tiroid ve böbrek hastalığı olmayan, iyi kontrollü tip 2 diyabetik 46 hastanın incelendiği bir çalışmada ise 28 hastada (%60) diyastolik disfonksiyon, 13 hastada (%28) ventriküler dolmada pseudonormal patern ve 15 hastada (%32) bozulmuş relaksasyon saptanmıştır⁶¹. Tip 1 ve tip 2 diyabetiklerdeki sistolik ve diyastolik disfonksiyonların değerlendirildiği çalışmalarda tip 2 diyabetiklerin prelinik değişikliklere daha yatkın olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada HT ve KAH olmayan 27 tip 1 ve 25 tip 2 diyabetik hastanın mitral erken (E) ve geç pik diyastolik velositeleri (A) incelenmiş, sonuçta tip 2 diyabetiklerde mitral erken pik diyastolik velositeleri (E) ve bunların geç pik velositelere oranlarının (E/A) daha belirgin azaldığı görülmüştür ⁶². Tip 2 diyabetiklerde özellikle erken pik doluş velositesi olmak üzere ventriküler doluşun tip 1'lere oranla daha belirgin bozulduğu gözlenmiştir ⁶³.

Ancak diyabetik hastalarda diyastolik disfonksiyon olduğu yapılan tüm çalışmalarda gösterilememiştir. İnsülin dışında herhangi bir medikal tedavi almayan 61 tip 1 diyabetik hasta ve belirgin kardiyak hastalığı olmayan 23 sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada; her iki grupta sistolik ve diyastolik boyutlarda, sistolik zaman intervallerinde, fraksiyonel kısaltmada, E, A ve E/A oranlarında, deselerasyon ve izovolumetrik relaksasyon zamanlarında anlamlı bir değişiklik gösterilememiştir ⁶⁴. Tip 1 DM ile LV diyastolik disfonksiyonu arasında bir ilişki olmayışı tip 1 diyabetin prevalansından kaynaklanabilir ⁶⁵. Tip 1 ve tip 2 diyabetikleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştıran başka bir çalışmada ise; her iki grupta ortalama preejeksiyon peryotları, LV ejeksiyon zamanları, preejeksiyon periyodu/ LV ejeksiyon zamanı oranları arasında

anlamli farklılık saptanmamıştır ⁶⁶.

Tip 1 diyabetiklerdeki bu koruyucu durum insülin tedavisinin yararlı etkilerine ve insülin direncinin olmayışına bağlı olabilir. Hayvan deneyleri göstermiştir ki insülinle tedavi edilen vakaların kardiyak performansları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düzelmiştir ⁶⁷.

II. DİYABETTE SİSTOLİK DİSFONKSİYON:

Hayvan çalışmaları göstermiştir ki diyabet sistolik disfonksiyonla da ilişkilidir ^{68,70}. Diyabetik hayvanlarla, kontrol grubunun kıyaslandığı bir çalışmada; kalp hızı, sistolik kan basıncı ve fraksiyonel kısalmanın diyabetiklerde belirgin azaldığı gösterilmiştir ⁷¹. Hayvan deneylerinde saptanan bu bulgular epidemiyolojik ve klinik çalışmalarla desteklenmektedir. İdiyopatik dilate kardiyomiyopati ile diyabet arasında önemli bir ilişki vardır ⁷². Tersine, Hamby ve arkadaşları diyabet insidansının dilate kardiyomiyopati olanlarda kontrol grubundan daha fazla olduğunu göstermiştir ⁷³. Başka bir çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile insülin dışında medikasyon almayan tip 1 diyabetik adolesanlar incelenmiş ve istirahatte LV sistolik fonksiyonlarının iki grupta da benzer olduğu ancak egzersiz sonrasında sistolik fonksiyonlarının azaldığı gösterilmiştir ⁷⁴. Yine, genç olmayan 30 diyabetik erkekte yapılan bir çalışmada; istirahat LV fonksiyonları kontrol grubu ile benzer fakat egzersiz sonrası bakılan LV ejeksiyon fraksiyonunun %17 hastada azaldığı gösterilmiştir⁷⁵. Birçok çalışmada diyabetiklerde diyastolik disfonksiyon saptanmasına karşın sistolik fonksiyonların korunduğu gösterilmiştir. Bu durum diyastolik disfonksiyonu göstermede daha hassas tekniklerin kullanılması ve sistolik disfonksiyonu yeterince hassas inceleyen tekniklerin olmayışıyla ilgili olabilir.

III. DİYABETTE YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER:

Gerek hayvan ve gerekse de insan çalışmaları; HT, KAH ve intraventriküler kondüksiyon defektleri olmayan diyabetik hastaların kalplerindeki yapısal değişikliklerle fonksiyonel değişikliklerin paralel olduğunu göstermiştir ⁷⁶⁻⁸³. 54 tip 2 diyabetik hiperinsülinemi, postprandial hiperglisemi ve hafif obezite ile karakterize OLETF faresi ile yapılan bir çalışmada LV miyozitlerinde ekstrasellüler fibrozis ve TGF-B1 reseptörü II düzeylerinde artışla karakterize “transmitral akımda pik erken diyastolik velositelerinde azalma, deselerasyon zamanında uzama” saptanmıştır ⁸⁴. Bu bulgular tip 2 diyabetin erken dönemlerinde LV fibrozisi olduğunu göstermektedir. Streptozosine bağlı diyabetiklerdeki morfolojik değişiklikleri modern sterolojik tekniklerle inceleyen başka bir çalışmada ise; papiler kasların pik gerilme ve gevşeme sürelerinde uzama, kalp kasının vücut kasına oranında artma ve diyabetik olguların kalp kaslarındaki ekstrasellüler komponentte üç kat artma saptanmıştır. Bu çalışmada eşzamanlı bakılan miyozit mitokondrilerinin volumünde, yüzey dansitesinde ve kapillerlerin total yüzey alanında azalma görülmüştür ⁸⁵. Diyabetik kalplerdeki ultrastrüktürel değişiklikler başka çalışmalarda da tanımlanmıştır. ⁸⁶⁻⁸⁸.

Son zamanlarda kullanılmaya başlayan “2D Haar wavelet Dekompozisyon Metodu” ile yapılan çalışmalarda diyabetik farelerde dokusal değişiklikler tanımlanmış ve artmış doku enerji seviyeleri saptanmıştır. Bu değişiklikler ekokardiyografik değişiklikler olmadan çok daha önce tespit edilebilmektedir ⁸⁹. Benzer yapısal değişiklikler belirgin epikardiyal koroner hastalığı olmayan diyabetiklerde de gösterilmiştir. Regan ve arkadaşları dokuz diyabetik hastada otopsi sonrasında kardiyak fibrozis ve interstisyel akümülyasyonu PAS boyası ile göstermişlerdir ⁹⁰. Nunodo ve arkadaşları altı sağlıklı kontrol ile dokuz hafif diyabetik hastayı kıyasladıkları bir çalışmada sağ ventrikül miyokard biyopsisi ile diyabetiklerdeki miyokardiyal hücre çaplarının daha fazla ve interstisyel fibrozis oranının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir ⁹¹.

3.2. DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİDE İLERİ SÜRÜLEN MEKANİZMALAR:

I. DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİDE ETKİLİ FAKTÖRLER:

Diyabetik kardiyomiyopati gelişiminin multifaktöriyel bir durum olduğu düşünülmektedir. Olası faktörler; metabolik bozukluklar, miyokardiyal fibrozis, küçük damar hastalığı, otonomik disfonksiyon ve insülin direncidir.

1-) METABOLİK BOZUKLUKLAR:

1a. Substrat sunumu ve alımındaki değişiklikler:

Diyabetteki metabolik değişikliklerin direkt hiperglisemi ile tetiklendiği düşünülmektedir ⁹². Diyabetik hastaların kalplerinde glikoliz ve glukoz oksidasyonu stimülasyonunda primer bir defekt vardır ⁹³. Yapılan son çalışmalar spesifik kalp kası hastalığı patogenezinde, kardiyak miyozitlerin substrat sunumu ve alımındaki çeşitli değişikliklerin temel bozukluk olduğunu göstermektedir ⁹⁴. İzole diyabetik kardiyomiyozitlerde, miyokardiyal glukoz sunum ve alımında önemli bir azalma olduğu gözlenmiştir ⁹⁵. Diyabetik kalplerde, miyokarddaki sarkolemmal membran boyunca GLUT-1 (glukoz transporter) ve GLUT-4 glukoz transportundaki yavaşlama glukoz alımı için önemli bir kısıtlayıcıdır ^{96,97}. Bu durum ise insülin tedavisi ile düzeltilebilir ^{97,98}. Azalmış glukoz oksidasyonundaki diğer bir mekanizma da dolaşımda yüksek oranda bulunan ve pirüvat dehidrogenaz üzerine inhibitör etkisi bulunan serbest yağ asitlerinin oksidasyonudur ⁹⁹. Her iki patolojik mekanizma da uygun metabolik kontrolle beraber kısa sürede normale çevirilebilir.

1b. Serbest yağ asidi metabolizmasındaki değişiklikler:

Serbest yağ asidi (SYA) seviyelerindeki artışların, diyabet patolojisindeki temel faktörlerden biri olduğuna inanılmaktadır. SYA leri periferel insülin direncini artırır ve hücre ölümünü tetiklerler. Bu durumlar artmış adipoz doku yıkımı ve güçlendirilmiş miyokardiyal trigliserid hidrolizi ile karakterizedir ¹⁰⁰. SYA metabolizmasındaki bu anormallikler SYA alımının hastalığın ciddiyeti ile ters orantılı olduğ u idiyopatik dilate kardiyomiyopatide gösterilmiştir ¹⁰¹. Benzer değişikliklerin diyabetik kardiyomiyopatide de rol alması muhtemeldir. Metabolik durumun düzelmesi ile beraber kardiyak disfonksiyonda düzelme olması, diyabetik kardiyomiyopati gelişiminde SYA ya bağlı bozulmuş glukoz oksidasyonunun major rol aldığı düşünölebilir. Ayrıca SYA metabolizmasında esansiyel bir önemi olan miyokardiyal karnitin, diyabetiklerde azalmış bulunmaktadır ¹⁰².

1c. Kalsiyum regölasyonundaki anomaliler:

Çeşitli toksik moleküller (uzun zincirli açıl karnitinler, serbest radikaller ve anormal membran lipidleri) oksidatif strese yol açarak subsellöler remodelling ve kalsiyum tutumundaki anormalliklere sebep olur ve bu durum da diyabetik kardiyomiyopatiye yol açar. Bu anormallikler sarkomerik protein troponin I in fosforilasyonunu sonucu kardiyak aktomiyozin sistemdeki regölatuvar proteinlerin kalsiyum duyarlılığındaki değişmeleri kapsar ¹⁰³. Kardiyak miyozin ağır zincirindeki kalsiyum geçişindeki sensitivitedeki azalma ¹⁰⁴, sarkoplazmik retikulum Ca-ATPaz daki azalma ve azalmış sarkoplazmik retikulum Ca-ATPaz pompa-proteini LV disfonksiyonunun oluşmasına katkıda bulunur ¹⁰⁵. Son olarak miyozin fosforilasyonundaki değişimler kadar, miyozin izoenzimlerinin ve regölatuvar proteinlerinin ekspresyonundaki değişiklikler de diyabetik kardiyomiyopatideki miyofibriller remodellingde etkili faktörlerdir ¹⁰⁶.

1d. Sol ventrikül disfonksiyonunun metabolik değişikliklerle korelasyonu:

Diyabetik hastalardaki kardiyak değişikliklerin hiperglisemi ile tetiklendiği göz önüne alındığında, diyabet kontrolünün bu yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Cerrutti ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 50 tip 1 DM hastası incelenmiş. Yaş ortalamaları 13 olan bu hastaların diyabet süreleri ortalama altı yıldır ve kardiyovasküler semptomları yoktur. Diyabet süreleri daha fazla olan ve kötü diyabetik kontrolü olanlarda LV dolma süresinin belirgin olarak uzadığı tespit edilmiştir ¹⁰⁷. Diğer bazı çalışmalar da benzer sonuçları göstermiştir ¹⁰⁸. Tip 2 DM de glisemik kontrol ile serum IGF 1 seviyeleri arasında yakın bir ilişki vardır ve kötü glisemik kontrolü olanlarda IGF 1 daha düşük seviyelerdedir ¹⁰⁹. Çeşitli deneysel kardiyomiyopati çalışmalarında, IGF 1 in miyokardiyal apoptozu baskıladığı ve kardiyak fonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir. Belirgin kalp hastalığı ve sistolik disfonksiyonu bulunmayan tip 1 ve tip 2 DM li hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise diyastolik disfonksiyon her iki grupta da saptanmış ve tip 2 DM de daha belirgin olmak üzere LV dolma zamanı uzamıştır. Her iki grupta da HbA1c seviyeleri ile geç pik dolma zamanı arasında anlamlı derecede ters korelasyon tespit edilmekle birlikte diyastolik velosite zaman integrali ile yaş, diyabet süresi ve HbA1c arasında doğru korelasyon saptanmıştır ⁶³.

1e. Tedaviye cevap:

Antihiperglisemik tedavi çalışmaları; miyokardiyal fonksiyon ve yapısal değişikliklerin glisemik kontrol ile korele olduğuna dair görüşü destekler niteliktedir. Pogatsa ve arkadaşları antihiperglisemik tedavinin ciddi hiperglisemisi olan kronik diyabetik köpeklerdeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışma sonunda tedavi edilmemiş köpeklerde LV pasif elastik modülü (sertliğin belirtisi) ve LV end-diyastolik basıncını daha yüksek ve KO u ise daha düşük bulmuşlardır ¹¹¹. Benzer bir çalışma diyabetik sıçanlarda yapılmıştır. Sıçanların istirahat LV sistolik basınçlarında düşme saptanmış ve LV end-

diyastolik basıncında, LV end-diyastolik volüm ve LV duvar kalınlığında artma saptanmış. Bu değişikliklerin hepsi de insülin tedavisi ile geri dönmüştür ¹¹². Yine hafif diyabetik sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada glukoz kullanımının % 36 azaldığı ve temel azalmanın %56 ile kalpte olduğu gösterilmiş ve bu azalmaya oksijenizasyonda % 37 azalma ve önemli KO azalması eşlik etmiştir ¹¹³. Başka bir diyabetik hayvan çalışmasında diyabetin miyokarda progresif ve belirgin değişiklik yaptığı ve bunun insülin tedavisi ile düzeltilebileceği gösterilmiştir ⁷⁸. Alloxan-induced diyabetik sıçanlarla yapılan bir çalışmada; diyabetin ve insülin tedavisinin miyokardiumdaki kontraktıl ve desekleyici elementler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Diyabetin miyofibril, transvers tübül ve sarkoplazmik retikulumlarda fokal, ilerleyici kayba neden olduğu, interkale disklerdeki fascia adherenslerde ayrışmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu değişikliklere interstisyel ve perivasküler alanlarda konnektif doku birikimi, piknotik hiperaktiviteyle beraber endotelial sitoplazmada kalınlaşma ve karakteristik bazal laminar değişiklikler saptanmıştır ⁸⁰. Bilinen kardiyak hastalığı bulunmayan diyabetiklerdeki LV fonksiyon bozukluğu, genellikle diyastolik disfonksiyonu gösterir. Sykes ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; 19 diyabetikte LV preejeksiyon zamanının ve LV ejeksiyon süresinin kısaldığı gösterilmiştir. Bu değişiklikler üç aylık tedavi ile geriye dönmüştür ¹¹⁴. Shapiro ve arkadaşları 69 tip 2 diyabetikte yaptıkları bir çalışmada diyabetiklerde tedavi öncesi ve sonrası hem M mod eko hem de sistolik zaman intervalleri çalışılmıştır. Preejeksiyon zamanı/ LV ejeksiyon zamanı oranında artış saptanmış ve bu oran dört aylık hipoglisemik tedavi sonrası oranın orta derecede yüksek olduğu 54 hastada düştüğü gözlenirken; oranın ileri derecede yüksek olduğu 14 hastada belirgin değişiklik saptanmamıştır. Yine bu hastalarda izovolumetrik relaksasyon zamanındaki uzama hipoglisemik tedaviden etkilenmemiştir ¹¹⁵. Diyabetik komplikasyonların olmadığı ve kardiyak fonksiyonlarının normal olduğu 15 tip 1 diyabetik hastanın dahil edildiği farklı bir çalışmada; istirahat ve egzersiz durumlarındaki sistolik intervaller iyi ve kötü glisemik kontrol durumlarında değerlendirilmiştir. İstirahat değerleri hem iyi hem de kötü glisemik kontrol durumlarında normal olarak bulunmuş. Egzersizde ise kötü glisemik kontrolü

olanlardaki preejeksiyon zamanı / LV ejeksiyon zamanı oranında belirgin artış ve iyi glisemik kontrolde oranın hafif arttığı görülmüş ve iyi diyabetik kontrolün LV fonksiyonunda düzelmeye yol açacağı öne sürülmüştür ¹⁰⁸. Birçok çalışmada diyabetik kontrol ile kardiyak fonksiyon değişiklikleri arasında gösterilen korelasyonun aksine bazı çalışmalarda ters bir ilişkiden bahsedilmektedir. Aşırı kardiyak hastalığı olmayan tip 2 diyabetiklerle yapılan bir çalışmada metabolik göstergelerle LV diyastolik fonksiyonu arasında herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir ⁶⁰. Friedman ve arkadaşları tip 1 diyabetik çocuklarda artmış LV end-sistolik çap ve volümü, küçük aks kısalması saptamışlar. Fakat diyabet süresi ve ciddiyeti ile ventriküler fonksiyon arasında herhangi bir korelasyon saptamamışlardır ¹¹⁶. Regan ve arkadaşları end-diyastolik basınç değerleri, koroner arterleri ve koroner kan akımları normal olan diyabetik köpeklerde yaptıkları bir çalışmada düşük strok volümü saptamışlar. Diyabetik köpeklerde, kontrol grubuna göre çember sertliğinin arttığı ve antihiperglisemik tedaviyle bunun geri döndürülemediği gösterilmiştir ¹¹⁷.

2-) MIYOKARDİYAL FİBROZİS:

Miyokardiyal fibrozis ve miyozit hipertrofisi diyabetik kardiyomiyopatideki kardiyak değişikliklerin açıklanmasında en çok kabul gören mekanizmalardandır. Deneysel olarak diyabet geliştirilmiş köpek, maymun ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda sellüler kalsiyum transportu ¹¹⁸, miyokardiyal kontraktıl proteinlerde defektler ¹¹⁹ ve kollajen oluşumunda artışla karakterize değişiklikler gösterilmiştir.

2a. Miyozit hücre ölümü:

Miyozit hücre ölümü apoptozis, nekrozis yada her ikisine bağlı olabilir. Bu iki durum da diyabetik kalp hastalığında tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada iki grup karşılaştırılmış; yalnızca diyabetik olan hastalara göre diyabetik-hipertansif kalplerde miyozit nekrozisi 1,4 kat artmış bulunurken, apoptoziste iki grupta anlamlı bir farklılık

gösterilememiştir ¹²⁰. Bu farklı iki klinik hücre ölüm mekanizmaları, farklı sonuçlar doğurur. Apoptozis skar dokusu oluşumuna ve ciddi interstisyel kollajen akümülyasyonuna sebep olmadan ^{121,122} çevre dokuda nükleer fragmantasyon ve hücrel büzüşmeye yol açar ^{123,124}. Bunun aksine nekrozis; ekstrasellüler kompartmanın miyozitlerin arasına uzanmasına ve kollajen artışı ^{125,126} ile beraber nekrozis konnektif doku hücre proliferasyonuna ve fibrozise sebep olur ¹²⁷.

2b. Miyokardiyal fibrozis süreci:

Diyabetik miyokarddaki kollajen akümülyasyonu, kollajenin lizin rezidülerinin glikolizasyonuna bağlı kollajen degradasyonuna bağlı olabilir. Hiperglisemi ayrıca reaktif oksijen radikallerini açığa çıkararak oksidatif stresi artırır ve anormal gen ekspresyonuna neden olur, sinyal transdüksiyonunu değiştirir ve apoptozise giden yolları aktive eder. Süreç p53 geninde glikolizasyonla başlar ve anjiotensin II sentezi artar. Bu durum p53 te fosforilasyona sebep olur ve Bax ekspresyonu artar, apoptozis uyarılır. P53 glikolizasyonu baskılanırsa AT II sentezi ve p53 aktivasyonu durur ve apoptozis baskılanır ¹²⁸. In vivo çalışmalar hipreglisemideki yüksek glukoz seviyelerinin apoptozisi direkt uyararak oksijen radikallerini ortaya çıkardığını ve miyokardiyal hücre nekrozisini artırdığını göstermiştir ¹²⁹. In vivo başka bir çalışmada AT II ve AT II reseptör seviyelerinin değiştirilmesi ile miyozit hücre ölümü arasında paralellik olduğu gösterilmiştir ¹³⁰. Bu değişikliklerin lokal olduğu ve sistemik renin anjiotensin seviyesinde bağımsız olduğu görülmüştür ^{131,132}. Lokal renin anjiotensin sisteminin up-regülasyonu miyozit hücre apoptozisini ve nekrozisini artırabilir. Sebep ne olursa olsun anjiotensin doza bağlı olarak kollajen sentezini ve miyokardiyal fibroblast seviyelerini artırmaktadır ¹³³.

Diğer yandan diyabetik sıçanlarda yapılan çalışmada endotelin-1 ve reseptörlerindeki artışın miyozitlerde apoptozise ve fokal fibrozise sebep olduğu; bosentan tedavisi sonrası endotelin seviyelerindeki düşüşle beraber fibrozisin tamamen önlendiği gösterilmiştir. Yani diyabetik kalplerdeki miyokardiyal fibroziste, glukozu

bağlı endotelin seviyelerindeki up-regülasyon da rol oynayabilir ¹³⁴.

IGF-1 miyokardiyal fibrozis ve diyabetik kardiyomiyopati sürecinde rol oynadığı düşünülen bir moleküldür. Kardiyak gelişme ve fonksiyon üzerinde etkileri vardır. Lokal AT II nin fonksiyonunda da modülatördür. Hem IGF-1 hem de AT II miyokardiyal miyozitlerden salınır ve parakrin/otokrin etkilidirler. IGF-1 AT II yi ve apoptozisi baskılar. Diyabetiklerde IGF-1 azalmıştır ve eksojen IGF-1 verilmesi miyokardiyal kontraktilitedeki anormalliği düzeltmektedir. Bu streptozotosine bağlı diyabet geliştirilmiş farelerde gösterilmiştir. Bazı farelerde diyabete bağlı gelişen ventriküler fonksiyon kaybı, IGF-1 aşırı eksprese eden farelerde gözlenmemiştir. Diyabet gelişiminin 7. ve 30. günlerinde apoptozis değerlendirilmiş ve IGF-1 aşırı ekspresyonu olmayan farelerde olanlara göre iki kat daha fazla apoptozis saptanmış. Miyozit nekrozisi, sadece 30. günde ve miyozitlerinin %24 ünü kaybetmiş, %28 miyozit hipertrofisi görülmüş diyabetik nontransjenik farelerde daha ciddi şekilde gözlenmiş. Diyabetiklerdeki IGF-1 ve insülin direnci diyabetik sistolik ve diyastolik disfonksiyonu, LV hipertrofisini bu şekilde açıklamaktadır.

AT II nin etkilerine öncülük eden diğer bir madde kardiyak fibroblastlar tarafından sentezlenip salınan TGF-β1 dir ^{135,136}. Organizmada birçok farklı görevi olan bu sitokin kronik postprandial hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direnci gibi diyabetik kardiyomiyopatide de rol oynayan bazı patolojik süreçlerde artış gösterir. Diyabetik sıçan kalbinde TGF-β1; II nolu reseptörüne bağlanarak, onarım sürecinde fibröz doku oluşumunu ve kollajen ekspresyonunu artırmaktadır. OLETF farelerinin sol ventriküllerinde TGF-β1 reseptör II ve kollajen içeriği / kuru ağırlık oranının kontrol grubuna göre önemli düzeyde fazla olduğu ve gösterilmiştir. Yani diyabetik kardiyomiyopatide bu sitokin fibrozisin artışına katkıda bulunuyor olabilir.

2c. Miyokardiyal fibrozisin sonuçları:

Bir biyopsi çalışmasında, hafif diyabetik hastaların miyokard hücrelerinde hipertrofi ve miyokardiyal interstisyumda fibrozis saptanmıştır ⁹¹. Diyabetik miyokarddaki hücre

ölümü sadece nekrozise değil aynı zamanda apoptozise bağlıdır ve fibrozis ciddi derecede olmayabilir. Streptozotosine bağlı tip 1 diyabet geliştirilen sıçanlarla 56. günde yapılan bir longitudinal çalışmada kardiyak performanslar noninvaziv tekniklerle değerlendirildi. Sıçanların hem diyastolik performanslarında hem de sistolik fonksiyonlarında fibrozis olmaksızın önemli azalmalar saptandı ¹³⁷. Anormal kardiyak fonksiyonun bu modelinin yapısaldan çok metabolik olabileceğini göstermektedir. Bu düşünce benzer bir çalışma ile desteklenmiştir ¹³⁸. Burada kritik soru diyabetik hastalardaki kardiyak disfonksiyon ve/veya fibrozisin küçük damar hastalığına bağlı olup olmadığıdır. Şu anda bilinen LV disfonksiyonu olan diyabetiklerin çoğunda vasküler lezyon olmadığıdır ¹³⁹. Lokal renin anjiyotensin sisteminin up regülasyonu diyabetteki yapısal ve fonksiyonel değişikliklere işaret eder ve sistemik renin dolaşımından bağımsız olarak diyabete spesifik kardiyomiyopatiye yol açar.

2d. Sol ventrikül disfonksiyonunun strüktürel değişikliklerle korelasyonu:

Diyabetik miyokardiyumdaki fonksiyonel anormalliğin yapısal değişikliklere bağlı olduğu ve bu durumun kardiyak hemodinaminin progresif olarak kötüleşmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Yapısal değişiklikler ve kalp kası disfonksiyonu ile diyabet arasındaki ilişki deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Streptozotosine bağlı diyabet geliştirilmiş sıçanlarda yapılan bir çalışmada; ikinci aydan itibaren miyozitlerin pik kısalma zamanlarında %30 luk bir artış saptanmış ki bu da istirahat halindeki sarkomerlerin uzamalarındaki önemli azalmayı göstermekte ve dolayısı ile kardiyak disfonksiyonun temelinde hücre iskeletindeki yapısal değişikliklerin olduğunu düşündürmektedir ⁷⁶. Streptozotosine bağlı insülin bağımlı olmayan diyabet geliştirilmiş sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada ise; izovolumetrik relaksasyon zamanında uzama, LV end-diyastolik basıncında artma ve çember sertliğinde artma saptanmış. Bu fonksiyonel değişikliklere LV kütlesindeki artış eşlik etmiştir ⁶⁸. Hayvanlarda yapılmış olan benzer bir çalışmada ise diyabetin birinci yılındaki fonksiyonel değişikliklerin (ör; azalmış LV kompliyansı) intersisyal konnektif

dokuda artış ile ilişkili olduğu bulunmuş ¹¹⁷.

Başta hipertansiyonu da olan çoğu diyabetik hastada noninvaziv yöntemlerle anormal sistolik ve diyastolik fonksiyonların olduğu görülmüştür. Das ve arkadaşları patolojik çalışmalarda bu hastalarda genellikle miyokardiyal hipertrofi ve fibrozis olduğunu göstermişlerdir ¹⁴⁰. Zoneraich; özellikle kardiyomegalisi olan diyabetiklerde miyokardiyal fibrozisin arttığını, böylece kardiyak interstisyel kollajenin artabileceğini ve fonksiyonel değişikliklere neden olan duvar sertleşmesine sebep olabileceğini ileri sürmüştür ¹⁴¹.

Miyozit hasarı ve miyozit kaybının derecesi sistolik disfonksiyon ile daha yakından ilişkilidir. Miyozit hücre hasarı ve ölümü miyokardiyumun kasılma özelliğine zarar verebilir, kontraktilitenin, pompalama fonksiyonunun ve ejeksiyon fraksiyonunun azalmasına yol açabilir. Bazı hastalarda egzersiz sırasında sistolik disfonksiyonun gelişimi, istirahat fonksiyonunu etkilememesine rağmen, sınırlı miyozit kaybına bağlı kontraktilite rezervinin kaybını yansıtabilir. Diyabetik hastalarda anormal LV sistolik fonksiyonu, geçici, geri dönüşümlü olabilir. Belirli ölçüde diyabetik kontrolde görülen değişikliklerle bağlantılı olabilir ve bu yapısal miyokardiyal hastalığa işaret etmeyebilir.

Bunun aksine diyastolik disfonksiyonun hem kollajen birikmesinin hem de kalpteki miyozit hasarının bir sonucu olması muhtemeldir. Bu da tip 2 diyabette diyastolik disfonksiyonun daha çok görülmesinin sebebini açıklayabilir çünkü optimum glisemik kontrolünün de önemli bir etken olmasına rağmen kardiyak kollajendeki yaşlanmayla-bağlı artışlar muhtemelen aditifdir. Fibrozisin rolü, streptozotosine bağlı diyabetik sıçanlarda kardiyak kontraktiliteyi normalize etmeden kısa dönemli pirfenidon ve spironolakton tedavisi ve artan diyastolik sertliğin azalması ile kardiyak fibrozisin önlendiğini gösteren bir çalışmayla da desteklenmiştir. Yine de miyozit hasarı diyastolik fonksiyonu etkiler; diabetes mellitus, ileri glikozilasyon son ürünlerinin oluşumuna bağlı olarak miyokardiyal fibrozisin gelişiminden önce miyokardiyumun sertleşmesine yol açabilir. Bununla birlikte, miyozit hasarın diyastolik disfonksiyona olan katkısı kollajen birikimine göre daha azdır. Miyokardiyal yapıdaki değişiklikler genellikle diyabetin erken evresinde az görülür ve bu da genel olarak geri çevrilebilir ya

da kısmen geri çevrilebilir olan miyozit hasarına bağılı olabilir. Diyabet ilerledikçe, kollajen birikimi aşık hale gelir ve diastolik disfonksiyonun gelişiminde önemli rol oynar. Bu kronik değışikliklerin, diyabetin erken evresinde aniden artan glukoz seviyelerine verilen akut kardiyak cevaplardan kaynaklandığına inanılır.

3-) KÜÇÜK DAMAR HASTALIĞI:

Küçük damarlardaki yapısal ve fonksiyonel değışiklikler diyabetik kardiyomiyopatinin sebepleri olarak görülmüştür ancak bu konuda tartışmalar sürmektedir.

3a. Damarların yapısal anormallikleri:

Diyabetik miyokardiyumda küçük damarlardaki morfolojik değışiklikler; arteriol, kapiller, venülleri içeren mikroanjiopati ve hiyalin arteriosklerozistir. Bu değışiklikler genellikle bazal membran kalınlaşması, arterioler kalınlaşma, kapiller mikroanevrizma ve kapiller yoğunluğunda azalmayı içerir. Bunlar ise muhtemelen kapillerlerin anormal permeabilitesine bağılı olarak gelişen fokal subendotelyal proliferasyon, fibrozis ve periarteriyal fibroze bağılıdır. Normal yada hafif azalmış LV sistolik fonksiyonu olan diyabetiklerde yapılan bir biyopsi çalışmasında; diyabet hastaların kapiller bazal membranlarında ciddi olarak kalınlaşma, toluidin-pozitif materyal akümüasyonu, interstisyel fibrozis, küçük miyozitler (atrofik miyozit) ve tansiyonun varlığı da bu değışikliklerle paralel olarak saptanmıştır.

Bu da diyabete bağılı olan kapillerlerdeki değışikliklerin miyokardiyal hücre ölümüne, interstiyel fibroze ve sonuçta da diyabetik kardiyomiyopatiye sebep olabileceğini düşündürmektedir. Diyabetik kardiyomiyopati ile mikrovasküler hastalık arasındaki ilişki kalıtsal kardiyomiyopatik Suriye hamstırı ve hipertansif-diyabetik sıçandan oluşan iki konjestif kardiyomiyopati modelinin incelendiğı bir çalışmayla da desteklenmiştir. Histopatolojik çalışma, hastalığın başlangıcında sonradan fibrozis gelişen küçük miyozitolitik nekrozis bölgeleriyle bağılantılı olarak hem genetik hem de kazanılmış modellerde mikrovasküler spazm oluştuğunu ortaya koymuştur. Hücre kaybı ile

miyosellüler nekrozise gösterilen kompensatuar cevaba bağılı olarak reaktif hipertrofidan kaynaklanan yavaşça azalan kontraktilitenin birlikteliği kardiyomiyopati ile sonuçlanır. Bu özelliklerin hepsi, kardiyak mikrosirkülasyonda benzer bir hastalık sürecini ve diyabette diffüz miyokardiyal küçük damar hastalığının oluşmasını diyabetik kalplerde ileri sürmüşlerdir.

Diyabetik hayvanlarda miyokardiyumun incelenmesi ekstraselüler komponent miktarının üç kat arttığını ve kapiller hacminin ise azaldığını göstermektedir. Kapillerlerin yüzey yoğunluğu ve toplam yüzey alanı azalmış ve miyozit mitokondrilerinin oksijen difüzyon mesafesi artmış bulundu ⁸⁵. Diyabetik sıçanlar üzerinde yapılan bir *in vivo* çalışma ise, çok sayıda mikrovasküler tortisite alanlarını, fokal konstrüksiyonları ve mikroanevrizma formasyonunu saptamış ancak bu değişikliklerin daha çok hipertansiyonu ve diyabetik sıçanlarda belirgin olduğunu ortaya çıkartmıştır ¹⁴².

Küçük damar hastalığının miyokardiyal hastalıkla ilişkisini gösteren kanıtlar, küçük koroner arterlerde fibrozis ile hem endotelyal hem de subendotelyal proliferasyonun gözlemlendiği üç diyabetik hastanın otopsisinden edinilen bulgularla da desteklenmektedir ⁷³. Bu ise 105 non-diyabetik hasta ile 116 diyabetik hastanın intramural koroner arterleri üzerine yapılan postmortem bir çalışma ile de desteklenmiştir. Küçük arter ve arteriyollerde, non-diyabetiklerin %21 inde, diyabetiklerin ise %50 sinde hiyalin kalınlaşması görülmüştür. Bu değişiklikler sistolik hipertansiyonla ilgili değildi ¹⁴³. Dahası, Fischer ve arkadaşları tarafından yürütülen koroner bypass ameliyatı sırasında yapılan bir biyopsi çalışması, diyabette kapiller bazal membran kalınlaşmasını ortaya çıkartmıştır ¹⁴⁴. Bu kalınlaşma sadece glukoz intoleransı olan hastalarla karşılaştırıldığında aşikar diyabeti olan hastalarda niceliksel olarak daha büyüktür.

Bu bulgulara rağmen, mikrodamarlardaki bu şekildeki fokal değişikliklerin diyabetik kardiyomiyopatide interstisyel fibrozis ile diffüz miyokardiyal dejenerasyonu oluşturması için yeterli değildir. Mikroanjiyopatinin katkısına karşı diğer bir önemli konu diyabetli hastaların, hipertansiyonlu, hem hipertansiyonlu hem diyabetes mellitusu olan, ne hipertansiyonu ne diyabetes mellitusu olmayan hastalarla karşılaştırıldığı bir çalışmada

gösterilmiştir. Vasküler perfüzyon fiksasyon kullanarak ve üç değişik düzlemde doku bloklarını örnekleyerek, Sunni ve arkadaşları küçük damar hastalığının derecesinde ya da gruplar arasında farklı büyüklük kategorileri olan damarların yoğunluk dağılımında anlamlı farklılıklar olmadığını ortaya koymuştur⁸². Kontrollerle karşılaştırıldığında diyabetik kardiyomiyopatide intramiyokardiyal arterlerde ve diyabetlerin arteriyel lezyonlarında anlamlı farklılıklara rastlanmamıştır⁸². Diyabetes mellitusu olan bu hastaların çoğunda aynı zamanda miyokardiyal infarksiyonun görülmesine ve geniş damar iskemisinin etkilerinin gruplar arasındaki farklılıkları etkileyebilmesine rağmen, mikrovaskülopatinin diyabetik kardiyomiyopatinin altında yatan sebep olduğuna dair doğrudan bir kanıt yoktur. Semptom görülmeyen yedi tip 1 diyabetli hastadan alınan biyopsiler ile yaş ve cinsiyet-uyumlu yedi diyabetli olmayan hastadan alınan biyopsilerin karşılaştırıldığı benzer bir çalışmada, arteriolar hiyalinizasyon üç hastada görülürken, arteriolar kalınlaşmaya beş hastada rastlandı. Elektron mikrograflar üzerinde uygulanan morfometri, diyabetli hastalarla kontroller arasında kapiller bazal lamina kalınlığında anlamlı bir farklılık olmadığını ortaya çıkartmıştır. Bu bulgular diyabette tanımlanan kardiyak fonksiyon anormalliğinin miyokardiyal kapiller bazal lamina kalınlaşmasıyla ilgili olmadığını da göstermektedir¹³⁹.

3b. Damarların fonksiyonel anomalileri:

Küçük damar hastalığı ile diyabetik kardiyomiyopati arasındaki ilişki aslında şu gözleme dayanmaktadır. Gerek diyabette ve gerekse dilate kardiyomiyopatide küçük koroner damarların fonksiyonunda benzer değişiklikler görülmektedir. Şöyle ki; hem dilate kardiyomiyopatide^{145,146} hem de diyabette^{61,147} maksimal farmakolojik koroner akım azalmış ve endotel-bağımlı koroner vazodilatasyon bozulmuştur.

Son çalışmalar, diyabetik kalp hastalığında bozulmuş koroner vasküler rezerv ve anormal endotel-bağımlı vazodilatasyon gibi küçük damarlardaki fonksiyonel değişikliklere çevrilmiş durumdadır. Adenozin gibi metabolik ürünler metabolik ihtiyaca göre mikrovasküler tonusun düzenlenmesi ve sabit koroner kan akımının devam

ettirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Spontan diyabetik sıçanlarla, diyabetik olmayan sıçanların kıyaslandığı bir çalışmada; diyabetik sıçanlarda pacemaker yada inotropik ajanla uyarılmaya bağlı artmış oksijen ihtiyacına karşılık koroner kan akımının artışında azalma olduğu görülmüştür ¹⁴⁸. Özellikle koroner stenoz varlığı gibi durumlar başta olmak üzere, azalmış koroner kan akımı miyokardiyal iskemi eşiğini düşürebilir. Diyabetik kardiyomiyopatinin artmış miyokardiyal ihtiyaç esnasında küçük damarlardaki yapısal ve fonksiyonel değişikliklere veya kalsiyum dağılımındaki değişikliklerle ilişkili mikrovasküler spazma bağlı tekrarlayan iskemik epizodların bir sonucu olduğuna inanılmaktadır.

Bununla birlikte diyabette vasküler ve miyokardiyal hastalıklar arasında bir bağlantı olmadığını gösteren daha kapsamlı bir çalışma bu bulgulardan daha ağır basmaktadır. Kontrollerle karşılaştırıldığında miyokardiyal oksijen tüketiminde fark olmamasına rağmen normal global sistolik fonksiyonu ve bozulmuş diyastolik fonksiyonu olan diyabetik hastalarda dipiridamolun kullanıldığı bir çalışma maksimal koroner akışının anlamlı ölçüde azaldığını ve koroner rezistansının arttığını göstermektedir ⁶¹. Benzer şekilde, miyokardiyal kan akışının % 29 azalması ve hiperemi sırasında toplam koroner direnci ve takip eden koroner akış rezervinin bozulması, minimal mikrovasküler komplikasyonları olan ve olmayan, koroner kalp hastalığı olmayan tip 1 genç yetişkin diyabetik hastalarda rapor edilmiştir ¹⁴⁹. Normotansif tip 2 diyabetle ilgili yapılan başka bir çalışma, miyokardiyal kan akışının diyabetik hastalarda sadece önemli ölçüde azalmadığını aynı zamanda ortalama açlık glukoz konsantrasyonunun ve ortalama HbA1c değerleri ile de önemli ölçüde ilişkili olduğunu ortaya çıkartmıştır ¹⁵⁰. Başka bir çalışma ise, spontan diyabetik farelerde miyozit değişikliklerinin vasküler lezyonlar ortaya çıkmadan önce geliştiğini göstermiştir ¹¹⁹.

3c. Endotelyal disfonksiyon:

Yapılan bir çalışmada diyabet ile bağlantılı olan endotelyal disfonksiyon incelenmiş ve gözlemlenen azalmış koroner akış rezervi kısmen açıklanmıştır ¹⁵¹. Hem

küçük hem de büyük damarların endotelial cevapları diyabetik sıçanlarda bozulmuştur^{152,153}. Tersine düşük aterosklerozis riski bulunan diyabet hastalarında da epikardiyal koroner arterlerde ve önkol arterlerde bozulmuş endotelial dilatasyon görülür^{147,154}. Bazı mekanizmalar diyabette anormal endotelial vazodilatasyonu da içine almaktadır. Nitrik oksitin yarı ömrü artan oksidatif strese bağlı olarak azalır ve nitrit oksit aktivitesi biriken glikolizasyon son ürünleri ile seyreltilir^{68,155-157}. Diğer taraftan diyabetiklerde vazokonstrüktör prostanoidlerin artmasına bağlı olarak vazokonstriksiyon artmıştır¹⁵⁸. Buna ek olarak, protein kinaz C aktivitesi hiperglisemide artar ve diyabette endotelial disfonksiyonun gelişiminde de bir rol oynayabilir¹⁵⁹. Protein kinaz C aktivasyonu diyabetik hayvanlarda anormal retinal ve renal hemodinamikler ile bağlantılıdır ve miyokardiyumdaki β -izoförün aşırı ekspresyonu kardiyak hipertrofi ve bozukluk ile bağlantılıdır, bu ise vasküler hücreleri etkileyerek diyabetik kardiyomiyopatinin gelişmesinde rol oynayabileceğini göstermektedir¹⁶⁰.

4-) KARDİYAK OTONOMİK NÖROPATİ (KON):

KON da diyabetik kardiyomiyopatinin gelişiminde rol oynayabilir.

4a. Kardiyak otonomik nöropatinin irdelenmesi:

KON, konvansiyonel yöntemlerle değerlendirilebilir. Bunlar; valsölva manevrasına, ayağa kalkma ya da derin nefes almaya kalp hızı cevabı, ayağa kalma ya da egzersize kan basıncı cevabı ve düzeltilmiş QT ölçümleridir¹⁶¹⁻¹⁶³. Kalp hızı değişkenliği; kalp hastalığı olmayan diyabetiklerde egzersize ve dipiridamole verilen yanıt göz önünde bulundurularak KON u değerlendiren iyi bir belirteçtir¹⁶⁴⁻¹⁶⁶.

Sempatik denervasyon diyabetiklerde KON un önemli bir özelliğidir. Son yıllarda kardiyak sempatik uyumun doğrudan değerlendirmesi mümkün hale gelmesinin yanı sıra sintigrafik çalışmalar da kardiyak sempatik uyum üzerindeki etkilerine ve LV sempatik denervasyonun patofizyolojik sonuçlarına ışık tuttu. Kardiyak sempatik innervasyonun kantitatif sintigrafik değerlendirmesi ya single emisyon computed tomografi ^{162,167-169} ile görüntülenen ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG) ya da pozitron emisyon tomografi (PET)¹⁷⁰⁻¹⁷² yoluyla ¹¹C-hidroxyephedrin (HED) ile mümkündür.

KON görülen diyabet hastalarında ¹²³I-MIBG global miyokardiyal tutulum azalmıştır bu da kardiyak sempatik disfonksiyonun göstergesidir ¹⁷³. Kardiyak sempatik denervasyon, iskemik kalp hastalığı olmayan uzun süreli tip 1 diyabetlerde hatta KON un diğer bulguları olmayan hastalarda da yaygındır. Posterior miyokardın daha ciddi etkilenmesi, kardiyak sempatik denervasyonun bölgesel heterojenitesini varlığını gösterir ¹⁷⁴. Hem global hem de bölgesel kardiyak ¹²³I-MIBG tutulum bozuklukları miyokardiyal perfüzyonu normal olan yeni tanıli ve metabolik olarak stabil tip 1 diyabetiklerde gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda ¹²³I-MIBG tutulumu posterior miyokardiyal bölgede lateral ve apikal bölgeye göre daha azdır, septal miyokardiyal bölge laterale oranla daha az tutulum göstermişti. Bu sonuçlar bölgesel farklılıklar gösteren kardiyak sempatik denervasyonun, miyokardiyal perfüzyon bozukluğu görülmeyen yeni tanıli, metabolik olarak stabil tip 1 diyabetiklerde görüldüğünü ortaya çıkarmaktadır ¹⁶³. Dahası, miyokardiyal MIBG tutulumundaki azalma başta inferoposterior segmentler olmak üzere tip 1 diyabetikler oranda tip 2 diyabetiklerde daha ciddiydi. Bu bulgular bölgesel sempatik hasarın tip 2 diyabette oldukça yaygın olduğunu göstermektedir ¹⁷⁵.

KON görülen hastalarda sempatik hasarın derecesi sol ventrikül değerlendirildiğinde proksimalde distale göre farklılık gösterir. Sempatik nörotransmitter analogu olarak ¹¹C-HED kullanılan bir çalışmada streptozotocine bağlı diyabet geliştirilen sıçanlarda 6. ayda heterojen kardiyak sempatik denervasyon geliştiği ve distalde denervasyonun daha

belirgin görüldüğünü ortaya koymuştur ¹⁷⁰. Diyabetik hastalarda kalbin sempatik sinir sistemini değerlendirmek için ¹¹C-HED ile görüntülenen PET kullanılarak yürütülen benzer bir çalışmada anormal bölgesel tutulum KON lu sekiz hastanın yedisinde görülmüştür ¹⁷⁶. Bununla birlikte, PET (¹¹C-HED kullanılarak) ile yapılan başka bir çalışmada; diyabetin LV de proksimal hiperinnervasyonla komplike olan distal denervasyon sonucunda sempatik denervasyona yol açtığı görülmüştür ¹⁷⁷.

İlginç bir şekilde, KON başta persistan sempatik innervasyon bölgeleri olmak üzere azalmış vasodilator rezervi gösteren değişmiş miyokardiyal kan akışı ile ilişkilidir. Bu ise 14 diyabetik (7 sinde KON var) ve bilinen koroner arter hastalığı olmayan 13 non-diyabetik kontrol grubu üzerinde yapılan bir çalışmada ortaya konulmuştur. Çalışmada; LV kardiyak sempatik innervasyonu karakterize etmek için PET (¹¹C-HED ile) ve istirahat halinde IV Adenozin sonrasındaki miyokardiyal kan akışını ölçmek için ¹³N amonyak kullanıldı. İleri seviyedeki KON da bile persistan LV proksimal duvarda sempatik innervasyon gözlendi. Nöropatik hastalarda istirahat halinde global LV miyokardiyal kan akımı ve koroner kan akım rezervi daha yüksek iken; adenozin infüzyonu sırasında nöropatik hastalarda, nöropatik olmayanlara oranla anlamlı ölçüde daha azalmış bulundu. Adenozin infüzyonu sırasında miyokardiyal innervasyon/ kan akımı ilişkisi değerlendirildiğinde; nöropatik hastalarda miyokardiyal kan akımının proksimal segmentlerde anlamlı şekilde daha düşük (% 43) olduğu ancak nöropatik olmayan diyabetik hastalarla karşılaştırıldığında distal miyokardda benzer olduğu gösterilmiştir ¹⁷⁸. Bu sonuçlar LV miyokardiyal segmentlerin proksimali ile distali arasında bölgesel fonksiyonel değişikliklerin olabileceğini ortaya koymaktadır.

4b. Miyokardiyal katekolamin seviyeleri:

Çalışmalar sonrasında saptanan diyabetik kalpteki sempatik innervasyon değişiklikleri dikkatleri katekolamin seviyelerinde görülen değişikliklere ve miyokardiyumdaki adrenerjik reseptörlere çevirmiştir. Streptozotocine bağlı diyabet geliştirilmiş sıçanlarda ölçülen ventriküler norepinefrin seviyeleri birinci ve ikinci aylarda arttığı ancak dördüncü aydan sonra kontrol grubuyla aynı ya da daha alt seviyede olduğu gözlemlendi. Histofloresans çalışmaları streptozotocine bağlı geliştirilen diyabetin birinci ayında sıçanların kalplerinde noradrenerjik varikozite yoğunluğunun arttığını ortaya koymaktadır ¹⁷⁹. Benzer sonuçlar spontan diyabetik Çin hamsterlarında da elde edilmiştir. Kısa süreli diyabette kardiyak norepinefrin ve β -adrenerjik reseptör yoğunluğu da anlamlı şekilde artış göstermiştir. Bu değişiklikler hem kardiyak hipertrofi hem de artan adenil siklaz aktivitesinin gelişiminden önce meydana gelmiştir. Bununla birlikte diyabet ilerledikçe kardiyak norepinefrin içeriği, β -adrenerjik reseptör yoğunluğu ve adenil siklaz aktivitesi kontrol seviyelerine dönmüştür ¹⁸⁰. Diyabetin erken evrelerinde norepinefrin düzeyinin normal popülasyona oranla dört kat fazla olduğu görülmüş. Bu durum artan bradikinine bağlı norepinefrin salınımına ve yüksek glukoz seviyelerinin sempatik aktivite üzerindeki akut etkilerine bağlı olabilir ^{181,182}. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda diyabetik hastalarda plazma noradrenalin seviyesinin azaldığı görülmüştür; 10 tip 2 diyabetik ve sekiz kontrol grubunu kapsayan bir çalışmada, katekolamin ölçümü için her dört saatte bir kan alındı ve diyabetik hastalarda 24 saatlik ortalama plazma norepinefrin seviyesi kontrol hastalarına göre anlamlı şekilde daha düşük bulunurken, adrenalin seviyelerinde anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi ¹⁸³. Diyabetik hastalar üzerinde yapılan benzer bir çalışma ise egzersiz sırasında kontrol hastalarıyla kıyaslandığında diyabetik hastalarda noradrenalin seviyelerinin daha düşük olduğunu ancak egzersizden sonra kaybolma oranlarının benzer olduğunu ortaya koymuştur, bu da diyabetik hastalarda noradrenalin salınımının daha düşük olduğunu göstermektedir ¹⁸⁴.

Bu veriler, kardiyak β -adrenerjik sistem aktivitesinin diyabetin erken evrelerinde arttığını ve bunun da kalp üzerinde toksik etkilere sebep olabileceğini göstermektedir. Diyabetin isoproterenol uygulamasına bağlı olarak kardiyak nekrozisin ciddiyetini azaltacağını görölmesine rağmen norepinefrinin reaktif oksijen türleri yoluyla kültürü yapılmış neonatal sıçan miyozitlerinde apoptozisi oluşturacağı ortaya konmuştur ¹⁸⁵⁻¹⁸⁷. Benzer sonuçlar kronik norepinefrin uygulanan dağ gelinciklerinde de görölmüştür ¹⁸⁸. Bununla birlikte apoptozisin aktivasyonu stimule edilen adrenerjik reseptörlerin türüne bağlıdır. Kardiyak miyozitler üzerine *in vitro* yapılan farmakolojik çalışmalar β 1-adrenerjik reseptörlerin stimölasyonunun cAMP-bağımlı olan ve voltaj-bağımlı kalsiyum kanalı içeren apoptozise bağılı olarak oluştuğunu ortaya koymaktadır. β 1-adrenerjik reseptörlerin aşırı ekspresyonu belirgin miyozit hipertrofisine, interstisyel fibrozise ve azalan kontraktıl disfonksiyona, sonuçta da artan miyozit apoptozisine neden olmaktadır ¹⁸⁹. Streptozotocine bağılı diyabetik sıçanlarda fenilefrin ya da isoprotenerol kullanılarak yapılan bir çalışma özellikle sol ventriköl ve sistemik dolaşımda α -stimölasyonun etkilerinin belirgin şekilde azalmışken, β -adrenoseptör stimölasyona verilen *in vivo* tepkinin iyi korunmuş olduğunu ortaya koymuştur ¹⁹⁰. Bu da diyabette antiapoptotik etkinin azalabileceğini göstermektedir.

4c. Kardiyak otonomik nöropatinin sol ventriköl disfonksiyonu ile ilişkisi:

Elde edilen çok sayıdaki kanıt diyabette otonomik disfonksiyonun anormal kardiyak fonksiyon ile bağılantılı olduğunu ortaya çıkartmıştır. 38 tip 1 diyabetik hastada yapılan bir çalışmada, hastaların %56 sında KON, %12 sinde LV diyastolik disfonksiyon görölürken hiçbirinde LV sistolik disfonksiyona rastlanmadı. LV diyastolik disfonksiyon görölün bütün diyabetik hastalarda KON bulgularına rastlandı ve LV disfonksiyon ile diyabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonları arasında bir korelasyon bulunmadı ¹⁹². Klinik olarak kardiyovasküler hastalığı olmayan ve normal

LV sistolik fonksiyona sahip olan 20 tip 1 diyabetik hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada, KON lu olan ve olmayan hastaların ortalama E/A değerleri kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde daha düşüktü ve KON skoru, kötüleşen LV relaksasyonu ile ilişkiliydi ¹⁹¹. KON ile LV diyastolik doluş indekslerinin benzer bir korelasyonu iskemik kalp hastalığı görülmeyen tip 1 diyabetik 28 hastada da gösterilmiştir ¹⁹³.

Diyabet hastaları üzerinde yapılan dört çalışmada, strese verilen miyokardiyal kontraktilite yanıtları da KON dan etkilenmiş olarak bulundu. İlk çalışmada, bazal miyokardiyal kontraktilitesi normal olan hastaların izometrik (14 te 9) ya da dinamik (14 te 8) egzersize verilen anormal LV ejeksiyon fraksiyon cevapları, egzersiz stres EKO ve koroner anjiyografiye dayanılarak otonomik disfonksiyon görülen ve iskemik kalp hastalığı olmayan 14 diyabetik hastada saptandı. Pik handgrip egzersizinde anormal ejeksiyon fraksiyon, post-ekstrasistolik potensiasyon (adrenerjik kardiyak reseptörlerinin bütünlüğünden bağımsız olan bir potent inotropik stimülasyon) ile tamamiyle tersine çevrildi. Bu da defektif inotropinin egzersiz sırasında KON görülen diyabetik hastalarının LV disfonksiyonunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir ¹⁹⁴. İkinci çalışmada 20 diyabetik hasta incelendi. LV sistolik ve diyastolik disfonksiyon üzerinde otonomik disfonksiyonun etkisi, istirahat ve handgrip egzersizi sırasında yapılan bir çalışmada radionüklid ventrikülografi kullanılarak ortaya çıkarıldı. Sonuçlar diyastolik disfonksiyonun istirahat sırasında sıklıkla görüldüğünü ve sistolik disfonksiyonun KON'lu hastalarda egzersiz sırasında açık olarak ortaya çıktığını göstermiştir ¹⁹⁵. Üçüncü çalışmada, ²⁰¹Ti sintigrafi ile gösterilmiş koroner arter hastalığı olmayan tip 1 diyabetik 24 hastanın 10 kontrol hastasıyla karşılaştırılması üzerine yapılmıştır. Kardiyak innervasyon hem MIBG sintigrafi (tomografik görüntüleme) hem de kardiyovasküler refleks testleri ile değerlendirildi. LV sistolik (ejeksiyon fraksiyon) ve diyastolik (pik doluş oranı) fonksiyonu istirahat ve bisiklet egzersizi sırasında equilibrium radionüklid anjiyografi kullanılarak belirlendi. Kontrol hastalarının hepsinde ve altı diyabetik hastada normal miyokardiyal MIBG dağılımı görüldü ve 18 diyabetik hastada bölgesel adrenerjik denervasyon bulgularına rastlandı. Hastaların tümü istirahat sırasında normal ejeksiyon fraksiyonu gösterdi. Bununla birlikte, bölgesel adrenerjik

denervasyonlu hastaların ejeksiyon fraksiyonunda görülen küçük bir artışla ve daha düşük bir pik doluş oranı ile bozulmuş bir cevap verdiği görüldü. Bu da subklinik LV disfonksiyonunun adrenerjik cevaptaki bozulma ile bağlantılı olduğunu göstermiştir ¹⁹⁶.

Yakın bir zamanda, miyokardiyal perfüzyon üzerinde KON un ters etkisi farmakolojik stres çalışması ile ortaya çıkarıldı. Dinamik kontrast-manyetik rezonans perfüzyon görüntüleme bazal koşullarda ve dipiridamol bağlı vazodilatasyondan sonra KON lu dokuz tip 1 diyabetik hasta, KON görülmeyen tip 1 diyabetik 10 hasta ve sağlıklı 10 kontrol hastası üzerinde gerçekleştirildi. Üç grubun da bazal miyokardiyal perfüzyon indeksinin benzer olmasına rağmen, miyokardiyal perfüzyon indeksi dipiridamol vazodilatasyon sırasında diğer gruplara oranla KON lu hastalarda anlamlı ölçüde daha düşük bulundu. Anlamlı kan basıncı düşüşü sadece KON lu hastalarda görüldü ve miyokardiyal perfüzyon rezerv indeksi ile dipiridamol verilen kan basıncı cevabı arasında anlamlı bir korelasyon vardı. Dipiridamole bağlı vazodilatasyon sırasındaki azalmış miyokardiyal perfüzyon rezerv kapasitesi, vazodilatasyon sırasında kan basıncını devam ettirmek için devreye giren defektif miyokardiyal sempatik fonksiyondan kaynaklanabilir ¹⁹⁷. Azalmış miyokardiyal perfüzyon rezervi KON görülen diyabetik hastalarda kısmen istirahat halinde ya da egzersiz sırasında anormal kalp fonksiyonundan sorumlu olabilir.

Bu sonuçlar diyabetik kardiyomiyopatinin erken evresinde egzersize verilen anormal cevabın kardiyak sempatik innervasyonun bozulmasıyla güçlü bağlantısının olduğunu göstermektedir ¹⁹⁸. Bununla birlikte, diyabetin erken döneminde katekolamin seviyesi artışları kardiyak disfonksiyonu gizleyebilir. Streptozotocine bağlı diyabetik sıçanlarda kardiyak disfonksiyonun gelişimini incelemek için *in vivo* yapılan longitudinal bir çalışmada, miyokardiyumun aşık ve subklinik kontraktıl disfonksiyonu diyabetin beşinci haftasında başlanan izoproterenol ile ortaya çıkarıldı ve aşık LV sistolik ve diyastolik disfonksiyon altı hafta süren diyabetten sonra tamamıyla ortaya çıktı ⁷⁰.

5-) İNSÜLİN DİRENCİ:

İnsülin direnci; hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve diyabet ile bağlantılıdır ¹⁹⁹. TNF- α diyabette insülin direncinin gelişiminde anahtar unsur olarak tanımlanmaktadır ²⁰⁰. Sempatik sinir sistemi modülasyonunda oluşan değişiklikler, kardiyak parasempatik disfonksiyon ya da belirgin otonomik disfonksiyon da diyabette artan insülin direnci ile bağlantılıdır ^{201,202}. Buna ek olarak, endotelial disfonksiyon, insülin direncinin patogeneze dahil olabilir ve plazma solübl trombomodülin tip 2 diyabetik hastalarda insülin direncindeki endotelial hasarı plazma von Willebrand faktöründen daha iyi yansıtabilir ²⁰³.

İnsülin direnci artan kan basıncı seviyeleri, aşırı kilo ve LV hipertrofinin kaynaklanan etkiden bağımsız olarak hipertansiyonda LV erken diyastolik anormalliklerle bağlantılıdır ²⁰⁴. Miyokardiyal insülin direncinin iskemik kalp hastalığı olmayan tip 2 diyabetik hastaların bir özelliği olmamasına rağmen, yapılan bir çalışma azalan insülin duyarlılığının tip 2 diyabet izole edildiğinde ve iyi kontrol edildiğinde bile oluşabileceğini göstermiştir ²⁰⁵. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışma insülin direncinin miyozit seviyesinde kardiyak kontraktıl fonksiyonunu değiştirdiğini ortaya koymuştur ²⁰⁶. Sukroz ile beslenen sıçanlarda görülen kardiyomiyoitlerdeki anormallikler aşikar tip 2 diyabetten önce meydana gelen insülin-direnci aşamasında ortaya çıkmıştır ve metformin sukroza bağlı insülin direncini ve takiben oluşan kardiyomiyoit disfonksiyonu önlemiştir ²⁰⁷. Bu sonuçlar hipertansiyonu olmayan tip 2 diyabetik hastalar üzerinde insülin-duyarlaştırıcı ilaç olan troglitazon kullanılarak yapılan bir çalışmayla da doğrulanmıştır. Bu çalışmada LV hipertrofisinin ve diyastolik disfonksiyonun insülin direnciyle bağlantılı olduğu görülmüştür.

Diyabetik olmayan hastalarda insülin direnci LV hipertrofiyle ya da artan LV kitlesiyle bağlantılıdır ²⁰⁸. Hipertansif olan ve olmayan 140 ardışık diyabetik hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hem tüm popülasyonda hem de normotansif ya da hipertansif diyabetik subgruplarda açlık plazma insülin seviyesinin, LV kütlesinin en güçlü bağımsız belirteci olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, yapılan diğer çalışmalar

insülin direncinin, diyabetik olmayan hastalarda LV kütlelerinin bağımsız bir belirteci olmadığını ileri sürmüştür ²⁰⁹. Miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği görülmeyen ve normal glukoz toleransı, bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu ve yeni teşhis edilmiş diyabet gibi farklı glukoz tolerans kategorilerinde yer alan Framingham Çalışmasına dahil 2623 hasta (1514 ü kadın) üzerinde yapılan bir çalışmada insülin direncinin kadınlarda sadece artan LV kütlesi ile bağlantılı olduğu ve bu ilişkinin obeziteden kaynaklandığı görülmüştür ²¹⁰. Bu yüzden, insülin direnci diyabetik kalpte yapısal değişikliklerle bağlantılı gibi görünse de bu anormalliklerin bağımsız bir belirleyicisi olmayabilir.

II. DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİNİN HİPERTANSİYON VE İSKEMİK KALP HASTALIĞI İLE ETKİLEŞİMİ

Tedavi edilmemiş hipertansiyon ve/veya miyokardiyal iskeminin de eklenmesiyle birlikte hafif subklinik diyabetik kardiyomiyopati hızlı bir şekilde klinik diyastolik ve sistolik disfonkisyona ilerleyebilir. Klinik uygulamada hipertansiyonun ve/veya iskeminin diyabetik kardiyomiyopatinin gelişimindeki eş-zamanlı rolünü ayırt etmek zordur. Dahası, diyabetik hastalarda “sessiz iskemi” nin varlığı diyabetik kardiyomiyopatinin teşhisini daha karmaşık hale getirdiğinden sessiz iskemiye diyabetik kardiyomiyopati olarak tanımlamamaya dikkat edilmelidir.

1.Hipertansiyon ile etkileşimi: Hipertansif diyabetik hastalarda kalp hastalığının klinik ve morfolojik özellikleri sadece hipertansiyonlu ya da sadece diyabetik hastalara göre daha ciddi görülür. Yapılan çalışmalar kombine hipertansif-diyabetik hastalarda, sadece diyabetik ya da hipertansif olanlara göre daha fazla interstisyel konnektif doku birikimi olduğunu ve kombine durumun miyozitlerde ve endotelial hücrelerde nekrotik hücre ölümüne olan duyarlılığı artırdığını ancak apoptozisi artırmadığını göstermiştir ^{120,211}.

Bu farklılıklar diyabetik kalplerde artan anjiyotensin II reseptörlerine ve oksidatif strese bağlanmaktadır. Hipertansif diyabetik hastalarda histopatolojik miyokardiyal hasar genelde hipertansiyona bağlanırken, miyoselüler disfonksiyon diyabete bağlanır. Renovasküler lezyonlara bağlı hipertansif ve streptozotocine bağlı diyabetik sıçanlarda miyokardın yerini fibrozisin alması hipertansif/diyabetik sıçanlarda kontrol gruplarına göre daha büyük ölçüde meydana geldi ve sadece diyabetik olan sıçanlarda miyokardiyal değişikliklere rastlanmadı ²¹².

Hipertansiyonun prevalansı diyabetik olmayan kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda yaklaşık olarak iki katıdır ²¹³. Hipertansiyon diyabete sekonderdir ve yerleşmiş diyabeti olan hastalarda LV disfonksiyonu ile bağlantılıdır çünkü hipergliseminin insanlarda ve tip 1 diyabetik hayvan modellerinde kan basıncını artırdığı saptanmıştır ve bu artış AT II ye bağlıdır ²¹⁴. Hiperinsülinemi ve endotelial disfonksiyon da hipertansiyon ile bağlantılıdır; aslında hiperinsülinemi fruktoz ile beslenen sıçanlarda hipertansiyonun sebebi olarak endotelial disfonksiyondan daha önemli olabilir ²¹⁵.

Tip 1 diyabette hipertansiyonun varlığı renal hastalığın bir sonucu olabilir. Düşük mikroalbuminuri ve arteriyel basıncın normal kaldığı dönemde nefropati kan basıncındaki artıştan önce meydana gelir. Diyabetik kardiyomiyopatinin ilerlemesinde hipertansiyonun etkisini araştıran bir çalışmada; spontan hipertansif sıçanların kan basıncının yükselmesinden önce streptozotocin enjekte edildiğinde, hipertansiyonun kardiyak disfonksiyonu ağırlaştırdığı gösterilmiştir. Spontan hipertansif sıçanlarda streptozotocin enjeksiyonu sırasında LV hipertrofinin varlığı, diyabetin miyokard üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmıştır ²¹⁶. Sistolik hipertansiyonun diyabetik hastalarda diyastolik disfonksiyondan bağımsız olduğu ortaya çıkarılmıştır. Diğer yandan, hipertansif hastalar normotansiflere oranla diyabet gelişimine daha yatkındırlar. 12,550 yetişkin üzerine yapılan kapsamlı bir Kohort çalışmasında, hipertansiyonlu hastalarda tip 2 diyabetin gelişimi normotansif kontrol gruplarına oranla neredeyse 2.5 kat daha fazlaydı ²¹⁷. Diyabetik kardiyomiyopatinin gelişimi açısından diyabetin başlangıcından

önce ve sonra hipertansiyonun etkilerini karşılaştırmak için daha geniş çalışmaların yapılması gerekmektedir.

2. İskemik kalp hastalığı ile etkileşimi: Diyabetik hastalar erken aterosklerozis gelişimine yatkındır. Endotelyal disfonksiyon aterosklerozun ilk aşamasında çok önemli bir rol oynamaktadır. Diyabetik miyokardda artan AT II diyabette lipid metabolizma anormallikleri erken aterogeneze ve atherosklerotik plağa ilerlemesinde merkezi bir rol oynar ²¹⁸ . İnsülin direnci de artan aterosklerozis ile özellikle de koroner kalp hastalığı ile bağlantılıdır. Diyabetle ilişkili lipid metabolizma anormalliklerinin diyabetik kardiyomiyopati gelişiminde doğrudan etkili olmamasına rağmen bu hastalarda artan koroner aterosklerozisten kısmen sorumludur. Aterojenik süreç diyabetik kontrole ve hastalığın süresine dayanır. Koroner arterlerde artan aterosklerozis, doğrudan miyokardiyal iskemiyle, artan oksidatif stresle ve vasküler endotelyal disfonksiyonla bağlantılıdır ki bu da diyabetik kardiyomiyopatinin gelişimini ilerletir.

Yapılan çalışmalar yüksek lipoprotein (a) erken yaşta bile iskemik kalp hastalığı, miyokardiyal infarktüs ya da diğer ateroskleroz tablolarıyla bağlantısını ortaya çıkarmıştır ²¹⁹ . Diyabet kontrolünün derecesine bakılmaksızın, yüksek lipoprotein (a) ve apolipoprotein B bulunan tip 1 diyabetik çocuklar ve ergenler prematüre ateroskleroz gelişimine yatkındır ²²⁰ . Özellikle, hem diyabetik hem de hipertansif hastalarda, koroner arter hastalığının görülme sıklığı daha yüksektir ve koroner arter hastalığı ile birlikte kardiyak yapısal ve fonksiyonel anormallikler, sadece diyabetik ya da sadece hipertansiyonlu hastalarda olduğundan daha fazla telaffuz edilir ²²¹ .

III. DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİNİN AŞAMALARI:

Diyabetik kardiyomiyopatinin iki temel unsurdan oluştuğuna inanılmaktadır. İlki kısa dönemli metabolik değişikliklere fizyolojik adaptasyon, ikincisi ise miyokardın onarılması için çok sınırlı bir kapasiteye sahip olduğu dejeneratif değişikliklerdir. Böylelikle, diyabetin erken evrelerindeki tedaviler daha kalıcı sekellere ilerlemesini erteler ya da engel olur. Bununla birlikte tedaviler, metabolik özellikler, lipid profili gibi etkenlerin ve diğer bireysel farklılıkların diyabetik kardiyomiyopatinin gelişim sürecini etkilediği ve bütün diyabetik hastaların aynı etkenlerden aynı derecede etkilenmediği ve bunların da diyabetik kardiyomiyopatinin klinik belirtilerinin de belirgin farklılıklar oluşturacağı akılda tutulmalıdır.

1. *Erken evre.* Diyabetik kardiyomiyopati erken evrede hiperglisemi ile başlar ve GLUT4 azalması, artan SYA ları, karnitin eksikliği, kalsiyum homeostazında değişiklikler ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklarla karakterizedir. Diyabetik kardiyomiyopatinin bu evresinde miyokardiyal yapı üzerinde önemli değişiklikler olmaz (normal LV boyutları, duvar kalınlığı ve kütle gibi) ya da sadece miyositlerde yapısal değişiklikler görülür. Kardiyak disfonksiyon genellikle strain, strain oranı ve miyokardiyal doku velositesi gibi hassas yöntemlerle tespit edilebilir. Endotelial disfonksiyon erken evrede oluşur.

2. *Orta evre.* Kalsiyum taşınmasında ve yağ asidi metabolizmasında oluşan bozukluklar hücrel değişikliklere, miyosit apoptozisine ve nekrozisine, anjiyotensin II, TGF- β 1de artışa ve muhtemelen hafif KON a sebep olabilir. Bu da miyosit hasarı, kaybı ve miyokardiyal fibrozis ile sonuçlanır. Sonuçta düşük ejeksiyon fraksiyonuna dönüşebilecek anormal mitral akışa sebep olur. Diyabetik kardiyomiyopatinin bu evresi temel olarak miyosellüler hipertrofi ve miyokardiyal fibrozis ile karakterizedir. Bu evredeki hastalarda çok küçük yapısal değişiklikler görülürken (LV boyutu, duvar kalınlığı ya da kütle) diyastolik ve sistolik fonksiyonda konvensiyonel ekokardiyografi

ile tespit edilebilecek önemli değişiklikler meydana gelebilir. Miyokardiyal vasküler yapısal lezyonlar bu evrede genellikle önemsizdir.

3. *Son evre.* Metabolizmada daha ileri boyutta gerçekleşen değişiklikler ve miyokardiyal fibrozisin gelişimi miyokardiyal mikrovasküler değişikliklerle sonuçlanır. Diyabetik kardiyomiyopatinin bu evresi muhtemelen nükseden mikrovasküler spazma eşlik eden miyokardiyal vasküler yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle karakterizedir. Kardiyak yapı ve fonksiyondaki değişiklikler açıktır. Bu evredeki diyabetik kardiyomiyopati genellikle diyabette iskemik kalp hastalığının erken gelişimi ve hipertansiyon ile bağlantılıdır. Diyabetik kardiyomiyopatinin nasıl geliştiği **Tablo 1** de özetlenmiştir.

Tablo 1: Diyabetik kardiyomiyopatinin üç evresi

EVRE	BULGULAR	FONKSİYONEL DURUM	YAPISAL DURUM	METOD
Erken evre	GLUT4 azalması YA artışı Carnitin eksikliği Ca değişiklikleri İnsülin direnci	Normal sistolik fonksiyon Diyastolik disfonksiyon Normal EF	LV boyut, kütlesi ve duvar kalınlığı normal	Strain, strain oranı, miyokardiyal doku hızı. <i>sensitif yöntemler</i>
Orta evre	Apoptozis ve nekrozis AT II artışı IGF-1 azalması TGF β1 artışı Hafif KON	Normal sistolik fonksiyon Diyastolik disfonksiyon Hafif azalmış EF	LV boyut, kütlesi ve duvar kalınlığı hafif artmış	Konvansiyonel EKO veya Strain, strain oranı ve miyokardiyal doku hızı. <i>Sensitif yöntemler</i>
Geç evre	Mikrovasküler değişiklikler HT KAH Ciddi KON	Diyastolik disfonksiyon Belirgin azalmış EF	LV boyut, kütlesi ve duvar kalınlığı ciddi artmış	Konvansiyonel EKO

DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI:

Ekokardiyografi; ultrasonik ses dalgalarının kullanılarak kalbin yapı ve fonksiyonunun elde edilen görüntüler ve kayıtların kullanılarak değerlendirilmesi anlamına gelir ²²². Tanım olarak ultrason, insanın duyabileceğinden daha yüksek frekanlı (20.000 devir/sn nin veya Hertz in üzerinde) bir ses enerjisi olup ışııkda olduğu gibi kırılma ve yansıma kurallarına uyar ve bu nedenle tanısai inceleme amacıyla kullanılabilir. Ultrasonun en önemli avantajı işitilebilir sesin aksine istenilen yere çok kolayca bir ses dalgasının gönderilebilmesi, kırılma ve yansıma kanunlarına uyuşu ve çok ufak cisimler tarafından bile yansıtılabilmesidir. Ultrasonun başlıca dezavantajı ise, gaz ortamlarda ilerlemesinin çok güç oluşudur. Örneğın, havadan (akciğer dokusu) ses dalgalarının geçip ilerlemesi olanaksızdır. Ayrıca kemik, kalsiyum ve metal (prostatik kapaklar) gibi cisimler enerjinin hemen hepsini yansıttıklarından incelemeyi güçleştirirler ^{222, 223}. Ekokardiyografi cihazı ile dokulara gönderilen ses dalgalarından yansıyan dalgalar (EKO) toplanır. Bu yansıyan dalgalardan sırasıyla amplitüdüne göre A-mod, mesafe ve hareketine göre M-mod, çok sayıda yansıma noktalarının birleştirilmesiyle B-mod (iki boyutlu) görüntüler elde edilir ²²⁴.

İki boyutlu ekokardiyografinin çalışma prensibi, anatomik yapıları incelemek üzere yansıyan ultrason sinyallerinin analizine, doppler tetkikleri ise yansıyan ultrason sinyallerinin frekans değışiminin analizine dayanmaktadır. Doppler inceleme yöntemlerinde inceleme alanı kan akımının hızı, yönü ve paterni olup birincil inceleme hedefi eritrositlerdir. Doppler inceleme yöntemlerinde bizzat alan değıl akım hızı kaydedilir ^{50,225}. Ekokardiyografi günümüzde kardioloji kliniklerinde elektrokardiyografiden sonra en çok kullanılan ikinci girişimsel olmayan yöntemdir. Ventriküllerin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değıerlendilmesinde ise en çok kullanılan labaratuvar incelemesi olmaya devam etmektedir. Tüm tıp alanındaki gelişmelere paralel olarak son yıllarda ekokardiyografide de önemli ilerlemeler kaydedilmiş, yeni teknikler (pulse ve renkli doppler ekokardiyografi, doku doppler

ekokardiyografi, strain ve strain rate inceleme, üç boyutlu ekokardiyografi) geliştirilmiştir.

Doku doppler ekokardiyografik görüntülemeye son zamanlarda kullanıma giren, oldukça yeni ve popüler bir ekokardiyografik tekniktir. Rutin klinik uygulamada henüz yeterli kullanılsa da ventriküllerin global veya bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir tekniktir. Doku doppler görüntüleme (TDI) doppler prensibine dayalı girişimsel olmayan kardiyak inceleme tekniğidir. Geleneksel pulsed dalga dopplerin modifiye şeklidir ⁴¹. İlk kez 1989 yılında Isaz ve arkadaşları tarafından sol ventrikül posteriyor duvar hareketlerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır ²²⁶. 1992 yılında Mc Dicken ve arkadaşları tarafından klinik kullanıma sokulmuştur ²²⁷. TDI ile ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonları kantitatif olarak değerlendirilmesi mümkündür.

Doppler prensibine göre, hareket halindeki hedefe (kan, miyokard vb) gönderilen ultrasonik dalgalar, hedefin yüzeyi tarafından frekansı değiştirilerek yansıtılırlar. Gönderilen ve yansıyan dalga frekansları arasındaki fark “doppler şifti” olarak adlandırılır. Doppler şifti hedefin hareket hızı ile doğru orantılıdır. Miyokardın yansıtıcı özelliği kandan daha yüksek (yaklaşık 40 desibel) olup düşük doppler şiftine neden olur. Daha az yansıtıcı olan kan ise yüksek doppler şifti meydana getirir. Kanın hareket hızı miyokarddan 10 misli daha fazla olup miyokardın hareketi düşük frekanslı yüksek amplitüdlü, kanın hareketi ise yüksek frekanslı düşük amplitüdlü sinyaller oluşturur ^{25,41,225}. Geleneksel pulsed dalga doppler sisteminde hedef kan akımıdır ve miyokarddan yansıyan yüksek amplitüdlü, düşük frekanslı doppler sinyalleri filtreler kullanılarak elimine edilir. TDI tekniğinde ise düşük frekansları elimine eden filtreler kaldırılıp kazanç azaltılarak miyokarda veya annulusa ait hareketler görüntülenir ^{236,56}. TDI ile ölçülen hızlar, digitalize M-mod ölçümleri ile güçlü korelasyon gösterir. Ancak dijitalize M-mod tekniğinde ölçümler zaman alıcıdır, tekrarlanabilirliği ve zamansal çözünürlüğü daha düşüktür görüntülenir ^{236,228}. TDI göğüs duvarı attenuasyonundan daha az etkilendiğinden ölçümler suboptimal ekojenitede bile gerçekleştirilebilir.

Doku Doppler Görüntülemenin avantajları; transduser ile incelenen bölge arasındaki dokulardan minimal etkilendiği için kötü iki boyutlu görüntülere rağmen iyi doku doppler sinyalleri alınabilir. Hareket halindeki bir dokunun üç dinamiğini oluşturan hız, ivme ve yer değiştirme TDI ile kantitatif olarak ölçülebilir. Pulse dalga TDI'nın yüksek zamansal çözünürlüğü sayesinde hem sistolik hem de diyastolik hemodinamik parametreler kantitatif olarak analiz edilebilir. Miyokardın hem global ve hem de segmental sistolik ve diyastolik fonksiyonu kantitatif olarak değerlendirilebilir. TDI ön yük değişikliklerinden fazla etkilenmez^{41,229,51,53}.

Doku Doppler Görüntülemenin dezavantajları; farklı segmentlerden aynı anda kayıt alınması, miyokardiyal doppler hızları kalbin translasyon hareketi ve komşu segmentlerin "tethering" (akinetik segmentin normal komşu segmentin hareketinden etkilenmesi, itme-çekme etkisi) etkisinden etkilenebilmesi, kalbin rotasyonel hareketinden etkilenmesi ve açı bağımlı olmasıdır^{51,56}. TDI'da ölçülen hızlar kalbin translasyonel hareketinden etkilenir. Parasternal kısa aks incelemede kalbin transdüsera doğru translasyonel hareketi, septumda ölçülen hızların olduğundan daha düşük, posteriyor duvarda ölçülen hızlarının ise daha yüksek bulunmasına neden olur. Apeks nispeten sabit olduğu için apikal incelemelerde yapılan ölçümlerde translasyonun etkisi en azdır. Perikardiyektomi, sağ ventrikül volüm yüklenmesi, sol dal bloğu translasyonun etkisini arttırabilir²²⁸. TDI'da itme-çekme etkisi ile komşu segmentler birbirini etkiler. Akinetik bir segment komşu normal segmentin çekmesiyle hareket edebilir, komşu normal segmentin hızı ise buna bağlı olarak azalmış bulunabilir. Miyokardiyal hız gradiyenti ve strain rate inceleme, translasyon ve itme-çekme etkisinden bağımsızdır^{226,229}. Ölçümler yapılırken örnekleme volumünün ölçülen bölgeye uygun şekilde yerleştirilmesi önemlidir. Annuler ölçümlerde örnekleme volumünün atriyal veya ventriküler tarafa kayması özellikle A hızını etkilemektedir. Örnekleme volumü değişikliklerinin 1.5-5 mm aralığında olmasının ölçümlerde değiştirmediği gösterilmiştir. Kalbin solunumla ilgili hareketine bağlı olarak örnekleme volumü yer değiştirebilir. Standardizasyon için ölçümlerin ekspirasyon sonrası apne döneminde

yapılması ²²⁸ ve spektral ayrışımın optimal olması için kayıtlar 50-100 mm/s kayma hızında alınması önerilmektedir ⁴¹.

Yaşın ilerlemesi ile birlikte subendokardiyal ve subepikardiyal kollagen miktarının artışına bağlı miyokard dokusu sertleşmekte ve gevşeme yeteneği azalmaktadır. Bu durum mitral giriş akımına ait E hızında azalma, A hızında artış ve E/A oranında azalmaya neden olmaktadır. Ohte ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, renkli M-mod doku doppler ile saptanan annuler E hızının, anormal gevşeme örneğini, yaşlanmaya bağlı gevşeme bozukluğu örneğinde ayırmada kullanılabileceğini söylemişlerdir ²³⁷. Doppler prensibine göre transdusere doğru olan hareket pozitif, transduserden uzaklaşan hareket ise negatif bir dalga oluşturmaktadır. Buna göre sistole ait sistolik dalga (S), diyastolde ise diyastolik erken dolum evresine ait erken diyastolik dalga (E) ve atriyal kasılma evresine ait geç diyastolik (A) dalgaları elde edilir. Longitudinal planda sistolde miyokardiyal ve annuler segmentler transdusere yaklaştığı için S dalgası pozitif, diyastolde ise transduserden uzaklaştığı için E ve A dalgaları negatiftir. Ayrıca bazı segmentlerde izovolumetrik kasılma ve izovolumetrik gevşeme evresine ait kısa süreli tekyönlü veya iki yönlü dalgalar izlenir. Bu dalgaların longitudinal ve radyal hareketin zamanlaması ve ventriküller arası etkileşimle ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Bölgesel izovolumetrik gevşeme zamanı miyokardiyal segmentler arasında farklılık gösterir ve global izovolumetrik gevşeme zamanından daha kısa sürelidir. Diyastazis evresinde ise kanın yerçekimine bağlı ventriküle dolması küçük negatif bir dalgaya neden olabilir. Erken dolum evresi miyokardın gevşemesini gerektiren aktif bir süreçtir, dolayısıyla E dalgası geleneksel pulsed dalga doppler ile elde edilen mitral giriş akımına ait erken diyastolik dalga (Em) ile birlikte veya ondan hemen önce başlar ve daha geç sona erer. Geç diyastolik miyokardiyal hareket ise atriyal kasılmaya bağlı pasif bir olaydır. Bu nedenle A dalgası mitral giriş akımına ait geç diyastolik dalgadan (Am) daha sonra başlar. Bol miktardaki longitudinal yerleşimli kas lifleri nedeniyle en yüksek sistolik ve erken diyastolik hız lateral duvardan ölçülür. Septumda erken diyastolik hız en düşüktür. Bu durumun septumdaki miyokard liflerinin longitudinalden çok sirküler

yerleşimli olması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bazal segmentlerden apikale doğru ilerledikçe sistolik ve diyastolik hızlar azalır. Apekte ise hareket yoktur veya minimaldir. Mitral annuler kalsifikasyon, prostetik halka, prostetik kapak, annuler hızların sağlıklı ölçümünü engellemektedir. Yaşla birlikte sol ventriküle ait sistolik ve erken diyastolik longitudinal hızlar azalır. Geç diyastolik hızda ise yaşla birlikte kompanzatuvar bir artış izlenir. Kadınlarda erkeklere göre daha düşük longitudinal sistolik hızlar ölçülür.

2-boyutlu renkli TDI da duvar hareketleri anında görsel olarak değerlendirilebilir. Diğer bir yaklaşım da 2-boyutlu görüntülerin hafızaya alınarak daha sonra kantitatif olarak değerlendirilmesidir. Rekonstrükte spektral pulsed dalga TDI adı verilen bu yöntem ile ölçülen sistolik ve diyastolik hızlar ortalama hızlardır ve spektral pulsed dalga TDI ölçümlerinden %14 daha düşüktür.

Spektral pulsed dalga TDI dan farklı olarak, tek bir görüntü üzerinde birden fazla segmente ait ölçümler yapılabilir. Bu teknikte veriler 2-boyutlu yada M-mod renkli TDI şeklinde elde edilir. Renkli TDI de miyokardın hareketleri renkle kodlanır. Geleneksel renkli doppler tekniğinde olduğu gibi transdusere yönelen hareket kırmızı, transduserden uzaklaşan hareket mavi renkle kodlanmaktadır. Hız arttıkça renk tonu parlaklaşır. Renkli TDI tekniği ilk kez Mc Dicken ve arkadaşlarınca tariflenmiştir. Normalde endokard epikarddan daha hızlı hareket ettiği için endokard ile epikard arası fizyolojik bir hız gradiyenti vardır. Konumsal çözünürlüğü yüksek olan renkli TDI ile miyokardiyal hız gradiyenti ölçülebilmektedir. Miyokardiyal hız gradiyenti iki noktanın birbirine göre göreceli hareketidir. İki nokta arasındaki hız farkının aradaki mesafeye bölünmesi ile elde edilir. TDI nın sınırlamaları olan itme-çekme etkisi ve translasyondan etkilenmez.

DOKU DOPPLER GÖRÜNTÜLEME İLE DİYASTOLİK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ:

Doku Doppler ekokardiyografi ile saptanan diyastolik, miyokardiyal veya annuler doku doppler trasesi, mitral giriş akımının ayna hayali şeklindedir. İlk hız piki

erken miyokardiyal doluş hızını (Em), ikinci hız piki ise geç miyokardiyal doluş hızını (Am) yansıtmaktadır.

TDI ventriküllerin diyastolik fonksiyonlarının bölgesel veya global olarak değerdendirilmesi mümkündür. Mitral kapak lateral annulustan ölçülen erken diyastolik hız sol ventrikülün global diyastolik fonksiyonunun bir göstergesidir. Gevşemenin girişimsel parametresi olan gevşeme zaman sabitesi (Tau) ile iyi bir korelasyon gösterir⁴⁰. Gevşeme bozukluğunda erken diyastolik hız 8 cm/sn altına iner⁴¹. Global diyastolik fonksiyonu yansıtan mitral giriş akım pulsed dalga doppler hızları henüz değışmemişken TDI ile bölgesel diyastolik fonksiyon bozukluğı saptanabilmektedir.

Diyastolik fonksiyon bozukluğı ilk olarak septumu etkilemektedir. Erken diyastolik annuler hız yaşla birlikte azalır, 60 yaşından sonra $E/A < 1$ olmaktadır. Bu azalma septumda daha erken dönemde yaklaşık 40-50 yaşlarında meydana gelmektedir. Mitral akım pulse dalga dopplerde olduğu gibi gevşeme bozukluğunda TDI da E akım hızı azalır, $E/A < 1$, IVRT ve E deselerasyon zamanı uzar. TDI da E akım hızı diyastolik fonksiyon bozukluğun ilerlemesi ile mitral giriş akım Em hızında olduğu gibi normalize olmaz, giderek azalır. Restriktif dolum örneğinde E akım hızı daha da azalmış olarak ölçölür^{41,229}.

Kalp yetersizlikli olguların yarıya yakınından, izole diyastolik fonksiyon bozukluğı sorumlu tutulmaktadır. Diyastolik fonksiyon bozukluğı iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon ve kapak hastalıklarının patofizyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Ekokardiyografi diyastolik fonksiyon bozukluğunun değerdendirilmesinde sıklıkla başvuruolan girişimsel olmayan bir yöntemdir. Bu değerdendirme mitral giriş akımının geleneksel pulsed dalga doppler incelemesi ile yapılmaktadır. Ancak geleneksel pulsed dalga doppler tekniğı ön yük değışiklerinden etkilenir. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun derecesinin ilerlemesi ile ön yük artışına bağılı olarak mitral giriş akımına ait pulsed dalga doppler ölçümleri normalize olmakta diğerd bir deyimle yalancı normal dolum örneğı oluşmaktadır. Bu durumda pulmoner venöz akımların incelenmesi faydalı olabilir ancak bu akımlar her olguda net olarak elde edilemez. Yalancı normal dolum örneğinin gerçek normal dolum örneğinden ayırımında diğerd bir yaklaşım ise valsalva

manevrasıdır. Manevranın sağlıklı yapılabilmesi için hasta uyumu gerekir. Genel durumu iyi olmayan veya entübe hastalarda manevra gerçekleştirilemez. Bu durumda başvurulabilecek diğer bir yöntem de TDI dır. TDI ile ölçülen E akım hızı diyastolik fonksiyonun ilerlemesi ile giderek azalır. Yalancı normal dolum örneğinde mitral giriş akımı geleneksel pulsed dalga doppler trasesinde Em hızındaki kompensatuvar artışa bağlı $Em/Am >1$ bulunur. Oysa TDI ile elde edilen E akım hızı diyastolik fonksiyon bozukluğunun ilerlemesi ile giderek azaldığı için $E/A <1$ bulunur TDI ile ölçülen erken diyastolik annuler hızın, özellikle sol ventrikül fonksiyon bozukluğulu olgularda ön yük değişikliklerinden konvansiyonel pulse dalga dopplere göre daha az etkilenmektedir. Ancak son zamanlarda yeni yapılan çalışmalar ışığında TDI nın ön yükten etkilenip etkilenmediği konusu sorgulanmaya başlanmıştır. TDI konvansiyonel pulsed dalga doppler kadar olmamakla birlikte ön yük bağımlıdır. Özellikle sağlıklı kalplerde TDI diyastolik hızları önyükten daha çok etkilenir. TDI sol ventrikül dolum basıncının tahmininde de kullanılabilir. Geleneksel pulsed dalga doppler ile ölçülen mitral giriş E akım hızı, hem gevşeme hem de sol atriyal basınçtan etkilenmektedir. TDI ile ölçülen E akım hızı ise sol ventrikül gevşemesinin güvenilir bir indeksidir. Teorik olarak gevşemenin etkisi için düzeltme yapıldığında; Em/E oranı sol atriyal basıncı yansıtır. Dolayısıyla Em/E oranı girişimsel olarak saptanan sol ventrikül dolum basıncı ile iyi bir korelasyon gösterir. Mitral akım Em dalgası deselerasyon zamanı ve Em/Am oranı sol ventrikül dolum basıncının tahmininde kullanılabilir. Ancak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuş olgularda bu parametreler (ejeksiyon fraksiyonu $>50\%$) yanlış sonuç vermektedir. Em/E oranı ise ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile koreledir. $Em/E \geq 15$ olması $\% 100$ özgüllük ile sol ventrikül dolum basıncının yüksek (> 15 mm Hg) olduğuna işaret etmektedir. $Em/E <8$ olması ise $\%85$ özgüllük ile sol ventrikül dolum basıncının normal (<10 mmHg) olduğunu göstermektedir.

Yaşlılarda da sol ventrikül diyastol sonu basıncı normal olduğu halde $Em / E >10$ bulunabilmektedir. Sol ventrikülün erken dolum evresinde güçlü emme etkisine bağlı olarak sağlıklı genç insanlarda mitral akım geleneksel pulsed dalga doppler

trasesinde restriktif dolum örneği görülebilir. Bu olgularda patolojik restriktif dolumdan farklı olarak TDI da E akım hızı azalmamıştır ve Em/E oranı normal sınırlardadır. E hızı ve Em/E oranı hem kardiyak hastalığı bulunanlarda hem de sağlıklı olanlarda kardiyak mortalitenin öngördürücüsüdür.¹²⁸ Mitral annuler geç diyastolik hız (A) sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile ters ilişki gösterir. A hızının <5 cm/s olmasının kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışlar ve kardiyak ölümün öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir. Sol ventrikül gevşeme bozukluğunda pulsed dalga TDI ile mitral giriş akımı doppler hızlarında olduğu gibi E akım hızı azalmakta, A akım hızı artmakta, E/A oranı tersine dönmekte, deselerasyon zamanı ve IVRT uzamaktadır⁵⁶.

TDI ile mitral annulus velositesinin değerlendirilmesi (Şekil 4) yeni bir tekniktir ve diyastolik disfonksiyonu değerlendirmede görece ön yük bağımlıdır^{46,54,55}. Mükemmel temporal çözünürlük ve ilerleyici kalp hastalığı ile tekyönlü bir ilişki göstermesi bu yeni teknolojinin önemli avantajlarıdır. Böylece tedavinin etkinliği de daha hassas değerlendirilmektedir.

Diyabetik hayvan deneylerinde diyastolik fonksiyondaki değişiklikler bir çok çalışmada gösterilmiştir^{58,59}. Bu durum, diğer nedenlere bağlı kalp hastalığı olmayan diyabetik insanlarda da gösterilmiştir¹⁹². Yine bir *in vivo* hayvan çalışmasında, prodromal tip 2 diyabetik OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) sıçanlarında uzamış deselerasyon zamanı ve azalmış end-diyastolik basınç saptanmıştır⁸⁴. Bu bulgular diyabetik kalplerdeki diyastolik disfonksiyonun etkilenen odacıkta sertlik artışı olmaksızın (diyastolik değişiklikleri gerektirir) kontraktıl aparatındaki ayrılma (erken relaksasyona sebep olan) ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

4. AMAÇ

Son yıllarda diabetes mellitusa özgü farklı bir klinik antite olarak tanımlanan “diyabetik kardiyomiyopati” nin gerek fizyopatolojisi ve gerekse de tanısal standartları tam olarak aydınlatılamamış durumdadır. Bilinen koroner arter hastalığı, hipertansiyonu ve kapak hastalığı olmayan diyabetiklerde tanımlanan bu tabloda erken evrede sistolik

fonksiyonlar korunmakt ve diyastolik disfonksiyon gelişmektedir. Diyabetik kardiyomiyopati, aşikar diyabetiklerde saptansa da, prediyabetik dönemde bu tablonun hangi süreçte olduğu tam olarak bilinmemektedir. Biz bu çalışmada henüz aşikar diyabet ortaya çıkmamış (prediyabetik periyod) ve konvansiyonel ekokardiyografi bulguları normal olan hastaların TDI ile diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmeyi ve olası erken kardiyomiyopatiji saptamayı amaçladık.

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

5.1.HASTA GRUBU: Bu çalışma Ocak 2007-Mayıs 2009 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Servisine başvuran 60 hasta (30 erkek, 30 bayan) ve 20 sağlıklı kontrol grubu (10 erkek, 10 bayan) üzerinde yapıldı. Hastalar sekiz saatlik açlık sonrası kan şekerleri ve 75 gr OGGT de ikinci saat kan şekerlerine göre üç gruba ayrıldı. Birinci grupta (grup 1); sadece IFG si olan 20 hasta (10 erkek, 10 bayan; ortalama yaş: $45,15 \pm 7,32$), ikinci grupta (grup 2) sadece IGT si olan 20 hasta (10 erkek, 10 bayan; ortalama yaş: $48,80 \pm 3,42$) ve üçüncü grupta (grup 3) ise IFG ve IGT nin birlikte bulunduğu Kombine Glukoz Intoleransı (CGT) olan 20 hasta (ortalama yaş: $48,55 \pm 4,85$) mevcuttu. Sağlıklı kontrol grubu ise 20 hastadan oluşmaktaydı (ortalama yaş: $46,40 \pm 4,64$) ve dördüncü bir grup (grup 4) olarak değerlendirildi. Koroner arter hastalığı, geçirilmiş miyokard infarktüsü, hipertansiyonu, sigara içimi yada kapak hastalığı olanlar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmadan dışlama kriterleri **Tablo 2** de verildi. Çalışma için Lokal Etik Kurulundan (Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi Bilimsel Etik Kurulu) ve tüm hastalardan “Aydınlatılmış Onam Formu” alındı.

Tablo 2. Çalışmadan dışlama kriterleri

- Arteriyel tansiyon >130/80 mmHg
- Aritmik hastalar
- KAH öyküsü yada EKG de KAH ile uyumlu bulgusu olanlar
- EKO da duvar hareket kusuru saptananlar
- Ciddi kapak hastalığı yada yapay kapak bulunanlar
- Sigara içme
- Akut hastalığı veya psikiyatrik hastalığı olanlar
- Ekokardiyografide görüntü kalitesi iyi olmayanlar

BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER: Hastaların sekiz saat açlıktan sonra açlık kan şekerleri ve 75 gram oral glukoz yüklendikten sonra (75gr OGTT) ikinci saat kan şekerleri bakıldı ve bu değerlere göre hangi tanı grubuna girdikleri ADA'nın kriterlerine göre belirlendi⁴. Ölçümler İzzet Baysal Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında ARCHITECT CI 8200 (Integrated System for ABBOT Diagnostic, CANADA) otoanalizör cihazı ve aynı marka kitlerle yapıldı.

5.2.KONVANSİYONEL EKOKARDİYOĞRAFI: Çalışmaya alınan tüm hastalara ve kontrol grubuna konvansiyonel ekokardiyografi yapıldı. Tüm vakalar sol lateral dekübitis pozisyonunda ve standart görüntüleme açılarından (parasternal uzun ve kısa

aks, apikal dört ve iki çember ve uzun aks) değerlendirildi. Ekokardiyografik inceleme Vingmed Vivid Sistem III (Vingmed, General Electric, Norway) ekokardiyografi cihazının 2.5 MHz transdüseri kullanılarak, hastalara 5 dakikalık istirahat sonrası sol yan dekübitis pozisyonu verilerek sakin solunum sırasında yapıldı. Pulsed-wave Doppler Ekokardiyografi ile mitral akım velositeleri 2 D, M mod kayıtları ve Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti tarafından önerilen farklı kardiyak çember ölçümleri yapıldı²³². Solunumun olası etkilerinden korunmak için ölçümler ekspiryum sonunda yapıldı. Operatör hastalara ve gruplarına karşı kördü. Transmitral pik erken diyastolik (E), pik geç diyastolik (A) velositeler, E/A oranı, İzovolumetrik Relaksasyon Zamanı (IVRT) ve E-wave deselerasyon zamanı (Edec) ölçüldü. EF; apikal dört ve iki boşluktan, üç ölçüm yapılarak sol ventrikül sistolik/diyastolik hacim farklılıkları modifiye Simpson Yöntemi kullanılarak hesaplandı. EF >%55 normal sistolik fonksiyonu gösteriyordu. Normal diyastolik fonksiyon ise Edec: 140-220 ms, E/A: 1-2, IVRT: 60-100 ms normal sınırlar olarak belirlendi⁴⁹.

DOKU DOPPLER GÖRÜNTÜLEME (TDI): Tüm hastalara konvansiyonel ekokardiyografi yapıldıktan sonra, Pulsed-wave Doku Doppler ölçümleri yapıldı. Annuler bölgenin medial ve lateralinden toplam altı ölçüm yapıldı. Medial mitral annuler sistolik velosite (Smed-a), medial mitral annuler erken (Emed-a) ve geç (Amed-a) diyastolik velositeler ölçüldü. Emed-a/Amed-a oranları saptandı. Lateral mitral annuler sistolik velosite (Slat-a), lateral mitral annuler erken (Elat-a) ve geç (Alat-a) diyastolik velositeler ölçüldü. Elat-a/Alat-a oranları saptandı. Lateral miyokarddan ise toplam üç ölçüm yapıldı. Sol ventrikül Lateral miyokardiyal sistolik velosite (Slat-m), lateral miyokardiyal erken (Elat-m) ve geç (Alat-m) diyastolik velositeler ölçüldü. Elat-m/Alat-m oranları saptandı. TDI ile 100 ml/saat hızında ölçüm yapıldı. Annulusun herhangi bir ölçümündeki velosite < 8 cm/sn patolojik olarak değerlendirildi.

5.3.İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER:

Grup verileri ortalama $\pm$ standart sapma ile (ort $\pm$ SD) belirtildi. Veri sayısı 28 den fazla olduğu için, normallik durumuna Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Normal dağılmayan verilerin analizi, non-parametrik bir teknik olan, Kruskal-Wallis testi ile normal dağılan verilerin analizi ise parametrik bir teknik olan, ANOVA testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ olması kabul edildi. İstatistiksel analizler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

6. BULGULAR:

Çalışmaya alınan grupların yaş, cinsiyet, kilo, sistolik / diyastolik kan basınçları, kalp hızları **Tablo 3** de verilmiştir. Gerek üç hasta grubunun kendi aralarında (*grup 1, grup2, grup 3*) gerekse de bu grupların, sağlıklı kontrol grubu (*grup 4*) ile aralarında parametreler açısından anlamlı fark yoktu. Tüm grupların konvansiyonel ekokardiyografi ve TDI parametreleri **Tablo 4** de verilmiştir. Konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. TDI incelemede mitral annulusun medialinden yapılan ölçümlerde erken pik diyastolik velositede (Ea) kontrol grubuyla, IFG hastaları arasında anlamlı fark saptanmazken ($11,65 \pm 0,66$ vs $72 \pm 1,58$. $p = 0,084$), kontrol grubuyla IGT hastaları arasında ($9,06 \pm 1,07$. $p = <0,001$) ve KGT ($9,74 \pm 1,09$. $p = 0,008$) istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı. Yine erken pik diyastolik velositenin, geç pik diyastolik velositeye oranı (Ea/Aa); kontrol grubuyla, grup 3 arasında istatistiksel olarak benzer olmasına karşın ($1,35 \pm 0,11$ vs $1,02 \pm 0,24$. $p = 0,065$), grup 1 ve grup 2 ile anlamlı farka ulaştı. ($1,35 \pm 0,11$ vs $0,99 \pm 0,22$. $p = 0,038$) ($1,35 \pm 0,11$ vs $0,93 \pm 0,19$. $p = 0,012$). Ancak hem mitral annulusun lateralinden yapılan ölçümlerde (SlatA, ElatA, AlatA), hem de lateral miyokard ölçümlerinde (SlatM, ElatM, AlatM) gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 3: Grupların Demografik ve Klinik Karakteristikleri

	Grup 1	Grup 2	Grup3	Grup 4	<i>p değeri</i>
	(n: 20)	(n: 20)	(n: 20)	(n: 20)	(n: 20)
Yaş (yıl)	45,15 ± 7,32	48,80 ± 3,42	48,55 ± 4,85	46,40 ± 4,64	NS
Cinsiyet ♀ (%)	10 (50)	10 (50)	10 (50)	10 (50)	NS
♂ (%)	10 (50)	10 (50)	10 (50)	10 (50)	NS
Kan basıncı mmHg					NS
Sistolik	125 ± 6,46	127,5 ± 2,57	123,75± 3,79	123 ± 6,46	NS
Diastolik	75,25 ± 3,52	74± 2,35	74,5 ± 2,93	79,5 ± 3,63	NS
Ağırlık (kg)	63,95 ± 3,51	70,40 ± 3,41	68,25 ± 3,88	67,70 ± 3,17	NS

Tablo 4: Grupların Konvansiyonel Ekokardiyografik ve Doku Doppler Ekokardiyografik Parametreleri**Konvansiyonel Ekokardiyografi Parametreleri**

	Grup 1	Grup 2	Grup3	Grup 4	<i>p değeri</i>
	(n: 20)	(n: 20)	(n: 20)	(n: 20)	(n: 20)
LVEDD (mm)	51,35 ± 2,08	50,16 ± 1,96	49,60 ± 2,25	52,20 ± 1,73	NS
LVESD (mm)	31,75 ± 1,67	31,23 ± 1,90	30,75 ± 1,77	32,40 ± 1,73	NS
LAD (mm)	35,15± 2,30	33,87± 1,56	34,45 ± 1,84	36,70 ± 1,55	NS
IVS (mm)	9,14± 0,67	9,53 ± 0,49	9,40 ± 0,54	9,45 ± 0,52	NS
PW (mm)	9,12± 0,82	8,87 ± 0,65	9,35 ± 0,51	9,50 ± 0,56	NS
LVEF (%)	68,15 ± 2,61	66,89 ± 2,73	67,30 ± 3,05	67,45 ± 2,68	NS
IVRT (msn)	77,75 ± 3,33	82,30 ± 3,55	79,85 ± 4,49	76,70 ± 4,33	NS
Evel (mm/sn)	0,77 ± 0,08	0,76 ± 0,15	0,70 ± 0,09	0,87 ± 0,08	NS
Avel (mm/sn)	0,64 ± 0,09	0,70 ± 0,09	0,63±0,08	0,68± 0,05	NS
E/A oranı	1,18 ± 0,24	1,07 ± 0,13	1,14 ± 0,22	1,29 ± 0,11	NS
Edec (msn)	169,95± 21,52	200,05±25,64	179,65±38,06	186,70±14,01	NS

Doku Doppler Ekokardiyografi Parametreleri:

	Grup 1	Grup 2	Grup3	Grup 4	<i>p değeri</i>
	(n: 20)	(n: 20)	(n: 20)	(n: 20)	(n: 20)
Sa:	7,77 ± 0,91	8,39 ± 0,60	7,67 ± 0, 89	7,90± 0,57	NS
Ea:	9,72±1,58	9,06 ± 1,07	9,74±1,09	11,65± 0,66	< 0,05
Aa:	10,34± 0,99	10,19 ± 0,95	10,16 ±1,07	9,06± 0,66	NS
Ea/Aa:	0,99±0,22	0,93±0,19	1,02 ± 0,24	1,35 ± 0,11	<0,05

LAD: Sol atrial çap, **LVEDD:** Sol ventrikül end diyastolik çap, **LVEDS:** Sol ventrikül end sistolik çap, **IVS :** Interventriküler septum kalınlığı, **PW :** Posterior duvar kalınlığı, **LVEF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu **İVRT:** İzovolumetrik relaksasyon zamanı, **Evel:** Transmitral erken pik diyastolik akım velositesi, **Avel:** Transmitral geç pik diyastolik akım velositesi, **Edec:** Deselerasyon zamanı, **Sa:** Mitral medial annulus pik sistolik velosite **Ea:** Mitral medial annulus erken pik diyastolik velosite, **Aa:** Mitral medial annulus geç pik diyastolik velosite **SlatA:** Mitral lateral annulus pik sistolik velosite, **ElatA:** Mitral lateral annulus erken pik diyastolik velositesi **AlatA:** Mitral lateral annulus geç pik diyastolik velositesi

7. TARTIŞMA VE SONUÇ:

Diyabetik hastalarda konjestif kalp yetmezliği sıklığı artmıştır. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, konjestif kalp yetmezliğinin ilk evresi şeklinde prezente olabilir ve yüksek mortalite / morbidite ile ilişkilidir ²³³. Diyastolik disfonksiyon diyabetiklerde artmış sıklıkta bulunmaktadır ⁶⁰. Yapılan bir çalışmada koroner anjiyografi yapılan hastalarda, tespit edilmemiş glukoz metabolizma bozukluğu sıklığının arttığı gösterilmiştir ²³⁴. Yeni tanılı glukoz metabolizması bozulmuş hastalarda, diyastolik

disfonksiyonun saptanması hastayı konjestif kalp yetmezliği açısından yüksek riskli gruba sokmaktadır. Yine diyabetiklerde KAH, HT ve kapak hastalığı olmaksızın kardiyomiyopati riski sağlıklı topluma göre artmıştır. Diyabete özgü bu spesifik klinik tabloya “ diyabetik kardiyomiyopati” denilmektedir. İşte diyabetiklerde görülen artmış kalp yetmezliği sıklığına bu spesifik tablonun katkıda bulunduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Daha önce yapılan çalışmaların hemen tümü klinik kalp hastalığı olmayan (KAH, HT, kapak hastalığı) ve konvansiyonel ekokardiyografi ile normal sistolik/diyastolik fonksiyonları bulunan diyabetiklerde yapılmıştır. Ancak IFG ve IGT gibi prediyabetiklerde bu durum araştırılmamıştır. Son yıllarda bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) gibi kavramlar üzerinde çalışmalar artmıştır. IFG durumunda hepatik glukoz aşırı ve kontrolsüz üretimi söz konusu iken IGT de başta kas dokusu olmak üzere periferik insülin direnci ön plandadır. Daha da önemlisi söz konusu olan çalışmalarda prediyabetiklerde konvansiyonel ekokardiyografi ile normal bulunan sistolik / diyastolik fonksiyonlar TDI görüntüleme ile değerlendirilmemiştir.

Bizim çalışmamızda iki önemli sonuç ortaya çıkmıştır. Birincisi; henüz aşikar diyabet oluşmadan önceki IFG ve/veya IGT durumlarında kardiyomiyopati sürecinin başlaması olasıdır. İkinci olarak; bu süreçte insülin direnci önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi konusunda özellikle noninvaziv teknikler hızla gelişmiştir. Ancak bu standart yöntemlerle, hala hastalığın erken evresi hakkında yeterince bilgi edinememekteyiz. Bu yüzden de erken evredeki diyabetik kardiyomiyopatinin patofizyolojisi açık değildir. Çalışmamızda konvansiyonel ekokardiyografiye göre daha hassas bir yöntem olan TDI ile yapılan ölçümlerimizde prediyabetik hastaların sistolik fonksiyonları korunmuş durumda iken diyastolik fonksiyonlarında bozulma saptadık. Bu durum IGT ve KGT hastalarında belirgindi. Dolayısı ile diyabetik hastaların kalplerinde, klinik olarak ortaya çıkmadan önce “diyabetik kardiyomiyopati” başlamakta ve insülin direnci bu duruma katkıda bulunan önemli bir tablo gibi görünmektedir. Bu durum sol ventrikülün tümünde global olmaktan ziyade bölgesel olma eğilimindedir. Çalışmamızda mitral annulusun medialinde

diyastolik disfonksiyon bulguları saptamamıza rağmen, lateral annulusta ve lateral miyokarda diyastolik fonksiyonlar normal sınırlarda idi. Fernandez ve arkadaşlarının TDI ile yaptığı çalışmada sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun bölgesel olabileceğini göstermişlerdir ²³⁷. Bu disfonksiyonun diyabetik kardiyomiyopati denilen spesifik bir tablodan kaynaklandığı düşünülmektedir. Patogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da diyabetik kardiyomiyopatiden sorumlu tutulan olası faktörler; metabolik bozukluklar, miyokardiyal fibrozis, arteriyel sertleşme, otonomik disfonksiyon ve insülin direncidir.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları olmuştur. Öncelikle tüm Doppler tekniklerinde olduğu gibi yapılan değerlendirme yapan kişinin bilgi, beceri ve tecrübesine bağlıdır. Farklı kardiyologlar tarafından yapılan bu değerlendirmeler arasında çelişkiler bulunabilir. Yine, ölçüm tekniğinin açı bağımlı olması da ayrı bir handikaptır. Ayrıca subgrup analizlerde hastaların açlık kan şeker değerleri ile diyastolik disfonksiyon arasında sayısal bir ilişki değerlendirilmemiştir. Bu durum, disfonksiyonun daha yüksek şeker değerlerinden etkilenip etkilenmediğinin belirlenememesi sonucunu doğurmuştur. Yine şeker düzeylerinin yanı sıra insülin direncinin de (HOMA-IR) göz önünde bulundurulması gerekliliği de unutulmamalıdır. Mizushige ve ark. tarafından yapılan bir hayvan çalışmasında, insülin direnci olan pre-diyabetik ratlarda diyastolik disfonksiyonun insülin direnci ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir ⁸⁴.

Bilindiği gibi diyastol oldukça kompleks bir olaydır ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun mitral doppler akımlarının incelenmesinde ortaya çıkan değişik akım paternlerinin, hastalığa özgü olmaktan çok, miyokardiyal fonksiyon ve hemodinamik duruma bağlı olduğu söylenmektedir. Yakın bir zamana kadar miyokardiyal doku hareketlerinin analizi iki boyutlu ekokardiyografi ile kalitatif ve semikantitatif olarak yapılabilmekteydi. Miyokardiyal mekanikler ve doku hareketleri hakkındaki bilgiler daha çok atriyo-ventriküler kapaklardan geçen kan akımının konvansiyonel doppler

tekniki ile incelenerek dolaylı yoldan sağlanmaktaydı. TDI ise miyokardiyal doku hızının kantitatif ölçülmesine olanak sağlayan girişimsel olmayan yeni bir metoddur. TDI tekniğinde miyokardiyumun belirli bölgelerindeki doku hızı direkt olarak miyokarddan ölçülmekte ve kardiyak siklusun değişik fazları boyunca doku hareketinin kantitatif ölçümü mümkün olmaktadır. Mitral doppler akımları, diyastolik fonksiyon bozukluklarında, üç patern göstermektedir: Gevşeme bozukluğu, yalancı normal patern ve restriksiyon patern. Yalancı normal paternde, miyokardiyal diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğu halde Dopplerde normal mitral diyastolik akım paterni elde edilmektedir²⁹.

Sonuç olarak, prediyabetik olgularda sistolik ve diyastolik kardiyak fonksiyonlar konvansiyonel eko'da normal tespit edilmesine rağmen, Pulsed-wave TDI ile yapılan incelemeler sonucunda bu hastalarda diyastolik disfonksiyon mevcuttu. Erken dönemde saptanan bu bulgular ışığında diyabetik kardiyomiyopatiye yönelik tedavilerle klinik kalp yetmezliği önlenabilir veya en azından geciktirilebilir. Doku Doppler sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Başta mitral medial annulus erken pik diyastolik velositenin (Ea), mitral medial annulus geç pik diyastolik velositeye (Aa) oranı (Ea/Aa) olmak üzere çeşitli bölgelerden yapılan ölçümler yöntemin sensitivitesini artırmaktadır. Fakat görece yeni bir teknik olduğundan bazı parametrelerin standartı henüz oluşturulamamıştır. Geniş serilerde, değişik hasta gruplarında, çalışmalar yapılarak, patolojik durumların tespitindeki standartların belirlenmesi gerekmektedir.

8. TÜRKÇE ÖZET

Diyabetes Mellitus (DM) dünya genelinde en sık görülen hastalıklardandır. Sıklığı dünya genelinde hızla artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmada DM sıklığının 2025 de %5,4 olacağı ve dünya genelinde diyabetik hasta sayısının 300 milyonu aşacağı öngörülmüştür. Bu artışın gelişmiş ülkelerde %42, gelişmekte olan ülkelerde ise %170 olması beklenmektedir. ¹. DM nin erken dönemlerde tanınması amacıyla Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ve DSÖ tanısal kriterlerde revizyona gitmiştir ². Böylece Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG) ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) gibi iki yeni terim kullanıma girmiştir. Bu terimlerin tanımladığı süreç “pre-diyabetik peryod” olarak nitelendirilmektedir ³⁻⁴.

Diyabetik kardiomiyopati ilk olarak 1972 de Rubler ve arkadaşları tarafından diyabetik renal mikroanjiopatisi olan ve diğer nedenler olmaksızın sol ventrikül dilatasyonu mevcut olan, dört diyabetik hastanın otopsisinden sonra tanımlanmıştır ²³. Bu klinik antitenin patofizyolojisi üç buçuk dekadlık temel ve klinik araştırmalara rağmen halen net olarak anlaşılamamıştır ²⁴. Kontrolsüz hiperglisemi hastalık riskini artırırken diyabet ve kalp yetmezliğinin birlikteliği kötü prognoz belirtisidir ⁵. Diyabetik kardiyomiyopatide temel olarak üç klinikopatolojik tablo görülmektedir. Bunlar; diyastolik disfonksiyon ^{46,54,55}, sistolik disfonksiyon ^{68,70} ve miyokardiyal yapısal değişikliklerdir. .

Çalışmamızda prediyabetik dönemde olan ve konvansiyonel ekokardiyografi bulguları normal olan hastaların Doku Doppler ile kardiyak fonksiyonları değerlendirmeyi amaçladık.

Toplam 60 hasta (30 erkek, 30 bayan) ve 20 sağlıklı kontrol grubu (10 erkek, 10 bayan) aldık. Hastalar sekiz saatlik açlık sonrası kan şekerleri ve 75 gr OGGT de ikinci saat kan şekerlerine göre üç gruba ayrıldı. Sağlıklı kontrol grubu ise 20 hastadan oluşmaktaydı ve dördüncü bir grup olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan grupların (*grup 1, grup2, grup3, grup4*) yaş, cinsiyet, kilo, sistolik/diyastolik kan basınçları, kalp hızları açısından anlamlı fark yoktu. Tüm grupların konvansiyonel ekokardiyografi ve Doku Doppler Görüntüleme bulguları parametreleri Tablo 4 de verilmiştir. Konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Doku Doppler Görüntüleme mitral annulusun medialinden yapılan ölçümlerde erken pik diyastolik velositede (Ea) kontrol grubuyla, IFG hastaları arasında anlamlı fark saptanmazken ($11,65 \pm 0,66$ vs $72 \pm 1,58$, $p = 0,084$), kontrol grubuyla IGT hastaları arasında ($9,06 \pm 1,07$, $p = <0,001$) ve KGT ($9,74 \pm 1,09$, $p = 0,008$) istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı. Yine erken pik diyastolik velositenin, geç pik diyastolik velositeye oranı (Ea/Aa); kontrol grubuyla, grup 3 arasında istatistiksel olarak benzer olmasına karşın ($1,35 \pm 0,11$ vs $1,02 \pm 0,24$, $p = 0,065$), grup 1 ve grup 2 ile anlamlı farka ulaştı. ($1,35 \pm 0,11$ vs $0,99 \pm 0,22$, $p = 0,038$) ($1,35 \pm 0,11$ vs $0,93 \pm 0,19$, $p = 0,012$). Ancak hem mitral annulusun lateralinden yapılan ölçümlerde (SlatA, ElatA, AlatA), hem de lateral miyokard ölçümlerinde (SlatM, ElatM, AlatM) gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

9. İNGİLİZCE ÖZET

Diabetes Mellitus (DM) is one of the most common diseases throughout the world. The incidence of disease has been increasing rapidly. By the year 2025, it has been estimated that DM incidence will rise up to 5,4% and the number of diabetic patients will exceed 300 millions worldwide. The increase has been estimated to be 42% in the developed countries and 170% in developing countries ¹. American Diabetes Association (ADA) and World Health Organization (WHO) have revised diagnostic criteria in order to make early diagnosis ². The terms of Impaired Fasting Glucose (IFG) and Impaired Glucose Tolerance (IGT) have been included in the literature. These two terms describe the process so-called “pre-diabetic period” ³⁻⁴.

Diabetic cardiomyopathy can be described as the abnormality of myocardial

performance or structure in diabetic patients without hypertension, CAD and serious valve disease. Factors that play role in development of disease are; increment of connective tissue and stiffness in left ventricle wall as a result of accumulation of insoluble collagen ¹⁷⁻¹⁸, impaired autonomic function ¹⁹, endothelial dysfunction, deformation in various ligand (β -agonists) sensitivity ²⁰ and abnormalities of proteins which arrange ion flow mainly calcium ^{21,22}. Diabetic cardiomyopathy was first reported in 1972 by Rubler et al, who reported the autopsy data from 4 patients with diabetic renal microangiopathy and dilated left ventricles in the absence of other common causes ²³. The pathophysiology of this clinical entity remains elusive despite despite more than 3.5 decades of basic and clinical investigations ²⁴. Furthermore, worsening glycemic control can compound this risk, and the concomitant diagnoses of diabetes and heart failure may indicate a poor prognosis ⁵. There are mainly three clinicopathologic features in diabetic cardiomyopathy; diastolic dysfunction ^{46,54,55} systolic dysfunction ^{68,70} and structural changes of myocardium.

In our study, we aimed to evaluate prediabetic patients by tissue doppler who have normal cardiac functions clinically and normal conventional echocardiographic findings. We examined 60 patients (30 female, 30 male) and 20 healthy control group (10 male,10 female). The patients were divided into three groups according to their fasting plasma glucose and second-hour glucose values in 75 gr OGTT. The healthy control group consisted of 20 patients and was categorized as the fourth group. There was no significant difference between these groups (group 1, group 2, group 3, group 4) and controls with respect to age, gender, weight, systolic/diastolic blood pressure and heart rate. The findings of conventional echocardiography and tissue doppler imaging findings are summarized in Table 4. No significant difference was found among groups in terms of conventional echocardiographic findings. While there was no significant difference ($11,65 \pm 0,66$ vs $72 \pm 1,58$ $p = 0,084$) between controls and group 1 with respect to early peak diastolic velocity (Ea) of medial mitral annulus, a statistically significant difference was found between controls and group 2 ($9,06 \pm 1,07$ $p = <0,001$)

and group 3 ($9,74 \pm 1,09$ $p= 0,008$). Although the ratio of early peak diastolic velocity to late peak diastolic velocity (Ea/Aa) was statistically similar between controls and group 3 ($1,35 \pm 0,11$ vs $1,02 \pm 0,24$ $p= 0,065$), a statistically significant lower ratio was found in group 1 and group 2 ($1,35 \pm 0,11$ vs $0,99 \pm 0,22$ $p = 0,038$) ($1,35 \pm 0,11$ vs $0,93 \pm 0,19$ $p= 0,012$). However no significant differences were found among groups both in measurements performed from lateral of mitral annulus (SlatA, ElatA, AlatA) and in lateral myocard measurements (SlatM, ElatM, AlatM).

As a result, although regional and global systolic/diastolic flow velocities obtained with Pulse-wave TDI show significant difference from beat to beat at the same area, it is a feasible method in evaluating systolic and diastolic functions of the left ventricle. However standards should be defined in recognizing pathologic conditions by performing studies in various patient groups and wide-series.

10. KAYNAKLAR

- 1:** King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care*. 1993 Jan;16(1):157-77. **2:**Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller RH. Prevention conference VI: diabetes and cardiovascular disease: writing group I:epidemiology. *Circulation* 2002 ;15(18):132-7.
- 3:** The Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus: report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997 ;20:1183-97.
- 4:** The Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
- 5:** Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991;68:85–9.
- 6:** Kleinman JC, Donahue RP, Harris MI, Finucane FF, Madans JH, Brock DB. Mortality among diabetes in a national sample. *Am J Epidemiol* 1988;128:389-401.
- 7:** Kannel WB, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241(19):2035-8.
- 8:** Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996;77(11):1017-20.
- 9:** Piccini JP, Klein L, Gheorghiade M, Bonow RO. New insights into diastolic heart failure: role of diabetes mellitus. *Am J Med* 2004 ;116(suppl 5A):64S-75S.
- 10:** Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (United Kingdom Prospective Diabetes Study 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-412.

- 11:** Follath F. University Hospital Zürich, Switzerland: ESC Congress 2007 Press Release. September 2, 2007.
- 12:** Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: International Society for Heart and Lung Transplantation Circulation 2001;104(24):2996-3007
- 13:** Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. Diabetes Care 2003;26(10):2791-5.
- 14:** Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 1996 ;27:567-74.
- 15:** Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. Circulation 1998 ;97:1695-701.
- 16:** Solang I, Malmberg K, Ryden I. Diabetes Mellitus and congestive heart failure. Eur Heart J 1999;20:789-95
- 17:** Rodrigues B, Cam MC, and McNeill JH. Myocardial substrate metabolism: implications for diabetic cardiomyopathy. J Mol Cell Cardiol 27: 169–179, 1995.
- 18:** Saito F, Kawaguchi M, Izumida J, Asakura T, Maehara K, and Maruyama Y. Alteration in haemodynamics and pathological changes in the cardiovascular system during the development of Type 2 diabetes mellitus in OLETF rats. Diabetologia 46: 1161–1169, 2003.
- 19:** Fang ZY, Prins JB, and Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. Endocr Rev 25: 543–567, 2004.
- 20:** Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease? Diabetes Care 18: 708–714, 1995.

- 21:** Golfman LS, Takeda N, and Dhalla NS. Cardiac membrane Ca^{2+} transport in alloxan-induced diabetes in rats. *Diabetes Res Clin Pract* 31, Suppl : S73–S77, 1996.
- 22:** Tahiliani AG and McNeill JH. Diabetes-induced abnormalities in the myocardium. *Life Sci* 38: 959–974, 1986.
- 23:** Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic Glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 1972:595602.
- 24:** Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation.* 2007;26:3213-3223.
- 25:** Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 23: 1441–1458.
- 26:** Donovan CL, Armstrong WF, Bach DS. Quantitative Doppler tissue imaging of the left ventricular myocardium: validation in normal subjects. *Am Heart J* 1995; 130: 100–104.
- 27:** Rodriguez L, Garcia M, Ares M, Griffin BP, Nakatani S, Thomas JD. Assessment of mitral annular dynamics during diastole by Doppler tissue imaging: comparison with mitral Doppler inflow in subjects without heart disease and in patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1996; 131: 982–987.
- 28:** Dokainish H. Tissue Doppler imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 437–441.
- 29:** Nishimura R, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart background and current applications of doppler echocardiography. *Clinical studies. Mayoclinic Proc.* 1989;64:181-204
- 30:** Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, De Castro S, Cacciotti L. New modalities of regional and global left ventricular functional analysis: state of the art. *Am J Cardiol* 1998; 81(Suppl):49G-57G.

- 31:** Straub H. The diastolic filling of the mammalian heart. *J. Physiol (Lond)* 1910; 40:378-88.
- 32:** Rankin JS, McHale PA, Arentzen CE, Ling D, Greenfield JS, Anderson RW. The three-dimensional geometry of the left ventricle in the conscious dog. *Circ Res* 1976; 30:304-13.
- 33:** Zamarano J, Wollbridge DR, Ge J, Drocd J, Xesser J, Erbel L. Noninvasive assessment of cardiac physiology by tissue Doppler echocardiography: a comparison with invasive hemodynamics. *Eur Heart J* 1997; 18:330-9.
- 34:** Gulati KV, Katz WE, Follansbee WP, Gorscan J. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996; 77:979-984.
- 35:** Bolca O, Eren M, Dagdeviren B, Soylu ve arkadaşları. T. Tek başına atriyal fibrilasyonlu olgularda sinus ritmine dönüşün sol ventrikül bölgesel miyokard doku hızlarına etkisi. *Türk Kardiyoloji Dergisi*. 2001;29:400-405.
- 36:** Heusch G, Guth BD, Widman T, Peterson KL, Ross J. Ischaemic myocardial dysfunction assessed by temporal Fourier transform of regional myocardial wall thickening. *Am Heart J* 1987; 113:116-24.
- 37:** Uematsu M, Miyateke M, Tanaka N et al. Myocardial velocity gradient as a new indicator of regional left ventricular contraction: detection by a two-dimensional tissue doppler imaging technique. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:217-23.
- 38:** Grand PR. Special Article, notes on the muscular architecture of the left ventricle. *Circulation*; 1965; 32:301-305.
- 39:** Hines R, Right ventricular function and failure: a review. *The Yale Journ of Biology and Medicine* 1991; 64:295-307.
- 40:** Oki T, Tabato T, Mistiro Y, Yamada H et al. Pulsed tissue doppler imaging of left ventricular systolic and diastolic wall motion velocities to evaluate differences between long and short axes in healthy subject. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:308-13.
- 41:** Oğuzhan A. Doku doppler görüntüleme. *Klinik ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntem leri*, MN medikal-Nobel 1.baskı 2007.s:53-70

- 42:** Nishimura RA, Housmans DR, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of doppler echocardiography. Part I. Physiologic and pathophysiology features. *Mayo Clin Proc* 1989;64:71-81.
- 43:** Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M et al. Segmental isovolumic relaxation time of the left ventricular myocardium by pulsed Doppler tissue imaging. A new index of regional diastolic function and normal pattern description. *Eur Heart J* 1996;17(Suppl):P3050.
- 44:** Azevedo J, Garcia-Fernandez M¹A, Puerta P et al. Pattern of pulsed doppler tissue imaging of regional ventricular wall diastolic velocities in a normal population: Its relation with the left ventricular Doppler inflow profile (abstract) *Eur Heart J* 1995;16 (Suppl):451,2640
- 45:** Kondo H, Masuyama T, Ishihara K. Digital subtraction high-frame-rate echocardiography in detecting delayed onset of regional left ventricular relaxation in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 91: 304-312.
- 46:** 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* 1997;30:p74-80
- 47:** Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent *Heart* 2002;87:p336-9.
- 48:** Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K et al. Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation*. 1986 Jul;74(1):p187-96.
- 49:** European Study Group on Diastolic Heart Failure, How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:p990-1003
- 50:** Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 2000 Mar 45;4:p813-25.
- 51:** Isaacs K. What are we actually measuring by Doppler tissue imaging? *J Am Coll Cardiol*. 2000 Sep;36(3):p97-9.
-

- 52:** Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ et al. Relation of tissue Doppler derived myocardial velocities to myocardial structure and beta-adrenergic receptor density in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Sep;36(3):p891-6
- 53:** Pai RG, Gill KS. Amplitudes, durations and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: I. Their normal pattern and coupling to ventricular filling and ejection. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998, Feb;11(2):p105-11.
- 54:** Matsumura Y, Elliott PM, Virdee MS, Sorajja P, Doi Y, McKenna WJ 2002 Left ventricular diastolic function assessed using Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to symptoms and exercise capacity. *Heart* 87:247–251
- 55:** Schober KE, Fuentes VL, Bonagura JD 2003 Comparison between invasive hemodynamic measurements and noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by use of Doppler echocardiography in healthy anesthetized cats. *Am J Vet Res* 64:93–103
- 56:** Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL 1998 New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 32:865–875
- 57:** von Bibra H, Tchnitz A, Klein A, Schneider-Eicke J, Schomig A, Schwaiger M 2000 Regional diastolic function by pulsed Doppler myocardial mapping for the detection of left ventricular ischemia during pharmacologic stress testing. *J Am Coll Cardiol* 36: 444–452
- 58:** Semeniuk LM, Kryski AJ, Severson DL 2002 Echocardiographic assessment of cardiac function in diabetic db/db and transgenic db/db-hGLUT4 mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283:H976– H982
- 59:** Ganguly PK, Thliveris JA, Mehta A 1990 Evidence against the involvement of nonenzymatic glycosylation in diabetic cardiomyopathy. *Metabolism* 39:769–773
- 60:** Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG 2001 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

61: Strauer BE, Motz W, Vogt M, Schwartzkopff B 1997 Impaired coronary flow reserve in NIDDM: a possible role for diabetic cardiopathy in humans. *Diabetes* 46(Suppl 2):S119–S124

62: Robillon JF, Sadoul JL, Jullien D, Morand P, 1994 Abnormalities suggestive of cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes of relatively short duration. *Diabete Metab* 20:473–480

63: Astorri E, Fiorina P, Contini GA, Albertini D, Magnati G, Astorri A, Lanfredini M 1997 Isolated and preclinical impairment of left ventricular filling in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients. *Clin Cardiol* 20:536–540

64: Salazar J, Rivas A, Rodriguez M, Felipe J, Garcia MD, Bone J 1994 Left ventricular function determined by Doppler echocardiography in adolescents with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Acta Cardiol* 49:435–439

65: Mathew P, John L, Jose J, Krishnaswami S 1992 Assessment of left ventricular diastolic function in young diabetics—a two dimensional echo Doppler study. *Indian Heart J* 44:29–32

66: Posner J, Ilya R, Wanderman K, Weitzman S 1983 Systolic time intervals in diabetes. *Diabetologia* 24:249–252

67: Schaible TF, Malhotra A, Bauman WA, Scheuer J 1983 Left ventricular function after chronic insulin treatment in diabetic and normal rats. *J Mol Cell Cardiol* 15:445–458

68: Joffe II, Travers KE, Perreault-Micale CL, Hampton T, Katz SE, Morgan JP, Douglas PS 1999 Abnormal cardiac function in the streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetic rat: noninvasive assessment with Doppler echocardiography and contribution of the nitric oxide pathway. *J Am Coll Cardiol* 34:2111–2119

69: Wold LE, Relling DP, Colligan PB, Scott GI, Hintz KK, Ren BH, Epstein PN, Ren J 2001 Characterization of contractile function in diabetic hypertensive cardiomyopathy in

adult rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 33:1719–1726

70: Hoit BD, Castro C, Bultron G, Knight S, Matlib MA 1999 Noninvasive evaluation of cardiac dysfunction by echocardiography in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Card Fail* 5:324–333

71: Hayashi K, Okumura K, Matsui H, Murase K, Kamiya H, Saburi Y, Numaguchi Y, Toki Y, Hayakawa T 2001 Involvement of 1,2diacylglycerol in improvement of heart function by etomoxir in diabetic rats. *Life Sci* 68:1515–1526

72: Coughlin SS, Pearle DL, Baughman KL, Wasserman A, Tefft MC 1994 Diabetes mellitus and risk of idiopathic dilated cardiomyopathy. The Washington, DC Dilated Cardiomyopathy Study. *Ann Epidemiol* 4:67–74

73: Hamby RI, Zoneraich S, Sherman L 1974 Diabetic cardiomyopathy. *JAMA* 229:1749–1754

74: Baum VC, Levitsky LL, Englander RM 1987 Abnormal cardiac function after exercise in insulin-dependent diabetic children and adolescents. *Diabetes Care* 10:319–323

75: Vered A, Battler A, Segal P, Liberman D, Yerushalmi Y, Berezin M, Neufeld HN 1984 Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (diabetic cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 54:633–637

76: Howarth FC, Qureshi MA, White E, Calaghan SC 2002 Cardiac microtubules are more resistant to chemical depolymerisation in streptozotocin-induced diabetes in the rat. *Pflugers Arch* 444:432–437

77: Hileeto D, Cukiernik M, Mukherjee S, Evans T, Barbin Y, Downey D, Karmazyn M, Chakrabarti S 2002 Contributions of endothelin-1 and sodium hydrogen exchanger-1 in the diabetic myocardium. *Diabetes Metab Res Rev* 18:386–394

78: Thompson EW 1994 Quantitative analysis of myocardial structure in insulin-dependent diabetes mellitus: effects of immediate and delayed insulin replacement. *Proc Soc Exp Biol Med* 205:294–305

- 79:** Shimada T 1993 Correlation between metabolic and histopathological changes in the myocardium of the KK mouse. Effect of diltiazem on the diabetic heart. *Jpn Heart J* 34:617–626
- 80:** Thompson EW 1988 Structural manifestations of diabetic cardiomyopathy in the rat and its reversal by insulin treatment. *Am J Anat* 182:270–282
- 81:** Naito J, Koretsune Y, Sakamoto N, Shutta R, Yoshida J, Yasuoka Y, Yoshida S, Chin W, Kusuoka H, Inoue M 2001 Transmural heterogeneity of myocardial integrated backscatter in diabetic patients without overt cardiac disease. *Diabetes Res Clin Pract* 52: 11–20
- 82:** Sunni S, Bishop SP, Kent SP, Geer JC 1986 Diabetic cardiomyopathy. A morphological study of intramyocardial arteries. *Arch Pathol Lab Med* 110:375–381
- 83:** Lababidi ZA, Goldstein DE 1983 High prevalence of echocardiographic abnormalities in diabetic youths. *Diabetes Care* 6:18–22
- 84:** Mizushige K, Yao L, Noma T, Kiyomoto H, Yu Y, Hosomi N, Ohmori K, Matsuo H 2000 Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. *Circulation* 101: 899–907
- 85:** Warley A, Powell JM, Skepper JN 1995 Capillary surface area is reduced and tissue thickness from capillaries to myocytes is increased in the left ventricle of streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 38:413–421
- 86:** Eto M, Watanabe K, Sekiguchi M, Iwashima Y, Morikawa A, Oshima E, Ishii K 1987 Metabolic and morphological changes of the heart in Chinese hamsters (CHAD strain) with spontaneous long-term diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 3:297–305
- 87:** Bhimji S, Godin DV, McNeill JH 1986 Myocardial ultrastructural changes in alloxan-induced diabetes in rabbits. *Acta Anat (Basel)* 125:195–200
- 88:** Seager MJ, Singal PK, Orchard R, Pierce GN, Dhalla NS 1984 Cardiac cell damage: a primary myocardial disease in streptozotocin-induced chronic diabetes. *Br J Exp*

Pathol 65:613–623

89: Kerut EK, Given MB, McIlwain E, Allen G, Espinoza C, Giles TD 2000 Echocardiographic texture analysis using the wavelet transform: differentiation of early heart muscle disease. *Ultrasound Med Biol* 26:1445–1453

90: Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, Levinson GE, Oldewurtel HA, Ahmad MR, Haider B 1977 Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 60:884–899

91: Nunoda S, Genda A, Sugihara N, Nakayama A, Mizuno S, Takeda R 1985 Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus. *Heart Vessels* 1:43–47

92: Chatham JC, Seymour AM 2002 Cardiac carbohydrate metabolism in Zucker diabetic fatty rats. *Cardiovasc Res* 55:104–112

93: Mokuda O, Sakamoto Y, Ikeda T, Mashiba H 1990 Effects of anoxia and low free fatty acid on myocardial energy metabolism in streptozotocin-diabetic rats. *Ann Nutr Metab* 34:259–265

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

95: Chen V, Ianuzzo CD, Fong BC, Spitzer JJ 1984 The effects of acute and chronic diabetes on myocardial metabolism in rats. *Diabetes* 33:1078–1084

96: Eckel J, Reinauer H 1990 Insulin action on glucose transport in isolated cardiac myocytes: signalling pathways and diabetes-induced alterations. *Biochem Soc Trans* 18:1125–1127

97: Garvey WT, Hardin D, Juhaszova M, Dominguez JH 1993 Effects of diabetes on myocardial glucose transport system in rats: implications for diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol* 264:837–844

98: Russell III RR, Yin R, Caplan MJ, Hu X, Ren J, Shulman GI, Sinusas AJ, Young

LH 1998 Additive effects of hyperinsulinemia and ischemia on myocardial GLUT1 and GLUT4 translocation in vivo. *Circulation* 98:2180–2186

99: Liedtke AJ, DeMaison L, Eggleston AM, Cohen LM, Nellis SH 1988 Changes in substrate metabolism and effects of excess fatty acids in reperfused myocardium. *Circ Res* 62:535–542

100: Nakayama H, Morozumi T, Nanto S, Shimonagata T, Ohara T, Takano Y, Kotani J, Watanabe T, Fujita M, Nishio M, Kusuoka H, Hori M, Nagata S 2001 Abnormal myocardial free fatty acid utilization deteriorates with morphological changes in the hypertensive heart. *Jpn Circ J* 65:783–787

101: Yazaki Y, Isobe M, Takahashi W, Kitabayashi H, Nishiyama O, Sekiguchi M, Takemura T 1999 Assessment of myocardial fatty acid abnormalities in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy using I123 BMIPP SPECT: Correlation with clinicopathological findings and clinical course. *Heart* 81:153–159

102: Malone JJ, Schocken DD, Morrison AD, Gilbert-Barnes E 1999 Diabetic cardiomyopathy and carnitine deficiency. *J Diabetes Complications* 13:86–90

103: Malhotra A, Sanghi V 1997 Regulation of contractile proteins in diabetic heart. *Cardiovasc Res* 34:34–40

104: Takeda N, Nakamura I, Hatanaka T, Ohkubo T, Nagano M 1988 Myocardial mechanical and myosin isoenzyme alterations in streptozotocin-diabetic rats. *Jpn Heart J* 29:455–463

105: Abe T, Ohga Y, Tabayashi N, Kobayashi S, Sakata S, Misawa H, Tsuji T, Kohzuki H, Suga H, Taniguchi S, Takaki M 2002 Left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus model rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282:H138–H148

106: Dhalla NS, Liu X, Panagia V, Takeda N 1998 Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes. *Cardiovasc Res* 40:239–247

107: Cerutti F, Vigo A, Sacchetti C, Bessone A, Barattia G, Morello M, Casalucci D, Gastaldi L 1994 Evaluation of leftventricular diastolic function in insulin dependent

diabetic children by M-mode and Doppler echocardiography. *Panminerva Med* 36:109–114

108: Cerasola G, Donatelli M, Cottone S, D'Ignoto G, Grasso L, Morici ML, Terrizzi C, Verga S, Bompiani GD 1987 Effects of dynamic exercise and metabolic control on left ventricular performance in insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol Lat* 24:263–270

109: Jermendy G, Koltai MZ, Kammerer L, Cserhalmi L, Istvanffy M, Szelenyi J, Pogatsa G 1984 Myocardial systolic alterations of insulin-dependent diabetics in rest. *Acta Cardiol* 39:185–190

110: Garay-Sevilla ME, Nava LE, Malacara JM, Wrobel K, Wrobel K, Perez U 2000 Advanced glycosylation end products (AGEs), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 16:106–113

111: Pogatsa G, Bihari-Varga M, Szinay G 1979 Effect of diabetes therapy on the myocardium in experimental diabetes. *Acta Diabetol Lat* 16:129–138

112: Litwin SE, Raya TE, Anderson PG, Daugherty S, Goldman S 1990 Abnormal cardiac function in the streptozotocin-diabetic rat. Changes in active and passive properties of the left ventricle. *J Clin Invest* 86:481–488

113: Stroedter D, Schmidt T, Bretzel RG, Federlin K 1995 Glucose metabolism and left ventricular dysfunction are normalized by insulin and islet transplantation in mild diabetes in the rat. *Acta Diabetol* 32:235–243

114: Sykes CA, Wright AD, Malins JM, Pentecost BL 1977 Changes in systolic time intervals during treatment of diabetes mellitus. *Br Heart J* 39:255–259

115: Shapiro LM, Leatherdale BA, Coyne ME, Fletcher RF, Mackinnon J 1980. Prospective study of heart disease in untreated maturity onset diabetics. *Br Heart J* 44:342–348

116: Friedman NE, Levitsky LL, Edidin DV, Vitullo DA, Lacina SJ, Chiemmongkoltip

P 1982 Echocardiographic evidence for impaired myocardial performance in children with type I diabetes mellitus. *Am J Med* 73:846–850

117: Regan TJ, Wu CF, Yeh CK, Oldewurtel HA, Haider B 1981 Myocardial composition and function in diabetes. The effects of chronic insulin use. *Circ Res* 49:1268–1277

118: Ganguly PK, Pierce GN, Dhalla KS, Dhalla NS 1983 Defective sarcoplasmic reticular calcium transport in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol* 244:E528–E535

119: Giacomelli F, Wiener J 1979 Primary myocardial disease in the diabetic mouse. An ultrastructural study. *Lab Invest* 40:460–473

120: Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Maseri A, Nadal-Ginard B, Anversa P 2000 Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 87:1123–1132

121: Haunstetter A, Izumo S 1998 Apoptosis: basic mechanisms and implications for cardiovascular disease. *Circ Res* 82:1111–1129

122: Gerschenson LE, Rotello RJ 1992 Apoptosis: a different type of cell death. *FASEB J* 6:2450–2455

123: Anversa P, Kajstura J 1998 Myocyte cell death in the diseased heart. *Circ Res* 82:1231–1233

124: Li B, Setoguchi M, Wang X, Andreoli AM, Leri A, Malhotra A, Kajstura J, Anversa P 1999 Insulin-like growth factor-1 attenuates the detrimental impact of nonocclusive coronary artery constriction on the heart. *Circ Res* 84:1007–1019

125: Anversa P, Leri A, Beltrami CA, Guerra S, Kajstura J 1998 Myocyte death and growth in the failing heart. *Lab Invest* 78:767–786

126: Weber KT, Brilla CG 1991 Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 83:1849–1865

127: Fiordaliso F, Leri A, Cesselli D, Limana F, Safai B, Nadal-Ginard B, Anversa P, Kajstura J 2001 Hyperglycemia activates p53 and p53-regulated genes leading to

myocyte cell death. *Diabetes* 50: 2363–2375

128: Cai L, Li W, Wang G, Guo L, 2002 Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway. *Diabetes* 51:1938–1948

129: Fiordaliso F, Li B, Latini R, Sonnenblick EH, Anversa P, Leri A, Kajstura J 2000 Myocyte death in streptozotocin-induced diabetes in rats is angiotensin II-dependent. *Lab Invest* 80:513–527

130: Sechi LA, Griffin CA, Schambelan M 1994 The cardiac reninangiotensin system in STZ-induced diabetes. *Diabetes* 43:1180– 1184

131: Bojestig M, Nystrom FH, Arnqvist HJ, Ludvigsson J, Karlberg BE 2000 The renin-angiotensin-aldosterone system is suppressed in adults with type 1 diabetes. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 1:353–356

132: Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH 2000 Induction of cardiac fibrosis by angiotensin II. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 22:709–723

133: Chen S, Evans T, Mukherjee K, Karmazyn M, Chakrabarti S 2000 Diabetes-induced myocardial structural changes: role of endothelin-1 and its receptors. *J Mol Cell Cardiol* 32:1621–1629

134: Kajstura J, Fiordaliso F, Andreoli AM, Li B, Chimenti S, Medow MS, Limana F, Nadal-Ginard B, Leri A, Anversa P 2001 IGF-1 overexpression inhibits the development of diabetic cardiomyopathy and angiotensin II-mediated oxidative stress. *Diabetes* 50: 1414–1424

135: Lee AA, Dillmann WH, McCulloch AD, Villarreal FJ 1995 Angiotensin II stimulates the autocrine production of transforming growth factor 1 in adult rat cardiac fibroblasts. *J Mol Cell Cardiol* 27:2347–2357

136: Campbell SE, Katwa LC 1997 Angiotensin II stimulated expression of transforming growth factor 1 in cardiac fibroblasts and myofibroblasts. *J Mol Cell Cardiol* 29:1947–1958

- 137:** Mihm MJ, Seifert JL, Coyle CM, Bauer JA 2001 Diabetes related cardiomyopathy time dependent echocardiographic evaluation in an experimental rat model. *Life Sci* 69:527–542
- 138:** Howarth FC, Qureshi MA, Lawrence P, 2000 Chronic effects of streptozotocin-induced diabetes on the ultrastructure of rat ventricular and papillary muscle. *Acta Diabetol* 37:119–124
- 139:** Sutherland CG, Fisher BM, Frier BM, Dargie HJ, More IA, Lindop GB 1989 Endomyocardial biopsy pathology in insulin-dependent diabetic patients with abnormal ventricular function. *Histopathology* 14:593–602
- 140:** Das AK, Das JP, Chandrasekar S 1987 Specific heart muscle disease in diabetes mellitus—a functional structural correlation. *Int J Cardiol* 17:299–302
- 141:** Zoneraich S 1988 Small-vessel disease, coronary artery vasodilator reserve and diabetic cardiomyopathy. *Chest* 94:5–7
- 142:** Factor SM, Minase T, Cho S, Fein F, Capasso JM, 1984 Coronary microvascular abnormalities in the hypertensivediabetic rat. A primary cause of cardiomyopathy? *Am J Pathol* 116:9–20
- 143:** Blumenthal HT, Alex M, Goldenberg S 1960 A study of lesions of the intramural coronary branches in diabetes mellitus. *Arch Pathol* 70:27–42
- 144:** Fischer VW, Barner HB, Leskiw ML 1979 Capillary basal laminar thickness in diabetic human myocardium. *Diabetes* 28:713–719
- 145:** Nitenberg A, Foulst JM, Blanchet F, Zouioueche S 1985 Multifactorial determinants of reduced coronary flow reserve after dipyridamole in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 55:748–754
- 146:** Treasure CB, Vita JA, Cox DA, Fish RD, Gordon JB, Mudge GH, Colucci WS, Sutton MG, Selwyn AP, Alexander RW 1990 Endothelium-dependent dilation of the coronary microvasculature is impaired in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 81:772–779
- 147:** Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptekar E, Attali JR 1993 Impairment of

coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 42:1017–1025

148: Durante W, Sunahara FA, Sen AK 1989 Effect of diabetes on metabolic coronary dilatation in the rat. *Cardiovasc Res* 23:40–45

149: Pitkanen OP, Nuutila P, Raitakari OT, Ronnema T, Koskinen PJ, Iida H, Lehtimäki TJ, Laine HK, Takala T, Viikari JS, Knuuti J 1998 Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM. *Diabetes* 47:248–254

150: Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, Yonekura K, Woo-Soo S, Nishikawa J, Sasaki Y, Omata M 1998 Hyperglycemia rather than insulin resistance is related to reduced coronary flow reserve in NIDDM. *Diabetes* 47:119–124

151: Calles-Escandon J, Cipolla M 2001 Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev* 22:36–52

152: Mayhan WG, Simmons LK, Sharpe GM 1991 Mechanism of impaired responses of cerebral arterioles during diabetes mellitus. *Am J Physiol* 260:H319–H326

153: Taylor PD, Graves JE, Poston L 1995 Selective impairment of acetylcholine-mediated endothelium-dependent relaxation in isolated resistance arteries of the streptozotocin-induced diabetic rat. *Clin Sci (Lond)* 88:519–524

154: Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA 1993 Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 88: 2510–2516

155: Pieper GM, Langenstroer P, Gross GJ 1993 Hydroxyl radicals mediate injury to endothelium-dependent relaxation in diabetic rat. *Mol Cell Biochem* 122:139–145

156: Hattori Y, Kawasaki H, Abe K, Kanno M 1991 Superoxide dismutase recovers altered endothelium-dependent relaxation in diabetic rat aorta. *Am J Physiol* 261:H1086–H1094

157: Rosen P, Ballhausen T, Bloch W, Addicks K 1995 Endothelial relaxation is

disturbed by oxidative stress in the diabetic rat heart: influence of tocopherol as antioxidant. *Diabetologia* 38:1157–1168

158: Tesfamariam B, Jakubowski JA, Cohen RA 1989 Contraction of diabetic rabbit aorta caused by endothelium-derived PGH₂-TxA₂. *Am J Physiol* 257:H1327–H1333

159: Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA 1991 Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. *J Clin Invest* 87:1643–1648

160: Koya D, King GL 1998 Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 47:859–866

161: Takahashi N, Nakagawa M, Saikawa T, Ooie T, Yufu K, Shigematsu S, Hara M, Sakino H, Katsuragi I, Okeda T, Yoshimatsu H, Sakata T 2001 Effect of essential hypertension on cardiac autonomic function in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 38: 232–237

162: Mantysaari M, Kuikka J, Mustonen J, Tahvanainen K, Vanninen E, Lansimies E, Uusitupa M 1992 Noninvasive detection of cardiac sympathetic nervous dysfunction in diabetic patients using [¹²³I]metaiodobenzylguanidine. *Diabetes* 41:1069–1075

163: Schnell O, Muhr D, Weiss M, Dresel S, Haslbeck M, Standl E 1996 Reduced myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine uptake in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes* 45:801–805

164: Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI 1986 Decreased exercise heart rate and blood pressure response in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 9:389–394

165: Lee KH, Yoon JK, Lee MG, Lee SH, Lee WR, Kim BT 2001 Dipyridamole myocardial SPECT with low heart rate response indicates cardiac autonomic dysfunction in patients with diabetes. *J Nucl Cardiol* 8:129–135

166: Sampson MJ, Wilson S, Karagiannis P, Edmonds M, Watkins PJ 1990 Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade in insulin-dependent diabetics. *Q J Med*

75:635–646

167: Nagamachi S, Jinnouchi S, Nakahara H, Flores LG, Ohnishi T, Hoshi H, Futami S, Watanabe K, Nakatsuru K, Toshimori T, Matsukura S 1996 123I-MIBG myocardial scintigraphy in diabetic patients: relationship to autonomic neuropathy. *Nucl Med Commun* 17:621–632

168: Murata K, Sumida Y, Murashima S, Matsumura K, Takeda H, Nakagawa T, Shima T 1996 A novel method for the assessment of autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients: a comparative evaluation of 123I-MIBG myocardial scintigraphy and power spectral analysis of heart rate variability. *Diabet Med* 13:266–272

169: Mantysaari M, Kuikka J, Mustonen J, Tahvanainen K, Vanninen E, Lansimies E, Uusitupa M 1996 Measurement of myocardial accumulation of 123I-metaiodobenzylguanidine for studying cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Clin Auton Res* 6:163–169

170: Schmid H, Forman LA, Cao X, Sherman PS, Stevens MJ 1999 Heterogeneous cardiac sympathetic denervation and decreased myocardial nerve growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats: implications for cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes. *Diabetes* 48:603–608

171: Hutchins GD, Chen T, Carlson KA, Fain RL, Winkle W, Vavrek T, Mock BH, Zipes DP 1999 PET imaging of oxidative metabolism abnormalities in sympathetically denervated canine myocardium. *J Nucl Med* 40:846–853

172: Hartmann F, Ziegler S, Nekolla S, Hadamitzky M, Seyfarth M, Richardt G, Schwaiger M 1999 Regional patterns of myocardial sympathetic denervation in dilated cardiomyopathy: an analysis using carbon-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *Heart* 81:262–270

173: Miyanaga H, Yoneyama S, Kamitani T, Kawasaki S, Takahashi T, Kunishige H 1995 Clinical usefulness of 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in diabetic patients with cardiac sympathetic nerve dysfunction. *Jpn Circ J* 59:599–607

174: Schnell O, Kirsch CM, Stempler J, Haslbeck M, Standl E 1995 Scintigraphic

evidence for cardiac sympathetic dysinnervation in long-term IDDM patients with and without ECG-based autonomic neuropathy. *Diabetologia* 38:1345–1352

175: Turpeinen AK, Vanninen E, Kuikka JT, Uusitupa MI 1996 Demonstration of regional sympathetic denervation of the heart in diabetes. Comparison between patients with NIDDM and IDDM. *Diabetes Care* 19:1083–1090

176: Allman KC, Stevens MJ, Wieland DM, Hutchins GD, Wolfe Jr ER, Greene DA, Schwaiger M 1993 Noninvasive assessment of cardiac diabetic neuropathy by carbon-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 22:1425–1432

177: Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaro E, Sandford T, Wieland DM, Pfeifer MA, Schwaiger M 1998 Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 98:961–968

178: Stevens MJ, Dayanikli F, Raffel DM, Allman KC, Sandford T, Feldman EL, Wieland DM, Corbett J, Schwaiger M 1998 Scintigraphic assessment of regionalized defects in myocardial sympathetic innervation and blood flow regulation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol* 31:1575–1584

179: Felten SY, Peterson RG, Shea PA, Besch Jr HR, Felten DL 1982 Effects of streptozotocin diabetes on the noradrenergic innervation of the rat heart: a longitudinal histofluorescence and neurochemical study. *Brain Res Bull* 8:593–607

180: Uekita K, Tobise K, Onodera S 1997 Enhancement of the cardiac α -adrenergic system at an early diabetic state in spontaneously diabetic Chinese hamsters. *Jpn Circ J* 61:64–73

181: Pietrzyk Z, Vogel S, Dietze GJ, Rabito SF 2000 Augmented sympathetic response to bradykinin in the diabetic heart before autonomic denervation. *Hypertension* 36:208–214

182: Manzella D, Barbieri M, Rizzo MR, Ragno E, Passariello N, Gambardella A, Marfella R, Giugliano D, Paolisso G 2001 Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in noninsulindependent diabetic patients: effects of metabolic control. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2769–2774

- 183:** Kondo K, Matsubara T, Nakamura J, Hotta N 2002 Characteristic patterns of circadian variation in plasma catecholamine levels, blood pressure and heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 19:359–365
- 184:** Ahlborg G, Lundberg JM 1996 Exercise-induced changes in neuropeptide Y, noradrenaline and endothelin-1 levels in young people with type I diabetes. *Clin Physiol* 16:645–655
- 185:** Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS 1998 Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the α -adrenergic pathway. *Circulation* 98:1329–1334
- 186:** Iwai-Kanai E, Hasegawa K, Araki M, Kakita T, Morimoto T, Sasayama S 1999 α - and β -adrenergic pathways differentially regulate cell type-specific apoptosis in rat cardiac myocytes. *Circulation* 100:305–311
- 187:** Shizukuda Y, Buttrick PM, Geenen DL, Borczuk AC, Kitsis RN, Sonnenblick EH 1998 Adrenergic stimulation causes cardiocyte apoptosis: influence of tachycardia and hypertrophy. *Am J Physiol* 275:H961–H968
- 188:** Qin F, Rounds NK, Mao W, Kawai K, Liang CS 2001 Antioxidant vitamins prevent cardiomyocyte apoptosis produced by norepinephrine infusion in ferrets. *Cardiovasc Res* 51:736–748
- 189:** Bisognano JD, Weinberger HD, Bohlmeier TJ, Pende A, Raynolds MV, Sastravaha A, Roden R, Asano K, Blaxall BC, Wu SC, Communal C, Singh K, Colucci W, Bristow MR, Port DJ 2000 Myocardial-directed overexpression of the human β_1 -adrenergic receptor in transgenic mice. *J Mol Cell Cardiol* 32:817–830
- 190:** Irlbeck M, Zimmer HG 1996 Functional responses of the left and right heart of diabetic rats to α - and β -adrenergic receptor stimulation. *Diabetes Res Clin Pract* 31 Suppl:S79–S86
- 191:** Erbas T, Erbas B, Kabakci G, Aksoyek S, Koray Z, Gedik O 2000 Plasma big-endothelin levels, cardiac autonomic neuropathy, and cardiac functions in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 23:259–263
- 192:** Rajan SK, Gokhale SM 2002 Cardiovascular function in patients with insulin-

dependent diabetes mellitus: a study using noninvasive methods. *Ann NY Acad Sci* 958:425–430

193: Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI 1986 Radionuclide assessment of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol* 7:1303–1309

194: Scognamiglio R, Fasoli G, Ferri M, Nistri S, Miorelli M, Egloff C, Buja G, Fedele D, Dalla-Volta S 1995 Myocardial dysfunction and abnormal left ventricular exercise response in autonomic diabetic patients. *Clin Cardiol* 18:276–282

195: Erbas T, Erbas B, Gedik O, Biberoglu S, Bekdik CF 1992 Scintigraphic evaluation of left ventricular function and correlation with autonomic cardiac neuropathy in diabetic patients. *Cardiology* 81: 14–24

196: Kreiner G, Wolzt M, Fasching P, Leitha T, Edlmayer A, Korn A, Waldhausl W, Dudczak R 1995 Myocardial m-[123I]iodobenzylguanidine scintigraphy for the assessment of adrenergic cardiac innervation in patients with IDDM. Comparison with cardiovascular reflex tests and relationship to left ventricular function. *Diabetes* 44:543–549

197: Taskiran M, Fritz-Hansen T, Rasmussen V, Larsson HB, Hilsted J 2002 Decreased myocardial perfusion reserve in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 51:3306–3310

198: Scognamiglio R, Avogaro A, Casara D, Crepaldi C, Marin M, Palisi M, Mingardi R, Erle G, Fasoli G, Dalla VS 1998 Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 31:404–412

199: Eiro M, Katoh T, Sakuma Y, Sakurai K, Suzuki H, Asahi K, Watanabe K, Watanabe T 2003 Insulin resistance highly associates with hypertension in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 59:71–78

200: Snehathatha C, Ramachandran A, Saltyamurthy I, Satyavani K, Sivasankari S, Misra J, Viswanathan V 2001 Association of proinsulin and insulin resistance with coronary artery disease in nondiabetic south Indian men. *Diabet Med* 18:706–708

201: Nakano S, Kitazawa M, Ito T, Hatakeyama H, Nishizawa M, Nakagawa A, Kigoshi

T, Uchida K 2003 Insulin resistant state in type 2 diabetes is related to advanced autonomic neuropathy. *Clin Exp Hypertens* 25:155–167

202: Bonora E, Targher G, Alberiche M, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Poli M, Zenari L, Raffaelli A, Perbellini S, Zenere MB, Saggiani F, Bonadonna RC, Muggeo M 2002 Predictors of insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 19:535–542

203: Fernandez-Real JM, Ricart W 1999 Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia* 42:1367–1374

204: Aso Y, Fujiwara Y, Tayama K, Takanashi K, Inukai T, Takemura Y 2001 Relationship between plasma soluble thrombomodulin levels and insulin resistance syndrome in type 2 diabetes: a comparison with von Willebrand factor. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109:210–216

205: Utriainen T, Takala T, Luotolahti M, Ronnema T, Laine H, Ruotsalainen U, Haaparanta M, Nuutila P, Yki-Jarvinen H 1998 Insulin resistance characterizes glucose uptake in skeletal muscle but not in the heart in NIDDM. *Diabetologia* 41:555–559

206: Hintz KK, Ren J 2002 Prediabetic insulin resistance is not permissive to the development of cardiac resistance to insulin-like growth factor I in ventricular myocytes. *Diabetes Res Clin Pract* 55:89–98

207: Dutta K, Podolin DA, Davidson MB, Davidoff AJ 2001 Cardiomyocyte dysfunction in sucrose-fed rats is associated with insulin resistance. *Diabetes* 50:1186–1192

208: Davis CL, Kapuku G, Snieder H, Kumar M, Treiber FA 2002 Insulin resistance syndrome and left ventricular mass in healthy young people. *Am J Med Sci* 324:72–75

209: Galvan AQ, Galetta F, Natali A, Muscelli E, Sironi AM, Cini G, Camastra S, Ferrannini E 2000 Insulin resistance and hyperinsulinemia: no independent relation to left ventricular mass in humans. *Circulation* 102:2233–2238

- 210:** Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, Nesto RW, Wilson PW, Vasan RS 2003 Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 107:448–454
- 211:** van Hoeven KH, Factor SM 1990 A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 82:848–855
- 212:** Factor SM, Bhan R, Minase T, Wolinsky H, Sonnenblick EH 1981 Hypertensive-diabetic cardiomyopathy in the rat: an experimental model of human disease. *Am J Pathol* 102:219–228
- 213:** 1994 National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 23:145–158
- 214:** Brands MW, Fitzgerald SM 2002 Blood pressure control early in diabetes: a balance between angiotensin II and nitric oxide. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 29:127–131
- 215:** Kamata K, Yamashita K 1999 Insulin resistance and impaired endothelium-dependent renal vasodilatation in fructose-fed hypertensive rats. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 103:195–210
- 216:** Mathis DR, Liu SS, Rodrigues BB, McNeill JH 2000 Effect of hypertension on the development of diabetic cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol* 78:791–798
- 217:** Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL 2000 Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 342:905–912
- 218:** Strawn WB, Ferrario CM 2002 Mechanisms linking angiotensin II and atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 13:505–512
- 219:** Dahlen GH 1994 Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 108:111–126

- 220: Florys B, Urban M, Glowinska B 2000 Association of lipid metabolism with subclinical diabetic cardiomyopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Med Sci Monit* 6:342–347
- 221: Grossman E, Messerli FH 1996 Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 125:304–310
- 222: Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T, eds. Feigenbaum' Echocardiography, 6 ed. Philadelphia, Liipincott Williams and Wilkins;2005. p: 32-176
- 223: Binak K, İlerigelen B, Sırmacı N. Teknik Kardiyoloji:p66-120
- 224: Weyman, Arthur E. Principles and practice of echocardiography. 2 ed. USA, Lea & Febiger, 1994, p32-86
- 225: Umman B. Doppler ekokardiyografi, Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005,l(42):s39-50
- 226: Isaaaz K, Thomson A, Ethovenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989; 64:66-75.
- 227: McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon L. Colour doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:p651-4.
- 228: Gibson DG, Brown DJ. Measurement of peak rate of left ventricular movement in man comparison with echocardiography with angiography. *Br Heart J* 1973;35:p1141-47
- 229: Buğra Z. Doku Doppler ekokardiyografi, Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005, l(42):51-53
- 230: Galiuto L, Igone G, De Maria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler Echocardiography. *Am J Cardiol* 1998;81:p609-14.
- 231: Dent CL, Bowman AW, Scott MJ, Allen JS, Lissauskas JB, Janif M, Wickline SA, Kovacs SJ 2001 Echocardiographic characterization of fundamental mechanisms of abnormal diastolic filling indiabetic rats with a parameterized diyastolic filling formalism. *J Am Soc Echocardiogr* 14:1166–1172

- 232:** Sahn DJ, DeMaria A, Kissio J, Weyman A. Recommendation regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072–1083.
- 233:** Bhatia RS, Tu JV, Lee DS et al (2006) Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 355(3):260–269
- 234:** Lankisch M, Futh R, Schotes D et al (2006) High prevalence of undiagnosed impaired glucose regulation and diabetes mellitus in patients scheduled for an elective coronary angiography. *Clin Res Cardiol* 95(2):80–87
- 235:** M. A. Garcí'a-Fernandez, J. Azevedo, M. Moreno, J. Bermejo, N. Pe´rez-Castellano, P. Puerta, M. Desco, C. Antoranz, J. A. Serrano, E. Garcí'a and J. L. Delca´n Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging *European Heart Journal* (1999) 20, 496–505
- 236:** Garcia MJ, Rogriguez L, Ares MA, et al. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy assessment of left ventricular diastolic velocities in the longitudinal axis by doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:p108-14.
- 237:** Ohte N, Narita H, Hashimoto T, et al. Differentiation of abnormal relaxation pattern with aging from abnormal relaxation pattern with coronary artery disease in transmitral flow with the use of tissue doppler imaging of mitral annulus. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:p629-35.