

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
II.KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Dr. Feridun Vasfi ULUSOY

TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU BİREYLERİN GELENEKSEL
VE DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI
YÖNTEMLERİYLE DİYASTOLİK FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞLIKLI BİREYLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Aksüyek Savaş ÇELEBİ

ANKARA 2008

TEŞEKKÜR

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde görev yaptığıım süre içerisinde;

Eğitimimde önemli katkısı ve emeği olan değerli hocam Dr. Feridun Vasfi ULUSOY'a;

Klinik içerisinde teorik ve pratik becerilerimin kazandırılmasında katkıları olan hocalarım Dr. Sinan AYDOĞDU'ya, Dr. Erdem DİKER'e, Dr. Mevlt ÇAPANOĞLU'na ve Dr. Mehmet İLERİ'ye;

Bu tezin çalışmasında ve hazırlanmasında yardım ve katkılarından dolayı Dr. Özgül UÇAR'a, Dr. Okan GÜLEL'e ve Dr.Kamile GL'e;

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Serkan GÖKASLAN'a ve Dr. İbrahim KOCAOĞLU'na;

Eğitim süresince bana destek olan uzman ve asistan doktorlara, hemşirelere ve diğer sağlık personeline;

Beni yetiştiren ve her zaman destekleyen anneme ve babama;

Eşim Dr. Özlem zcan ÇELEBİ'ye;

Teşekkürü borç bilirim.

Dr. Aksyek Savaş ÇELEBİ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO VE ŞEKİLLER	v
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	30
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA VE SONUÇ	41
ÖZET.....	48
KAYNAKLAR	50

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DM	: Diyabetes Mellitus
KAH	: Koroner arter hastalığı
HT	: Hipertansiyon
DKMP	: Diyabetik kardiyomiyopati
KY	: Kalp yetersizliği
DD	: Diyastolik disfonksiyon
PW	: Pulse wave
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PAİ	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
IVRT	: İzovolemik gevşeme zamanı
SERCA	: Sarkoplazmik retikulum kalsiyum adenozin trifosfat
DT	: Yavaşlama zamanı
E	: Erken diyastolik doluş hızı
A	: Geç diyastolik doluş hızı
AR	: Pulmoner geri akım
PV	: Pulmoner ven akım hızı
PVs	: Sistolik pulmoner ven akım hızı
PVd	: Diyastolik pulmoner ven akım hızı
Vp	: Akım ilerleme hızı
E'	: Uzunlamasına gevşeme hızı
BNP	: Brain natriüretik peptid
MR	: Manyetik rezonans
EKG	: Elektrokardiyografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLO ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

- Tablo 1 -** Diyabet tanı ölçütleri.....
- Tablo 2-** HbA_{1c} ve plazma glukozu arasındaki ilişki
- Tablo 3-** DM’de kardiyovasküler hastalık gelişiminde risk faktörleri ve olası mekanizmaları
- Tablo 4-** Michigan Diyabetik nöropati tarama formu.....
- Tablo 5-** Diyabetik ve kontrol gruplarının bazal demografik, klinik ve laboratuvar verileri
- Tablo 6-** Diyabetik ve kontrol gruplarının ekokardiyografik verileri.....
- Tablo 7-** VKİ, yaş ve cinsiyete göre düzeltmeler yapıldıktan sonra tip 1 DM’nin doku Doppler ve doluş basıncı parametrelerine etkileri.....
- Tablo 8-** Tip 1 DM grubunda DM süresi, komplikasyon varlığı ve HbA_{1c} ile doku Doppler ve doluş basıncı parametrelerinin ilişkisi
- Tablo 9-** VKİ, yaş ve cinsiyete göre düzeltmeler yapıldıktan sonra DM süresi ve komplikasyon varlığı ile doku Doppler ve doluş parametreleri arasındaki ilişkiler.....
- Tablo 10-** HbA_{1c} > %7 ve HbA_{1c} < %7 olan hastaların diyastolik parametrelerinin karşılaştırılması.....
- Şekil 1-** Mitral akım hızı örneği.....
- Şekil 2-** Pulmoner ven hızları örneği
- Şekil 3-** Renkli M-mod akım ilerleme hızı örneği.....
- Şekil 4-** Mitral anulustan elde edilen doku Doppler hızı örneği.....
- Şekil 5-** Ekokardiyografik olarak diyastolik disfonksiyonun evrelemesi.....

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür (1-3). DM'nin koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon (HT), kapak hastalıkları eşlik etmeden de artmış mortalite ve morbidite ile birlikteliği gösterilmiştir (4,5). Bu bulguların sonucunda, DM'nin kendisinin eşlik eden hastalıklar olmadan da miyokard hasarı yapabileceği veya miyokard hasarı yapabilecek diğer faktörleri güçlendireceği düşünülmektedir. Eldeki verilerin ışığında kardiyak kötü sonuçlardan sorumlu olabilecek DM'ye özgül diyabetik kardiyomiyopati (DKMP) varlığı bilinmektedir (6,7). DKMP kliniği asemptomatik diyastolik ve sistolik işlev bozukluğundan aşikar kalp yetersizliğine (KY) kadar geniş bir yelpazede gözlenmektedir. DM'nin yol açtığı bu patoloji, yakın zamanlarda yayınlanan KY kılavuzunda risk faktörü olarak görülmeye başlanmıştır (8).

Günümüzde diyastolik disfonksiyon (DD) ayrı bir klinik durum olarak ele alınmaktadır (9,10). Artmış mortalite ve morbidite ile birlikte olduğundan DD'ü tanımak önemlidir (11,12). Kalp kateterizasyonu DD tanısında altın standart olmasına rağmen, invazif ve pahalı oluşu nedeniyle DD şüphesi olan her hastada uygulanması klinik olarak pratik değildir. Ek olarak, hastalığın ilerlemesi ve tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla yapılacak seri değerlendirmeler için uygun değildir. Bu nedenlerle, kateter tekniğinin klinik kullanımı sınırlıdır ve pratikte klinik araştırma amaçlı kalmıştır. Daha sonradan, kateterizasyon ile uyumlu sonuçları

gösterilen ve ekokardiyografik yöntemler, DD değerlendirilmesinde rutin kullanıma girmiştir (13,14).

Ekokardiyografi, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonların incelenmesinde kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. “Pulse wave” (PW) Doppler’in diastolik parametrelerin değerlendirilmesindeki doğruluğu gösterilmiştir ve esas teşkil etmektedir (13,15). Bunun yanında, daha yeni ve ön yüke daha az bağımlı olan doku Doppler yöntemi de DD incelemesinde yerini almıştır; hatta diyastolik fonksiyon hakkında daha doğru bilgi verebileceği ileri sürülmüştür (16,17,18). Dahası, doku Doppler yöntemi PW Dopplerle birlikte sol ventrikül doluş basıncının tahmin edilmesinde de kullanılabilir (19). Yani, doku Doppler yöntemi DD değerlendirilmesinde hem doğru hem de tamamlayıcı olarak çok yönlü bir tanı aracıdır.

Tip 1 diyabetik hastaları içeren az sayıda çalışmada DD doku Doppler yöntemi ile araştırılmıştır. Ancak, tip 1 DM’ye bağlı faktörlerin (DM süresi, HbA_{1c}, komplikasyon varlığı) diyastolik parametrelerle olan ilişkisi halen tartışmalıdır (20-26). Bu nedenle, çalışmamızda aktif kardiyak yakınması ve hastalığı olmayan tip 1 diyabetik hastalarda, diyastolik parametreleri hem geleneksel PW Doppler hem de doku Doppler yöntemleri ile değerlendirmeyi ve diyastolik parametrelerde olası değişikliklere katkıda bulunabilecek diyabetle ilişkili faktörleri araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

Pankreas fonksiyonel olarak iki farklı yapıdan oluşmaktadır: ekzokrin ve endokrin pankreas. Ekzokrin pankreas sindirim sisteminin en büyük salgı bezidir. Endokrin pankreas ise insülin, glukagon ve somatostatin gibi hormonların salgılandığı organ görevini görür.

DM, pankreas β hücrelerindeki fonksiyon bozukluğu sonucu insülin salınışında ve/veya insülin etkisindeki bozukluk ile karakterizedir. DM, kronik hiperglisemi yanında karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında da bozulmaya neden olan bir hastalıktır. Halen dünyada 140 milyon birey bu hastalıktan etkilenmektedir ve 2025 yılında bu rakamın 300 milyona ulaşması beklenmektedir (27). Benzer olarak, ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında da, hasta sayısı 1990'dan 2000 yılına gelindiğinde %100'e varan derecede artmıştır (28). Bu artışın sebebi; nüfusun artması ve yaşlanması, kötü beslenme, obezite, sedanter yaşam tarzı olarak ileri sürülmüştür. DM'nin uzun süreli sonucunda birçok organda bozukluk veya yetmezlik gelişebilir. Bunun yanında ekonomik açıdan da önemli bir yüküdür (29). DM'de mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonların ekonomik maliyeti yaklaşık olarak 2 katına çıkarmaktadır. Eğer her iki komplikasyon da birlikte eşlik ederse, maliyet 3.5 katına kadar çıkmaktadır (30). Hastaneye yatış, diyabetiklerde toplam ekonomik maliyetin %55 kadarını oluşturmaktadır (30).

DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarının (nefropati, retinopati, nöropati) yanı sıra makrovasküler komplikasyonları da önemli sonuçlara yol açabilir. Genel toplumdan daha fazla görülen kardiyovasküler olaylar, diyabetiklerde başlıca ölüm ve morbidite sebebidir (31). KAH ve inme diyabetik bireylerde 2–4 kat daha sık izlenir. Diyabetli bir hastada ilk miyokard infarktüsü geçirme riski, diyabetik olmayıp miyokard infarktüsü geçirmiş bir hastanın tekrar miyokard infarktüsü geçirme riski ile aynıdır (32). Periferik arter hastalıkları da DM'de 4–8 kat artmıştır (33). Bunların sonucunda da DM artık KAH eşdeğeri olarak kabul görmektedir (34). Bunların yanında, DM erkeklerde 2 kat ve kadınlarda ise 5 kat artmış KY riski ile birlikte (35).

DM ile birlikte olan KAH'a yaklaşım DM olmayan bireylerdeki KAH'a yaklaşımdan birtakım farklılıklar içermektedir. DM'de dislipidemi ve hipertansiyon prevalansının artmış olması KAH gelişimini etkilemektedir. DM'de KAH daha yaygın ve şiddetli olma eğilimindedir. DM ile birlikte nöropati de gelişebileceğinden tipik şikâyetler olmayabilir. Bu durumda stres testleri istenmesi ve testin sonlandırılması diyabetik olmayan popülasyondan farklı olacaktır. Normal stres testinden sonra iyi prognozu gösteren ve herhangi kardiyak olayın olmadığı zaman aralığı (güvenlik aralığı), diyabetiklerde hastalığın hızlı ilerlemesinden dolayı belirgin olarak daha kısa olacaktır. Yani hastaların stabil olduğunu göstermek için daha sık olarak tanısal test yapılması gerekecektir.

DM Tanı ve Sınıflandırılması

Amerikan Diyabet Birliği (ADA), 1997 ve 2003 yıllarında diyabet tanı ve sınıflandırılması ile ilgili yenilikler yapmış ve 2007 yılında yapılan güncellemede bu konularda herhangi değişikliğe gidilmemiştir (36). Buna göre diyabet 4 sınıfa ayrılmıştır:

1-Tip 1DM

2-Tip 2DM

3-Diğer sebeplere bağlı özellikli tipler (ilaç, HIV, genetik defekt vs)

4-Gebeliğe bağlı DM

Açlık plazma glukoz düzeyi (FPG) çocuklarda ve gebe olmayan erişkinlerde tercih edilen tanı yöntemidir. Unutulmamalıdır ki, HbA_{1c} tanı aşamasında kullanılmaz. Tablo 1’de ADA tarafından önerilen diyabet tanı ölçütleri listelenmiştir.

Tablo 1 - Diyabet tanı ölçütleri

1.	Poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi diyabet şikâyetleri ile birlikte rasgele ölçülen kan glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl olması
2.	En az 8 saat açlık sonrasında açlık kan glukoz düzeyinin ≥ 126 mg/dl olması
3.	Suda eritilmiş 75 mg glukoz sonrasında OGTT’de 2.saatte plazma glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl olması

OGTT= oral glukoz tolerans testi

2.1.2. DM VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Fizyopatoloji

Diyabette görülen kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde çeşitli hücreyel ve metabolik mekanizmalar rol alır. Bunlar Tablo 3’de gösterilmiştir (39-44).

Tablo 3- DM’de kardiyovasküler hastalık gelişiminde risk faktörleri ve olası mekanizmaları

<i>Risk Faktörü</i>	Muhtemel mekanizmalar
Hiperglisemi	Glikasyon/oksidasyon, fibrozis
Hiperinsülinemi, insülin direnci	Vasküler matriks artışı, arter düz kas hücresi proliferasyonu, PAİ-1 ve küçük yoğun LDL artışı, metabolik dengesizlik
Dislipidemi	Aterogenez
Hipertrigliseridemi	HDL kolesterol düşüklüğü
HDL düşüklüğü	Aterogenez
Küçük yoğun LDL	Aterogenez
Abdominal obezite	İnsülin direnci ve dislipidemi
PAİ-1 yüksekliği	Fibrinolizde azalma
Trombosit adhezyon ve agregasyonunda artma	Tromboz artışı
Fibrinojen artışı	Trombogenez, aterogenez
Plazma oksidatif durumunun artması	Endotel hasarı, lipoprotein oksidasyonu/aterogenez
Renal disfonksiyon	Aterogenez, hipertansiyon, oksidasyon
Kardiyak otonom nöropati	Ani ölüm
Anormal vasküler reaktivite	Vazokonstrüksiyon, iskemi, hipertansiyon
Küçük damar hastalığı (endotel disfonksiyonu dahil)	İskemi
Bozulmuş koroner perfüzyon	İskemi

PAİ= plazminojen aktivatör inhibitörü, LDL= düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL= yüksek yoğunluklu lipoprotein

Kardiyovasküler Hastalıkların Azaltılmasına Yönelik Tedavi

Diyabetik bireylerin tedavisi diğer hastalıklardan farklı ve kendine özgül kılavuzların varlığını gerektirir. Tip 1 DM'li bireylerin bakımında pediatristleri, hemşireleri, diyetisyenleri de içerecek şekilde multidisipliner yaklaşımı sağlayan bir takım çalışmasının gereği vardır. Bu işbirliği içerisinde esas olan hastanın kendi bakımında aktif rol alacağıdır. Bu nedenle, hastanın tedaviye uyumu vurgulanmalıdır. Hangi tedavi rejimi seçilirse seçilsin, hasta ve ailesi buna uyduğu sürece başarılı olunacaktır. Plan geliştirilirken başlangıçta hastanın yaşı, mesleği, fiziksel aktivitesi, yemek yeme alışkanlığı, kültürel faktörler ve komplikasyon varlığı dikkate alınmalıdır. Ayrıca, KAH için risk faktörleri belirlenmeli ve takipler bunlara göre ayarlanmalıdır. En azından yıllık kardiyovasküler risk faktörleri değerlendirilmesi yapılmalıdır.

1. Eğitim:

Diyabetik hastalarla ilgilenen klinisyenlerin en önemli görevlerinden birisi de eğitimidir. Hasta ile birlikte ailenin de eğitilmesi gerekmektedir. Eğitim programı, diyabetin doğasını, potansiyel akut ve kronik komplikasyonlarını, bu komplikasyonların önlenmesi ve tedavisini içermelidir. Kendi başına glukoz monitorizasyonunun önemi vurgulanmalıdır. İnsülin kullanımı ve komplikasyonları (enjeksiyon yeri, zamanlaması, hipoglisemi gibi...) detaylıca anlatılmalıdır.

2. Sigara bırakılması:

Bütün hastalara sigara içmemeleri önerilmelidir. Sigara bırakılması için ilgili kliniklere danışılması ve buna yönelik ek girişim, diyabet tedavi protokolünün bir parçası olmalıdır.

3. Diyet:

Her hastaya kişisel diyet programı verilmelidir. Basit şekerden kısıtlı, doymuş yağ içeriği <7 olan, yüksek lif içerikli ve çoklu öğünleri içeren diyet önerilmektedir. İçerik olarak %45-65'i karbohidratdan, %20-35'i yağdan ve %10-35'i proteinden oluşmalıdır (36). Sonuçta düzelmiş metabolik kontrol kilo alımına sebep olabilir. Hastalara bu durumda egzersiz ve yağ kısıtlaması gibi öneriler verilebilir. Rutin günlük antioksidan desteği (E ve C vitamini) şu an için önerilmemektedir.

4. Glisemik kontrol:

Hastalar daha önceden de değinildiği üzere, kendi kan glukoz monitorizasyonlarını yapmalı ve elde edilen bilgiler düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir. Hedef kan glukoz değeri yemekten önce kan glukoz değerinin 90–130 mg/dl arasında olmasıdır (36). Eğer yemek öncesi kan glukoz seviyesi sağlanmasına rağmen HbA_{1c} değeri halen istenen seviyede değilse tokluk kan glukoz seviyesi de bakılmalıdır. Bu durumda tokluk kan glukoz seviyesinin <180 mg/dl

olması istenmektedir (36). HbA_{1c} düzeyleri kan glukozu tedavi hedeflerini karşılananlarda yılda 2 defa bakılmalıdır. Tedavisi değişenlerde veya hedef kan glukozu sağlanamayanlarda ise yılda 4 defa bakılmalıdır. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinin yanı sıra, HbA_{1c} ayrıca hastanın kendi glukoz monitorizasyonunun doğruluğunu değerlendirmek için de kullanılabilir. Glukoz kontrolü olabildiğince normale yakın düzeyde olması gerekmesine rağmen hastalar olası bir hipoglisemi açısından da yakın takip edilmelidirler. Glisemik hedefler belirlenirken özellikle çocuklarda hipogliseminin farkına varamayabilecekleri hesaba katılmalıdır. Yani, 6 veya 7 yaşın altındaki çocuklarda kontregülatör mekanizmalar henüz gelişmemiştir ve hipoglisemiye tanıyıp bu duruma cevap verecek kognitif kapasitede değillerdir. Bu durum onları hipoglisemi ve sekelleri açısından riskli kılar. Sonuçta, hedef değerler seçilirken, HbA_{1c}'de düşüş ile elde edilecek iyi sonuçlar, hipoglisemi riskinden daha baskın gelmelidir.

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ile tip 1 DM'de yoğun insülin tedavisinin faydalı etkileri doğrulanmıştır (37). Yoğun insülin tedavisi kolunda çoklu insülin enjeksiyonu (>2) ve insülin pompası kullanılırken, geleneksel insülin tedavisi kolunda ise 2 insülin enjeksiyonu kullanılmıştı. Yoğun insülin tedavisi alan grupta ortalama HbA_{1c} düzeyi %7.2 iken, geleneksel insülin tedavisi alan kolda %8.9 olmuştur. Ortalama 7 yıllık takipte, yoğun tedavi kolunda diyabetik retinopati, nefropati ve nöropatide yaklaşık olarak %60 azalma saptanmıştır. Bunun yanında, yoğun tedavi kolunda ciddi hipoglisemi riski 3 kat artmıştır. Ancak, ciddi hipoglisemiye bağlı ölüm veya nörolojik sekel rapor edilmemiştir (46-49). ADA tarafından kabul gören genel görüş birliği, puberteden sonra yoğun insülin tedavisi ile birlikte insülin eğitiminin verilmesidir. İlerlemiş böbrek hasarı olanlar ve yaşlı

hastalar gibi hipoglisemi ve tehlikeli sonuçlarının yoğun insülin tedavisinin faydasını dengeleyecek gruplar istisnadır. 6 veya 7 yaşın altındaki çocuklarda hipoglisemi sonrasında beyin hasarına karşı aşırı yatkınlık olduğundan, bu grupta da sıkı glukoz kontrolü kontrendikedir. Benzer olarak daha önceden hipoglisemi atağı geçirenler, sınırlı yaşam beklentisi olanlar ve komorbiditesi olanlarda daha gevşek bir glisemik kontrol uygun olacaktır.

HbA_{1c}'nin düşürülmesi diyabetin mikrovasküler ve nöropatik ve belki de makrovasküler komplikasyonlarının azalması ile birlikte (47,49). Genelde hastalarda <7 olması hedeflenir. Ama hipoglisemiye sebep olmadan normale (<6) olabildiğince yaklaşmak tedavinin amacı olmalıdır.

5. Antiplatelet ajanlar:

İkincil korunma amaçlı KAH hikayesi olanlarda aspirin (75-162 mg/gün) kullanılması önerilmektedir. Birincil korunma amaçlı olarak ise artmış kardiyovasküler riski olanlar (> 40 yaş veya <40 yaş olup da HT, sigara, dislipidemi, albuminüri gibi ek risk faktörü olanlar) seçilmelidir (36). 21 yaşın altında olanlara aspirin tedavisi artmış Reye Sendromu olasılığı nedeniyle önerilmez. Ek olarak <30 yaş olanlarda aspirin ile ilgili herhangi çalışma ve dolayısıyla kanıta dayalı veri yoktur. İlerleyici ve aşırı ciddi KAH olanlarda aspirine klopidogrel eklenebilir. Diğer antiplatelet ajanlar aspirin allerjisi, kanama eğilimi, antiagregan kullanımı ve yakın zamanda geçirilmiş gastrointestinal kanama gibi aspirin kontrendikasyonu durumlarında denenebilir.

6. *Hipertansiyon:*

Rutin takiplerde her defasında kan basıncı ölçülmelidir. Kan basıncı >130–80 mmHg saptanan hastanın bu değeri başka bir gün içerisindeki ölçümle doğrulanmalıdır. Eğer kan basıncı halen 130–80 mmHg değerinin üzerinde seyrederse tedavi edilmelidir. Sistolik kan basıncı 130–139 mmHg ve diyastolik kan basıncı 80–89 mmHg arasında ise öncelikle egzersiz, kilo verilmesi ve diyet gibi yaşam tarzı değişiklikleri denenmelidir. Eğer yaşam tarzı değişikliklerine maksimum 3 ay içinde cevap alınmazsa, farmakolojik ajanlar başlanmalıdır. Eğer kan basıncı >140–90 mmHg ise yaşam tarzı değişikliklerine farmakolojik ajanlar doğrudan eklenmelidir. Kan basıncı hedeflerine ulaşmak için çoğu zaman çoklu ilaç gerekir (36). Kan basıncı düzenlenmesi için öncelikli seçenek diyabetiklerde kardiyosküler olayları azalttığı kanıtlanmış ajanlar olmalıdır (Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), Beta-blokerler, diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri). Eğer ADE inhibitörleri ya da ARB kullanılırsa kan potasyum düzeyleri ve böbrek fonksiyonları takip edilmelidir. Tip 1 DM’de herhangi derecede albuminüri olursa ADE inhibitörleri tercih edilmelidir. Bu ajanların nefropatinin ilerlemesini geciktirdiği gösterilmiştir (36).

7. *Dislipidemi:*

Lipid düzeyinin düşürülmesi ile ilgili olarak tip 1 DM’li hastalardaki bilgiler, tip 2 DM’li hastalara göre daha azdır ve daha belirsizdir. Buna rağmen, tip 1DM’li hastalarda öneriler, tip 2 DM’li hastalardaki önerilere benzerdir. Eğer ailede erken

KAH, aile öyküsü bilinmiyorsa veya ailesel hiperlipidemi tanısı varsa >2 yaşında olan her çocuğun lipid parametreleri bakılmalıdır. Eğer bu sayılan durumlar yoksa pubertede (>12 yaş) lipid profili bakılmalıdır. Dislipidemi saptanırsa yıllık monitorizasyon gerekir. Düşük risk grubunda (LDL< 100 mg/dL, HDL>50 mg/dL, TG<150 mg/dL) iki yılda bir tarama önerilir (ada 2007). Diyet önerileri, kilo kaybı ve artmış fiziksel aktivite lipid profilini düzeltebilir. Glisemik kontrol sağlanmalıdır. İlk olarak diyetle doymuş yağ oranının ve kolesterolün azaldığı medikal beslenme tedavisi ve kan glukoz kontrolü uygulanır. Eğer ilaç tedavisi gerekirse, LDL düzeyini düşürmek için ilk seçenek ilaç statindir. Hedef LDL değeri <100 mg/dl'dir.

Bütün bunlara rağmen yakın zamanda açıklanan bir raporda etkin glukoz, kan basıncı ve lipid kontrollerinin, sırasıyla, bütün hastaların ancak %37, %36 ve %48'nde sağlandığı bildirilmiştir. Daha da üzüntü verici olarak her üç tedavi hedefleri bütün hastaların ancak %7.3'nde başarılmıştır (50).

2.2. DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİ

Zaman içerisinde DM'ye özgül bir kardiyomiyopati varlığına dair önemli kanıtlar birikmiştir. Ancak diyabetle birlikte HT, koroner ateroskleroz ve mikrovasküler dolaşım bozulduğu gibi miyokard performansını bozabilecek diğer faktörler de sık olduğundan DKMP'nin gerçek prevalansı, yapısı ve sebepleri halen tartışmalıdır.

Diyabetli hastalarda özellikle glisemik kontrolü kötü olanlarda KY gelişme riski yüksektir ve KY bu hastalarda başlıca ölüm sebebidir (36, 37). Aynı şekilde

KY'nde DM görölme oranları %20'lerde seyrederken, kontrol gruplarında bu oran %4-6 arasında kalmaktadır (51).

Sol ventrikül diyastol sonu basınç artışı, sol ventrikül diyastol sonu hacminde azalma ve ejeksiyon fraksiyonun normal olması ile karakterize olan DD, diyabetiklerde daha sık görülür (52).

Diyabette kardiyomiyopati etyopatogenezi halen kesin olarak netleşmemiş bir konu olmasına rağmen gelişiminde çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Diyabet sarkoplazmik retikulumda bulunan Ca^{+2} pompa aktivitesini bozarak diyastolde ortamda normalden yüksek Ca^{+2} bulunmasına neden olur (53). Bunun sonucunda, anormal kalsiyum tutulumu ile miyokard mekaniği bozulur. Vazodilatör olan nitrik oksid'in azalmış yapımı veya hızlı yıkımı sonucunda gelişen endotelial disfonksiyon ile koroner yedek azalır ve bu durum kardiyomiyopatiye katkıda bulunabilir. Miyokardın glukoz alımında yetersizlik sonucunda serbest yağ asitlerinin depolardan salınması ve miyokard tarafından alımı artar. Yağ asitleri ve oksidasyon ürünleri doğrudan miyokard hasarına sebep olabilirler. Yine miyokard glukoz alımında bozulma sonucunda hücre içinde enerji yollarında değişiklikler ortaya çıkar. Diyabette kollajenin miyokard içinde biriktiği deneysel olarak gösterilmiştir ve artan kollajen miyokard genişleyebilmesini azaltır. Bir çalışmada, DD'u olan diyabetiklerde kollajen dokuda artış saptanmıştır (53). Aynı şekilde ileri glikolizasyon ürünleri birikerek hücre dışı proteinleri modifiye edip diyastolik özelliklerin bozulmasına katkıda bulunabilir (54). Ek olarak, DM'de gelişen otonom nöropatinin de kardiyomiyopati gelişimiyle ilgili olabileceği ortaya atılmıştır. (55). Diyabetik ve KY olanların otopsi ve biyopsi örneklerinde miyokard hipertrofisi,

miyofibril azalması, intersitisiyel fibrozis, bazal membran kalınlaşması ve intramiyokardiyal mikroanjyopati gösterilmiştir (53). Ancak, bu değişikliklerin hiçbiri diyabete özgül değildir ve diğer kardiyomiyopatilerde de izlenir.

Sistolik disfonksiyonda medikal ve medikal dışı tedavi seçenekleri olmasına rağmen diyastolik disfonksiyonda seçenekler sınırlıdır. Diyabetik kardiyomiyopati oluşumunun HT varlığında hızlandığı gösterilmiştir (53). Bu nedenle kan basıncı iyi kontrol edilmeli ve gerektiğinde beklenmeden tedavi edilmelidir. DM'de kötü glisemik kontrol ile KY riskinin arttığı gösterilmiştir (53). Bu nedenle, sıkı glisemik kontrol KY sıklığını azaltabilir ve daha önceden bahsedilen kan glukoz ve HbA_{1c} hedef değerlerine ulaşılmaya çalışılmalıdır. Ancak, sınırda HT ve titizlikle yapılan kan glukoz kontrollerinin bu yapısal değişiklikleri ne derece azaltacağı halen net olarak belirlenememiştir.

2.3. DİYASTOLİK FONKSİYON

DD, hastanın şikâyetleri ve sistolik fonksiyona bakılmaksızın diyastolik gerilmede, ventrikül doluşunda ve gevşemesinde anormal mekanik durumu belirtir (56). Kardiyak performans değerlendirmesi geleneksel olarak sistolik fonksiyona odaklanmıştır ve diyastolik fonksiyon daha az önemli olarak düşünülmüştür. Ancak yakın zamanlarda DD hastaneye yatış, mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur (12,57). Asemptomatik DD'un prevalansı, artan yaşlanmayla birlikte genel toplumdaki prevalansı %27 olarak bildirilmiştir (12). Ayrıca, KY nedeniyle hastaneye yatışların %35-40'ından diyastolik KY izlenmiştir (12). Günümüzde

diyabetiklerde izole DD bulunmasının prognostik önemi bilinmemektedir. Fakat, diyabetiklerde DD varlığının efor kapasitesinde ve egzersiz toleransında azalma ile birlikte olduğu gösterilmiştir (6,58).

Fizyolojik olarak diyastol, sarkoplazmik retikulum tarafından Ca^{+2} iyonlarının geri alınması ve böylece miyosit gevşemesinin kasılmaya baskın gelmesi ile başlar. Azalmış ejeksiyon, IVRT ve doluş fazlarını içerir. Kardiyolojik diyastolün sınırları ise, fizyolojik olaylar değil de kalp sesleri ile belirlenir; aort kapağının kapanması ile mitral kapağın kapanması arasındaki süredir. Yani izovolümik gevşeme zamanı (IVRT) ve ventriküler doluş fazlarını içerir (59).

Normal diyastolik fonksiyon istirahat ve egzersiz sırasında diyastolik basınçta anormal artış olmadan yeterli doluşu sağlar. Yeterli diyastolik doluş Frank-Starling yasasına göre normal atım hacmini devam ettirir.

Kasılma ve gevşeme döngüsü sırasında hücre içindeki kalsiyum iyon yoğunluğunda geçici artma ve azalma meydana gelir. Sarkoplazmik retikulum bu kalsiyum hareketini yönetir (60,61). Kalsiyumun sitosole geçişini sağlayan L-tip sarkolemal kalsiyum kanallarını açan aksiyon potansiyeli ile kalp kas hücresinde kasılma başlar. Bu kalsiyum akımı sarkoplazmik retikulumdan ryanodin reseptörleri aracılığıyla daha çok kalsiyumun salınmasıyla sonuçlanır. Bu olaya “kalsiyum aracılı kalsiyum salınımı” denilir. Bu kalsiyum iyonları aktin ve miyozin etkileşiminin baskılanmasını bozan ve sonuçta çapraz bağların oluşumunu sağlayan troponin C’ye bağlanır (62,63). Miyokard gevşemesi, troponin C’den kalsiyum iyonlarını uzaklaştıran sarkoplazmik retikulum kalsiyum adenozin trifosfat (SERCA) enzimi ve sarkolemal sodyum-kalsiyum değişimi aracılığıyla başarılır. SERCA aktivitesi

sarkoplazmik retikulumda bulunan fosfolamban adlı protein tarafından düzenlenir. Proteinkinazlar tarafından fosforilize olan fosfolamban, SERCA tarafından kalsiyum iyon alımını artırır. Bu fosforilizasyon pasif değildir, aksine aktif olarak adenozin trifosfat kullanımını gerektirir. Sonuçta miyofibriller gevşeme durumuna geçer.

Kalsiyum iyonlarının geri alım mekanizmalarında yetersizlik olması miyokard gevşemesinde yavaşlamaya neden olabilir. Bu sebeple diyastolik kalsiyum yükü ve tam olmayan gevşeme oluşur. Yakın zamanlarda yaşlanmayla insan miyokardında SERCA düzeyinin büyük oranda azaldığı bulunmuştur (64). Bu azalma, bozulmuş miyokard fonksiyonu ile birlikteliği gösterilmiştir. Böylece, SERCA düzeyinde azalmaya eşlik eden sarkoplazmik retikulum tarafından kalsiyum iyon geri alımında azalmanın diyastolik fonksiyonları etkilediği düşünülmektedir.

Aktif miyokard gevşemesi ile sol ventrikül basıncı sol atriyum basıncının altına iner. Bu nedenle mitral kapak açılarak erken veya hızlı diyastolik doluş başlar. Bu hızlı doluşun erken fazında özellikle hiperkinetik dolaşım varlığında fizyolojik S3 işitilebilir. Normalde, bu erken hızlı doluş gücünün belirleyicisi sol ventrikülün elastik “recoil”i ve gevşemesidir; sol atriyumun bu doluşa etkisi daha az önemlidir. Tahminen, sol ventrikülün doluşunun % 80’i bu aşamada gerçekleşir. Sol ventrikül ve sol atriyum basınçları eşitlendikçe akım azalır ve durur (diyastaz). Bu pozitif doluş basıncının azalması mitral akımın yavaşlaması ile sonuçlanır. Yeni dengede tekrar sol atriyumdan sol ventriküle akım olması için atriyal basıncın artması gerekmektedir. Geç diyastolde atrial kasılma ile tekrardan pozitif doluş basınç farkı ve akım sağlanır ve bu normalde sol ventrikül doluşunun %15-20’sinden sorumludur. Sonuç olarak, diyastol birbirini izleyen 4 fazdan oluşur (65):

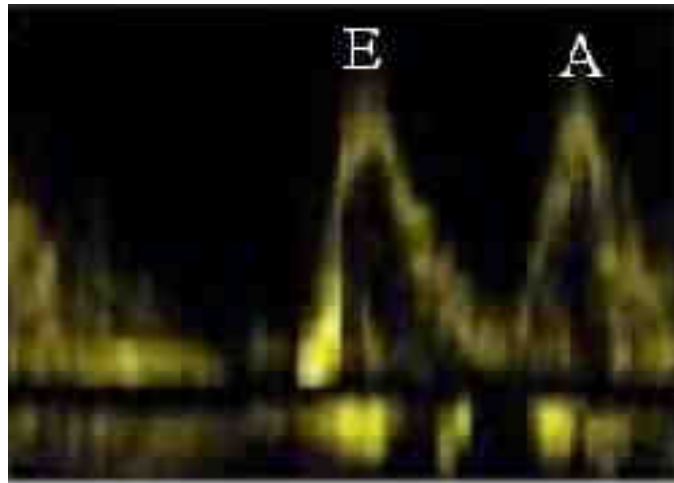
- 1- ***Izovolümik gevşeme***: Aktif bir süreçtir, aort kapak kapalıdır, sol ventrikül basıncı düşer, sol ventrikül hacmi sabit kalır, mitral kapak açılınca son bulur;
- 2- ***Erken diyastolik doluş***: Sol atriyum ve sol ventrikül arasındaki basınç farkından kaynaklanan pasif bir fenomendir, sol ventrikül basıncı sol atriyum basıncının altına düşer ve mitral kapak açılır, sol atriyumdaki kan hızla sol ventriküle dolar;
- 3- ***Yavaş ventrikül doluşu (Diyastaz)***: Sol atriyum ve ventrikül basınçları neredeyse eşittir, çok az doluş gerçekleşir, gerçekleşen doluş pulmoner venlerden gelen kana bağlıdır;
- 4- ***Atriyal doluş***: Aktif olarak atriyal kasılmaya bağlıdır. Sol ventrikül basıncı artmaya başlar ve mitral kapak kapanır.

DD'e özgün öykü, fizik muayene veya EKG bulgusu yoktur. Bu yöntemlerle elde edilecek bulgular sistolik disfonksiyonda da saptanabilir (66). Diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde kardiyak kateterizasyon halen altın standarttır. Buna karşın, invaziv ve pahalı bir tekniktir (66). Ayrıca, hastalığın ilerlemesi ve tedaviye yanıtı değerlendirmek amaçlı yapılacak seri değerlendirmeler için uygun değildir. Bu nedenlerle, kateter tekniğinin klinik kullanımı sınırlıdır ve klinik araştırma amaçlı kalmıştır. Sol ventrikül diyastolik doluşu 2 boyutlu ekokardiyografi ve mitral akım Doppler kayıtları ile de belirlenebilir. Diyastol, birbirleriyle içiçe geçmiş olayların sonucunda ortaya çıkan karışık bir süreç olduğundan ve diyastole katkıda bulunan olaylar doluş şartlarına, kalp hızına, kontraktiliteye aşırı duyarlı olduklarından; günümüzde mevcut teknikler kusursuz biçimde diyastolü değerlendiremez. Yine de, tam bir değerlendirme ve doluş basıncını tahmin edebilmek için doku Doppler, pulmoner ven Doppler ve renkli M-mod görüntüleme tekniklerinin harmanlanması gereklidir. Bunların yanında BNP, MR, radyonüklid anjiyografi gibi tetkiklerle ilgili çalışmalar da olmasına rağmen bunlar halen klinik pratikte uygulanmamaktadır (66).

2.3.1. Diyastolik Fonksiyon Değerlendirilmesinde Kullanılan Ekokardiyografik Teknikler:

2.3.1.1. Mitral Akım Parametreleri

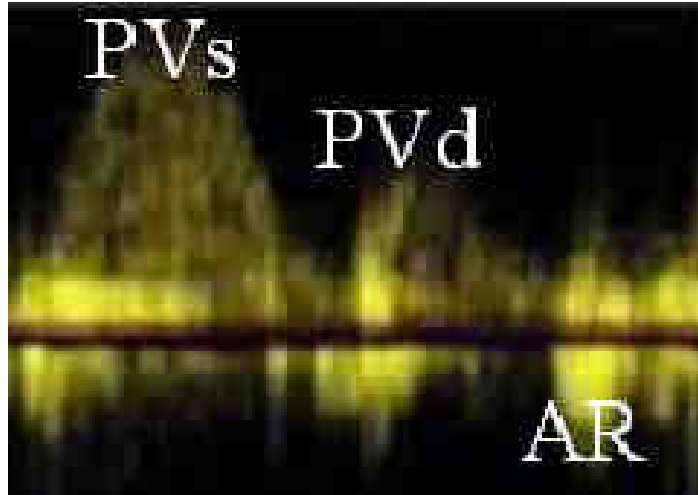
Doppler ekokardiyografinin klinik pratiğe girmesi invaziv olmayan basit bir yaklaşım sağlamıştır. DD'un değerlendirilmesi geleneksel olarak transmitral akım parametrelerinin ölçülmesiyle yapılır. Bunlar transmitral erken diyastolik doluş hızı (E), transmitral geç diyastolik doluş hızı (A), erken doluşun yavaşlama zamanı (DT) ve IVRT olarak sayılabilir (67). E ve A hızları şekil 1'de gösterilmiştir. Transmitral hızlar başlıca iki faktör tarafından belirlenir; Kan akımı ve anlık transmitral basınç farkı. Transmitral basınç farkı ise 2 faktörün etkileşimiyle şekillenir: aktif gevşeme (çekici kuvvet) ve sol atriyal basınç (itici kuvvet). DD değerlendirilmesindeki faydalarına rağmen, mitral akım hızları doluş şartlarına, yaşa ve kalp hızına bağlı değişebilir (68-71). Mitral akım önünde tıkanıklık, ciddi mitral yetmezliği ve sinüs ritminin olmadığı durumlarda kullanımları sınırlıdır (72).



şekil 1- Mitral akım hızı örneği

2.3.1.2. Pulmoner Ven Hızları:

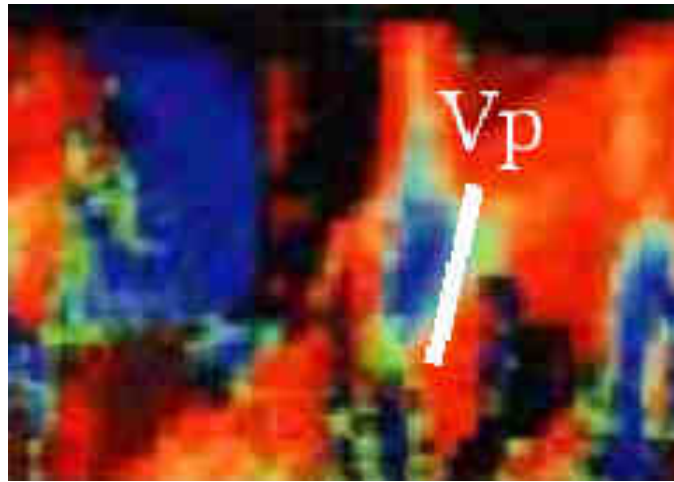
PW Doppler ile elde edilen PV hızları bazı sınırlamalarla birlikte DD ile ilgili ek bilgiler sağlar. Normal şartlarda ventrikül sistolü sırasında sol atriyum gevşemesi ve anulusun apekse hareketiyle, sol atriyal basınç azalacaktır (x ve x' inişleri). Bu, ventrikül sistolü sırasında sol atriya doğru pulmoner venlerden ileri akım olmasına yol açacaktır (PVs). Bazı kaynaklar PVs'yi atriyal gevşemede ve sol ventrikül sistolünde olmak üzere iki aşamada ele almaktadır (73). Mitral kapaklar açılınca atriya doğru ikinci defa ileri akım meydana gelir (PVd) ve bu transmitral erken doluş ile eş zamanlıdır. Atrial kasılma olunca ise pulmoner venlerde küçük bir geri akım izlenir (AR) (74). Transtorasik pencereden görüntüleme dezavantajdır. Pulmoner venlerden elde edilen hızlara ait örnek şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2- Pulmoner ven hızları örneği

2.3.1.3. Renkli M-Mod Akım İlerleme Hızı:

Akım ilerleme hızı (V_p), diyastolde mitral kapaktan kalbin apikaline ilerleyen kan akımının hızıdır. Erken doluş sırasında sol ventrikül gevşerken, mitral akımın sol ventrikül boşluğunda ilerlemesini sağlayan basınç gradiyentleri serisi oluşur. Erken diyastol süresince mitral kapaktan sol ventrikül boşluğuna doğru olan akım için renkli M-mod ile çizilen meyil çizgisi V_p 'yi verir (Apikal 4-boşluk penceresinde sol ventrikül akımına paralel olacak şekilde M-mod ile ölçülebilir.). Sol ventrikül doluş şartlarından göreceli olarak bağımsızdır (75). Ancak, bu tekniğin konsantrik hipertrofi, küçük hiperdinamik ventrikül ve sol ventrikülün aşırı genişlemesi durumunda lateral duvara doğru eksantrik kan akımı olduğu hallerde kullanımı sınırlıdır (72). Ek olarak, erken doluşun bifazik olduğundan doğrusal bir çizgi elde edilemeyeceği ve transmitral basınç farkının aşırı olduğu durumda anlık değişimlerin V_p değerinde büyük farklılıklara neden olacağı gerekçeleriyle klinik pratikte uygulanmamasını öneren kaynaklar da vardır (76). Daha çok, sol ventrikül sistolik fonksiyonunun bozulduğu durumlarda kullanılması önerilmektedir (76). Renkli M-mod'a ait akım ilerleme hızı örneği şekil 3'de gösterilmiştir.

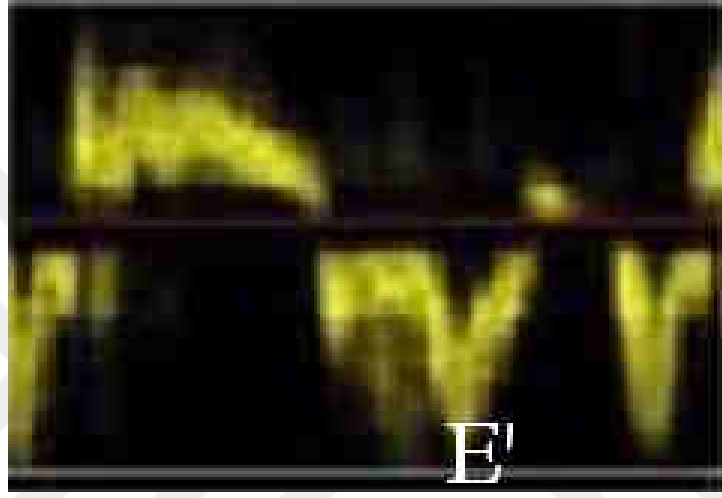


Şekil 3- Renkli M-mod akım ilerleme hızı örneği

2.3.1.4. Mitral Anulus Doku Doppler Hızları:

Sol ventrikülde miyokardial liflerin karmaşık dizilimi circumferential ve uzunlamasına iki büyük vektör oluşturur. Kalbin uzun ekseninde kasılma (kısılma) ve gevşemesi (uzama) uzunlamasına hareketi oluşturur. Uzunlamasına hareket sonucunda mitral anulus, sistol ve diyastolde sırasıyla kalbin apeksine doğru yaklaşır ve uzaklaşır. Uzunlamasına mitral anulus hareketi 2 boyutlu ve M-mod tekniklerle değerlendirilebilir. Göreceli olarak daha yeni olan ve miyokard hızlarını ölçebilen bir görüntüleme tekniği olan doku Doppler ile de değerlendirme yapılabilir. Doku Dopplerde PW teknolojisi kullanılır ve daha düşük şiddetli olan kan akımına bağlı yansımalar filtrelenir. Klinik pratikte kolay uygulanabilir ve tekrar edilebilir olması avantajdır. Örnek hacim (2-5 mm) mitral anulus köşesine yerleştirilerek uzunlamasına gevşeme hızı (E') ölçülebilir (77). Mitral akım E dalgası ile eş zamanlı oluşur. Ön, arka, lateral ve septal anulusların her birinden kolaylıkla ölçüm alınabilir. Yine de, günlük klinik pratikte septal ve lateral anulus ölçümleri yeterlidir. Dahası, normal sistolik fonksiyonu olanlarda lateral anulustan ölçülen E' hızının, kapiller kama basıncını septal anulustan daha iyi tahmin ettireceği bildirilmiştir (72). Septal anulustan ölçülen E' hızının ise ön yükten ve sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonundan etkilenebileceği gösterilmiştir. Bu nedenlerle eğer tek bir anulus ölçümü alınacaksa, lateral anulustan E' hızı ölçülmesi tercih edilmelidir (78). Mitral anulus E' hızı ön yük değişikliklerine daha az hassastır ve yalancı normalleşme durumunda bile düşük kalır (79-80). Ultrason kursoru uzunlamasına hareketle olabildiğince paralel olmalıdır ($<30^{\circ}$) ve bu durum özellikle lateral anulusta sıkıntı oluşturmaktadır. Ölçülen anulus hızı bölgesel bilgi verir; elde edilen bilgi tüm ventriküle uygulanmaz. Örneğin: akut miyokard infarktüsü durumunda etkilenen

duvarın hızının düşük ölçülecek olması bu tekniğin bir dezavantajıdır (72,76). Böyle bir sorunu aşmak için birçok anuler bölgeden ölçülen ortalama E' hızı elde edilmesi önerilmektedir (81). Mitral akımına benzer şekilde yaşla değişiklik izleneceğinden, yaşa göre referans değerler düzenlenmelidir (82-85). Mitral anulustan elde edilen E' örneği şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4- Mitral anulustan elde edilen doku Doppler hızı örneği

2.3.2 Diyastolik Disfonksiyon Evreleri

Diyastolik değişkenlerin ölçümünün asıl amacı, hastanın şikayetleri ve prognoz ile ilişkili tahminde bulunan doluş basıncını tahmin etmektir. Bazı durumlarda sadece mitral akım parametreleri yeterli olurken bazı durumlarda ise daha fazla ekokardiyografik parametre gerekecektir. Transmitral PW Doppler akım örnekleri temel alınarak DD evrelere ayrılmıştır. Bu evrelemede asıl olan E/A oranıdır.

2.3.2.1. Normal Doluş Örneği

Gençlerde sol ventrikül elastik recoil etkindir, miyokard gevşemesi çabuk olur ve izovolümik gevşeme sırasında sol ventrikül basıncı hızlı düşer. Bunun sonucunda oluşan vakum etkisiyle doluşun büyük kısmı erken diyastoldedir. Sonuçta E/A genellikle >1.5 , $DT < 220$ msn ve $IVRT < 90$ ms olur.

Normal doluş örneğinde, Valsalva manevrası ile DT uzayarak E ve A hızları azalır, böylece E/A oranı sabit kalır. Normal miyokard gevşemesi sırasında mitral anulus diyastolik hızları mitral akım diyastolik doluşunu andırır: erken diyastolik hız (E'), geç diyastolik hızdan (A') fazladır. E' >10 cm/sn olması beklenir. Lateral anulustan elde edilen E' hızı, septumdan elde edilen hızdan fazladır. E' hızı, artan transmitral gradiyent ile yükselir ve böylece E/ E' oranı sağlıklı bireylerde istirahat ve egzersiz sırasında sabit kalır (genellikle <8). Mitral akım ilerleme hızı ise ≥ 50 cm/sn olur. Pulmoner akım hızlarına gelince; PVs, PVd'den daha büyüktür.

Miyokard gevşemesi ve genişleyebilmesi yaşla değişir, böylece diyastolik doluş örnekleri değişik yaş gruplarında farklı izlenir. Diyastolik parametreler değerlendirilirken yaşın etkisi hesaba katılmalıdır. Yaşlanma süreci sonunda oluşan fibrozis ile miyokard gevşemesi ve elastik recoil giderek azalır. Bunun sonucunda, sol ventrikülde daha yavaş basınç azalması ve doluşla sonuçlanır (76). IVRT daha uzun olurken E hızı azalır. Erken diyastolde daha az doluş olması, sol ventrikül ve sol atriyum arasındaki basınç eşitlenmesini geciktirir ve bu durum DT uzaması ile sonuçlanır. Sol ventrikül erken doluşu azaldığından sol atriyum katkısı daha önemli hale gelir. Bu durum ise A hızının artmasıyla sonuçlanır. 65 yaş civarında E ve A eşitlenirken 70 yaş üzerinde ise E/A genellikle <1 olur. Diğer parametrelere uygun

olarak E' hızı da yaşlanmayla azalır (76). Yaşlanmayla olan bütün bu değişiklikler evre 1 diyastolik disfonksiyona benzerdir. Bu nedenlerle, diyastolik fonksiyon değerlendirilirken yaşlanmanın ekokardiyografik parametreler üzerine etkisi hesaba katılmalıdır (76).

2.3.2.2. Evre 1 Diyastolik Disfonksiyon (Gecikmiş Gevşeme)

Nerdeyse bütün tip kardiyak hastalıklarda diyastolik doluşta izlenen ilk anormallik yavaş ve uzamış gevşemedir; bunun sonucunda vakum etkisi azalır. Azalmış transmitral basınç farkının diyastolün ortasına kadar devam etmesiyle erken doluşun yavaşlaması (DT) uzar. Bunlara uygun olarak IVRT uzar, E hızı azalır, kompensasyon amaçlı A hızı artar, E/A oranı azalır ve DT uzar (76). PVd azalır ve bunun tersine PVs artar. AR normal kalabilir veya artabilir. E' hızı genelde < 7 cm/sn (septumda) olurken mitral akım ilerleme hızı < 50 cm/sn olur. Bir grup hastada E/ E' < 8 olarak kalırken bir grupta ise E/A oranının < 1 olmasıyla birlikte E/ E' > 15 olur. E/ E' oranı atriyal fibrilasyon, HKMP ve sinüs taşikardisinin de dahil olduğu çeşitli durumlarda doluş basıncını tahmin etmede kullanılabilir (86-88). E/ E' < 8 olması pulmoner kama basıncının < 15 mmHg olması için %90 öngördürücü iken, E/ E' > 15 olması pulmoner kama basıncının > 15 mmHg olması için %90 öngördürücüdür (17,88). E/ E' oranı 8–15 arasında olanlarda diğer ekokardiyografik parametreler de doluş basıncını değerlendirmede kullanılmalıdır. Bu oranın hesaplanmasında EF $>$ %50 olan hastalarda, lateralden alınan oranın septalden alınan orana göre daha üstün olduğu rapor edilmesine rağmen her iki anulusten elde edilen değerlerin ortalamasının alınması önerilmiştir (76).

2.3.2.3. Evre 2 Diyastolik Disfonksiyon (Yalancı Normalleşme)

Bu evrede, hem gevşeme hem de kompliyon bozulmuştur. İlerleyici DD hem sol ventrikülün gevşeme bozukluğu, hem de sol atriyal basınç artışı ile birlikte. Bu eş zamanlı iki olay transmitral E hızı üzerinde zıt etkilere sahiptir. Bu durum E hızını her iki olay için de daha zayıf öngördürücü kılmaktadır. Ventrikülde kompliyon azaldıkça ve sertlik arttıkça, normal kalp debisini devam ettirebilmek için E dalgasının artışıyla sonlanan sol atriyal basınç artışı gerçekleşir. Eş zamanlı olarak ventrikülde diyastolik basınç da arttığından transmitral basınçlar arasında eşitlenme daha erken olacaktır. E/A oranının 0.75 ile 1.5 ve DT'nin 160 ile 220 msn arasında seyrettiği normal örneği taklit eden bir evreye geçilir. Bu durum yalancı normalleşme olarak adlandırılır. Bu evre, tek başına transmitral PW Doppler doluş örnekleri kullanarak normalden ayırt edilemez. Yalancı normal örnek, normal örnekten aşağıdaki yöntemlerle ayrılabilir:

***Klinik bilgi bütünlemesi:** E/A>1.5 olup DT'nin 160 ms olması, çarpıntı amaçlı tetkik edilen genç bireyde muhtemelen oldukça normal olabilecekken, nefes darlığı nedeniyle tetkik edilen hipertansif bireyde yalancı normal olması beklenir.

***Sol atriyum çapı:** DD'a sol atriyal genişlemenin eşlik etmesi beklenir. Ortalama pulmoner kama basıncı ile ilişkisi olduğu gösterildiğinden, DD için göreceli duyarlı bir markıdır (89). Özgüllüğü, eşlik edebilecek atriyal fibrilasyon ve kapak hastalıkları gibi sol atriyal genişleme yapan sebeplerden dolayı azalabilir.

***2 boyutlu ekokardiyografi:** Yalancı normalleşmede 2 boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül hipertrofisi gibi yapısal kalp hastalıkları da izlenir.

***Ön yükü azaltan durumlar:** Ön yükü azaltan manevra ve ilaçlarla (Valsalva, oturma, nitrat) altta yatan bozulmuş gevşeme ortaya çıkarılır. E/A oranı tersine döner ($E/A < 1$) veya E/A oranı $> \%50$ azalır. Normalde ise hem E hem de A hızı düşeceğinden, bu oran değişmez.

***Pulmoner akım hızları:** Artan ventrikül sertlik ve/veya diyastolik basınç nedeniyle AR hızı ve süresi artar. Öyle ki, > 35 cm/sn olması artan doluş basıncı ile birlikte olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, ileri diyastolik disfonksiyonda sol atriyumun da diyastolik özellikleri bozulacağından AR hızı azalabilir. Bu sebeple, transmitral A dalgası ile AR arasındaki fark diyastolik fonksiyon evrelemesinde daha doğru parametre olacaktır ($AR > A + 30$ ms) (82,90). PVd, DD ilerledikçe E hızındaki değişikliğe bağlı olarak artarken PVs giderek azalır. PVs/PVd oranı 1'den küçüktür.

*** Renkli M-Mod Akım İlerleme Hızı:** Renkli M-mod ile mitral akım ilerlemesinde yavaşlama gösterilebilir. $V_p < 40$ cm/sn bozulmuş gevşemeyi belirtir.

Yukarda bahsedilen ekokardiyografik ayırıcı tanı tekniklerinin bazılarının güvenilirliği, belirgin sistolik disfonksiyon varlığında açıktır, ama aksine sistolik fonksiyon korunduğu zaman azalır (91). Sistolik fonksiyonun korunduğu durumlarda özellikle E/ E' oranı ve AR-A dalga farkı en güçlü parametrelerdir (92).

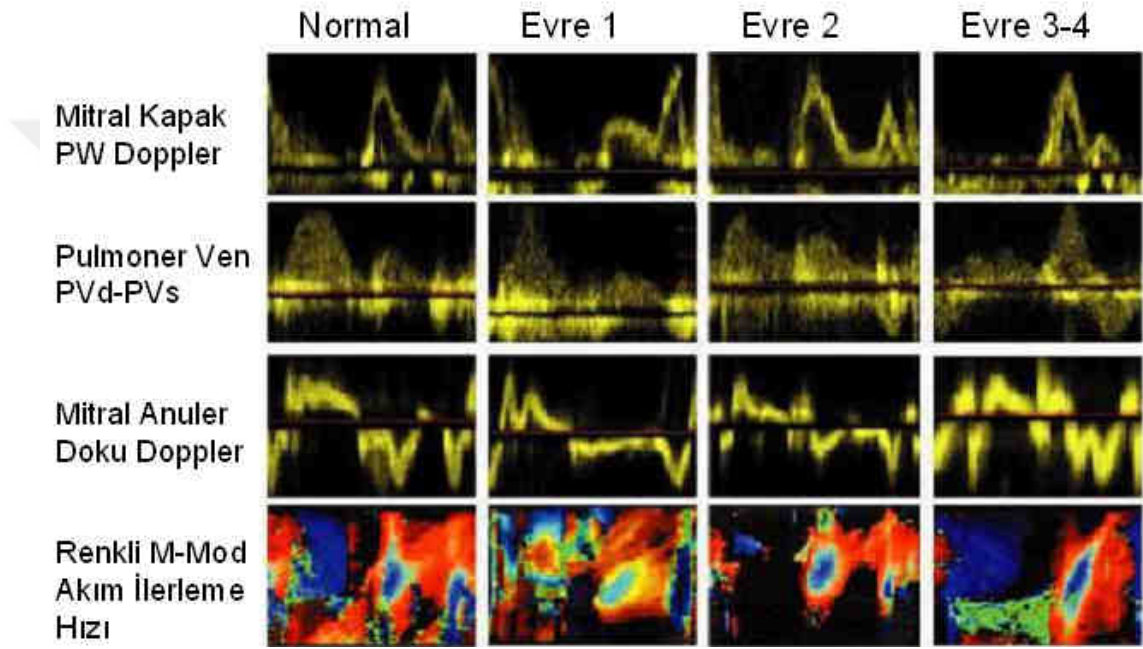
2.3.2.4. Evre 3–4 Diyastolik Disfonksiyon (Restriktif Doluş)

Restriktif doluş veya restriktif fizyoloji olarak da adlandırılır. Aşırı azalmış sol ventrikül kompliyansı ve belirgin artmış sol atriyum basıncı sonucunda meydana gelir. Bu durum ise mitral kapağın erken açılmasına, IVRT'nin kısalmasına ve başlangıç transmitral gradyentin artmasına (E dalgası yükselir) yol açar (süper normal doluş). Non-kompliyant bir sol ventrikülde erkenden hızlı doluş olmasıyla sol ventrikül ve sol atriyum basınçları da erken eşitlenir ve DT kısalımış olur. Artan sol atriyal basıncın yanı sıra, sol ventrikül basıncının da artmasından dolayı A hızı ve süresi kısalır. Eğer sol ventrikül basıncı aşırı artarsa mid-diyastolde veya atriyal kasılma sırasında diyastolik mitral yetmezlik izlenebilir. Bunlardan dolayı restriktif fizyoloji artmış E hızı, azalmış A hızı ($\ll E$), kısalımış DT (<160 msn) ve IVRT (<70 msn) ile birlikte dir. E/A oranı tipik olarak >2 olur. PVs artan sol atriyal basınç ve azalan sol atriyal genişleyebilme sebebiyle azalır. PVd sol ventrikülde ani artan basınç nedeniyle orta ve ya geç diyastolde kesilir. PVs/PVd oranı 1'den küçüktür. AR ise artan sol atriyal basınç sebebiyle artar ve süresi uzar. Mitral anulus E' hızı <7 cm/sn'dir (genellikle de <5 cm/sn). E/ E' oranı genellikle >15 olur.

Evrelerin tersine dönebilirliğini için Valsalva manevrası (toraks içi basınç artar ve ön yük azalır) kullanılır (93). Valsalva manevrası ile restriktif örnek evre 2 diyastolik disfonksiyon örneğine dönüşebilir. Bu durumda evre 3 diyastolik disfonksiyondan bahsedilir. Ancak geri dönüş yoksa evre 4 diyastolik disfonksiyondan bahsedilir. Evre 4 diyastolik disfonksiyon diğer evrelere göre daha kötü prognoza sahiptir (94). Ek olarak, gerekli tedavi sonrasında da geri dönüş olmaması kötü prognoza işaret eder (95).

Evre 1'den evre 2 veya evre 3 doluş örneğine ilerleyiş çift yönlü yola benzer; hastalar ileri evrelere dekompanse olabilir veya uygun tedavi ile tekrar evre 1'e dönebilirler.

Yukarda bahsedilen ekokardiyografik yöntemlerle elde edilen parametrelere göre DD'un evrenmesi şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 5- Ekokardiyografik olarak diyastolik disfonksiyonun evrenmesi

Yeni tekniklerin (Vp ve E') uygulamaya girmesi DD araştırmalarında invazif olmayan yöntemlerin uygulanabilirliğini arttırmaktadır. Ön yüke daha az bağımlı olduklarından, miyokard fonksiyonlarında erken anormallikleri veya yeni tedavilerin diyastolik fonksiyona etkilerini araştırmakta kullanılabilir. DD tanısında geleneksel mitral akım parametrelerini ve beraberinde pulmoner ven, anuler doku Doppler ve renkli M-Mod akım ilerleme hızı tekniklerini de içeren sistematik yaklaşım

gereklidir. Bu şekilden de anlaşılacağı üzere, doku Doppler tekniği, DD değerlendirilmesinde rutin klinik pratiğe aktarılmalıdır. Bunların yanı sıra sol ventrikül hipertrofisi ve genişlemiş sol atriyum saptanması DD’u destekleyecektir. Yukarda bahsedilen bütün parametreler istirahat sırasında elde edilmektedir. Tek başına istirahat bilgilerinin kullanılması, aktivite ile belirginleşen hastalığın başlangıç evrelerinde Doppler yaklaşımının kısıtlamasını oluşturmaktadır. Bu durumlar için egzersize BNP yanıtı, efor sırasında eko parametrelerinin değerlendirilmesi (E, A, E/E') ve doku karakterizasyonu (strain, strain rate vb) DD değerlendirilmesinde yeni gelişmelerdir ve tanısal amaçlı yardımcı olabilirler (76).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta seçimi:

Diyabetik hasta grubu Mart 2005-Mayıs 2007 tarihleri arasında hastanemiz endokrinoloji servisinde yatmakta olan 89 tip 1 DM hastasından oluştu. Kontrol grubu ise 51 sağlıklı gönüllüden meydana geldi. Her iki grup da eş zamanlı olarak çalışmaya alındı ve değerlendirildi. Çalışmadan dışlanma ölçütleri şöyleydi: yaş >40 yıl, HT (>130/80 mmHg), konjenital kalp hastalığı, kapak hastalıkları, sol ventrikül hipertrofisi, KAH (öyküde olmaması, negatif efor testi, elektrokardiyografide (EKG) ve ekokardiyografide iskemik bulgu olmaması ile dışlandı), kardiyak disritmi, KY veya sol ventrikül sistolik disfonksiyon varlığı (modifiye Simpson metodu ile EF <%56 olanlar), gebelik, sistemik hastalık varlığı, böbrek hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, pulmoner HT ve insülin dışında ilaç kullanımı.

3.2. Komplikasyonlar:

3.2.1. Göz Tutulumu:

Deneyimli bir göz hastalıkları uzmanı tarafından oftalmoskop yardımı ile fundus incelendi. Hastalar retinopatisi olanlar ve retinopatisi olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldı.

3.2.2. Böbrek tutulumu:

Nefropati tanısı için sabah ilk idrardan sonra 24 saatlik idrar toplandı. Hastalara idrar toplamasından önce 24 saat süresince ve idrar toplama sırasında egzersiz yapmamaları önerildi. İdrar yolu enfeksiyonu olan hastalardan idrar, enfeksiyon tedavisinden sonra alındı. İdrarda albumin atılımı multigent microalbumin (μ Alb) turbidimetric immunoassay yöntemi (Aerost device, Abbott Diagnostics, USA) ile hesaplandı. <30 mg/gün normoalbuminüri, 30-300 mg/gün arasında mikroalbuminüri ve >300 mg/gün ise makroalbuminüri olarak gruplandı.

3.2.3. Nörolojik tutulum:

Diabetik nöropati tanısı için daha önceden doğruluğu gösterilen ve Tablo'da belirtilen Michigan Diyabetik nöropati tarama formu kullanıldı (96). Toplam skoruun >2 olması diyabetik nöropati lehine değerlendirildi (Tablo 4).

Tablo 4- Michigan Diyabetik nöropati tarama formu

<u>Michigan Diyabetik Nöropati Tarama Formu</u>	
1-Bacak ve/veya ayaklarınızda uyuşma olur mu?	
Evet	
Hayır	
2-Ayaklarınızda ve/veya bacaklarınızda hiç yanma hissettiniz mi?	
Evet	
Hayır	
3-Ayaklarınız dokunmaya karşı hassas mı?	
Evet	
Hayır	
4-Bacaklarınızda ve/veya ayaklarınızda kas krampı olur mu?	
Evet	
Hayır	
5-Bacaklarınızda veya ayaklarınızda hiç iğnelenme hissettiniz mi?	
Evet	
Hayır	
6-Yorgan ayağınıza dediğinde rahatsız ediyor mu?	
Evet	
Hayır	
7-Banyoda ayağınızla soğuk sıcak su ayırımını yapabiliyor musunuz?	
Evet	
Hayır	
8-Ayağınızda açık yara oldu mu?	
Evet	
Hayır	
9-Doktorunuz size diyabetik nöropatiniz olduğunu söyledi mi?	
Evet	
Hayır	
10-Genellikle kendinizi kuvvetsiz hissediyor musunuz?	
Evet	
Hayır	
11- Şikâyetleriniz geceleri artar mı?	
Evet	
Hayır	
12-Yürürken bacağınız ağrır mı?	
Evet	
Hayır	
13-Yürürken ayağınızı hissedebiliyor musunuz?	
Evet	
Hayır	
14-Ayak deriniz çok kuru ve çatlaklar açılıyor mu?	
Evet	
Hayır	
15-Ayak veya parmaklarınızdan herhangi biri ampute edildi mi?	
Evet	
Hayır	
Toplam:.....	

3.3. Veri toplanması:

Öncelikle şikâyetler, diyabet süresi, ek hastalık varlığı ve halen kullandığı ilaçlara yönelik medikal öykü alındı. Rutin laboratuvar kan testleri (lipid profili, tiroid fonksiyon testi, biyokimya testi) 10–12 saat açlıktan sonra sabah saatlerinde alındı. Ek olarak, hasta grubundaki bireylerden HbA_{1c} (C8000 device, Abbott Company, USA) için kan örneği alındı. Ekokardiyografik inceleme öncesinde kan basıncı, boy ve kilo ölçümleri yapıldı; 10 dakika istirahat sonrasında EKG kayıtları alındı ve arkasından hastalara eforlu EKG testi yapıldı.

3.4. Ekokardiyografi:

Hastaların M-mod, 2-boyutlu, renkli Doppler, PW Doppler ve doku Doppler ölçümleri istirahat halinde ve 2.5 MHz probu olan Vivid 7 (GE Medical systems, Horten, Norway) cihazı kullanılarak yapıldı.

2-boyutlu ekokardiyografi kılavuzluğundaki M-mod ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Topluluğunun önerilerine uygun olarak yapıldı (97). Sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çapları, diyastol sonu septum ve arka duvar kalınlıkları ve sistol sonu sol atriyum ölçümleri M-mod ile elde edildi. Sol ventrikül kitlesi Devereux ve ark. tarafından daha önceden tarif edilen metotla hesaplandı (sol ventrikül kütlesi = $0.8 \times (1.04 \times [(diyastol\ sonu\ \text{çap} + arka\ duvar\ kalınlığı + septum\ kalınlığı)^3 - diyastol\ sonu\ \text{çap}^3] + 0.6)$ (98). Sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çapları, sol atriyum sistol sonu çapı ve sol ventrikül kitle ölçümleri vücut yüzey

alanına göre düzeltildi. Sol ventrikül “ejeksiyon fraksiyonu” modifiye Simpson yöntemiyle hesaplandı (99).

Mitral akım hızları, PW Doppler ile örnek hacim mitral kapakların uçlarına dik ve akıma olabildiğince paralel olacak şekilde apikal 4-boşluk pencereden değerlendirildi. Şu parametreler hesaplandı: mitral erken doluş zirve hızı (E), mitral geç doluş zirve hızı (A), E/A oranı, E dalgasının deselerasyon zamanı (DT) ve izovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT).

Doku Doppler ölçümleri mitral kan akımının yapabileceği parazitleri önlemek için en düşük duvar filtre ayarı ve Nyquist limiti 15 ve 20 cm/sn olacak şekilde en düşük kazançla olan “spektral” PW Doppler sinyal filtreleriyle yapıldı. Örnek hacim, apikal 4-boşluk penceresinden elde edilen mitral anulus lateral ve septal köşelerine yerleştirildi. Mitral anulusun uzunlamasına hareketi ve Doppler çubuğu arasındaki açı en aza indirildi. Erken zirve diyastolik hız lateral ve septal anulustan ölçüldü (septal E' ve lateral E') (99).

Sol ventrikül doluş basınçlarını tahmin etmekte kullanılan E/ septal E' ve E/ lateral E' oranları hesaplandı. (19).

Bütün Doppler parametreleri 100 mm/sn olan yatay hızda kayıt edildi. Analizlerde kullanılan değerler ardışık 3 ölçümün ortalaması alınarak hesaplandı. Ekokardiyografik incelemeyle eşzamanlı olarak kalp hızı ölçümleri yapıldı.

Bütün hastalardan bilgilendirilmiş onam ve hastanemiz yerel etik kurulundan gerekli izin alındı.

3.5. İstatistik Analizler:

Verilerin analizi SPSS 13.0 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm SS olarak gösterildi. Gruplar arasında ölçümler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığına Tek Yönlü Varyans analizi ya da Kruskal Wallis testiyle bakıldı. Yukarıdaki test istatistiklerinin anlamlı görüldüğü yerlerde sırasıyla Tukey ya da Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testleri yapılarak farka neden olan grup veya gruplar belirlendi. Tekrarlayan ölçümlerin gruplar içinde değerlendirilmesi için Tekrarlı Ölçümlü Varyans analizi ya da Friedman testi kullanıldı. Yukarıdaki test istatistiklerinin anlamlı görüleceği yerlerde sırasıyla Bonferroni ya da Friedman çoklu karşılaştırma testleri yapılarak farka neden olan grup veya gruplar belirlendi. $p < 0.05$ değerli anlamlı kabul edildi.

Gruplar arasında ekokardiyografi parametreleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farkın görüldüğü durumlarda, yaşa, cinsiyete ve beden kitle indeksine göre düzeltme yapılarak Çoklu Doğrusal Regresyon analizi sonucuna göre gruplar arasındaki söz konusu farka ilişkin anlamlılığın devam edip etmediği incelendi. Ayrıca, vaka grubu içerisinde diyabet süresi, HbA_{1c} ve komplikasyon varlığının ekokardiyografi parametreleri ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik gösterip göstermediği Pearson korelasyon testi ile incelendi. Ekokardiyografi parametreleri üzerinde en fazla anlamlı etkiye sahip olan bağımsız değişkeni saptayabilmek amacıyla yine Çoklu Doğrusal Regresyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Özellikler:

Bazal demografik, klinik ve laboratuvar bilgileri Tablo 5’de listelenmiştir. Sadece, kalp hızı ve trigliserid düzeyi gruplar arasında anlamlı olarak farklı saptanırken (sırasıyla, $p<0.001$ ve 0.010), diğer demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri gruplar arasında anlamlı olarak farklı değildi ($p>0.05$).

Tablo 5- Diyabetik ve kontrol gruplarının bazal demografik, klinik ve laboratuvar verileri

	Diyabetik Grup (n= 89)	Kontrol Grup (n=51)	p Değeri
Yaş (yıl)	27.70 ± 6.90	27.75 ± 6.90	0.094
Cinsiyet (erkek/kadın) (n)	47/42	28/23	0.811
DM süresi (yıl)	7.70 ± 7.20	-	
Sigara (%)	29.20	39.20	0.225
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	21.88 ± 3.00	22.64 ± 3.40	0.185
Sistolik kan basıncı (mmHg)	108±2.40	107±2.70	0.233
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	67±1.30	68±1.10	0.345
Kalp hızı (atım/dakika)	83.70 ± 13.70	75.10 ± 10.00	<0.001
HbA _{1c} (%)	10.70 ± 2.80	-	
Total kolesterol(mg/dl)	168.50 ± 36.00	164.50 ± 30.80	0.511
LDL kolesterol (mg/dl)	101.20 ± 28.30	100.20 ± 24.20	0.827
HDL kolesterol (mg/dl)	44.60 ± 12.10	48.40 ± 12.40	0.091
Trigliserid (mg/dl)	90.50 ± 63.80	86.70 ± 50.10	0.010
DM komplikasyon sayısı	1.00 ± 1.10		

Bütün değerler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi

4.2. Ekokardiyografi:

Ekokardiyografiyle elde edilen veriler Tablo 6'de sunulmuştur. Arka duvar kalınlığı, sol atriyum düzeltilmiş boyutu ve A hızı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla, $p=0.019$, $p<0.001$, $p=0.033$). Geri kalan M-mod ve PW Doppler parametreleri gruplar arasında anlamlı derecede farklı değildi ($p>0.05$). Doku Doppler parametrelerine gelince, hem septal E' hem de lateral E' hızları diyabetik grupta anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p=0.011$). Doluş basıncının göstergeleri olan E/ septal E' ve E/ lateral E' oranları da diyabetik grupta normal kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek izlendi (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p=0.008$).

Tablo 6- Diyabetik ve kontrol gruplarının ekokardiyografik verileri

	Diyabetik grup (n= 89)	Kontrol grup (n=51)	P değeri
<i>M-mode parametreleri</i>			
Sol atriyum düzeltilmiş boyutu (cm/m ²)	1.92 ± 0.20	1.79 ± 0.10	<0.001
Septal kalınlık (cm)	0.79 ± 0.10	0.77 ± 0.00	0.496
Arka duvar kalınlığı (cm)	0.81 ± 0.10	0.76 ± 0.10	0.019
Sol ventrikül düzeltilmiş diyastol sonu çapı (cm/m ²)	2.64 ± 0.20	2.65 ± 0.20	0.933
Sol ventrikül düzeltilmiş sistol sonu çapı (cm/m ²)	1.58 ± 0.10	1.56 ± 0.10	0.602
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	63 ±2.40	64 ±1.80	0.218
Sol ventrikül kütlesi (g)	119.63± 29.20	123.07±33.90	0.690
Sol ventrikül düzeltilmiş kütlesi (g/m ²)	68.29 ± 14.00	66.67 ± 13.90	0.511
<i>PW Doppler parametreleri</i>			
E (m/sn)	0.90 ± 0.10	0.89 ± 0.10	0.556
A (m/sn)	0.63 ± 0.10	0.58 ± 0.10	0.033
E/A oranı	1.48 ± 0.35	1.55 ± 0.30	0.178
DT (msn)	167.23± 29.70	166.49± 8.40	0.076
IVRT (msn)	72.00 ± 8.60	71.74 ± 8.20	0.531
<i>Doku Doppler parametreleri</i>			
Septal E' (m/sn)	0.12 ± 0.30	0.14 ± 0.30	<0.001
Lateral E' (m/sn)	0.16 ± 0.30	0.18 ± 0.30	0.011
E/ septal E' oranı	8 ± 2.30	7 ± 1.80	<0.001
E/ lateral E' oranı	6 ± 1.80	5 ± 1.50	0.008

Bütün değerler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi

4.3. Korrelasyon analizi:

VKİ, yaş ve cinsiyete göre düzeltmeler yapıldıktan sonra, tip 1 DM varlığının doku Doppler (septal E' ve lateral E') ve doluş basıncı (E/ septal E' ve E/ lateral E' oranları) ölçümleri üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisinin devam ettiği görüldü (Tablo 7).

Tablo 7- VKİ, yaş ve cinsiyete göre düzeltmeler yapıldıktan sonra tip 1 DM'nin doku Doppler ve doluş basıncı parametrelerine etkileri

	β	Std. Hata	P değeri	β için %95 Güvenlik Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Septal E' *	0.206	0.046	<0.001	0.116	0.296
Lateral E' *	2.282	0.631	<0.001	1.034	3.531
E/ septal E' oranı *	-0.212	0.050	<0.001	-0.312	-0.113
E/ lateral E' oranı *	-0.155	0.049	0.002	-0.251	-0.058

*: Çoklu doğrusal regresyon analizlerinde logaritmik dönüşümler kullanıldı

İkinci modelde, diyabetik grupta DM süresinin, glisemik kontrolün (HbA_{1c}) ve komplikasyon varlığının doku Doppler ve doluş basınçlarıyla ilişkisini test ettik. DM süresi ve komplikasyon varlığı bu parametreler ile anlamlı olarak ilişkili bulunurken, HbA_{1c} ve bu parametreler arasında benzer bir ilişki gösterilemedi (Tablo 8).

Tablo 8- Tip 1 DM grubunda DM süresi, komplikasyon varlığı ve HbA_{1c} ile doku Doppler ve doluş basıncı parametrelerinin ilişkisi

		r	p
DM süresi	Septal E'	-0.527	<0.001
	Lateral E'	-0.380	<0.001
	E/ septal E' oranı	0.579	<0.001
	E/ lateral E' oranı	0.390	<0.001
Komplikasyon varlığı	Septal E'	-0.525	<0.001
	Lateral E'	-0.427	<0.001
	E/ septal E' oranı	0.502	<0.001
	E/ lateral E' oranı	0.358	<0.001
HbA _{1c}	Septal E'	0.098	0.364
	Lateral E'	-0.056	0.606
	E/ septal E' oranı	-0.074	0.497
	E/ lateral E' oranı	0.073	0.501

Diğer bir modelde VKİ, yaş ve cinsiyete göre düzeltmeler yapıldıktan sonra septal anulustan elde edilen doku Doppler ve doluş basıncı parametreleriyle DM süresi ve komplikasyon varlığı arasındaki anlamlı ilişkiler devam etti (Tablo 9). Lateral anulustan elde edilen parametrelerinden ise sadece lateral E' ve komplikasyon varlığı arasında ters bağlantı devam etti (Tablo 8).

Tablo 9- VKİ, yaş ve cinsiyete göre düzeltmeler yapıldıktan sonra DM süresi ve komplikasyon varlığı ile doku Doppler ve doluş parametreleri arasındaki ilişkiler

		β	Std. Hata	p	β için %95 Güvenlik Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
	<i>DM süresi</i>	-0.010	0.005	0.030	-0.020	-0.001
Septal E'*	Komplikasyon varlığı	-0.088	0.027	0.002	-0.143	-0.034
	<i>DM süresi</i>	-0.049	0.070	0.485	-0.190	0.091
Lateral E'*	Komplikasyon varlığı	-1.087	0.414	0.010	-1.910	-0.264
	<i>DM süresi</i>	0.017	0.005	<0.001	0.007	0.026
E/ septal E' oranı *	Komplikasyon varlığı	0.068	0.028	0.017	0.013	0.124
	<i>DM süresi</i>	0.009	0.005	0.108	-0.002	0.020
E/ lateral E' oranı *	Komplikasyon varlığı	0.045	0.032	0.158	-0.018	0.109

*: Çoklu doğrusal regresyon analizlerinde logaritmik dönüşümler kullanıldı

Son olarak da HbA_{1c} değeri ADA kriterlerinde istenilen seviye olan %7'nin altında ve üzerinde olan hastaların doku Doppler ve doluş parametrelerini kıyasladık. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan farklılık izlenmedi (Tablo 10).

Tablo 10- HbA_{1c} > %7 ve HbA_{1c} < %7 olan hastaların diyastolik parametrelerinin karşılaştırılması

	HbA _{1c} > %7 (n=82)	HbA _{1c} < %7 (n=7)	P değeri
Septal E' (m/sn)	0.12±0.334	0.11±0.160	0.492
Lateral E' (m/sn)	0.16±0.389	0.16±0.292	0.844
E/ septal E' oranı	7.82±2.27	7.95±0.162	0.260
E/ lateral E' oranı	5.69±1.79	6.56±0.132	0.760

5. TARTIŞMA

Çalışmamızdaki bulgular ışığında sağlıklı bireylere kıyasla kardiyak şikayeti ve hastalığı olmayan Tip 1 DM'li hastalarda, sistolik fonksiyon bozulmadan doku Doppler ile elde edilen diyastolik hızların azaldığı ve doluş basınçlarının arttığı ileri sürülebilir. Tip 1 DM'nin kendisi diyastolik parametrelerdeki farklılıklar için gruplar arasında belirleyici bir etken olarak görünmektedir. Diyastolik parametrelerdeki değişiklikler ile DM süresi ve komplikasyon varlığı arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir. Bu sonuçlar, DM süresi ve komplikasyon varlığıyla bağlantılı diyabete özgül subklinik DKMP varlığına işaret etmektedir.

Hem hayvan çalışmalarında hem de ileri görüntüleme yöntemleriyle birtakım diyastolik değişiklikler diyabete eşlik edebileceği gösterilmiştir (100,101). DM'de sistolik disfonksiyon gelişmeden miyokarda yapısal ve işlevsel değişiklikler olabileceği bildirilmiştir (102). Yine, diyabete özgül DKMP varlığının sistolik fonksiyonu etkilemeden, erken dönemde diyastolik fonksiyonda bozulmaya yol açabileceği ileri sürülmüştür (103-105). Bu noktadan hareketle, diyastolik parametrelerde bozulma DKMP'nin erken işareti olarak kullanılabilir.

Zaten, sağlıklı bireylere kıyasla Tip 1 DM'li hastaların diyastolik parametrelerinde bozulma olabileceği rapor edilmiştir ve bizim çalışmamızda elde edilen bulgular önceki çalışmalarla aynı çizgidedir (23,104,106,107).

Ek olarak, Tip 1 DM'li genç hastalarda değerlendirilen diyastolik parametrelerin daha hızlı bozulabileceği ve bunun sonucunda diyabetiklerdeki diyastolik özelliklerin kendilerinden daha yaşlı sağlıklı bireylerinkine benzer olduğu bildirilmiştir (108). Bu verilerle uyumlu olarak, diyastolik özellikleri yansıtan septal E' ve lateral E' değerleri ile E/septal E' ve E/lateral E' oranlarını sağlıklı bireylere kıyasla diyabetiklerde anlamlı olarak farklı saptadık. Son olarak da çalışmamızdaki diyabetiklerde artmış sol atriyum boyutları, diyabetiklerin diyastolik parametrelerindeki bozulmayı desteklemekteydi.

Bizim sonuçlarımızdan farklı olarak literatürde diyabetiklerde diyastolik parametrelerde bozulma olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (20,22,109). Bu farklı sonuçlar, çalışmalar arasında glisemik kontrol, DM süresi, komplikasyon varlığı, yaş, cinsiyet ve VKİ özellikleri açısından dahil edilme ve dışlanma kriterlerinin benzememesine bağlanmıştır. Bu açıklamalara ek olarak, değişik ekokardiyografik yöntemlerin kullanılması da çalışma sonuçları arasında farklılık oluşmasının sebebini açıklayabilir. Daha önceden rapor edildiği üzere, değişik tekniklerin DD'u saptamadaki duyarlılığı benzer değildir (18). Bu bilgiye uygun olarak, çalışmamızda doku Doppler parametreleri gruplar arasında anlamlı olarak farklıyken, geleneksel yöntemle (PW Doppler) bakılan diyastolik parametreler farklı değildi. İki teknikle elde edilen sonuçların farklı olması yalancı normalleşme olarak isimlendirilen evre 2 DD'un varlığı ile açıklanabilir. Yalancı normal doluş örneğinde PW Doppler ile mitral akım parametreleri normal saptanırken, doku Doppler ile elde edilen mitral anulus E' hızı anormal olarak saptanır (79,80). Bunun için, sadece PW Doppler'e dayanarak yalancı normal doluş örneği ile birlikte olan hasta grubunun DD tanısı atlanabilir (15). Zaten, diyabetiklerde PW Doppler'e ek olarak doku

Doppler kullanılması ile DD prevalansının arttığı rapor edilmiştir. (18) Bu sebepten, biz çalışmamızda diyastolik fonksiyonu hem geleneksel hem de yeni yöntemlerle değerlendirdik.

Bundan başka, doku Doppler kullanılarak yapılan çalışmalarda bile yöntem bakımından homojenlik yoktur. Literatürde diyabetik hastalarda diyastolik parametrelerin doku Doppler ile değerlendirildiği 5 çalışmaya rastladık (21-24). Bu çalışmaların üç tanesinde septal anular hız kullanılmıştı (21,22,24). Bir tanesinde ön, arka, lateral ve septal anulutan alınan hızların ortalaması kullanılmıştı (20). Diğer çalışmada ise lateral anulustan alınan hız kullanılmıştı (23). Oysaki daha önceden yapılan çalışmalarda lateral ve septal anulus E' dalga hızlarının birbirlerinin yerine kullanılmayacağı bildirilmiştir (110). Dahası sadece septal anulustan E' ölçülmesiyle, DD ciddiyetinin ve prevalansının yanlışlıkla olduğundan fazla gösterebileceği belirtilmiştir (111). Sonuçta, normal sol ventrikül sistolik fonksiyonu varlığında lateral anulustan ölçülen hızın daha doğru olacağı da ileri sürülmüştür (81,112). Bu bilgiler kılavuzluğunda, bizim çalışmamızda ilk kez lateral ve septal anuluslardan elde edilen hızlar ayrı ayrı elde edilmiş ve karşılaştırılmıştır. Lateral ve septal anulus E' hızları diyabetiklerde daha düşük saptanmıştır. Ek olarak, diyabetiklerde yaş, cinsiyet ve VKİ'ne göre düzeltme yapıldıktan sonra, DM süresi ve komplikasyon varlığı ile septal anulustan elde edilen bütün parametrelerin anlamlı ilişkileri devam ederken, lateral anulustan elde edilen parametrelerden sadece lateral E' ve komplikasyon varlığı arasındaki ilişki anlamlı kalmıştır. Bu durum, her iki anulusun da farklı etkenlerden etkilendiğini ve birbirleri yerine kullanılmayacağı görüşünü destekliyor gibi görünmektedir.

Daha öncedeki çalışmalarda doğrulandığı gibi, çalışmamızda da sağlıklı gruba kıyasla bozulmuş diyastolik parametreler DM süresi ile bağımsız olarak ilgiliydi (113,114). Benzer olarak, aortun elastik özelliklerini inceleyen başka bir çalışmada ise, DM süresi vasküler elastik özelliklerin bozulmasıyla ilişkili en önemli ön gördürücü olarak bulunmuştur (23). DM süresi ve diyastolik parametreler arasındaki ilişki, Tip 1 DM'nin etkilerinin ilerleyici bir süreç olduğu ve gelişimi için yıllar geçmesi gerektiği düşüncesini destekliyor gibi görünmektedir (115).

Diyabet komplikasyonları ile diyastolik parametreler arasındaki ilişkinin sabit olmadığı vurgulanmıştır (116). Çalışmamızda, bozulmuş diyastolik parametreler ve komplikasyon varlığı arasında da anlamlı ilişki saptadık. İlginç olarak, diyabetiklerde özellikle komplikasyonların varlığında DD olacağını belirten çalışmaların yanında, böyle bir ilişkiyi göstermeyen çalışmalar da vardır (117-119). Çalışmalar arasında diyastolik parametrelerin değerlendirilmesi benzer ekokardiyografik tekniklerle yapılamadığından uygun kıyaslama da yapılamamaktadır. Bir çalışmada, diyabetik komplikasyonları olanlarda diyastolik fonksiyonun bozulması HT'un potansiyel etkileri ile açıklanmıştır (120). Çalışmamıza alınan bütün hastaların kan basıncı değeri normal olduğundan, bu açıklama bizim çalışmamız için olası değildir. Ayrıca, çalışmamızda her bir komplikasyonun parametrelerle ilişkisi özgül olarak incelenmemiştir. Bundan dolayı, hangi komplikasyonun diyastolik parametrelerin bozulmasında rol alacağı çalışmamız ile gösterilemeyecektir.

Glisemik kontrol ve diyastolik fonksiyon arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Literatürde glisemik kontrol ile diyastolik fonksiyonun düzeleceği ile ilgili çalışmalar olduğu kadar, bu ikisi arasında ilişki olmadığını destekleyen çalışmalar da vardır

(21,26,103,117,119). Çalışmamızda diyastolik fonksiyonla glisemik kontrolün ilişkisinin gösterilememesinin birkaç sebebi olabilir. Birincisi; Hiramatsu ve ark. yaptıkları çalışmada, glisemik kontrolle diyastolik parametrelerin ilişkinin komplikasyonu olmayan alt gruplarda daha belirgin olduğunu göstermiştir (121). Çalışmamızda komplikasyonları olan diyabetikleri dışlamadığımız için glisemik kontrol ve diyastolik parametreler arasında anlamlı ilişki bulamamış olabiliriz. İkincisi; tek bir HbA_{1c} ölçümünün glisemik kontrol hakkında vereceği bilginin uzun süreli glisemik kontrolün bilgisini veremeyeceği ve aldatıcı olabileceği gerçeğidir. Çünkü diyastolik fonksiyon ve glisemik kontrol arasında ilişkinin gösterildiği bir çalışmada son iki yılın ortalama son 2 yılın ortalama HbA_{1c} değeri kullanılmıştır (26). Bundan dolayı, en azından geçmiş yıllara ait Hb A_{1c} ölçümlerinin ortalamasının belirlenmesi farklı sonuçlar gösterebilirdi. Yine, ADA önerileri doğrultusunda glisemik kontrol hedeflerinden olan HbA_{1c} < %7 olan diyabetiklerin, HbA_{1c} > %7 olan diyabetiklerle karşılaştırılması sonucunda; gruplar arasında diyastolik parametreler bakımından fark olmaması da bu bulguyu desteklemekteydi.

Tanısal amaç dışında, doku Dopplerin diğer potansiyel klinik kullanımlarıyla ilişkili birtakım öneriler vardır. Örneğin, doku Doppler ile bazı kalıtsal kardiyomyopatilerde kardiyak etkilenmenin olduğu yüksek riskli asemptomatik hastaların saptanabileceği ve erken medikal girişimlerde bulunmanın faydalı sonuçları olabileceği ileri sürülmüştür (122). DM gibi sessiz seyirli bir hastalıkta, bu durumun erken farkına varılması ve özgül tedavisiyle birtakım kötü olayların gelişmesi engellenebileceği kurgulansa da bu konuda uygun veri yoktur (66,123,124). Ama bu konularda daha ileri yorumlar için diyabetikleri içeren büyük çapta takip çalışmalarına ihtiyaç vardır. Ne yazık ki, bu çalışmaların sonuçları elde

edilene kadar, diyabetiklerde rutin olarak ekokardiyografi yapılmasını savunmak güç olacaktır.

Diyabetik ve kontrol gruplarında etik sebeplerden dolayı KAH'ı dışlamak için koroner anjiyografi uygulamadık. Ancak, belirgin iskemik şikâyeti, iskemik EKG değişiklikleri, iskemik ekokardiyografik bulguları ve pozitif stres EKG bulguları olan hastaları dışladık. İkinci olarak; çalışmamızda PVs, PVd ve mitral akım ilerleme hızı gibi ek ekokardiyografik teknikler ve yalancı normalleşmeyi normal doluştan ayıran Valsalva manevrası kullanılmamıştır. Son olarak; glisemik kontrole tek bir HbA_{1c} ölçümüyle karar verilmiş olması bir kısıtlılık olabilir.

6. SONUÇ

Doku Doppler ile mitral anulus hızlarının ölçümü, diyabetiklerde diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde pratik ve kolay bir yöntemdir. Tip 1 DM, diyastolik parametrelerde doku Doppler ile saptanabilen bozukluklara sebep olmaktadır. DM süresi ve komplikasyonların varlığı diyastolik parametrelere etkili başlıca faktörler olarak görünmektedir. Bu sonuçlar Tip 1 DM’de izlenen patolojik süreçlerin anlaşılmasında, yüksek riskli grupların belirlenmesinde ve tedaviye kılavuzluk etmede katkı sağlayabilir.

7. ÖZET

Tip 1 Diyabetes Mellituslu Bireylerin Geleneksel ve Doku Doppler Ekokardiyografi Yöntemleriyle Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi ve Sağlıklı Bireylerle Karşılaştırılması

Amaç: DM eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar olmadan da mortalite ve morbidite ile birlikte. Bu kötü sonuçların diyabete özgül bir kardiyomiyopati onucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu durumun erkenden saptanmasında ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyonun incelenmesinin yeri vardır. Ancak, mevcut çalışmalar sonucunda DM ile diyastolik parametrelerin ilişkisi halen tartışmalıdır. Bu nedenle, çalışmamızda aktif kardiyak yakınması ve hastalığı olmayan tip 1 diyabetik hastalarda, diyastolik parametreleri hem geleneksel PW Doppler hem de doku Doppler yöntemleri ile değerlendirmeyi ve diyastolik parametrelerde olası değişikliklere katkıda bulunabilecek diyabetle ilişkili faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Diyabetik hasta grubu hastanemiz endokrinoloji servisinde yatmakta olan 89 tip 1 DM hastasından oluştu. Kontrol grubu ise 51 sağlıklı gönüllüden meydana geldi. Her iki grup da eş zamanlı olarak çalışmaya alındı ve değerlendirildi. Eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar ve ekokardiyografik ölçümleri etkileyebilecek olası hastalıklar dışlandı. Eşlik eden diyabetik komplikasyonlar belirlendi. Sırasıyla M-mod, mitral akım PW Doppler ve doku Doppler incelemeleri yapıldı. Diyastolik parametreler PW Doppler ve doku Doppler ölçümleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Her iki grup temel özellikleri açısından karşılaştırıldığında, sadece kalp hızı ve trigliserid düzeyi gruplar arasında anlamlı olarak farklı saptanırken

(sırasıyla, $p<0.001$ ve 0.010), diğer demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri gruplar arasında anlamlı olarak farklı değildi ($p>0.05$). M-mod ve PW Doppler parametreleri kıyaslandığında, arka duvar kalınlığı, sol atriyum düzeltilmiş boyutu ve A hızı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla, $p=0.019$, $p<0.001$, $p=0.033$). Geri kalan M-mod ve PW Doppler parametreleri gruplar arasında anlamlı derecede farklı değildi ($p>0.05$). Doku Doppler parametrelerine gelince, hem septal E' hem de lateral E' hızları diyabetik grupta anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p=0.011$). Doluş basıncının göstergeleri olan E/ septal E' ve E/ lateral E' oranları da diyabetik grupta normal kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek izlendi (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p=0.008$). Diyabetik grupta DM süresinin, glisemik kontrolün (HbA_{1c}) ve komplikasyon varlığının doku Doppler ve doluş basınçlarıyla ilişkisini test ettik. DM süresi ve komplikasyon varlığı bu parametreler ile anlamlı olarak ilişkili bulunurken, HbA_{1c} ve bu parametreler arasında benzer bir ilişki gösterilemedi. VKİ, yaş ve cinsiyete göre düzeltmeler yapıldıktan sonra septal anulustan elde edilen doku Doppler ve doluş basıncı parametreleriyle DM süresi ve komplikasyon varlığı arasındaki anlamlı ilişkiler devam etti. Lateral anulustan elde edilen parametrelerinden ise sadece lateral E' ve komplikasyon varlığı arasında ters bağlantı devam etti.

Sonuç: Doku Doppler ile mitral anulus hızlarının ölçümü, diyabetiklerde diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde pratik ve kolay bir yöntemdir. Tip 1 DM, diyastolik parametrelerde doku Doppler ile saptanabilen bozukluklara sebep olmaktadır. DM süresi ve komplikasyonların varlığı diyastolik parametrelere etkili başlıca faktörler olarak görünmektedir. Bu sonuçlar Tip 1 DM'de izlenen patolojik süreçlerin anlaşılmasında katkı sağlayabilir.

8. KAYNAKLAR

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care*. 1979 Mar-Apr;2(2):120-6.
2. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Robbins D, Rhoades ER, Howard. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation*. 2000 May 16;101(19):2271-6.
3. Lundberg V, Stegmayr B, Asplund K, Eliasson M, Huhtasaari F. Diabetes as a risk factor for myocardial infarction: population and gender perspectives. *J Intern Med*. 1997 Jun;241(6):485-92.
4. Ledet T, Neubauer B, Christensen NJ, Lundbaek K. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*. 1979 Apr;16(4):207-9.
5. Fisher BM, Gillen G, Lindop GB, Dargie HJ, Frier BM. Cardiac function and coronary arteriography in asymptomatic type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: evidence for a specific diabetic heart disease. *Diabetologia*. 1986 Oct;29(10):706-12.
6. Poirier P, Garneau C, Bogaty P, Nadeau A, Marois L, Brochu C, Gingras C, Fortin C, Jobin J, Dumesnil JG. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on maximal treadmill performance in normotensive subjects with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2000 Feb 15;85(4):473-7.
7. Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J, Beauchamp NJ, O'Leary DH, Savage PJ. Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Mar;20(3):823-9

8. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005 Sep 20;112(12):e154-235.
9. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, editor. *Heart disease*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1997. p. 394-420
10. Little WC, Braunwald E. Assessment of cardiac function. In: Braunwald E, editor. *Heart disease*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1997. p. 421-41
11. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, Brosnihan B, Morgan TM, Stewart KP. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002 Nov 6;288(17):2144-50
12. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003 Jan 8;289(2):194-202
13. Annonu AK, Fattah AA, Mokhtar MS, Ghareeb S, Elhendy A. Left ventricular systolic and diastolic functional abnormalities in asymptomatic patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001 Sep;14(9):885-91

14. Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nesto RW. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1988 Jul;12(1):114-20
15. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Jul;30(1):8-18.
16. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Jan;37(1):278-85.
17. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Nov 15;30(6):1527-33.
18. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Pérez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2004 Apr 1;93(7):870-5
19. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000 Oct 10;102(15):1788-94
20. Peterson LR, Waggoner AD, de las Fuentes L, Schechtman KB, McGill JB, Gropler RJ, Dávila-Román VG. Alterations in left ventricular structure and function in type-1 diabetics: a focus on left atrial contribution to function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006 Jun;19(6):749-55.

21. Shishehbor MH, Hoogwerf BJ, Schoenhagen P, Marso SP, Sun JP, Li J, Klein AL, Thomas JD, Garcia MJ. Relation of hemoglobin A1c to left ventricular relaxation in patients with type 1 diabetes mellitus and without overt heart disease. *Am J Cardiol.* 2003 Jun 15;91(12):1514-7
22. Di Cori A, Di Bello V, Miccoli R, Talini E, Palagi C, Delle Donne MG, Penno G, Nardi C, Bianchi C, Mariani M, Del Prato S, Balbarini A. Left ventricular function in normotensive young adults with well-controlled type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2007 Jan 1;99(1):84-90
23. Karamitsos TD, Karvounis HI, Didangelos TP, Papadopoulos CE, Dalamanga EG, Karamitsos DT, Parharidis GE, Louridas GE. Usefulness of colour tissue Doppler imaging in assessing aortic elastic properties in Type 1 diabetic patients. *Diabet Med.* 2006 Nov;23(11):1201-6.
24. Suys BE, Katier N, Rooman RP, Matthys D, Op De Beeck L, Du Caju MV, De Wolf D. Female children and adolescents with type 1 diabetes have more pronounced early echocardiographic signs of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care.* 2004 Aug;27(8):1947-53.
25. Holzmänn M, Olsson A, Johansson J, Jensen-Urstad M. Left ventricular diastolic function is related to glucose in a middle-aged population. *J Intern Med.* 2002 May;251(5):415-20.
26. Hausdorf G, Rieger U, Koepp P. Cardiomyopathy in childhood diabetes mellitus: incidence, time of onset, and relation to metabolic control. *Int J Cardiol.* 1988 May;19(2):225-36.
27. WHO. The world health report,1998:91.
28. Onat A, Sansoy V, Erer B, et al. TEKHARF çalışması 2001 yılı takibi kısmi sonuçları: Koroner ölüm ve olaylar. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:633-6.

29. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. Department of noncommunicable disease surveillance, world Health Organisation, Geneva, 1999.
30. CODE-2. EASD satellite symposium. Bruselles 27/9/1999.
31. Kleinman JC, Donahue RP, Harris MI, Finucane FF, Madans JH, Brock DB. Mortality among diabetics in a national sample. *Am J Epidemiol.* 1988 Aug;128(2):389-401.
32. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
33. 5th World Health Organization/International Diabetes Federation. The economics of diabetes care: a report of the Diabetes Health Economics Study Group, Geneva. WHO,1999. *Diabetes Care* 2001; supp 1:S5-20.
34. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
35. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA.* 1979 May 11;241(19):2035-8.
36. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. III. Detection and diagnosis of GDM. *Diabetes Care* 2007 Jan;30(Suppl 1):S7
37. Masharani U, Karam JH. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. In: Greenspan FS, Gardner DG, eds. *Basic and Clinical Endocrinology.* 6 th ed. San Francisco: McGraw-Hill; 2001. p. 623-99.

38. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrot M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin chem* 2002; 48:436-72.
39. Oğuz A. Diyabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Sistem. In: Erol Ç, editor. *Klinik Kardiyoloji*. 1st ed. Ankara: MN Medikal; 2004. p.97-112.
40. Watts GF, Marwick TH. Ventricular dysfunction in early diabetic heart disease: detection, mechanisms and significance. *Clin Sci (Lond)*. 2003; Nov;105(5):537-40
41. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. *Diabetes Care*. 2003; Oct;26(10):2791-5.
42. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Mar 1;27(3):567-74.
43. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, Creager MA. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation*. 1998 May 5;97(17):1695-701.
44. Soläng L, Malmberg K, Rydén L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. Further knowledge needed. *Eur Heart J*. 1999 Jun;20(11):789-95.
45. Piette JD, Glasgow RE. Strategies for improving behavioral and health outcomes among people with diabetes: self management education. In *Evidence-Based Diabetes Care*. Gerstein HC, Hayes RB, Eds. Ontario, Canada, BC Decker, 2000.

46. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
47. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Retinopathy and neuropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2005;353:2707-09.
48. Cefalu WT. Glycemic control and cardiovascular disease--should we reassess clinical goals? *N Engl J Med*. 2005 Dec 22;353(25):2707-9.
49. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 1999 Mar;22 Suppl 2:B35-9.
50. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC: Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004;291:335-42.
51. Gheorghide M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97: 282-9.
52. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB, Turi ZG, Strauss HW, Willerson JT, Robertson T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1989 Jul;14(1):49-57.

53. Nesto RW. Diabetes and Heart Disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. Braunwald's Heart Disease. 7th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2005. p.1355-66.
54. Bauters C, Lamblin N, Mc Fadden EP, Van Belle E, Millaire A, de Groote P. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol.* 2003 Jan 8;2:1.
55. Mustonen J, Mantysaari M, *Am Heart J* 1992,123:804
56. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med.* 2004;55:373-94.
57. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Mar 15;37(4):1042-8.
58. Irace L, Iarussi D, Guadagno I, De Rimini ML, Lucca P, Spadaro P, Romano A, Mansi L, Iacono A. Left ventricular function and exercise tolerance in patients with type II diabetes mellitus. *Clin Cardiol.* 1998 Aug;21(8):567-71.
59. Opie LH. Mechanism of Cardiac Contraction and Relaxation. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. Braunwald's Heart Disease. 7th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2005. p.474-5.
60. Main ML, Magalski A, Morris BA, Coen MM, Skolnick DG, Good TH. Combined assessment of microvascular integrity and contractile reserve improves differentiation of stunning and necrosis after acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Sep 18;40(6):1079-84.

61. Song JK, Park SW, Kang DH, Hong MK, Lee CW, Song JM, Kim JJ, Park SJ. Prognostic implication of ergonovine echocardiography in patients with near normal coronary angiogram or negative stress test for significant fixed stenosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002 Nov;15(11):1346-52.
62. Song JK, Park SW, Kang DH, Hong MK, Kim JJ, Lee CW, Park SJ. Safety and clinical impact of ergonovine stress echocardiography for diagnosis of coronary vasospasm. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jun;35(7):1850-6.
63. Hillis GS, Oh JK, Mahoney DW, McCully RB, Pellikka PA. Akinesia becoming dyskinesia after exercise testing: prevalence and relationship to clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Feb 18;43(4):599-605.
64. Attenhofer CH, Pellikka PA, Oh JK, Roger VL, McCully RB, Shub C, Seward JB. Is review of videotape necessary after review of digitized cine-loop images in stress echocardiography? A prospective study in 306 patients. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997 Mar;10(2):179-84.
65. Otto CM, Esterling Tr, Benedetti T. Echocardiography in the pregnant patient. In: Creasy RK, Resnik R(eds). *The practice of clinical echocardiography.* 2. edition. Philadelphia:WB Saunders Company, 2002. pp. 679-704.
66. Freire CM, Moura AL, de Melo Barbosa M, de C Machado LJ, Nogueira AI, Ribeiro-Oliveira A Jr. Left ventricle diastolic dysfunction in diabetes: an update. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007 Mar;51(2):168-75.
67. Appleton CP, Firstenberg MS, Garcia MJ, Thomas JD. The echo-Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. A current perspective. *Cardiol Clin.* 2000 Aug;18(3):513-46.
68. Bryg RJ, Williams GA, Labovitz AJ. Effect of aging on left ventricular diastolic filling in normal subjects. *Am J Cardiol.* 1987 Apr 15;59(9):971-4.

69. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Oct;32(4):865-75.
70. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Bailey KR, Seward JB. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc*. 1994 Mar;69(3):212-24.
71. Galderisi M, Benjamin EJ, Evans JC, D'Agostino RB, Fuller DL, Lehman B, Levy D. Impact of heart rate and PR interval on Doppler indexes of left ventricular diastolic filling in an elderly cohort (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1993 Nov 15;72(15):1183-7.
72. Quiñones MA. Assessment of diastolic function. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005 Mar-Apr;47(5):340-55.
73. Henein MY, Gibson DG. Long axis function in disease. *Heart*. 1999 Mar;81(3):229-31.
74. Keren G, Sonnenblick EH, LeJemtel TH. Mitral anulus motion. Relation to pulmonary venous and transmitral flows in normal subjects and in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1988 Sep;78(3):621-9.
75. Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, Main M, Firstenberg MS, Odabashian J, Thomas JD. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jan;35(1):201-8.
76. Mottram PM, Marwick TH. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Heart*. 2005 May;91(5):681-95.
77. Yilmaz R, Baykan M, Erdöl C. Pulsed wave tissue Doppler echocardiography] *Anadolu Kardiyol Derg*. 2003 Mar;3(1):54-9.

78. Firstenberg MS, Greenberg NL, Main ML, Drinko JK, Odabashian JA, Thomas JD, Garcia MJ. Determinants of diastolic myocardial tissue Doppler velocities: influences of relaxation and preload. *J Appl Physiol*. 2001 Jan;90(1):299-307.
79. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Aug;30(2):474-80.
80. Farias CA, Rodriguez L, Garcia MJ, Sun JP, Klein AL, Thomas JD. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999 Aug;12(8):609-17.
81. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol*. 2003 Mar 15;91(6):780-4.
82. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, Koilpillai C, Lepage S, Martin RP, Mercier LA, O'Kelly B, Prieur T, Sanfilippo A, Sasson Z, Alvarez N, Pruitt R, Thompson C, Tomlinson C. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996 Sep-Oct;9(5):736-60.
83. De Boeck BW, Cramer MJ, Oh JK, van der Aa RP, Jaarsma W. Spectral pulsed tissue Doppler imaging in diastole: a tool to increase our insight in and assessment of diastolic relaxation of the left ventricle. *Am Heart J*. 2003 Sep;146(3):411-9.

84. Mantero A, Gentile F, Azzollini M, Barbier P, Beretta L, Casazza F, Corno R, Faletra F, Giagnoni E, Gualtierotti C, Lippolis A, Lombroso S, Mattioli R, Morabito A, Ornaghi M, Pepi M, Pierini S, Todd S Effect of sample volume location on Doppler-derived transmitral inflow velocity values in 288 normal subjects 20 to 80 years old: an echocardiographic, two-dimensional color Doppler cooperative study. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998 Mar;11(3):280-8.
85. de Marchi SF, Bodenmüller M, Lai DL, Seiler C. Pulmonary venous flow velocity patterns in 404 individuals without cardiovascular disease. *Heart.* 2001 Jan;85(1):23-9.
86. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quiñones MA, Zoghbi WA. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging. *Circulation.* 1998 Oct 20;98(16):1644-50.
87. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, Kim HC. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999 Nov;12(11):927-31.
88. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH 3rd, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1999 Jan 19;99(2):254-61.
89. Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Oct 1;42(7):1206-7.
90. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Jun;21(7):1687-96.

91. Nagueh SF. The search for non invasive load independent indices of left ventricular relaxation. *Clin Sci (Lond)*. 2003 Oct;105(4):499-506.
92. Poerner TC, Goebel B, Unglaub P, Sueselbeck T, Strotmann JM, Pflieger S, Borggreffe M, Haase KK. Detection of a pseudonormal mitral inflow pattern: an echocardiographic and tissue Doppler study. *Echocardiography*. 2003 May;20(4):345-56.
93. Hurrell DG, Nishimura RA, Ilstrup DM, Appleton CP. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Aug;30(2):459-67.
94. Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Jul;24(1):132-9.
95. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, Camerini F. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Mar 1;29(3):604-12.
96. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994 Nov;17(11):1281-9.
97. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978 Dec;58(6):1072-83.

98. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986 Feb 15;57(6):450-8.
99. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, Morehead A, Kitzman D, Oh J, Quinones M, Schiller NB, Stein JH, Weissman NJ. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Oct;17(10):1086-119.
100. Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y, Endert EL, Smit JW, Bax JJ, Romijn JA, de Roos A, Radder JK. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jul 16;42(2):328-35.
101. Young LH, Chyun DA: Heart Disease in patients with diabetes. In *Ellenberg&Rifkin's Diabetes Mellitus*. Porte D Jr, Baron A, Sherwin R, Eds. New York, McGraw-Hill,2002, p.823-44.
102. Fang ZY, Yuda S, Anderson V, Short L, Case C, Marwick TH. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Feb 19;41(4):611-7.
103. Ruddy TD, Shumak SL, Liu PP, Barnie A, Seawright SJ, McLaughlin PR, Zinman B. The relationship of cardiac diastolic dysfunction to concurrent hormonal and metabolic status in type I diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Jan;66(1):113-8.
104. Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. *Diabetes Care.* 1994 Jul;17(7):633-9.

105. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care*. 1995 May;18(5):708-14.
106. Fraser GE, Luke R, Thompson S, Smith H, Carter S, Sharpe N. Comparison of echocardiographic variables between type I diabetics and normal controls. *Am J Cardiol*. 1995 Jan 15;75(2):141-5.
107. Uusitupa M, Mustonen J, Laakso M, Vainio P, Länsimies E, Talwar S, Pyörälä K. Impairment of diastolic function in middle-aged type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients free of cardiovascular disease. *Diabetologia*. 1988 Nov;31(11):783-91.
108. Berková M, Opavský J, Berka Z, Skranka V, Salinger J. Left ventricular diastolic filling in young persons with type 1 diabetes mellitus. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2003 Nov;147(1):57-61.
109. Romanens M, Fankhauser S, Saner B, Michaud L, Saner H. No evidence for systolic or diastolic left ventricular dysfunction at rest in selected patients with long-term type I diabetes mellitus. *Eur J Heart Fail*. 1999 Jun;1(2):169-75.
110. Peverill RE, Gelman JS, Mottram PM, et al. Factors associated with mitral annular systolic and diastolic velocities in healthy adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1146-54.
111. Park HS, Naik SD, Aronow WS, Visintainer PF, Das M, McClung JA, Belkin RN. Differences of lateral and septal mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol*. 2006 Oct 1;98(7):970-2.
112. Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, Greenberg NL, Cardon L, Morehead AJ, Zuckerman J, Thomas JD. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Nov 1;36(5):1664-9.

113. Bajraktari G, Qirko S, Rexhepaj N, Bakalli A, Beqiri A, Elezi S, Ndrepepa G. Non-insulin dependent diabetes as an independent predictor of asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction. *Croat Med J.* 2005 Apr;46(2):225-31.
114. Hansen A, Johansson BL, Wahren J, von Bibra H. C-peptide exerts beneficial effects on myocardial blood flow and function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2002 Oct;51(10):3077-82.
115. Gunczler P, Lanes R, Lopez E, Esaa S, Villarroel O, Revel-Chion R. Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness and lipoprotein (a) levels in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus of short duration. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 Feb;15(2):181-6.
116. Cosson S, Kevorkian JP. Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy? *Diabetes Metab.* 2003 Nov;29(5):455-66.
117. Airaksinen J, Ikäheimo M, Kaila J, Linnaluoto M, Takkunen J. Impaired left ventricular filling in young female diabetics. An echocardiographic study. *Acta Med Scand.* 1984;216(5):509-16.
118. Sanderson JE, Brown DJ, Rivellese A, Kohner E. Diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young diabetics. *Br Med J.* 1978 Feb 18;1(6110):404-7.
119. Lo SS, Leslie RD, Sutton MS. Effects of type 1 diabetes mellitus on cardiac function: a study of monozygotic twins. *Br Heart J.* 1995 May;73(5):450-5.
120. Sampson MJ, Chambers JB, Sprigings DC, Drury PL. Abnormal diastolic function in patients with type 1 diabetes and early nephropathy. *Br Heart J.* 1990 Oct;64(4):266-71.

- 121.** Hiramatsu K, Ohara N, Shigematsu S, Aizawa T, Ishihara F, Niwa A, Yamada T, Naka M, Momose A, Yoshizawa K. Left ventricular filling abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus and improvement by a short-term glycemic control. *Am J Cardiol.* 1992 Nov 1;70(13):1185-9.
- 122.** Markham LW, Michelfelder EC, Border WL, Khoury PR, Spicer RL, Wong BL, Benson DW, Cripe LH. Abnormalities of diastolic function precede dilated cardiomyopathy associated with Duchenne muscular dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006 Jul;19(7):865-71.
- 123.** Fang ZY, Schull-Meade R, Downey M, Prins J, Marwick TH. Determinants of subclinical diabetic heart disease. *Diabetologia.* 2005 Feb;48(2):394-402.
- 124.** Marwick TH. Tissue Doppler imaging for evaluation of myocardial function in patients with diabetes mellitus. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:442-446.